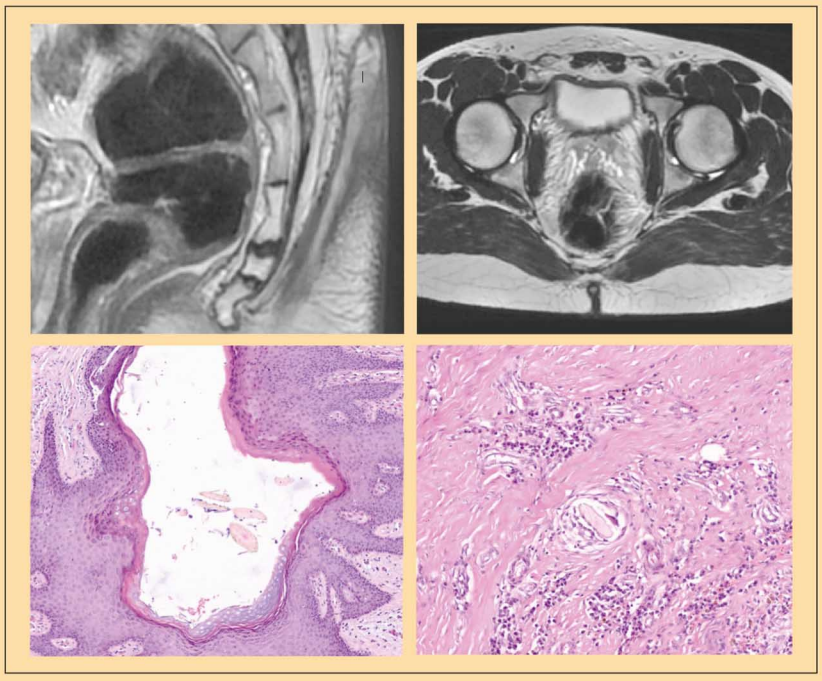
December 2023 Volume 33 Issue 6
ISSN: 1382-4376 (print) ISSN: 2658-6673 (Online)

Российская гастроэнтерологическая ассоциация

Российское общество по изучению печени
Научное сообщество по изучению микробиома человека

Российский журнал Гастроэнтерологии, Гепатологии, Колопроктологии

Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology



Эпителиальный копчиковый ход как одно из проявлений синдрома фолликулярной окклюзии. Пояснения см. на С. 53–64
Pilonidal sinus disease as a part of follicular occlusion syndrome. See pp. 53–64

№ 6 33 Том 2023

Российский журнал Гастроэнтерологии, Гепатологии, Колопроктологии
(Rossiiskii zhurnal gastroenterologii, gepatologii, koloproktologii)

№ 6 • 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: 29.12.2023

«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 последипломного 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 Нураттинович — 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

Полуэктова 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

Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology

No 6 • Volume 33 • 2023

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,
Studeny 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: «Pechatny'j Dom» LLC, 127550, Moscow, Pryanishnikova ul., 19A-4
Circulation: 2000 copies
© Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology, 2023
Signed to print: 29.12.2023

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 Propaedeutics, 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 Propaedeutics, 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

Хавкин А.И., Налетов А.В., Марченко Н.А.
Воспалительные заболевания кишечника у детей: современные достижения в диагностике и терапии 7

Оригинальные исследования

Ковширина А.Е., Федорова О.С., Ковширина Ю.В., Петров В.А.
Роль сывороточных и ультрасонометрических маркеров в ранней диагностике злокачественной трансформации перидуктального фиброза печени на фоне инвазии *Opisthorchis felineus* 16

Цуканов В.В., Веселова Н.Е., Савченко А.А., Коленчукова О.А., Гвоздев И.И., Васютин А.В., Каспаров Э.В., Тонких Ю.Л., Борисов А.Г., Горчилова Е.Г., Ольховская М.Ю., Прокопьева Н.О.
Функциональная активность эозинофилов крови у больных с инвазией *Opisthorchis felineus* 26

Барановский А.Ю., Решетова Т.В., Сакеян И.С.
Синдром раздраженной кишки: в чем причины неудовлетворенности лечения больных и врачей? (По опыту лечебных учреждений Северо-Западного федерального округа России) 36

Фролов С.А., Кузьминов А.М., Вышегородцев Д.В., Королик В.Ю., Богормистров И.С., Рындин А.Н.
Опыт двухэтапного лечения свищей прямой кишки с применением низкотромбинового фибринового клея «Криофит» 44

Шлык Д.Д., Пикуза М.Н., Кищенко Ю.Е., Пирогова А.С., Парамонова Н.Б., Рзаев Р.Т., Теплюк Н.П., Царьков П.В.
Синдром фолликулярной окклюзии — возможный вариант фолликулярно-ретенционного происхождения ЭКХ 53

Исмаилова А.Г., Масленников Р.В., Жаркова М.С., Ивашкин В.Т.
Влияние новой коронавирусной инфекции на течение и прогноз цирроза печени 65

Национальная школа гастроэнтерологии, гепатологии

Лапина Т.Л., Ивашкин В.Т.
Ребамипид при хроническом гастрите: эрадикационная терапия *H. pylori* и восстановление барьерной функции слизистой оболочки желудка 81

Клинические наблюдения

Мехтиев С.Н., Мехтиева О.А., Калинина Е.Ю., Карев В.Е., Ванян А.В., Берко О.М.
Болезнь Уиппла: клинический случай и обзор литературы 88

Котов И.И., Калинина И.Ю., Пропп А.Р., Сулим Д.А.
Обострение хронического панкреатита на фоне COVID-19, осложнившееся панкреатоплевральной фистулой с ферментативным плевритом 101

Гончаров А.Б., Степанова Ю.А., Широков В.С., Турченко И.А., Коваленко Ю.А., Калинин Д.В., Гурмиков Б.Н., Чжао А.В.
Успешное хирургическое лечение «сложного» эхинококкоза брюшной полости 109

Информация

Зольникова О.Ю., Кардашева С.С., Шульпекова Ю.О., Джахая Н.Л., Седова А.В.
Вторая Российская олимпиада по гастроэнтерологии 121

Contents

Reviews

Khavkin A.I., Nalyotov A.V., Marchenko N.A.
Inflammatory Bowel Diseases in Children:
Modern Achievements in Diagnostics and Therapy 7

Original articles

Kovshirina A.E., Fedorova O.S., Kovshirina Yu.V., Petrov V.A.
Role of Serum and Ultrasonometric Markers in the Early Diagnosis
of Malignant Transformation of Periductal Liver Fibrosis in Patients
with *Opisthorchis Felineus* Infection 16

Tsukanov V.V., Veselova N.E., Savchenko A.A., Kolenchukova O.A., Gvozdev I.I., Vasyutin A.V., Tonkikh Yu.L., Kasparov E.V., Borisov A.G., Gorchilova E.G., Olkhovskaia M.Yu., Prokopieva N.O.
Functional Activity of Blood Eosinophils in Patients with *Opisthorchis Felineus* Invasion 26

Baranovsky A.Yu., Reshetova T.V., Sakeian I.S.
Irritable Bowel Syndrome: What Are the Reasons for Dissatisfaction with the Treatment
of Patients and Doctors? (Based on the Experience of Medical Institutions
of the Northwestern Federal District of Russia) 36

Frolov S.A., Kuzminov A.M., Vyshegorodtsev D.V., Korolik V.Yu., Bogormistrov I.S., Ryndin A.N.
Experience of Two-Stage Treatment of Rectal Fistulas Using Low-Thrombin
Fibrin Glue “Kriofit” 44

Shlyk D.D., Pikuza M.N., Kitsenko Yu.E., Pirogova A.S., Paramonova N.B., Rzaev R.T., Teplyuk N.P., Tsar’kov P.V.
Follicular Occlusion Syndrome — A Possible Option
of Follicular-Retension Origin of Pilonidal Sinus 53

Ismailova A.G., Maslennikov R.V., Zharkova M.S., Ivashkin V.T.
Impact of Novel Coronavirus Infection on the Course and Prognosis of Cirrhosis 65

National college of gastroenterology, hepatology

Lapina T.L., Ivashkin V.T.
Rebamipide During Chronic Gastritis: *H. pylori* Eradication Therapy and Restoration
of Gastric Mucosa Barrier Function 81

Clinical cases

Mekhtiev S.N., Mekhtieva O.A., Kalinina E.Yu., Karev V.E., Vanyan A.V., Berko O.M.
The Result of Timely Therapy for Whipple’s Disease: a Clinical Case 88

Kotov I.I., Kalinina I.Yu., Propp A.R., Sulim D.A.
A Case of Exacerbation of Chronic Pancreatitis Against the Background
of COVID-19 Complicated by Pancreaticopleural Fistula with Enzymatic Pleurisy 101

Goncharov A.B., Stepanova Yu.A., Shirokov V.S., Turchenko I.A., Kovalenko Yu.A., Kalinin D.V., Gurmikov B.N., Chzhao A.V.
Successful Surgical Treatment of “Complex” Abdominal Echinococcosis 109

Information

Zolnikova O.Yu., Kardasheva S.S., Shulpekova Yu.O., Dzhakhaya N.L., Sedova A.V.
Second Russian Gastroenterology Olympiad 121

https://doi.org/10.22416/1382-4376-2023-33-6-7-15
УДК 616.34/.38-002-07-085-053.2

CC BY NC ND

Воспалительные заболевания кишечника у детей: современные достижения в диагностике и терапии

А.И. Хавкин[1,2,*], А.В. Налетов[3], Н.А. Марченко[3]

[1] *ГБУЗ МО «Научно-исследовательский клинический институт детства» Министерства здравоохранения Московской области, Москва, Российская Федерация*
[2] *ФГАОУ ВО «Белгородский государственный национальный исследовательский университет», Белгород, Российская Федерация*
[3] *ФГБОУ ВО «Донецкий государственный медицинский университет им. М. Горького» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Донецк, Российская Федерация*

Цель обзора литературы: осветить современные тенденции в диагностике и лечении воспалительных заболеваний кишечника у детей.
Основные положения. Заболеваемость воспалительными заболеваниями кишечника среди детей значительно выросла за последние три десятилетия, причем эти болезни часто характеризуются тяжелым течением. В то же время совершенствуются стратегии диагностики и лечения пациентов с этими заболеваниями желудочно-кишечного тракта: в качестве методов диагностики применяют эндоскопию высокого разрешения и видеокапсульную эндоскопию, определение фекального кальпротектина, внедряется биологическая терапия (инфликсимаб, адалимумаб, ведолизумаб и устекинумаб) и лекарственный мониторинг. Особое внимание уделяется роли диетических рекомендаций.
Заключение. В настоящее время наблюдается значительный прогресс в диагностике и лечение воспалительных заболеваний кишечника у детей.
Ключевые слова: воспалительные заболевания кишечника, язвенный колит, болезнь Крона, фекальный кальпротектин, инфликсимаб, адалимумаб, ведолизумаб, устекинумаб.
Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования: Хавкин А.И., Налетов А.В., Марченко Н.А. Воспалительные заболевания кишечника у детей: современные достижения в диагностике и терапии. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2023;33(6):7–15. https://doi.org/10.22416/1382-4376-2023-33-6-7-15

Inflammatory Bowel Diseases in Children: Modern Achievements in Diagnostics and Therapy

Anatoly I. Khavkin[1,2,*], Andrew V. Nalyotov[3], Nataliya A. Marchenko[3]

[1] *Research Clinical Institute of Childhood of the Moscow Region, Moscow, Russian Federation*
[2] *Belgorod National Research University, Belgorod, Russian Federation*
[3] *Donetsk State Medical University name after M. Gorky, Donetsk, Russian Federation*

Aim: to highlight current trends in the diagnosis and treatment of inflammatory bowel diseases in children.
Key points. The incidence of inflammatory bowel disease among children has increased significantly over the past three decades. Moreover, these diseases are often characterized by a severe course. At the same time, strategies for diagnosing and treating these patients are being improved: doctors began using high-definition endoscopy and video capsule endoscopy, the determination of fecal calprotectin, biological therapy (infliximab, adalimumab, vedolizumab, and ustekinumab) and drug monitoring. Particular attention is paid to the role of dietary recommendations.
Conclusion. Currently, there has been significant progress in the diagnosis and treatment of inflammatory bowel diseases in children.
Keywords: inflammatory bowel diseases, ulcerative colitis, Crohn's disease, fecal calprotectin, infliximab, adalimumab, vedolizumab, ustekinumab.
Conflict of interest: the authors declare that there is no conflict of interest.

For citation: Khavkin A.I., Nalyotov A.V., Marchenko N.A. Inflammatory Bowel Diseases in Children: Modern Achievements in Diagnostics and Therapy. Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology. 2023;33(6):7–15. https://doi. org/10.22416/1382-4376-2023-33-6-7-15

Введение

За последние 25 лет отмечается значительный рост заболеваемости и распространенности воспалительных заболеваний кишечника (ВЗК) у детей. Эта группа заболеваний является тяжелой патологией со сложным взаимодействием этиологических патогенетических механизмов, включающих генетические и эпигенетические, экологические и микробные факторы. Наряду со значительным прогрессом, достигнутым в инструментальной диагностике ВЗК за последние десятилетия, их лечение в большинстве случаев остается в значительной степени эмпирическим [1].

Тем не менее постоянно растущий спектр диагностических лабораторных и инструментальных исследований, расширение терапевтических возможностей позволяют улучшить долгосрочные результаты лечения.

В данном обзоре мы постарались сфокусировать внимание специалистов на недавних клинических разработках при ВЗК у детей и текущих исследованиях, результаты которых будут использованы в практической медицине в ближайшем будущем.

Эпидемиология ВЗК у детей

Важно отметить, что за последние 25 лет показатели заболеваемости и распространенности ВЗК у детей в Европе и Северной Америке резко выросли. Кроме того, результаты исследований, проведенных в странах Азии и Южной Америки, указывают на аналогичные тенденции и в данных регионах [2].

Самые высокие показатели заболеваемости ВЗК в мире отмечены в Северной Европе (Скандинавия — до 23,1 случая на 100 тыс. населения в год), Западной Европе (Шотландия — до 17,4 случая на 100 тыс. населения в год) и Канаде (до 15,4 случая на 100 тыс. населения в год) [2–5]. Как правило, болезнь Крона (БК) продолжает преобладать в данных популяциях с частотой примерно вдвое большей относительно язвенного колита (ЯК). ВЗК чаще встречаются среди мальчиков, а основная масса заболевших приходится на пациентов с БК в возрасте 11–17 лет [3]. Существуют противоречивые данные о тенденциях заболеваемости ВЗК с очень ранним и ранним началом (< 6 лет на момент постановки диагноза). Так, исследования, проведенные в Канаде, указывают на рост числа этих пациентов. Однако большинство исследований, проведенных в Европе, сообщают о заболеваемости ВЗК с очень ранним началом за последние 15 лет — 1–2 случая на 100 тыс. населения в год. Причина этого явления остается до конца не ясной, а среди теорий, объясняющих это явление, рассматриваются: уменьшение и/или нарушение воздействия микробиоты в рамках диады «микроорганизм/макроорганизм» в раннем детстве; изменение характера питания («западная диета»); гигиеническая гипотеза. Влияние исключительно генетических факторов не объясняет в полной мере снижение возрастного порога дебюта заболевания, поскольку увеличение числа пациентов происходит слишком быстро, чтобы его можно было связать с какими-либо глубинными геномными изменениями. Также следует признать, что повышенная осведомленность о болезни и улучшение диагностических методов играют важную роль в повышении качества и своевременности диагностики ВЗК.

Фенотипические варианты ВЗК

Воспалительные заболевания кишечника традиционно разделяются на болезнь Крона и язвенный колит. Так же несомненно существование неклассифицируемых ВЗК. Для этой группы заболеваний больше характерны отличия в локализации патологического процесса, в меньшей степени — гистологические изменения. Достаточно часто в детском возрасте дифференциальная диагностика ВЗК остается довольно условной. В связи с этим использование термина «воспалительные заболевания кишечника» является более целесообразным, а персонализированная молекулярная диагностика в будущем поможет установить более точный диагноз для отдельных лиц с возможностью получения индивидуального прогноза и лечения [6, 7].

Стратегии диагностики и лечения

Установление диагноза в короткие сроки является залогом более качественного лечения ВЗК и обеспечения раннего терапевтического эффекта. К сожалению, зачастую большинство пациентов месяцами или даже годами не обращаются за специализированной помощью, тем самым усложняя и удлиняя диагностический процесс с проведением эндоскопического и гистологического исследований [7, 8]. Причины этого разнообразны, включая отсутствие выраженной или специфической клинической картины, превалирования стертой симптоматики наряду с не всегда повышенными маркерами воспаления [9].

Одним из самых важных достижений в скрининге пациентов на потенциальное наличие ВЗК является быстрое тестирование с определением уровня фекального кальпротектина (ФК). Данный димер, образованный двумя белковыми субъединицами (S100A8 и S100A9), высвобождается в просвет кишечника преимущественно нейтрофилами и может быть определен в кале. ФК — относительно стабильный биомаркер, однако если биоматериал не хранится при низких температурах, это может привести к распаду ФК, что является причиной получения ложно заниженных значений. Нормативные значения ФК описаны на уровне < 50 мкг/г, хотя нормальные значения зависят от возраста пациента, соблюдаемых им диет и времени сбора биологического материала. Особое внимание следует уделить интерпретации

результатов у детей младшего возраста (< 6 лет), у которых значения ФК изначально более высокие (до 500 мкг/г в некоторых случаях) из-за активных процессов созревания иммунной системы кишечника [9, 10].

Как правило, дети с ВЗК имеют значения ФК в пределах 100–1000 мкг/г. В редких случаях пациенты могут иметь нормальные или незначительно повышенные показатели ФК, что, вероятно, может происходить при изолированном воспалении верхних отделов желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), ограниченном поражении тонкой кишки или при неправильном сборе и хранении биоматериала [10]. Многие болезни (например, кишечные инфекции) или прием лекарственных средств могут также вызывать повышение уровня ФК. Определение ФК не должно проводиться при острой диарее. Данный анализ всегда должен сопровождаться проведением анализов кала на бактериальный и вирусный скрининг. Прием лекарственных препаратов (таких, как нестероидные противовоспалительные препараты), другая воспалительная патология ЖКТ, включая целиакию, доброкачественные полипы также могут привести к повышению уровня ФК [9–11].

Повторное определение ФК при незначительном повышении первичных значений поможет заподозрить ВЗК у пациента и направить его к специалисту для дальнейшего обследования. Однако при наличии симптомов тревоги у пациента обращение к специалисту не должно откладываться. ФК также обычно используется в качестве скрининга ответа на терапию и для мониторинга обострений у пациентов с установленным ВЗК [11–13].

Всем пациентам с ВЗК требуется последовательная гистологическая диагностика с применением модифицированных критериев Porto [14]. Стандартная практика включает эндоскопию верхних и нижних отделов ЖКТ с множественными биопсиями. Эндоскопия также используется для наблюдения за течением заболевания, ответом на проводимую терапию (в частности, биологическую), скрининг на колоректальный рак перед переходом из-под наблюдения педиатра к терапевту. Визуализация тонкой кишки является обязательной частью исследования для диагностики ВЗК и во время наблюдения за эффективностью проводимой терапии [15–17]. Как правило, магнитно-резонансная энтерография используется для оценки состояния тонкой кишки. Новым методом является УЗИ тонкой кишки, во время которого проводится измерение толщины стенки кишечника, что может помочь как в диагностике, так и в наблюдении за пациентами [15].

Стремление к лучшей визуализации и оценке распространенности патологического процесса у пациентов с ВЗК увеличило частоту использования видеокапсульной эндоскопии, применение которой возможно у детей старше 2 лет. Практика показывает, что предварительно перед введением видеокапсулы возможно введение пустышки, чтобы убедиться, что ее прохождение не будет задержано в стриктурах. Важными аспектами в повышении диагностической значимости метода являются правильная интерпретация полученных изображений, качественная подготовка кишечника или тщательное соблюдение специальной диеты перед введением капсулы путем проглатывания или эндоскопического введения. Со временем при расширении использования данного метода он станет частью стартовой диагностической программы, особенно у пациентов с поражением тонкой кишки [16].

Генетическое тестирование

Новой областью исследований у детей с ВЗК является генетическое тестирование [17]. Как правило, в развитии ВЗК играет роль совокупность таких факторов, как первичные иммунодефициты, аутовоспалительные процессы, дисфункция эпителиального барьера кишечника, микробиотический кишечный дисбаланс на фоне генетических нарушений. В очень редких случаях (< 0,5 %) при дебюте ВЗК в детском возрасте заболевание обусловлено только генными нарушениями [17]. На сегодня установлено более 100 генов, ответственных за развитие ВЗК [18]. Генетическое тестирование целесообразно проводить всем пациентам с ВЗК младше 2 лет и некоторым другим лицам старше данного возраста (табл.) [19].

Генетическое консультирование по вопросам будущей беременности и генетический скрининг сопутствующих рисков (в том числе лимфопролиферативных заболеваний) являются важными аспектами в профилактике развития ВЗК. В зависимости от выявления конкретного генетического дефекта могут появляться дополнительные варианты лечения — например, трансплантация гемопоэтических стволовых клеток.

Стратегии мониторинга и курации детей с ВЗК

Оптимизация результатов лечения требует оптимальных стратегий управления. Это лучше всего осуществляется через сети клинической помощи пациентам с тщательным мониторингом результатов для того, чтобы процессы и методы лечения могли быть пересмотрены, обновлены и улучшены для оптимизации клинической помощи. На рисунке 1 обобщены современные аспекты лечения ВЗК у детей, наряду с недавними и будущими разработками.

ECCO-ESPGHAN (European Crohn's and Colitis Organisation — European Society of Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition) представили Рекомендации по лечению БК и ЯК с акцентом на быстрый перевод пациента с резистентностью к проводимому лечению на биопрепараты с иммуномодуляторов или «top-down» терапию у пациентов с заболеванием с высоким риском развития осложнений [20]. Необходимой является разработка инструментов прогнозирования течения заболевания и ответа на проводимую терапию.

Таблица. Критерии целесообразности геномного тестирования для пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника

Table. Criteria for the appropriateness of genomic testing for patients with inflammatory bowel diseases

Когда следует проводить ***When to test***	**Дополнительные критерии** ***Additional criteria***
A. Дебют ВЗК в возрасте до 2 лет. B. Дебют ВЗК до 6 лет и наличие одного и более дополнительных критериев (1–6). C. Дети старше 6 лет только при подозрении на моногенный вариант ВЗК при наличии дополнительных критериев 1–6 *A. Onset of IBD before the age of 2 years.* *B. Onset of IBD before 6 years of age and the presence of one or more additional criteria (1–6).* *C. Children over 6 years of age only if a monogenic variant of IBD is suspected and additional criteria 1–6 are present*	1. Восприимчивость к инфекциям при отклонении лабораторных показателей от нормы — иммунодефицит. 2. Врожденные нарушения иммунитета (IPEX-синдром или гемофагоцитарный лимфогистиоцитоз). 3. Врожденные множественные атрезии кишечника или врожденная диарея. 4. Злокачественное новообразование с ранним началом (до 25 лет). 5. Семейный анамнез с подозрением на моногенное ВЗК. 6. Перед проведением оперативного вмешательствами и/или началом проведения терапии *1. Susceptibility to infections when laboratory parameters deviate from the norm — immunodeficiency.* *2. Congenital immune disorders (IPEX syndrome or hemophagocytic lymphohistiocytosis).* *3. Congenital multiple intestinal atresia or congenital diarrhea.* *4. Malignant neoplasm with early onset (before 25 years).* *5. Family history of suspected monogenic IBD.* *6. Before performing surgical interventions and/or starting therapy*

Примечание: ВЗК — воспалительные заболевания кишечника.
Note: IBD — inflammatory bowel diseases.

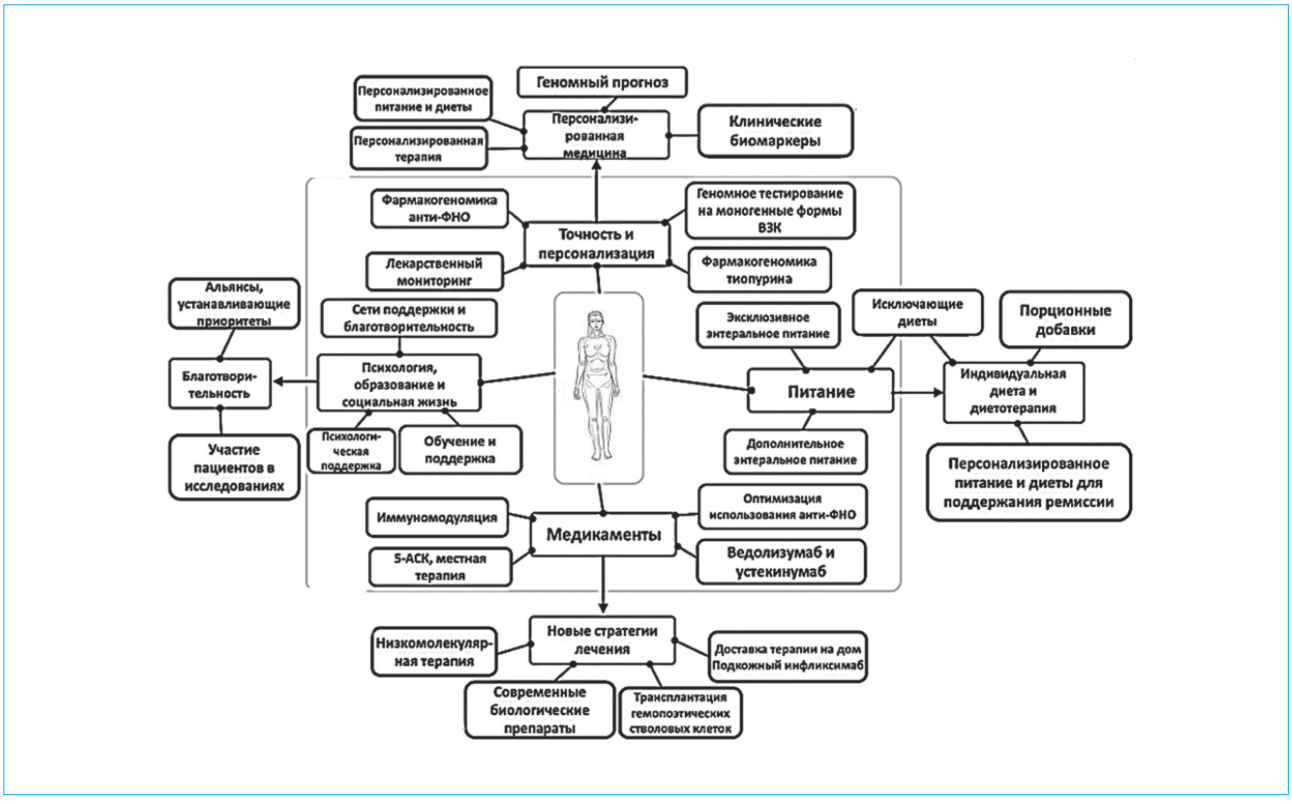


Рисунок 1. Текущие и будущие аспекты лечения воспалительных заболеваний кишечника у детей

Figure 1. Current and future aspects of the treatment of inflammatory bowel diseases in children

За последние 20 лет произошла централизация медицинской помощи для пациентов с ВЗК. Аналогичная тенденция наблюдается со многими острыми и хроническими заболеваниями у детей, когда специализированные центры по лечению определенной патологии обеспечивают ведущую роль в их ведении [21]. Помощь предоставляется ближе к дому — после первичного обращения к педиатру общего профиля или гастроэнтерологу в амбулаторном звене здравоохранения пациент направляется в специализированный центр по лечению ВЗК или в местные больницы, где работают врачи с необходимыми компетенциями.

Необходимо подчеркнуть, что быстрый рост заболеваемости ВЗК у детей оказывает большое влияние на систему здравоохранения. Удвоение числа пациентов за короткое время обусловливает большую нагрузку на диагностические службы (включая врачей-эндоскопистов), требует быстрой подготовки соответствующих специалистов, смежных медицинских работников и расширения штата больниц. Немаловажным аспектом является и психологическая помощь ребенку. В будущем возможность доставки моноклональной терапии на дом (подкожный инфликсимаб) также должна быть учтена при лечении пациентов с ВЗК [22].

Стратификация пациентов с ВЗК

Концепция раннего использования биологической терапии БК, что приводит к более длительной ремиссии заболевания, остается на сегодняшний день в основном теоретической и редко применяется в практической медицине. Оптимизация терапии и предотвращение развития осложнений по-прежнему требуют быстрой диагностики заболевания и раннего обращения пациента за медицинской помощью. Не всем пациентам потребуется биологическая, иммуномодулирующая или терапия с использованием «малых молекул» для достижения долгосрочного эффекта, другим будет нужна индивидуальная терапия из-за лежащей в основе геномной изменчивости. Достижение индивидуального подхода окажет огромное влияние на результаты качества жизни пациентов.

Новые разработки в диетотерапии

Эксклюзивное энтеральное питание имеет значительную доказательную базу эффективности в индукции и поддержании ремиссии при БК. В работах установлено достижение индукции ремиссии более чем у 80 % детей с БК при использовании эксклюзивного энтерального питания. На сегодня все больше внимания уделяется изучению эффективности использования эксклюзивного энтерального питания у пациентов с ЯК.

Несмотря на интерес к применению различных диет и диетической коррекции при ВЗК, ни одна из них не имеет существенных доказательств эффективности в поддержании ремиссии, включая low-FODMAP (диета с низким содержанием ферментируемых олиго-, ди-, моносахаридов и полиолов), средиземноморскую, вегетарианскую и другие ограничительные диеты (безглютеновая или безмолочная) [23, 24]. Роль и эффективность частичного энтерального питания остаются на сегодня не полностью установленными [25]. На данный момент доказательства, позволяющие рекомендовать определенную диету, объем или процентное содержание калорий в качестве частичного энтерального питания или придерживаться исключений из рациона питания определенных групп продуктов в качестве направления лечения для индукции или поддержания ремиссии, являются противоречивыми или вообще отсутствуют. Однако это не означает, что диетотерапия является нежизнеспособным вариантом лечения в будущем. На сегодня накапливаются данные об эффективности новых диет с исключением определенных групп продуктов при БК. Кроме того, профилактика ожирения у детей с ВЗК в настоящее время так же важна, как профилактика длительного недоедания [26, 27].

Фармакотерапия

Фармакологические аспекты терапии ВЗК являются быстро развивающимся направлением. При этом новые препараты, применяемые у взрослых пациентов, постепенно начинают использоваться и в педиатрической практике. Несмотря на существенный сдвиг, появление в 2000-х годах препаратов на основе антител против фактора некроза опухоли альфа (ФНО-α) способствовало появлению дополнительных терапевтических возможностей. При этом разработка более эффективных способов использования современных лекарственных средств, включая лекарственный мониторинг (ЛМ), также оказывает положительное влияние на динамику ВЗК у пациентов. Выбор наилучшего препарата для каждого пациента на основании клинических и анамнестических данных будет способствовать дальнейшему повышению эффективности и улучшению результатов лечения. Краткое изложение различных современных методов лечения, нацеленных на патогенез основного заболевания, представлено на рисунке 2.

Информация об образовании антител против инфликсимаба накапливалась в течение десятилетий. Способность использовать данные знания и адаптировать терапию к пациенту через ЛМ увеличивается, что повышает эффективность терапии [28].

«Top-down»-терапия, особенно у пациентов с БК, достаточно широко распространена. При этом данные, полученные у детей с ВЗК, свидетельствуют о сопоставимых результатах через 1 год и потенциально меньшем количестве неудач лечения по сравнению с «step-up»-терапией [29]. Доказательств долгосрочного воздействия данной стратегии при БК все еще недостаточно, в том числе в педиатрической популяции; хотя показатели ранней ремиссии часто выше при биологической терапии

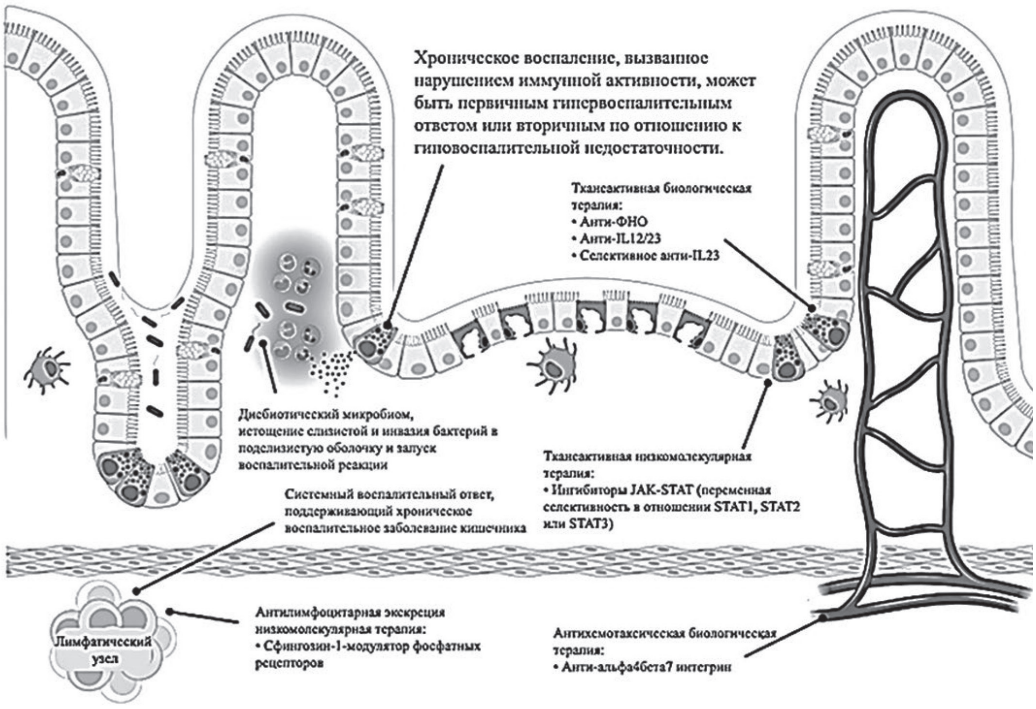


Рисунок 2. Механизм действия биологических препаратов и низкомолекулярных препаратов (этиопатогенез воспалительных заболеваний кишечника характеризуется гетерогенностью, обусловленной генетическими и эпигенетическими факторами, эпителиальной дисфункцией, кишечным дисбиозом и иммунологическими нарушениями; у каждого индивидуума действуют многочисленные механизмы, часто приводящие к сходным патогенным фенотипам)

Figure 2. Mechanism of action of biologics and small molecule drugs (the etiopathogenesis of inflammatory bowel diseases is characterized by heterogeneity due to genetic and epigenetic factors, epithelial dysfunction, intestinal dysbiosis, and immunological disorders; multiple mechanisms operate within each individual, often leading to similar pathogenic phenotypes)

первой линии, эффект со временем, по-видимому, ослабевает [30]. Несмотря на это очень важно дифференцировать «top-down»-терапию от агрессивной терапии при умеренном и тяжелом течении ВЗК. При этом «top-down»-терапия фокусируется на лечении всех пациентов биологическими препаратами в начале заболевания для предотвращения осложнений и направлена на «выключение» воспалительного процесса [31]. Агрессивная терапия при рефрактерном или тяжелом заболевании также может потребовать введения биологической терапии при постановке диагноза.

Пути более эффективного использования моноклональных антител

Инфликсимаб и адалимумаб уже много лет разрешены к использованию в педиатрической практике. Однако мы только сейчас начинаем оптимизировать их использование, составлять персонализированные схемы лечения и понимать фармакодинамику у детей младшего возраста. Возможно, лучшим примером этого является дозирование инфликсимаба, поскольку моноклональные антитела против ФНО-α были основой лечения ВЗК сначала при БК, а затем при ЯК.

Традиционная схема терапии инфликсимабом заключалась во введении препарата в дозировке 5 мг/кг однократно внутривенно на 0, 2 и 6-й неделях, а для поддержания ремиссии инфузии повторяли каждые 8 недель. Сегодня данная схема устарела. Часто сроки индукции ремиссии укорачиваются за счет сокращения интервала между введениями, а начальная доза может составлять 10 мг/кг [32]. В соответствии с ЛМ поддерживающая доза подбирается для пациентов индивидуально, чтобы обеспечить адекватный уровень препарата, снижения маркеров воспаления (С-реактивный белок, скорость оседания эритроцитов) и свести к минимуму риск образования антилекарственных антител [33]. Одновременная иммуномодуляция тиопуринами или метотрексатом была основой терапии, направленной на снижение иммуногенности моноклональной терапии [20]. Однако рутинное использование данных препаратов широко обсуждается из-за потенциальной токсичности и риска возникновения лимфомы.

Адалимумаб является, по-видимому, менее иммуногенным, чем инфликсимаб. Однако неясно, влияет ли на это подкожный путь его введения. Современные генетические данные идентифицировали человеческий лейкоцитарный антиген (HLA) генотипа HLA DQA1*05 как основной фактор риска развития антилекарственных антител [23]. Поскольку введение препарата подкожным путем представляется менее иммуногенным, в педиатрической практике в дополнение к адалимумабу планируется использовать и подкожный инфликсимаб [22, 34].

Все чаще изучаются возможности более эффективного использования имеющихся препаратов и, таким образом, лучшей стратификации пациентов по риску потери ответа на лечение. При этом также появляются доказательства возможности отмены одновременной иммуномодуляции после 12 месяцев двойной анти-ФНО-терапии [35].

Новые моноклональные препараты и малые молекулы

В педиатрической практике начинают использоваться и доказывают свою эффективность и безопасность устекинумаб (анти-ИЛ-12/23) и ведолизумаб (анти-α4β7). Препараты представляют собой альтернативу анти-ФНО-терапии с особыми преимуществами для лечения сопутствующих патологий, включая псориаз (устекинумаб) [36, 37]. Появляются новые препараты, включая рисанкизумаб (селективный анти-ИЛ-23), который, вероятно, будет доступен в течение ближайшего года для пациентов в возрасте 16 лет и старше. Дополнительные ингибиторы p19 (такие как мирикизумаб) также, возможно, перейдут в педиатрическую практику из взрослой медицины. Точно так же в педиатрический терапевтический арсенал проникает класс низкомолекулярных препаратов, при этом в определенных случаях, таких как острый тяжелый колит, в качестве сильнодействующих пероральных вариантов появляются ингибиторы JAK-STAT (филготиниб, тофацитиниб, упадацитиниб) и ингибиторы сфингозин-1-фосфата (озанимод) [38]. Внедрение данных препаратов в повседневную клиническую практику, вероятно, займет некоторое время. Результаты оценки эффективности препаратов варьируют в зависимости от показаний [39].

Связь с опытом терапии взрослых

Изучение опыта лечения взрослых пациентов имеет большое положительное значение. В педиатрической практике имеется значительный опыт в области генетики и уделяется больше внимания вопросам питания пациентов с ВЗК. Расширение терапевтических возможностей, проведение сложных хирургических вмешательств, проблемы переходного возраста (первый сексуальный опыт, курение, употребление алкоголя) и генетическая диагностика требуют совместной работы врачей педиатрического и терапевтического профилей, которая выходит за рамки традиционной модели переходного периода. Хотя этот период остается очень важным этапом, имеющиеся данные свидетельствуют о том, что недостаток знаний и вовлеченности пациентов и клиницистов оказывают определяющее воздействие на долгосрочные результаты лечения [39, 40].

Выводы

Диагностика и лечение ВЗК у детей — развивающаяся область педиатрии, на которую большое влияние оказывают достижения фундаментальной и трансляционной науки. В данном обзоре рассмотрены некоторые значительные практические достижения последних лет, а также представлены перспективные будущие векторы в диагностике и лечении ВЗК у детей.

Литература / References

1. *Graham D.B., Xavier R.J.* Pathway paradigms revealed from the genetics of inflammatory bowel disease. *Nature*. 2020;578(7796):527–39. DOI: 10.1038/s41586-020-2025-2
2. *Kuenzig M.E., Fung S.G., Marderfeld L., Mak J.W.Y., Kaplan G.G., Ng S.C., et al.* Twenty-first century trends in the global epidemiology of pediatric-onset inflammatory bowel disease: Systematic review. *Gastroenterology*. 2022;162(4):1147–59. DOI: 10.1053/j.gastro.2021.12.282
3. *Ashton J.J., Barakat F.M., Barnes C., Coelho T.A.F., Batra A., Afzal N.A., et al.* Incidence and prevalence of paediatric inflammatory bowel disease continues to increase in the south of England. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2022;75(2):e20–4. DOI: 10.1097/MPG.0000000000003511
4. *Henderson P., Hansen R., Cameron F.L., Gerasimidis K., Rogers P., Bisset W.M., et al.* Rising incidence of pediatric inflammatory bowel disease in Scotland. *Inflamm Bowel Dis*. 2012;18(6):999–1005. DOI: 10.1002/ibd.21797
5. *Jones G-R., Lyons M., Plevris N., Jenkinson P.W., Bisset C., Burgess C., et al.* IBD prevalence in Lothian, Scotland, derived by capture-recapture methodology. *Gut*. 2019;68(11):1953–60. DOI: 10.1136/gutjnl-2019-318936
6. *Ashton J.J., Mossotto E., Ennis S., Beattie R.M.* Personalising medicine in inflammatory bowel disease-current and future perspectives. *Transl Pediatr*. 2019;8(1):56–69. DOI: 10.21037/tp.2018.12.03
7. *Яблокова Е.А., Джабарова А.К., Лохматов М.М., Горелов А.В., Крутихина С.Б., Ерохина М.И. и др.* Внекишечные проявления воспалительных заболеваний кишечника у детей. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2023;209(1):165–77. [*Yablokova E.A., Dzhabarova A.K., Lokhmatov M.M., Gorelov A.V., Krutikhina S.B., Erokhina M.I., et al.* Extraintestinal manifestations in inflammatory bowel diseases in children, a modern view of the problem. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2023;209(1):165–77. (In Russ.)]. DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-209-1-165-177
8. *Ricciuto A., Fish J.R., Tomalty D.E., Carman N., Crowley E., Popalis C., et al.* Diagnostic delay in Canadian children with inflammatory bowel disease is more common in Crohn's disease and associated with decreased height. *Arch Dis Child*. 2018;103(4):319–26. DOI: 10.1136/archdischild-2017-313060

9. *Будкина Т.Н., Лохматов М.М., Тупыленко А.В., Олдаковский В.И., Королёв Г.А., Яблокова Е.А. и др.* Клинические рекомендации по эндоскопической диагностике и мониторингу болезни Крона у детей (проект). *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2023;1(1):87–97. [*Budkina T.N., Lokhmatov M.M., Tupylenko A.V., Oldakovsky V.I., Korolev G.A., Yablokova E.A., et al.* Clinical guidelines for endoscopic diagnosis and monitoring of Crohn's disease in children (Draft). *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2023;1(1):87–97. (In Russ.)]. DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-209-1-87-97
10. *Ashton J.J., Borca F., Mossotto E., Phan H.T.T., Ennis S., Beattie R.M.* Analysis and hierarchical clustering of blood results before diagnosis in pediatric inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2020;26(3):469–75. DOI: 10.1093/ibd/izy369
11. *Saha A., Tighe M.P., Batra A.* How to use faecal calprotectin in management of paediatric inflammatory bowel disease. *Arch Dis Child Educ Pract Ed*. 2016;101(3):124–8. DOI: 10.1136/archdischild-2014-307941
12. *Ситкин С.И., Авалуева Е.Б., Бакулин И.Г., Скалинская М.И., Воробьёв С.Л., Павлова Е.Ю. и др.* Роль бактериальных, грибковых и вирусных инфекций в патогенезе воспалительных заболеваний кишечника. *Инфекционные болезни*. 2023;21(2):64–81. [*Sitkin S.I., Avalueva E.B., Bakulin I.G., Skalinskaya M.I., Vorobyev S.L., Pavlova E.Yu., et al.* The role of bacterial, fungal, and viral infections in the pathogenesis of inflammatory bowel disease. *Infektsionnye bolezni*. 2023;21(2):64–81. (In Russ.)]. DOI: 10.20953/1729-9225-2023-2-64-81
13. *Stawczyk-Eder K., Eder P., Lykowska-Szuber L., Krela-Kazmierczak I., Klimczak K., Szymczak A., et al.* Is faecal calprotectin equally useful in all Crohn's disease locations? A prospective, comparative study. *Arch Med Sci*. 2015;11(2):353–61. DOI: 10.5114/aoms.2014.43672
14. *Levine A., Koletzko S., Turner D., Escher J.C., Cucchiara S., de Ridder L., et al.* ESPGHAN revised Porto criteria for the diagnosis of inflammatory bowel disease in children and adolescents. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2014;58(6):795–806. DOI: 10.1097/MPG.0000000000000239
15. *Radford S.J., Clarke C., Shinkins B., Leighton P., Taylor S., Moran G.* Clinical utility of small bowel ultrasound assessment of Crohn's disease in adults: A systematic scoping review. *Frontline Gastroenterol*. 2022;13(4):280–6. DOI: 10.1136/flgastro-2021-101897
16. *Cohen S.A., Oliva S.* Capsule endoscopy in children. *Front Pediatr*. 2021;9:664722. DOI: 10.3389/fped.2021.664722
17. *Uhlig H.H., Schwerd T., Koletzko S., Shah N., Kammermeier J., Elkadri A., et al.; COLORS in IBD Study Group and NEOPICS.* The diagnostic approach to monogenic very early onset inflammatory bowel disease. *Gastroenterology*. 2014;147(5):990–1007. DOI: 10.1053/j.gastro.2014.07.023
18. *Bolton C., Smillie C.S., Pandey S., Elmentaite R., Wei G., Argmann C., et al.* An integrated taxonomy for monogenic inflammatory bowel disease. *Gastroenterology*. 2022;162(3):859–76. DOI: 10.1053/j.gastro.2021.11.014
19. *Kammermeier J., Lamb C.A., Jones K.D.J., Anderson C.A., Baple E.L., Bolton C., et al.* Genomic diagnosis and care co-ordination for monogenic inflammatory bowel disease in children and adults: Consensus guideline on behalf of the British Society of Gastroenterology and British Society of Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2023;8(3):271–86. DOI: 10.1016/S2468-1253(22)00337-5
20. *van Rheenen P.F., Aloi M., Assa A., Bronsky J., Escher J.C., Fagerberg U.L., et al.* The medical management of paediatric Crohn's disease: An ECCO-ESPGHAN guideline update. *J Crohns Colitis*. 2020:jjaa161. Online ahead of print. DOI: 10.1093/ecco-jcc/jjaa161
21. *Royal College of Paediatrics and Child Health (RCPCH), British Society of Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition (BSPGHAN).* Quality standards for specialist paediatric gastroenterology, hepatology and nutrition. URL: https://www.rcpch.ac.uk/resources/quality-standards-specialist-paediatric-gastroenterology-hepatology-nutrition
22. *Smith P.J., Critchley L., Storey D., Gregg B., Stenson J., Kneebone A., et al.* Efficacy and safety of elective switching from intravenous to subcutaneous Infliximab [CT-P13]: A multicentre cohort study. *J Crohns Colitis*. 2022;16(9):1436–46. DOI: 10.1093/ecco-jcc/jjac053
23. *Ashton J.J., Gavin J., Beattie R.M.* Exclusive enteral nutrition in Crohn's disease: Evidence and practicalities. *Clin Nutr*. 2019;38(1):80–9. DOI: 10.1016/j.clnu.2018.01.020
24. *Gkikas K., Gerasimidis K., Milling S., Ijaz U.Z., Hansen R., Russell R.K.* Dietary strategies for maintenance of clinical remission in inflammatory bowel diseases: Are we there yet. *Nutrients*. 2020;12(7):2018. DOI: 10.3390/nu12072018
25. *Sigall-Boneh R., Levine A., Lomer M., Wierdsma N., Allan P., Fiorino G., et al.* Research gaps in diet and nutrition in inflammatory bowel disease. A topical review by D-ECCO working group [Dietitians of ECCO]. *J Crohns Colitis*. 2017;11(12):1407–19. DOI: 10.1093/ecco-jcc/jjx109
26. *Marino L.V., Ashton J.J., Beattie R.M.* The impact of national lockdown on nutritional status of children with inflammatory bowel disease. *J Hum Nutr Diet*. 2021;34(4):656–9. DOI: 10.1111/jhn.12862
27. *Хавкин А.И., Завьялова А.Н., Новикова В.П., Яблокова Е.А., Чуракова И.Ю., Яковлева М.Н.* и др. Особенности физического развития и нутритивного статуса детей с болезнью Крона. *Вопросы практической педиатрии*. 2023;18(1):72–9. [*Khavkin A.I., Zavyalova A.N., Novikova V.P., Yablokova E.A., Churakova I.Yu., Yakovleva M.N., et al.* Features of physical development and nutritional status of children with Crohn disease. *Clinical Practice in Pediatrics*. 2023;18(1):72–9. (In Russ.)]. DOI: 10.20953/1817-7646-2023-1-72-79
28. *Nguyen N.H., Solitano V., Vuyyuru S.K., MacDonald J.K., Syversen S.W., Jørgensen K.K., et al.* Proactive therapeutic drug monitoring versus conventional management for inflammatory bowel diseases: A systematic review and meta-analysis. *Gastroenterology*. 2022;163(4):937–49. DOI: 10.1053/j.gastro.2022.06.052
29. *Jongsma M.M.E., Aardoom M.A., Cozijnsen M.A., van Pieterson M., de Meij T., Groeneweg M., et al.* First-line treatment with Infliximab versus conventional treatment in children with newly diagnosed moderate-to-severe Crohn's disease: An open-label multicentre randomised controlled trial. *Gut*. 2022;71(1):34–42. DOI: 10.1136/gutjnl-2020-322339
30. *Tsui J.J., Huynh H.Q.* Is top-down therapy a more effective alternative to conventional step-up therapy for Crohn's disease. *Ann Gastroenterol*. 2018;31(4):413–24. DOI: 10.20524/aog.2018.0253
31. *Boyapati R.K., Ho G.T., Satsangi J.* Top-down in the long term in Crohn's disease. *J Crohns Colitis*. 2018;12(5):513–4. DOI: 10.1093/ecco-jcc/jjy027
32. *Papamichael K., Afif W., Drobne D., Dubinsky M.C., Ferrante M., Irving P.M., et al.; International Consortium for Therapeutic Drug Monitoring.* Therapeutic drug monitoring of biologics in inflammatory bowel disease: Unmet needs and future perspectives. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2022;7(2):171–85. DOI: 10.1016/S2468-1253(21)00223-5
33. *Hendy P., Hart A., Irving P.* Anti-TNF drug and anti-drug antibody level monitoring in IBD: A practical guide. *Frontline Gastroenterol*. 2016;7(2):122–8. DOI: 10.1136/flgastro-2014-100527
34. *Sazonovs A., Kennedy N.A., Moutsianas L., Heap G.A., Rice D.L., Reppell M., et al.; PANTS Consortium.* HLA-Dqa1*05 carriage associated with development of anti-drug antibodies to infliximab and adalimumab in patients with Crohn's disease. *Gastroenterology*. 2020;158(1):189–99. DOI: 10.1053/j.gastro.2019.09.041

35. *Mahmoud R., Schultheiss H-P., Louwers J., van der Kaaij M., van Hellemondt B., Mahmmod N., et al.* Immunomodulator withdrawal from anti-TNF therapy is not associated with loss of response in inflammatory bowel disease. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2022;20(11):2577–87. DOI: 10.1016/j.cgh.2022.01.019
36. *Chavannes M., Martinez-Vinson C., Hart L., Kaniki N., Chao C.Y., Lawrence S., et al.* Management of paediatric patients with medically refractory Crohn's disease using ustekinumab: A multi-centred cohort study. *J Crohns Colitis*. 2019;13(5):578–84. DOI: 10.1093/ecco-jcc/jjy206
37. *Ledder O., Assa A., Levine A., Escher J.C., de Ridder L., Ruemmele F., et al.* Vedolizumab in paediatric inflammatory bowel disease: A retrospective multi-centre experience from the paediatric IBD Porto group of ESPGHAN. *J Crohns Colitis*. 2017;11(10):1230–7. DOI: 10.1093/ecco-jcc/jjx082
38. *Olivera P., Danese S., Peyrin-Biroulet L.* Next generation of small molecules in inflammatory bowel disease. *Gut*. 2017;66(2):199–209. DOI: 10.1136/gutjnl-2016-312912
39. *Toskas A., Akbar A.* IBD therapeutics: What is in the pipeline. *Frontline Gastroenterol*. 2022;13(e1):e35–43. DOI: 10.1136/flgastro-2022-102130
40. *Шрайнер Е.В., Хавкин А.И., Новикова М.С., Тикунов А.Ю., Чечушков А.В., Харахорин Р.А. и др.* Современные стратегии и перспективы лечения язвенного колита. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2023;209(1):149–57. [*Shrayner E.V., Khav-kin A.I., Novikova M.S., Tikunov A.Yu., Chechushkov A.V., Kharakhorin R.A., et al.* Modern strategies and prospects for the treatment of ulcerative colitis. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2023;209(1):149–57. (In Russ.)]. DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-209-1-149-157

Сведения об авторах

Хавкин Анатолий Ильич* — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой гастроэнтерологии и диетологии им. А.В. Мазурина, руководитель Московского областного центра детской гастроэнтерологии и гепатологии ГБУЗ МО «Научно-исследовательский клинический институт детства» Министерства здравоохранения Московской области; профессор кафедры педиатрии с курсом детских хирургических болезней Медицинского института ФГАОУ ВО «Белгородский государственный национальный исследовательский университет».
Контактная информация: khavkin@nikid.ru;
115093, г. Москва, ул. Большая Серпуховская, 62.
ORCID: https://orcid.org/0000-0001-7308-7280

Налетов Андрей Васильевич — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой педиатрии № 2 ФГБОУ ВО «Донецкий государственный медицинский университет им. М. Горького» Министерства здравоохранения Российской Федерации.
Контактная информация: nalyotov-a@mail.ru;
283003, г. Донецк, просп. Ильича, 16.
ORCID: https://orcid.org/0000-0002-4733-3262

Марченко Наталия Александровна — ассистент кафедры педиатрии № 2 ФГБОУ ВО «Донецкий государственный медицинский университет им. М. Горького» Министерства здравоохранения Российской Федерации.
Контактная информация: natasha.svist168@gmail.com;
283003, г. Донецк, просп. Ильича, 16.
ORCID: https://orcid.org/0009-0007-7203-3775

Information about the authors

Anatoly I. Khavkin* — Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Gastroenterology and Dietetics named after A.V. Mazurin, Head of the Moscow Regional Center of Pediatric Gastroenterology and Hepatology, Research Clinical Institute of Childhood of the Moscow Region; Professor of the Department of Pediatrics with a Course in Pediatric Surgical Diseases, Medical Institute, Belgorod National Research University.
Contact information: khavkin@nikid.ru;
115093, Moscow, Bolshaya Serpukhovskaya str., 62.
ORCID: https://orcid.org/0000-0001-7308-7280

Andrew V. Nalyotov — Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Pediatrics No. 2, Donetsk State Medical University name after M. Gorky.
Contact information: nalyotov-a@mail.ru;
283003, Donetsk, Illicha ave., 16.
ORCID: https://orcid.org/0000-0002-4733-3262

Nataliya A. Marchenko — Teaching Assistant of the Department of Pediatrics No. 2, Donetsk State Medical University name after M. Gorky.
Contact information: natasha.svist168@gmail.com;
283003, Donetsk, Illicha ave., 16.
ORCID: https://orcid.org/0009-0007-7203-3775

Поступила: 01.09.2023 Принята: 30.10.2023 Опубликована: 29.12.2023
Submitted: 01.09.2023 Accepted: 30.10.2023 Published: 29.12.2023

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

https://doi.org/10.22416/1382-4376-2023-33-6-7-15
UDC 616.34/.38-002-07-085-053.2

CC BY NC ND

Inflammatory Bowel Diseases in Children: Modern Achievements in Diagnostics and Therapy

Anatoly I. Khavkin[1,2,*], Andrew V. Nalyotov[3], Nataliya A. Marchenko[3]

[1] *Research Clinical Institute of Childhood of the Moscow Region, Moscow, Russian Federation*
[2] *Belgorod National Research University, Belgorod, Russian Federation*
[3] *Donetsk State Medical University name after M. Gorky, Donetsk, Russian Federation*

Aim: to highlight current trends in the diagnosis and treatment of inflammatory bowel diseases in children.
Key points. The incidence of inflammatory bowel disease among children has increased significantly over the past three decades. Moreover, these diseases are often characterized by a severe course. At the same time, strategies for diagnosing and treating these patients are being improved: doctors began using high-definition endoscopy and video capsule endoscopy, the determination of fecal calprotectin, biological therapy (infliximab, adalimumab, vedolizumab, and ustekinumab) and drug monitoring. Particular attention is paid to the role of dietary recommendations.
Conclusion. Currently, there has been significant progress in the diagnosis and treatment of inflammatory bowel diseases in children.
Keywords: inflammatory bowel diseases, ulcerative colitis, Crohn's disease, fecal calprotectin, infliximab, adalimumab, vedolizumab, ustekinumab.
Conflict of interest: the authors declare that there is no conflict of interest.

For citation: Khavkin A.I., Nalyotov A.V., Marchenko N.A. Inflammatory Bowel Diseases in Children: Modern Achievements in Diagnostics and Therapy. Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology. 2023;33(6):7–15. https://doi. org/10.22416/1382-4376-2023-33-6-7-15

Воспалительные заболевания кишечника у детей: современные достижения в диагностике и терапии

А.И. Хавкин[1,2,*], А.В. Налетов[3], Н.А. Марченко[3]

[1] *ГБУЗ МО «Научно-исследовательский клинический институт детства» Министерства здравоохранения Московской области, Москва, Российская Федерация*

[2] *ФГАОУ ВО «Белгородский государственный национальный исследовательский университет», Белгород, Российская Федерация*

[3] *ФГБОУ ВО «Донецкий государственный медицинский университет им. М. Горького» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Донецк, Российская Федерация*

Цель обзора литературы: осветить современные тенденции в диагностике и лечении воспалительных заболеваний кишечника у детей.
Основные положения. Заболеваемость воспалительными заболеваниями кишечника среди детей значительно выросла за последние три десятилетия, причем эти болезни часто характеризуются тяжелым течением. В то же время совершенствуются стратегии диагностики и лечения пациентов с этими заболеваниями желудочно-кишечного тракта: в качестве методов диагностики применяют эндоскопию высокого разрешения и видеокапсульную эндоскопию, определение фекального кальпротектина, внедряется биологическая терапия (инфликсимаб, адалимумаб, ведолизумаб и устекинумаб) и лекарственный мониторинг. Особое внимание уделяется роли диетических рекомендаций.
Заключение. В настоящее время наблюдается значительный прогресс в диагностике и лечение воспалительных заболеваний кишечника у детей.
Ключевые слова: воспалительные заболевания кишечника, язвенный колит, болезнь Крона, фекальный кальпротектин, инфликсимаб, адалимумаб, ведолизумаб, устекинумаб.
Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования: Хавкин А.И., Налетов А.В., Марченко Н.А. Воспалительные заболевания кишечника у детей: современные достижения в диагностике и терапии. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2023;33(6):7–15. https://doi.org/10.22416/1382-4376-2023-33-6-7-15

Introduction

There has been a significant increase in the incidence and prevalence of Inflammatory Bowel Diseases (IBD) in children over the past 25 years. This group of diseases is a severe pathology with a complex interaction of etiological pathogenetic mechanisms, including genetic and epigenetic, environmental, and microbial factors. Their treatment in most cases remains largely empirical though there is a significant progress made in the instrumental diagnosis of IBD over the past decades [1].

Nevertheless, the ever-growing range of diagnostic laboratory and instrumental studies, the expansion of therapeutic possibilities allow to improve long-term treatment results.

In this review paper, we have tried to focus the attention of specialists on recent clinical developments in IBD in children and current studies, the results of which will be used in practical medicine in the nearest future.

Epidemiology of IBD in children

It is important to note that over the past 25 years, the incidence and prevalence of IBD in children in Europe and North America have increased dramatically. In addition, the results of studies conducted in Asia and South America indicate similar trends in these regions [2].

The highest incidence rates of IBD in the world were observed in Northern Europe (Scandinavia — up to 23.1 cases per 100,000 population per year), Western Europe (Scotland — up to 17.4 cases per 100,000 population per year) and Canada (up to 15.4 cases per 100,000 population per year) [2–5]. As a rule, Crohn's disease (CD) continues to prevail in these populations with a frequency approximately twice as high relative to ulcerative colitis (UC). IBD is more common among boys, and the majority of cases occur in patients with CD aged 11–17 years [3]. There are conflicting data on trends in the incidence of IBD with very early and early onset (< 6 years at the time of diagnosis). For example, studies conducted in Canada indicate an increase in the number of these patients. However, most studies conducted in Europe report the incidence of IBD with a very early onset over the past 15 years, about 1–2 cases of 100,000 people per year. The reason for this phenomenon remains unclear to the end, and among the theories explaining this phenomenon the following are considered: a decrease and/or violation of the effects of microbiota within the framework of the dyad "microorganism/macroorganism" in early childhood; a change in nutrition ("Western diet"); the hygiene hypothesis. The influence of exclusively genetic factors does not fully explain the decrease in the age threshold for the onset of the disease, since the increase in the number of patients occurs too quickly to be associated with any deep genomic changes. It should also be recognized that increased awareness of the disease and improved diagnostic methods play an important role in improving the quality and timeliness of diagnosis of IBD.

Phenotypic variants of IBD

IBD are traditionally divided into Crohn's disease and ulcerative colitis. The existence of unclassifiable IBD is also certain. This group of diseases is more characterized by differences in the localization of the pathological process, to a lesser extent — by histological changes. Quite often in childhood, the differential diagnosis of IBD remains rather conditional. In this regard, the use of the term "inflammatory bowel diseases" is more appropriate, and personalized molecular diagnostics in the future will help to establish a more accurate diagnosis for individuals with the possibility of obtaining an individual prognosis and treatment [6, 7].

Diagnostic and treatment strategies

Establishing a diagnosis in a short time is the key to better treatment of IBD and ensuring an early therapeutic effect. Unfortunately, most patients often do not seek specialized help for months or even years, thereby complicating and lengthening the diagnostic process with endoscopic and histological examinations [7, 8]. The reasons for this are diverse, including the absence of a pronounced or specific clinical picture, the prevalence of erased symptoms, along with not always elevated markers of inflammation [9].

One of the most important achievements in screening patients for the potential presence of IBD is rapid testing to determine the level of fecal calprotectin (FC). This dimer, formed by two protein subunits (S100A8 and S100A9), is released into the intestinal lumen mainly by neutrophils and can be detected in feces. FC is a relatively stable biomarker, however, if the biomaterial is not stored at low temperatures, this can lead to the decay of FC, which is the reason for obtaining falsely underestimated values. The standard values of FC are described at the level of < 50 μg/g, although the normal values depend on the age of the patient, the diets they follow and the time of the collection of biological material. The particular attention should be paid to the interpretation of the results in young children (< 6 years), whose FC values are initially higher (up to 500 μg/g in some cases) due to active

maturation processes of the intestinal immune system [9, 10].

As a rule, children with IBD have FC values in the range of 100–1000 μg/g. In rare cases, patients may have normal or slightly elevated FC values, which may probably occur with isolated inflammation of the upper gastrointestinal tract, limited damage to the small intestine, or with improper collection and storage of biomaterial [10]. Many diseases (for example, intestinal infections) or taking medications can also cause an increase of FC levels. FC determination should not be carried out in acute diarrhea. This analysis should always be accompanied by stool tests for bacterial and viral screening. Taking medications (such as nonsteroidal anti-inflammatory drugs), other inflammatory pathology of the gastrointestinal tract, including celiac disease, benign polyps can also lead to an increase in the level of FC [9–11].

Repeated determination of FC with a slight increase in primary values will help to suspect IBD in the patient and refer them to a specialist for further examination. However, if the patient has symptoms of anxiety, the referral to a specialist should not be postponed. FC is also commonly used as a screening response to therapy and for monitoring exacerbations in patients with established IBD [11–13].

All patients with IBD require consistent histological diagnosis using modified Porto criteria [14]. Standard practice includes endoscopy of the upper and lower gastrointestinal tract with multiple biopsies. Endoscopy is also used to monitor the course of the disease, the response to ongoing therapy (in particular, biological), screening for colorectal cancer before moving from the supervision of a pediatrician to a therapist. Visualization of the small intestine is a mandatory part of the study for the diagnosis of IBD and during monitoring of the effectiveness of therapy [15–17]. As a rule, magnetic resonance enterography is used to assess the condition of the small intestine. A new method is ultrasound of the small intestine, during which the thickness of the intestinal wall is measured, which can help both in diagnosis and in monitoring patients [15].

The desire for better visualization and assessment of the prevalence of the pathological process in patients with IBD has increased the frequency of using videocapsular endoscopy, the use of which is possible in children older than 2 years. Practice shows that before the introduction of a video capsule, it is possible to introduce a “blank” one to make sure that its passage will not be delayed in strictures. Important aspects in increasing the diagnostic significance of the method are the correct interpretation of the images obtained, high-quality preparation of the intestine or careful adherence to a special diet before the introduction of the capsule by ingestion or endoscopic administration. Over time, with the expansion of the use of this method, it will become a part of the initial diagnostic program, especially in patients with small intestine lesions [16].

Genetic testing

A new area of research in children with IBD is genetic testing [17]. As a rule, a combination of factors such as primary immunodeficiency, autoinflammatory processes, dysfunction of the intestinal epithelial barrier, microbiotic intestinal imbalance against the background of genetic disorders play a role in the development of IBD. In very rare cases (< 0.5 %) at the onset of IBD in childhood, the disease is caused only by gene disorders [17]. To date, more than 100 genes have been identified to be responsible for the development of IBD [18]. Genetic testing is advisable for all patients with IBD who are younger than 2 years and for some other patients who are older than this age (Table) [19].

Genetic counseling on future pregnancy and genetic screening of concomitant risks (including lymphoproliferative diseases) are important aspects in the prevention of IBD. Depending on the detection of a specific genetic defect, additional treatment options may appear — for example, hematopoietic stem cell transplantation.

Strategies for monitoring and curation of children with IBD

Optimizing treatment outcomes requires optimal management strategies. This can be done through patient clinical care networks with careful monitoring of outcomes so that treatment processes and methods can be reviewed, updated and improved to optimize clinical care. Figure 1 summarizes current aspects of the treatment of IBD in children, along with recent and future developments.

ECCO-ESPGHAN (European Crohn’s and Colitis Organization — European Society of Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition) presented Recommendations for the treatment of CD and UC with an emphasis on the rapid transfer of a patient with resistance to treatment to biologics with immunomodulators or “top-down” therapy in patients with a disease with a high risk of complications [20]. It is necessary to develop the tools for predicting the course of the disease and the response to the therapy.

Over the past 20 years, there has been a centralization of medical care for patients with IBD. A similar trend is observed with many acute and

Table. Criteria for the appropriateness of genomic testing for patients with inflammatory bowel diseases

Таблица. Критерии целесообразности геномного тестирования для пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника

When to test ***Когда следует проводить***	**Additional criteria** ***Дополнительные критерии***
A. Onset of IBD before the age of 2 years. B. Onset of IBD before 6 years of age and the presence of one or more additional criteria (1–6). C. Children over 6 years of age only if a monogenic variant of IBD is suspected and additional criteria 1–6 are present *A. Дебют ВЗК в возрасте до 2 лет.* *B. Дебют ВЗК до 6 лет и наличие одного и более дополнительных критериев (1–6).* *C. Дети старше 6 лет только при подозрении на моногенный вариант ВЗК при наличии дополнительных критериев 1–6*	1. Susceptibility to infections when laboratory parameters deviate from the norm — immunodeficiency. 2. Congenital immune disorders (IPEX syndrome or hemophagocytic lymphohistiocytosis). 3. Congenital multiple intestinal atresia or congenital diarrhea. 4. Malignant neoplasm with early onset (before 25 years). 5. Family history of suspected monogenic IBD. 6. Before performing surgical interventions and/or starting therapy *1. Восприимчивость к инфекциям при отклонении лабораторных показателей от нормы — иммунодефицит.* *2. Врожденные нарушения иммунитета (IPEX-синдром или гемофагоцитарный лимфогистиоцитоз).* *3. Врожденные множественные атрезии кишечника или врожденная диарея.* *4. Злокачественное новообразование с ранним началом (до 25 лет).* *5. Семейный анамнез с подозрением на моногенное ВЗК.* *6. Перед проведением оперативного вмешательствами и/или началом проведения терапии*

Note: IBD — inflammatory bowel diseases.

Примечание: ВЗК — воспалительные заболевания кишечника.

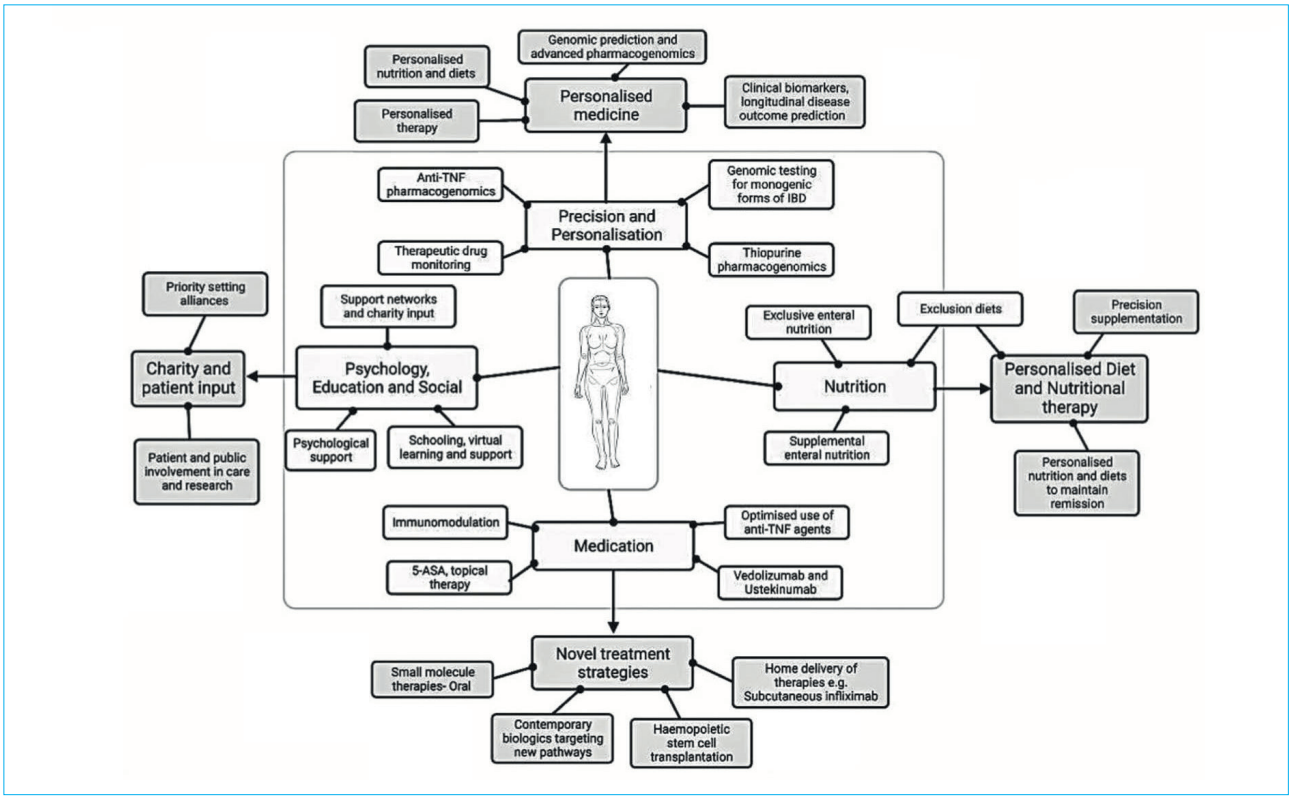


Figure 1. Current and future aspects of the treatment of inflammatory bowel diseases in children

Рисунок 1. Текущие и будущие аспекты лечения воспалительных заболеваний кишечника у детей

chronic diseases in children when specialized centers for the treatment of a certain pathology provide a leading role in their management [21]. Help is provided closer to home — after an initial visit to a general pediatrician or gastroenterologist in an outpatient healthcare unit, the patient is sent to a specialized center for the treatment of IBD or to local hospitals where doctors with the necessary competencies work.

It should be emphasized that the rapid increase in the incidence of IBD in children has a great impact on the healthcare system. Doubling the number of patients in a short time causes a heavy burden on diagnostic services (including endoscopists), requires rapid training of relevant specialists, related medical professionals and the expansion of hospital staff. Psychological assistance to the child is also an important aspect. In the future, the possibility of delivering monoclonal therapy at home (subcutaneous infliximab) should also be considered in the treatment of patients with IBD [22].

Stratification of patients with IBD

The concept of the early use of biological therapy of CD, which leads to a longer remission of the disease, remains today mainly theoretical and is rarely used in practical medicine. Optimization of the therapy and prevention of complications still require rapid diagnosis of the disease and early treatment of the patients for medical help. Not all patients will require biological, immunomodulator or small molecule therapy to achieve long-term remission. Other individuals will require tailored therapy due to underlying genetic variation. Achieving a personalized approach will have a profound impact on patient quality of life outcomes.

New developments in diet therapy

Exclusive enteral nutrition has a long-standing and significant evidence base of efficacy at inducing and maintaining remission in CD. The works established the achievement of induction of remission in more than 80 % of children with CD using exclusive enteral nutrition. To date, more and more attention is being paid to the study of the effectiveness of the use of exclusive enteral nutrition in patients with UC.

Despite the interest in the use of various diets and dietary correction in IBD, none of them has significant evidence of effectiveness in maintaining remission, including low-FODMAP (fermentable oligo-, di-, monosaccharides and polyols), Mediterranean, vegetarian, and other restrictive diets (gluten-free or dairy-free) [23, 24]. The role and effectiveness of partial enteral nutrition remain not fully established today [25]. At the moment, the evidence to recommend a certain diet, volume or percentage of calories as a partial enteral nutrition or to adhere to exceptions from the diet of certain food groups as a treatment direction for induction or maintenance of remission is contradictory or absent altogether. However, this does not mean that diet therapy is not a viable treatment option in the future. Today, data are accumulating on the effectiveness of new diets with the exclusion of certain food groups in CD. In addition, the prevention of obesity in children with IBD is currently as important as the prevention of prolonged malnutrition [26, 27].

Pharmacotherapy

The pharmacological landscape of IBD is a rapidly developing area. At the same time, new drugs used in adult patients are gradually beginning to be used in pediatric practice. Despite a significant shift that was seen with anti-tumour necrosis factor (TNF) agents in the 2000s, additional therapeutic options have been slow to emerge but are now much more available. Understanding of the best ways to use current drugs, including therapeutic drug monitoring (TDM), is also having patient impact. Selecting the best drug for a patient, based on clinical and anamnestic data, will further improve efficacy and outcome. A summary of the various current treatments targeting the pathogenesis of the underlying disease is presented in Figure 2.

Information about the formation of antibodies against infliximab has been accumulating for decades. The ability to use this knowledge and adapt therapy to the patient through TDM increases, which increases the effectiveness of therapy [28].

"Top-down" therapy, especially in patients with CD, is quite widespread. At the same time, the data obtained in children with IBD indicate comparable results after one year and potentially fewer treatment failures compared to "step-up" therapy [29]. There is still insufficient evidence of the long-term effect of this strategy in CD, including in the pediatric population; although early remission rates are often higher with first-line biological therapy, the effect seems to weaken over time [30]. Despite this, differentiating "top-down" from aggressive therapy in moderate to severe disease is very important. "Top-down" therapy has its focus on treating all patients with biologics at disease onset to prevent complications and aims at "turning off" the inflammatory process [31]. Aggressive therapy for refractory disease or severe disease may also require the introduction of biological therapy at diagnosis.

Ways to use monoclonal antibodies more effectively

Infliximab and adalimumab have been approved for use in pediatric practice for many years.

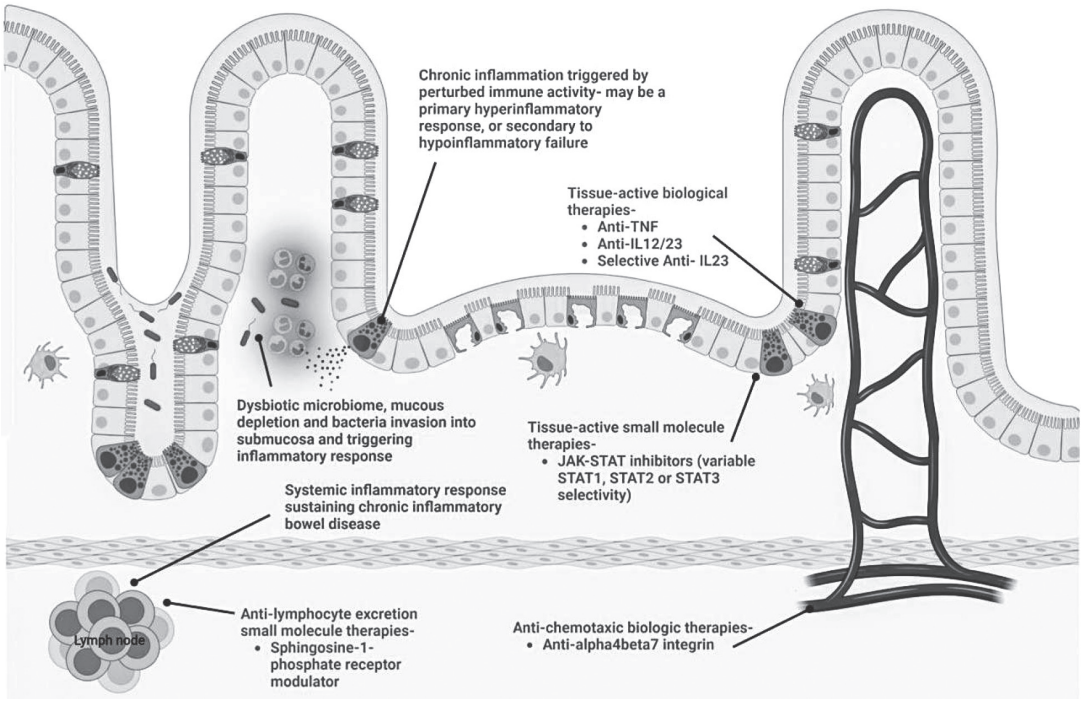


Figure 2. Mechanism of action of biologics and small molecule drugs (the etiopathogenesis of inflammatory bowel diseases is characterized by heterogeneity due to genetic and epigenetic factors, epithelial dysfunction, intestinal dysbiosis, and immunological disorders; multiple mechanisms operate within each individual, often leading to similar pathogenic phenotypes)

Рисунок 2. Механизм действия биологических препаратов и низкомолекулярных препаратов (этиопатогенез воспалительных заболеваний кишечника характеризуется гетерогенностью, обусловленной генетическими и эпигенетическими факторами, эпителиальной дисфункцией, кишечным дисбиозом и иммунологическими нарушениями; у каждого индивидуума действуют многочисленные механизмы, часто приводящие к сходным патогенным фенотипам)

However, we are only now beginning to optimize their use, to make personalized treatment regimens and to understand the pharmacodynamics in young children. Perhaps the best example of this is the dosing of infliximab, since anti-TNF therapy were the basis for the treatment of IBD first in CD, and then in UC.

The traditional infliximab therapy regimen consisted of administering the drug at a dosage of 5 mg/kg once intravenously at weeks 0, 2 and 6, and to maintain remission, infusions were repeated every 8 weeks. Today, this scheme is outdated. Often, the terms of induction of remission are shortened by shortening the interval between injections, and the initial dose may be 10 mg/kg [32]. In accordance with the TDM, the maintenance dose is selected individually for patients to ensure an adequate level of the drug, reduce inflammation markers (C-reactive protein, erythrocyte sedimentation rate) and minimize the risk of anti-drug antibodies [33]. Simultaneous immunomodulation with thiopurines or methotrexate was the basis of therapy aimed at reducing the immunogenicity of monoclonal therapy [20]. Although the routine use of these drugs is widely discussed due to the potential toxicity and risk of lymphoma.

Adalimumab is apparently less immunogenic than infliximab. However, it is unclear whether the subcutaneous route of its administration affects this. Modern genetic data have identified human leukocyte antigen (HLA) of the HLA DQA1*05 genotype as the main risk factor for the development of anti-drug antibodies [23]. Since subcutaneous administration of the drug appears to be less immunogenic, subcutaneous infliximab is also planned to be used in pediatric practice in addition to adalimumab [22, 34].

Increasingly, the possibilities of the more effective usage of available drugs and, thus, better stratification of patients by the risk of loss of response to treatment are being studied. At the same time, there is also evidence of the possibility of

canceling simultaneous immunomodulation after 12 months of dual anti-TNF therapy [35].

New monoclonal drugs and small molecules

In pediatric practice, ustekinumab (anti-IL-12/23) and vedolizumab (anti-α4β7) are beginning to be used and are proving their effectiveness and safety. The drugs are an alternative to anti-TNF therapy with special advantages for the treatment of concomitant pathologies, including psoriasis (ustekinumab) [36, 37]. New drugs are emerging, including the biological risankizumab (selective anti-IL-23), which is likely to be available within the next year for patients aged 16 and older. Additional p19 inhibitors (such as mirikizumab) may also be transferred to pediatric practice from adult medicine. Similarly, the small molecule class joins the pediatric therapeutic arsenal, while in certain cases, such as acute severe colitis, JAK-STAT inhibitors (filgotinib, tofacitinib, upadacitinib) and sphingosine-1-phosphate inhibitors (ozanimod) appear as potent oral variants [38]. Widespread use of these drugs in everyday clinical practice is likely to take some time. The results of evaluating of the effectiveness of drugs vary depending on the indications [39].

Linking with adult therapy

Studying the experience of treating adult patients has a great positive value. In pediatric practice, there is considerable experience in the field of genetics, and more attention is paid to the nutrition of patients with IBD. The expansion of therapeutic opportunities, complex surgical interventions, problems of transitional age (first sexual experience, smoking, alcohol consumption) and genetic diagnosis require joint work of pediatric and therapeutic doctors, which goes beyond the traditional model of the transition period. Although this period remains a very important stage, the available data suggest that the lack of knowledge and involvement of patients and clinicians have a decisive impact on long-term treatment outcomes [39, 40].

Conclusion

Diagnosis and treatment of IBD in children is a developing field of pediatrics, which is greatly clinically influenced by the achievements of fundamental and translational science. This review examines some significant practical achievements of recent years, and also presents promising future vectors in the diagnosis and treatment of IBD in children.

References / Литература

1. *Graham D.B., Xavier R.J.* Pathway paradigms revealed from the genetics of inflammatory bowel disease. *Nature*. 2020;578(7796):527–39. DOI: 10.1038/s41586-020-2025-2
2. *Kuenzig M.E., Fung S.G., Marderfeld L., Mak J.W.Y., Kaplan G.G., Ng S.C., et al.* Twenty-first century trends in the global epidemiology of pediatric-onset inflammatory bowel disease: Systematic review. *Gastroenterology*. 2022;162(4):1147–59. DOI: 10.1053/j.gastro.2021.12.282
3. *Ashton J.J., Barakat F.M., Barnes C., Coelho T.A.F., Batra A., Afzal N.A., et al.* Incidence and prevalence of paediatric inflammatory bowel disease continues to increase in the south of England. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2022;75(2):e20–4. DOI: 10.1097/MPG.0000000000003511
4. *Henderson P., Hansen R., Cameron F.L., Gerasimidis K., Rogers P., Bisset W.M., et al.* Rising incidence of pediatric inflammatory bowel disease in Scotland. *Inflamm Bowel Dis*. 2012;18(6):999–1005. DOI: 10.1002/ibd.21797
5. *Jones G-R., Lyons M., Plevris N., Jenkinson P.W., Bisset C., Burgess C., et al.* IBD prevalence in Lothian, Scotland, derived by capture-recapture methodology. *Gut*. 2019;68(11):1953–60. DOI: 10.1136/gutjnl-2019-318936
6. *Ashton J.J., Mossotto E., Ennis S., Beattie R.M.* Personalising medicine in inflammatory bowel disease-current and future perspectives. *Transl Pediatr*. 2019;8(1):56–69. DOI: 10.21037/tp.2018.12.03
7. *Яблокова Е.А., Джабарова А.К., Лохматов М.М., Горелов А.В., Крутихина С.Б., Ерохина М.И. и др.* Внекишечные проявления воспалительных заболеваний кишечника у детей. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2023;209(1):165–77. [*Yablokova E.A., Dzhabarova A.K., Lokhmatov M.M., Gorelov A.V., Krutikhina S.B., Erokhina M.I., et al.* Extraintestinal manifestations in inflammatory bowel diseases in children, a modern view of the problem. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2023;209(1):165–77. (In Russ.)]. DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-209-1-165-177
8. *Ricciuto A., Fish J.R., Tomalty D.E., Carman N., Crowley E., Popalis C., et al.* Diagnostic delay in Canadian children with inflammatory bowel disease is more common in Crohn's disease and associated with decreased height. *Arch Dis Child*. 2018;103(4):319–26. DOI: 10.1136/archdischild-2017-313060
9. *Будкина Т.Н., Лохматов М.М., Тупыленко А.В., Олдаковский В.И., Королёв Г.А., Яблокова Е.А. и др.* Клинические рекомендации по эндоскопической диагностике и мониторингу болезни Крона у детей (проект). *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2023;1(1):87–97. [*Budkina T.N., Lokhmatov M.M., Tupylenko A.V., Oldakovsky V.I., Korolev G.A., Yablokova E.A., et al.* Clinical guidelines for endoscopic diagnosis and monitoring of Crohn's disease in children (Draft). *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2023;1(1):87–97. (In Russ.)]. DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-209-1-87-97
10. *Ashton J.J., Borca F., Mossotto E., Phan H.T.T., Ennis S., Beattie R.M.* Analysis and hierarchical clustering of blood results before diagnosis in pediatric inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2020;26(3):469–75. DOI: 10.1093/ibd/izy369
11. *Saha A., Tighe M.P., Batra A.* How to use faecal calprotectin in management of paediatric inflammatory bowel disease. *Arch Dis Child Educ Pract Ed*. 2016;101(3):124–8. DOI: 10.1136/archdischild-2014-307941
12. *Ситкин С.И., Авалуева Е.Б., Бакулин И.Г., Скалинская М.И., Воробьёв С.Л., Павлова Е.Ю. и др.* Роль бактериальных, грибковых и вирусных инфекций в патогенезе воспалительных заболеваний кишечника. *Инфекционные болезни*. 2023;21(2):64–81. [*Sitkin S.I., Avalueva E.B., Bakulin I.G., Skalinskaya M.I., Vorobyev S.L., Pavlova E.Yu., et al.* The role of bacterial, fungal, and viral infections in the pathogenesis of inflammato-

ry bowel disease. *Infektsionnye bolezni*. 2023;21(2):64–81. (In Russ.)]. DOI: 10.20953/1729-9225-2023-2-64-81
13. *Stawczyk-Eder K., Eder P., Lykowska-Szuber L., Krela-Kazmierczak I., Klimczak K., Szymczak A., et al.* Is faecal calprotectin equally useful in all Crohn's disease locations? A prospective, comparative study. *Arch Med Sci*. 2015;11(2):353–61. DOI: 10.5114/aoms.2014.43672
14. *Levine A., Koletzko S., Turner D., Escher J.C., Cucchiara S., de Ridder L., et al.* ESPGHAN revised Porto criteria for the diagnosis of inflammatory bowel disease in children and adolescents. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2014;58(6):795–806. DOI: 10.1097/MPG.0000000000000239
15. *Radford S.J., Clarke C., Shinkins B., Leighton P., Taylor S., Moran G.* Clinical utility of small bowel ultrasound assessment of Crohn's disease in adults: A systematic scoping review. *Frontline Gastroenterol*. 2022;13(4):280–6. DOI: 10.1136/flgastro-2021-101897
16. *Cohen S.A., Oliva S.* Capsule endoscopy in children. *Front Pediatr*. 2021;9:664722. DOI: 10.3389/fped.2021.664722
17. *Uhlig H.H., Schwerd T., Koletzko S., Shah N., Kammermeier J., Elkadri A., et al.; COLORS in IBD Study Group and NEOPICS.* The diagnostic approach to monogenic very early onset inflammatory bowel disease. *Gastroenterology*. 2014;147(5):990–1007. DOI: 10.1053/j.gastro.2014.07.023
18. *Bolton C., Smillie C.S., Pandey S., Elmentaite R., Wei G., Argmann C., et al.* An integrated taxonomy for monogenic inflammatory bowel disease. *Gastroenterology*. 2022;162(3):859–76. DOI: 10.1053/j.gastro.2021.11.014
19. *Kammermeier J., Lamb C.A., Jones K.D.J., Anderson C.A., Baple E.L., Bolton C., et al.* Genomic diagnosis and care co-ordination for monogenic inflammatory bowel disease in children and adults: Consensus guideline on behalf of the British Society of Gastroenterology and British Society of Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2023;8(3):271–86. DOI: 10.1016/S2468-1253(22)00337-5
20. *van Rheenen P.F., Aloi M., Assa A., Bronsky J., Escher J.C., Fagerberg U.L., et al.* The medical management of paediatric Crohn's disease: An ECCO-ESPGHAN guideline update. *J Crohns Colitis*. 2020:jjaa161. Online ahead of print. DOI: 10.1093/ecco-jcc/jjaa161
21. *Royal College of Paediatrics and Child Health (RCPCH), British Society of Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition (BSPGHAN).* Quality standards for specialist paediatric gastroenterology, hepatology and nutrition. URL: https://www.rcpch.ac.uk/resources/quality-standards-specialist-paediatric-gastroenterology-hepatology-nutrition
22. *Smith P.J., Critchley L., Storey D., Gregg B., Stenson J., Kneebone A., et al.* Efficacy and safety of elective switching from intravenous to subcutaneous Infliximab [CT-P13]: A multicentre cohort study. *J Crohns Colitis*. 2022;16(9):1436–46. DOI: 10.1093/ecco-jcc/jjac053
23. *Ashton J.J., Gavin J., Beattie R.M.* Exclusive enteral nutrition in Crohn's disease: Evidence and practicalities. *Clin Nutr*. 2019;38(1):80–9. DOI: 10.1016/j.clnu.2018.01.020
24. *Gkikas K., Gerasimidis K., Milling S., Ijaz U.Z., Hansen R., Russell R.K.* Dietary strategies for maintenance of clinical remission in inflammatory bowel diseases: Are we there yet. *Nutrients*. 2020;12(7):2018. DOI: 10.3390/nu12072018
25. *Sigall-Boneh R., Levine A., Lomer M., Wierdsma N., Allan P., Fiorino G., et al.* Research gaps in diet and nutrition in inflammatory bowel disease. A topical review by D-ECCO working group [Dietitians of ECCO]. *J Crohns Colitis*. 2017;11(12):1407–19. DOI: 10.1093/ecco-jcc/jjx109
26. *Marino L.V., Ashton J.J., Beattie R.M.* The impact of national lockdown on nutritional status of children with inflammatory bowel disease. *J Hum Nutr Diet*. 2021;34(4):656–9. DOI: 10.1111/jhn.12862
27. *Хавкин А.И., Завьялова А.Н., Новикова В.П., Яблокова Е.А., Чуракова И.Ю., Яковлева М.Н. и др.* Особенности физического развития и нутритивного статуса детей с болезнью Крона. *Вопросы практической педиатрии*. 2023;18(1):72–9. [*Khavkin A.I., Zavyalova A.N., Novikova V.P., Yablokova E.A., Churakova I.Yu., Yakovleva M.N., et al.* Features of physical development and nutritional status of children with Crohn disease. *Clinical Practice in Pediatrics*. 2023;18(1):72–9. (In Russ.)]. DOI: 10.20953/1817-7646-2023-1-72-79
28. *Nguyen N.H., Solitano V., Vuyyuru S.K., MacDonald J.K., Syversen S.W., Jørgensen K.K., et al.* Proactive therapeutic drug monitoring versus conventional management for inflammatory bowel diseases: A systematic review and meta-analysis. *Gastroenterology*. 2022;163(4):937–49. DOI: 10.1053/j.gastro.2022.06.052
29. *Jongsma M.M.E., Aardoom M.A., Cozijnsen M.A., van Pieterson M., de Meij T., Groeneweg M., et al.* First-line treatment with Infliximab versus conventional treatment in children with newly diagnosed moderate-to-severe Crohn's disease: An open-label multicentre randomised controlled trial. *Gut*. 2022;71(1):34–42. DOI: 10.1136/gutjnl-2020-322339
30. *Tsui J.J., Huynh H.Q.* Is top-down therapy a more effective alternative to conventional step-up therapy for Crohn's disease. *Ann Gastroenterol*. 2018;31(4):413–24. DOI: 10.20524/aog.2018.0253
31. *Boyapati R.K., Ho G.T., Satsangi J.* Top-down in the long term in Crohn's disease. *J Crohns Colitis*. 2018;12(5):513–4. DOI: 10.1093/ecco-jcc/jjy027
32. *Papamichael K., Afif W., Drobne D., Dubinsky M.C., Ferrante M., Irving P.M., et al.; International Consortium for Therapeutic Drug Monitoring.* Therapeutic drug monitoring of biologics in inflammatory bowel disease: Unmet needs and future perspectives. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2022;7(2):171–85. DOI: 10.1016/S2468-1253(21)00223-5
33. *Hendy P., Hart A., Irving P.* Anti-TNF drug and antidrug antibody level monitoring in IBD: A practical guide. *Frontline Gastroenterol*. 2016;7(2):122–8. DOI: 10.1136/flgastro-2014-100527
34. *Sazonovs A., Kennedy N.A., Moutsianas L., Heap G.A., Rice D.L., Reppell M., et al.; PANTS Consortium.* HLA-Dqa1*05 carriage associated with development of anti-drug antibodies to infliximab and adalimumab in patients with Crohn's disease. *Gastroenterology*. 2020;158(1):189–99. DOI: 10.1053/j.gastro.2019.09.041
35. *Mahmoud R., Schultheiss H-P., Louwers J., van der Kaaij M., van Hellemondt B., Mahmmod N., et al.* Immunomodulator withdrawal from anti-TNF therapy is not associated with loss of response in inflammatory bowel disease. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2022;20(11):2577–87. DOI: 10.1016/j.cgh.2022.01.019
36. *Chavannes M., Martinez-Vinson C., Hart L., Kaniki N., Chao C.Y., Lawrence S., et al.* Management of paediatric patients with medically refractory Crohn's disease using ustekinumab: A multi-centred cohort study. *J Crohns Colitis*. 2019;13(5):578–84. DOI: 10.1093/ecco-jcc/jjy206
37. *Ledder O., Assa A., Levine A., Escher J.C., de Ridder L., Ruemmele F., et al.* Vedolizumab in paediatric inflammatory bowel disease: A retrospective multi-centre experience from the paediatric IBD Porto group of ESPGHAN. *J Crohns Colitis*. 2017;11(10):1230–7. DOI: 10.1093/ecco-jcc/jjx082
38. *Olivera P., Danese S., Peyrin-Biroulet L.* Next generation of small molecules in inflammatory bowel disease. *Gut*. 2017;66(2):199–209. DOI: 10.1136/gutjnl-2016-312912
39. *Toskas A., Akbar A.* IBD therapeutics: What is in the pipeline. *Frontline Gastroenterol*. 2022;13(e1):e35–43. DOI: 10.1136/flgastro-2022-102130

40. *Шрайнер Е.В., Хавкин А.И., Новикова М.С., Тикунов А.Ю., Чечушков А.В., Харахорин Р.А. и др.* Современные стратегии и перспективы лечения язвенного колита. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2023;209(1):149–57. [*Shrayner E.V., Khav-kin A.I., Novikova M.S., Tikunov A.Yu., Chechushkov A.V., Kharakhorin R.A., et al*. Modern strategies and prospects for the treatment of ulcerative colitis. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2023;209(1):149–57. (In Russ.)]. DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-209-1-149-157

Information about the authors

Anatoly I. Khavkin* — Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Gastroenterology and Dietetics named after A.V. Mazurin, Head of the Moscow Regional Center of Pediatric Gastroenterology and Hepatology, Research Clinical Institute of Childhood of the Moscow Region; Professor of the Department of Pediatrics with a Course in Pediatric Surgical Diseases, Medical Institute, Belgorod National Research University.
Contact information: khavkin@nikid.ru;
115093, Moscow, Bolshaya Serpukhovskaya str., 62.
ORCID: https://orcid.org/0000-0001-7308-7280

Andrew V. Nalyotov — Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Pediatrics No. 2, Donetsk State Medical University name after M. Gorky.
Contact information: nalyotov-a@mail.ru;
283003, Donetsk, Illicha ave., 16.
ORCID: https://orcid.org/0000-0002-4733-3262

Nataliya A. Marchenko — Teaching Assistant of the Department of Pediatrics No. 2, Donetsk State Medical University name after M. Gorky.
Contact information: natasha.svist168@gmail.com;
283003, Donetsk, Illicha ave., 16.
ORCID: https://orcid.org/0009-0007-7203-3775

Сведения об авторах

Хавкин Анатолий Ильич* — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой гастроэнтерологии и диетологии им. А.В. Мазурина, руководитель Московского областного центра детской гастроэнтерологии и гепатологии ГБУЗ МО «Научно-исследовательский клинический институт детства» Министерства здравоохранения Московской области; профессор кафедры педиатрии с курсом детских хирургических болезней Медицинского института ФГАОУ ВО «Белгородский государственный национальный исследовательский университет».
Контактная информация: khavkin@nikid.ru;
115093, г. Москва, ул. Большая Серпуховская, 62.
ORCID: https://orcid.org/0000-0001-7308-7280

Налетов Андрей Васильевич — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой педиатрии № 2 ФГБОУ ВО «Донецкий государственный медицинский университет им. М. Горького» Министерства здравоохранения Российской Федерации.
Контактная информация: nalyotov-a@mail.ru;
283003, г. Донецк, просп. Ильича, 16.
ORCID: https://orcid.org/0000-0002-4733-3262

Марченко Наталия Александровна — ассистент кафедры педиатрии № 2 ФГБОУ ВО «Донецкий государственный медицинский университет им. М. Горького» Министерства здравоохранения Российской Федерации.
Контактная информация: natasha.svist168@gmail.com;
283003, г. Донецк, просп. Ильича, 16.
ORCID: https://orcid.org/0009-0007-7203-3775

Submitted: 01.09.2023 Accepted: 30.10.2023 Published: 29.12.2023
Поступила: 01.09.2023 Принята: 30.10.2023 Опубликована: 29.12.2023

* Corresponding author / Автор, ответственный за переписку

https://doi.org/10.22416/1382-4376-2023-33-6-16-25
УДК 616.36-006-07-06:616.995.122

Роль сывороточных и ультрасонометрических маркеров в ранней диагностике злокачественной трансформации перидуктального фиброза печени на фоне инвазии *Opisthorchis felineus*

А.Е. Ковширина[1], О.С. Федорова[1,*], Ю.В. Ковширина[2], В.А. Петров[1]

[1] *ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Томск, Российская Федерация*
[2] *ФГБУ «Центральный научно-исследовательский институт организации и информатизации здравоохранения» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Российская Федерация*

Цель исследования: изучить роль сывороточных и ультрасонометрических маркеров в ранней диагностике злокачественной трансформации перидуктального фиброза печени при формировании холангиокарциномы на фоне хронической инвазии *Opisthorchis felineus* у населения эндемичных регионов.
Методы. Проведено комплексное одномоментное сравнительное исследование в дизайне «случай-контроль» с использованием оценки биохимических параметров (лактат, аланинаминотрансфераза, аспартатаминотрансфераза, гамма-глутамилтранспептидаза, щелочная фосфатаза, глюкоза, прямой и непрямой билирубин, липопротеины высокой плотности и липопротеины низкой плотности, триглицериды, мочевина и общий белок), иммунологических параметров (трансформирующий фактор роста бета 1) и онкомаркеров (CA 19-9, CYFRA 21-1) в образцах сыворотки крови, полученных от больных инвазией *O. felineus*, имеющих перидуктальный фиброз и без такового, больных холангиокарциномой, развившейся на фоне инвазии *Opisthorchis felineus*, и больных описторхозом, а также представителей группы контроля.
Результаты. Оценка взаимосвязи между наличием ультразвуковых признаков описторхоз-ассоциированного перидуктального фиброза 1–2-й степени и изменениями биохимических, иммунологических параметров и содержания онкомаркеров у пациентов на фоне инвазии *O. felineus* продемонстрировала, что уровни щелочной фосфатазы, прямого билирубина, АСТ, глюкозы и онкомаркера CA 19-9 были значимо выше в группе пациентов с холангиокарциномой на фоне описторхоза, чем у исследуемых групп с перидуктальным фиброзом на фоне инвазии и без нее, а также контролями ($p < 0,01$).
Выводы. Впервые получены пилотные данные о взаимосвязи ультрасонометрических признаков перидуктального фиброза печени и увеличения биохимических показателей (щелочная фосфатаза, прямой билирубин, аспартатаминотрансфераза, глюкоза), а также повышения онкомаркера CA 19-9, которые могут быть использованы для ранней диагностики злокачественной трансформации перидуктального фиброза печени с формированием холангиокарциномы на фоне хронической инвазии *O. felineus* у населения эндемичных регионов.

Ключевые слова: холангиокарцинома, онкомаркеры, рак, перидуктальный фиброз, лактат, биохимические маркеры, инвазия *Opisthorchis felineus*, ультрасонография
Финансирование: исследование выполнено при поддержке Российского научного фонда, грант «Изменение микробиоты кишечника как фактор прогрессирования перидуктального фиброза и развития холангиокарциномы» (№ 23-25-00432).
Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования: Ковширина А.Е., Федорова О.С., Ковширина Ю.В., Петров В.А. Роль сывороточных и ультрасонометрических маркеров в ранней диагностике злокачественной трансформации перидуктального фиброза печени на фоне инвазии *Opisthorchis felineus*. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2023;33(6):16–25. https://doi.org/10.22416/1382-4376-2023-33-6-16-25

Role of Serum and Ultrasonometric Markers in the Early Diagnosis of Malignant Transformation of Periductal Liver Fibrosis in Patients with *Opisthorchis Felineus* Infection

Anna E. Kovshirina[1], Olga S. Fedorova[1,*], Yulia V. Kovshirina[2], Vyacheslav A. Petrov[1]

[1] *Siberian State Medical University, Tomsk, Russian Federation*

[2] *Central Research Institute for Organization and Informatization of Health Care, Moscow, Russian Federation*

Aim: to study the role of serum and ultrasonometric markers in the early diagnosis of malignant transformation of periductal fibrosis of the liver during the formation of cholangiocarcinoma against the background of chronic invasion of *Opisthorchis felineus*, in the population of endemic regions.

Methods. A comprehensive one-stage comparative study was conducted in a case-control design, using the assessment of biochemical parameters (lactate, alanine aminotransferase, aspartate aminotransferase, gamma-glutamyl transpeptidase, alkaline phosphatase, glucose, direct and indirect bilirubin, high-density lipoproteins and low-density lipoproteins, triglycerides, urea and total protein), immunological parameters (transforming growth factor beta) and tumor markers (CA 19-9, CYFRA 21-1) in blood serum samples obtained from patients with *O. felineus* infection, with and without periductal fibrosis, *O. felineus*-infected patients with cholangiocarcinoma and representatives of control groups. During the analytical stage, the relationship between the structural features of the liver according to the results of ultrasound examination (presence of opisthorchiasis-associated periductal fibrosis), clinical parameters, parasitological study data (infection intensity), and changes in biochemical, immunological parameters and tumor markers in patients against the background of *O. felineus* infection was assessed. Statistical analysis was performed using the R programming language (version 3.6.1).

Results. Evaluation of the relationship between the presence of ultrasound signs of stage 1–2 opisthorchiasis-associated periductal fibrosis and changes in serum levels of the biochemical, immunologic parameters and oncomarkers in patients with *O. felineus* infection demonstrated that the levels of alkaline phosphatase, conjugated bilirubin, AST, glucose and CA 19-9 oncomarker were significantly higher in the serum of patients in the group with cholangiocarcinoma and opisthorchiasis ($p < 0.01$).

Conclusion. The first pilot data on the relationship between ultrasonometric signs of periductal liver fibrosis and the increase of CA 19-9 oncomarker as well as biochemical parameters (alkaline phosphatase, direct bilirubin, aspartate aminotransferase, glucose), which can be used for early diagnosis of malignant transformation of periductal liver fibrosis with the formation of cholangiocarcinoma in *O. felineus*-infected population in endemic regions, were obtained.

Keywords: cholangiocarcinoma, tumor markers, cancer, periductal fibrosis, lactate, biochemical markers, *Opisthorchis felineus* infection, ultrasonography

Funding: the study was supported by the Russian Science Foundation, grant “Changes in intestinal microbiota as a factor in the progression of periductal fibrosis and the development of cholangiocarcinoma” (No. 23-25-00432)

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

For citation: Kovshirina A.E., Fedorova O.S., Kovshirina Yu.V., Petrov V.A. Role of Serum and Ultrasonometric Markers in the Early Diagnosis of Malignant Transformation of Periductal Liver Fibrosis in Patients with *Opisthorchis Felineus* Infection. Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology. 2023;33(6):16–25. https://doi. org/10.22416/1382-4376-2023-33-6-16-25

Введение

Онкологические заболевания печени являются социально значимой патологией в мировых очагах трематодозов человека [1–8]. Холангиоцеллюлярный рак печени (холангиокарцинома, ХК) — одно из наиболее неблагоприятных в отношении прогноза злокачественных новообразований ввиду высокой смертности вследствие агрессивности опухолей данной локализации, отсутствия специфических симптомов, длительного бессимптомного течения и резистентности к терапии [9, 10].

В настоящее время накоплено достаточно эпидемиологических данных, подтверждающих взаимосвязь развития ХК с печеночными трематодозами, распространенными в Юго-Восточной Азии. Так, гельминты *Opisthorchis viverrini* (*O. viverrini*) и *Clonorchis sinensis* (*C. sinensis*) включены в реестр биологических канцерогенов 1-й группы с доказанной онкогенностью для людей [11, 12].

В эндемичных регионах России актуальность представляет изучение проблемы описторхоза и ассоциированных с ним хронических заболеваний, поскольку печеночная трематода *Opisthorchis felineus* (*O. felineus*) является причиной хронического воспалительного процесса, длительно протекающего бессимптомно и способствующего развитию перидуктального фиброза, предрасполагающего к развитию ХК [5, 13, 14]. Ранее опубликованные эпидемиологические данные продемонстрировали значимую ассоциацию инвазии *O. felineus* с фиброзом печени и ХК [15, 16].

В настоящее время в мире не разработаны алгоритмы ранней доклинической диагностики ХК, ассоциированной с хронической инвазией *O. felineus*, что приводит к поздней верификации

диагноза, несвоевременному лечению и высокой летальности [17, 18].

Проведение исследования для разработки новых подходов к скринингу онкологических заболеваний гепатобилиарной зоны позволит усовершенствовать раннюю диагностику тяжелых заболеваний печени, проводить своевременное лечение пациентов, способствуя улучшению прогноза у данной категории больных.

Таким образом, цель исследования — изучить роль сывороточных и ультрасонометрических маркеров в ранней диагностике злокачественной трансформации перидуктального фиброза печени при формировании холангиокарциномы на фоне хронической инвазии *O. felineus* у населения эндемичных регионов.

Материалы и методы

Исследование выполнено на базе ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (СибГМУ); протокол одобрен Этическим комитетом СибГМУ (заключение № 4815 от 20.06.2016 г.). Выполнено одномоментное сравнительное исследование «случай-контроль».

В исследование рекрутированы участники ранее проведенных проектов «Фундаментальные подходы к оптимизации диагностики и терапии природно-очаговой инвазии *Opisthorchis felineus* в эндемичных регионах» и «Идентификация новых диагностических маркеров для разработки технологий популяционного скрининга трематодозов» [14, 15]. Сформированы следующие исследуемые группы взрослых пациентов:

— Группа 1 — пациенты с гистологически верифицированной ХК, развившейся на фоне описторхоза (n = 24);

— Группа 2 — пациенты с инвазией *O. felineus*, осложненной перидуктальным фиброзом по данным ультразвукового исследования (УЗИ) гепатобилиарной системы (n = 36);

— Группа 3 — пациенты с инвазией *O. felineus* и без перидуктального фиброза по данным УЗИ гепатобилиарной системы (n = 29);

— Группа 4 — контрольная, состоящая из добровольцев, не имеющих инвазии *O. felineus*, без клинически значимых изменений гепатобилиарной системы (n = 30).

Критерием включения для участников всех групп являлось наличие подписанного информированного согласия на участие в исследовании. Диагноз «холангиокарцинома» выставляли на основании результатов гистологического и/или гистохимического исследования биопсийного или постоперационного материала печени в соответствии со следующими кодами МКБ-10: C22.1 — рак внутрипеченочного желчного протока; C24 — злокачественное новообразование других и неуточненных частей желчевыводящих путей; C24.0 — злокачественное новообразование внепеченочного желчного протока; C24.9 — злокачественное новообразование желчных путей неуточненное.

Инвазию *O. felineus* диагностировали при положительном результате паразитологического исследования (микроскопия двух образцов стула с использованием концентраторов «Parasep» («DiaSys Ltd», Великобритания)).

Наличие перидуктального фиброза 1–2-й степени подтверждали при проведении УЗИ гепатобилиарной системы с использованием мобильного ультразвукового сканнера высокого разрешения («Mindray M7», «Shenzhen Mindray Bio-Medical Electronics Co, Ltd», КНР) в соответствии с протоколом, предложенным в рамках ранее проведенных в Юго-Восточной Азии эпидемиологических исследований описторхоза [19]. Оценивались размеры печени, структурные особенности паренхимы печени (эхопризнаки перидуктального фиброза: увеличение перипортальной эхогенности более 3 мм вокруг внутрипеченочных желчных протоков второго порядка; а также расширение и утолщение стенки желчных протоков).

Биохимическое исследование сыворотки крови проводили на базе центральной клинико-диагностической лаборатории СибГМУ с помощью автоматического биохимического анализатора ARCHITECT c4000 («Abbot», США) с количественным определением следующих параметров: аспартатаминотрансфераза (АСТ); аланинаминотрансфераза (АЛТ); общий, прямой и непрямой билирубин; общий белок альбумин, общий холестерол; липопротеины высокой плотности (ЛПВП); липопротеины низкой плотности (ЛПНП); триглицериды; мочевина; гамма-глутамилтранспептидаза (ГГТ); щелочная фосфатаза (ЩФ), глюкоза («DiaSys Diagnostic Systems GmbH», Германия). Измерение концентрации лактата в сыворотке крови проводилось при помощи анализатора Biosen C-line с использованием встроенного чип-сенсора («EKF-diagnostic GmbH», Германия).

Иммунологические методы определения в сыворотке крови уровня цитокина трансформирующий фактор роста бета 1 (TGF-β1), а также онкомаркеров CA 19-9 и CYFRA 21-1 проводили методом иммуноферментного анализа с использованием наборов ООО «Хема» (Россия) и «Cloud-Clone Corp.» (США).

Статистический анализ данных проводили с использованием языка программирования R версии 3.6.1. Для оценки межгрупповых различий по измеренным параметрам использовали критерий Краскела — Уоллиса и тест Манна — Уитни — Вилкоксона в случае отсутствия нормального распределения либо ANOVA и t-тест Стьюдента при наличии нормального распределения. Методы реализованы в пакете «stats» (R Core Team, 2019). Проверку распределений параметров на соответствие нормальному закону

осуществляли с использованием критерия Шапиро — Уилка. Взаимосвязи определяли с использованием ранговой корреляции Спирмена, реализованной в пакете «psych» (R package version 1.9.12). Категориальные переменные сравнивались с помощью χ^2 критерия Пирсона.

Для визуализации использовали пакет «ggplot2» (2016). Дополнительная идентификация факторов, ассоциированных с перидуктальным фиброзом, проводилась с использованием метода Boruta. Данный метод основан на использовании алгоритма случайного леса для классификации наблюдений по измеренным параметрам в соответствии с заданной группировкой (по наличию ХК, перидуктального фиброза, инвазии *O. felineus*) и последующей оценке важности каждого из параметров для классификации [20].

Результаты

В исследование включены 119 участников: 53,0 % — мужчины; возраст — 18–87 лет, средний возраст — 53,1 ± 1,6 года. Группы были сопоставимы по полу и возрасту. Демографическая и клиническая характеристики исследуемой выборки представлены в таблице 1.

В группах сравнения (группы 1–3) была оценена средняя интенсивность инвазии, она составила 1284,1 ± 655,6; 2083,3 ± 760,5 и 865,6 ± 406,3 яйца гельминта в 1 г кала соответственно (табл. 1).

Результаты продемонстрировали, что у больных ХК на фоне описторхоза (группа 1) преимущественно встречались такие симптомы, как желтуха, абдоминальная боль, гепатомегалия, болезненность печени при пальпации, пузырные симптомы. Большинство пациентов, страдающих инвазией *O. felineus* (группы 1, 2 и 3), имели клинически выраженную форму болезни. Наиболее часто встречающимися симптомами у участников исследования являлись боль в животе, вздутие, положительные пузырные симптомы Кера и Ортнера, болезненность печени при пальпации, гепатомегалия (табл. 2).

Таблица 1. Демографические и клинические характеристики исследуемых групп
Table 1. Demographic and clinical characteristics of the study groups

Показатель / *Parameter*	**Группа 1 *Group 1***	**Группа 2 *Group 2***	**Группа 3 *Group 3***	**Группа 4 *Group 4***	***p***
Демографические характеристики / *Demographic characteristics*					
Пол, *n* (%) *Gender, n (%)* мужской / *male* женский / *female*	 15 (62,5) 9 (37,5)	 17 (47,2) 19 (52,8)	 16 (55,2) 29 (44,8)	 15 (50) 15 (50)	$p > 0,05^*$
Возраст, лет *Age, years* *M ± m* 95% ДИ / 95 % CI	 63,0 ± 2,2 8,6–15,4	 54,1 ± 2,4 11,4–18,4	 48,9 ± 3,5 15,03–25,6	 48 ± 3,4 14,9–25,2	$p > 0,05^*$
Физикальное исследование / *Physical examination*					
Лихорадка, *n* (%) *Fever, n (%)* да / *yes* нет / *no*	 1 (4,2) 23 (95,8)	 2 (5,6) 34 (94,4)	 1 (3,4) 28 (96,7)	 –	$p_{1-2} > 0,05$ $p_{1-3} > 0,05$ $p_{2-3} > 0,05$
Желтуха, *n* (%) *Jaundice, n (%)* да / *yes* нет / *no*	 7 (29,2) 17 (70,8)	 1 (2,8) 35 (97,2)	 –	 –	$p_{1-2} < 0,05$
Боль в животе, *n* (%) *Abdominal pain, n (%)* да / *yes* нет / *no*	 12 (50,0) 12 (50,0)	 12 (33,3) 36 (66,7)	 1 (3,4) 28 (96,7)	 –	$p_{1-2} < 0,05$ $p_{1-3} < 0,05$ $p_{2-3} < 0,05$
Вздутие живота, *n* (%) *Bloating, n (%)* да / *yes* нет / *no*	 2 (8,3) 22 (91,7)	 12 (33,3) 24 (66,7)	 1 (3,4) 29 (96,6)	 3 (10,0) 27 (90,0)	$p_{1-2} < 0,05$ $p_{2-3} < 0,05$ $p_{2-4} < 0,05$
Положительные пузырные симптомы, n (%) *Positive signs of gallbladder disease, n (%)* да / *yes* нет / *no*	 12 (50,0) 12 (50,0)	 2 (5,6) 34 (94,4)	 –	 –	$p_{1-2} < 0,05$

Продолжение таблица 1. Демографические и клинические характеристики исследуемых групп
Continuation of Table 1. Demographic and clinical characteristics of the study groups

Микроскопия образцов стула / *Microscopy of stool samples*					
Интенсивность инвазии *O. felineus* (яиц в 1 г стула) *Intensity of O. felineus infestation (eggs per 1 g of stool)* *M ± m* *95% ДИ / 95 % CI*	1284,1 ± 655,6 1858,8–4004,2	2083,3 ± 760,5 3639,1–5894,6	865,6 ± 406,3 1466,2–2723,5	–	$p > 0,05^*$
Ультразвуковое исследование гепатобилиарной системы / *Ultrasound examination of the hepatobiliary system*					
Расширение желчных протоков, *n* (%) *Dilation of bile ducts, n (%)* да / *yes* нет / *no*	13 (54,2) 11 (42,8)	3 (8,3) 33 (91,7)	2 (6,9) 27 (93,1)	–	$p_{1–2} < 0,05$ $p_{1–3} < 0,05$ $p_{1–4} < 0,05$
Утолщение, неровные стенки желчных протоков, *n* (%) *Thickened, uneven walls of bile ducts, n (%)* да / *yes* нет / *no*	10 (41,7) 14 (58,3)	4 (11,1) 32 (88,9)	1 (3,4) 28 (96,6)	1 (3,3) 29 (96,7)	$p_{1–2} < 0,05$ $p_{1–3} < 0,05$ $p_{1–4} < 0,05$
Перидуктальный фиброз, *n* (%) *Periductal fibrosis, n (%)* да / *yes* нет / *no*	18 (75,0) 6 (25,0)	36 (100) 0 (0)	–	–	$p_{1–2} < 0,05$

Примечание: *M ± m* — среднее ± стандартная ошибка; 95 % ДИ — 95 %-ный доверительный интервал; * — во всех группах при попарном сравнении, $p_{1–2}$ — при сравнении групп 1 и 2; $p_{1–3}$ — при сравнении групп 1 и 3; $p_{2–3}$ — при сравнении групп 2 и 3; $p_{1–4}$ — при сравнении групп 1 и 4; $p_{2–4}$ — при сравнении групп 2 и 4.
Note: *M ± m* — mean ± standard error; 95 % CI — 95 % confidence interval; * — in all groups for pairwise comparison, $p_{1–2}$ — for comparison of groups 1 and 2; $p_{1–3}$ — when comparing groups 1 and 3; $p_{2–3}$ — when comparing groups 2 and 3; $p_{1–4}$ — when comparing groups 1 and 4; $p_{2–4}$ — when comparing groups 2 and 4.

По результатам УЗИ гепатобилиарной системы гепатомегалия, новообразования в печени, утолщение и неровность стенки желчного пузыря, холелитиаз, перидуктальный фиброз, а также расширение и структурные изменения желчных протоков встречались статистически значимо выше в группе 1. Пациенты из группы 2 также значимо чаще имели увеличение печени и патологию желчевыводящих путей ($p < 0,05$). Наличие образований в печени было верифицировано методами компьютерной и/или магнитно-резонансной томографии всем участникам из группы 1 (табл. 1).

В ходе исследования также оценили уровень биохимических маркеров (лактат, АСТ, АЛТ, ГГТ, щелочная фосфатаза, глюкоза, прямой и непрямой билирубин, ЛПВП, ЛПНП, триглицериды, общий холестерол, мочевина и общий белок), а также иммунологических маркеров (TGF-β1) и онкомаркеров (CA 19-9, CYFRA 21-1) в образцах сыворотки крови, полученных от больных инвазией *O. felineus*, имеющих ХК и перидуктальный фиброз (группы 1 и 2 соответственно) и без таковых (группа 3), неинвазированных индивидов без злокачественных новообразований (группа 4). У пациентов с ХК на фоне инвазии *O. felineus* уровни щелочной фосфатазы, прямого билирубина, АСТ и глюкозы были значимо выше по сравнению с другими группами при парном сравнении ($p < 0,01$). Результаты исследования образцов сыворотки крови представлены в таблицах 2–3.

Оценка взаимосвязи между особенностями структуры печени по результатам ультразвукового исследования (наличие описторхоз-ассоциированного перидуктального фиброза 1–2-й степени) и изменениями биохимических, иммунологических параметров и содержания онкомаркеров в сыворотке у пациентов на фоне инвазии *O. felineus* продемонстрировала, что уровень CA 19-9 в группе пациентов с ХК был значимо выше по сравнению с пациентами других групп ($p < 0,01$). В группах 2–4 значимых различий по уровню исследуемых онкомаркеров получено не было.

Визуализирующий метод с использованием пакета «ggplot2» (рис.) показал, что изменения уровней таких биохимических показателей, как щелочная фосфатаза, прямой билирубин, АСТ, глюкоза, а также онкомаркера CA 19-9 в комплексе являются значимыми предикторами перидуктального фиброза печени на фоне хронической инвазии *O. felineus* у населения эндемичных регионов ($p < 0,01$).

На оси абсцисс приведены измеренные факторы, на которых проводилась классификация

Таблица 2. Результаты определения биохимических показателей в исследуемых группах, *Me (Q1; Q3)**
Table 2. Results of determination of biochemical parameters in the study groups, *Me (Q1; Q3)**

Показатель / *Parameter*	Группа 1 / *Group 1* (CCA+ OPI+)	Группа 2 / *Group 2* (PF+ OPI+)	Группа 3 / *Group 3* (PF– OPI+)	Группа 4 / *Group 4* (PF– OPI–)
АСТ, Ед./л *AST, U/L*	42,5 (30; 78,5)	19,0 (15; 23,5)	16,5 (14,0; 31,3)	19,0 (14,0; 31,3)
АЛТ, Ед./л *ALT, U/L*	23,5 (9,5; 57,5)	9,5 (6,0; 17,8)	10,0 (6,0; 17,0)	10,0 (6,0; 19,0)
Билирубин общий, мкмоль/л *Total bilirubin, umol/L*	16,5 (6,8; 77,4)	5,2 (3,2; 9,4)	7,3 (3,8; 12,4)	10,1 (1,9; 15,4)
Билирубин прямой, мкмоль/л *Direct bilirubin, umol/L*	5,3 (2,6; 39,3)	2,4 (1,9; 3,1)	2,6 (1,9; 3,6)	2,35 (1,8; 3,8)
Общий белок, г/л *Total protein, g/*L	70,0 (59,8; 78,3)	80,0 (75,0; 84,0)	80,0 (72,5; 83,0)	75,5 (69,9; 80,9)
Альбумин, г/л *Albumin, g/L*	33,5 (28; 43)	45,0 (20,7; 48,0)	47,0 (43,0; 48,5)	46,0 (14,1; 48,5)
Общий холестерол, ммоль/л *Total cholesterol, mmol/l*	4,9 (3,9; 5,7)	5,4 (4,6; 5,7)	4,6 (4,2; 5,4)	4,2 (3,5; 5,0)
ЛПВП, ммоль/л *HDL, mmol/L*	0,9 (0,6; 1,3)	1,3 (1,1; 1,7)	1,3 (1,2; 1,8)	1,4 (1,0; 1,8)
Триглицериды, ммоль/л *Triglycerides, mmol/L*	1,3 (0,9; 1,6)	1,0 (0,7; 1,6)	0,9 (0,7; 1,2)	0,6 (0,4; 0,9)
Мочевина, ммоль/л *Urea, mmol/L*	4,9 (4,2; 8,9)	5,1 (3,9; 6,6)	3,9 (3,2; 5,7)	4,5 (4,2; 4,8)
ГГТ, Ед./л *GGT, U/L*	250,5 (144,0; 715,5)	20,0 (16,0; 29,0)	22,0 (13,3; 60,0)	14,0 (11,8; 30,3)
ЩФ, Ед./л *ALP, U/*L	216,0 (145,5; 429,0)	75,0 (65,0; 95,0)	70,0 (47,8; 80,0)	66,0 (54,0; 79,0)
Глюкоза, ммоль/л *Glucose, mmol/*L	5,6 (4,9; 7,2)	4,8 (4,1; 5,2)	4,5 (4,2; 4,9)	4,8 (4,0; 7,6)
Лактат, ммоль/л *Lactate, mmol/L*	3,1 (2,5; 3,5)	4,2 (3,0; 5,5)	4,05 (2,6; 5,5)	4,1 (2,6; 5,2)

Примечание: * — данные представлены в виде медианы (*Me*), верхнего (*Q1*) и нижнего (*Q3*) квартилей; CCA — холангиокарцинома, OPI — инвазия *O. felineus*; PF — перидуктальный фиброз; АСТ – аспартатаминотрансфераза; АЛТ – аланинаминтотрансфераза; ЛПВП – липопротеины высокой плотности; ГГТ – гамма-глутамилтрансфераза; ЩФ – щелочная фосфатаза; «–» или «+» — наличие или отсутствие признака.
Note: * — data are presented as median (*Me*), upper (*Q1*) and lower (*Q3*) quartiles; CCA — cholangiocarcinoma; OPI — *O. felineus* infection; PF — periductal fibrosis; AST – aspartate aminotransferase; ALT – alanine aminotransferase; HDL — high density lipoproteins; GGT — gamma glutamyl transpeptidase; ALP — alkaline phosphatase; "–" or "+" — presence or absence of a sign.

Таблица 3. Результаты определения иммунологических и онкомаркеров методом ИФА в исследуемых группах, *Me (Q1; Q3)**
Table 3. Results of determination of immunological and tumor markers by ELISA in the study groups, *Me (Q1; Q3)**

Показатель / *Parameter*	Группа 1 / *Group 1* (CCA+ OPI+)	Группа 2 / *Group 2* (PF+ OPI+)	Группа 3 / *Group 3* (PF– OPI+)	Группа 4 / *Group 4* (PF– OPI–)
TGF-β1, пг/мл / *pg/mL*	573,0 (308,3; 783,0)	498,0 (262,5; 649,5)	498,0 (349,5; 675,0)	507,0 (351,8; 669,8)
CA 19-9, Ед./мл / *U/L*	32,3 (14,8; 240,0)	8,4 (4,1; 12,1)	6,0 (3,6; 12,8)	8,0 (5,0; 16,5)
CYFRA 21-1, нг/мл / *ng/mL*	2,0 (0,9; 3,8)	0,9 (0,5; 2,1)	0,9 (0,8; 1,8)	0,9 (0,3; 1,7)

Примечание: * — данные представлены в виде медианы (*Me*), верхнего (*Q1*) и нижнего (*Q3*) квартилей; CCA — холангиокарцинома, OPI — инвазия *O. felineus*; PF — перидуктальный фиброз; «–» или «+» — наличие или отсутствие признака; TGF-β1 — трансформирующий фактор роста бета 1; CA 19-9, CYFRA 21-1 — онкомаркеры.
Note: * — data are presented as median (*Me*), upper (*Q1*) and lower (*Q3*) quartiles; CCA — cholangiocarcinoma; OPI — *O. felineus* invasion; PF — periductal fibrosis; "–" or "+" — presence or absence of a sign; TGF-β1 — transforming growth factor beta 1; CA 19-9, CYFRA 21-1 — oncomarkers.

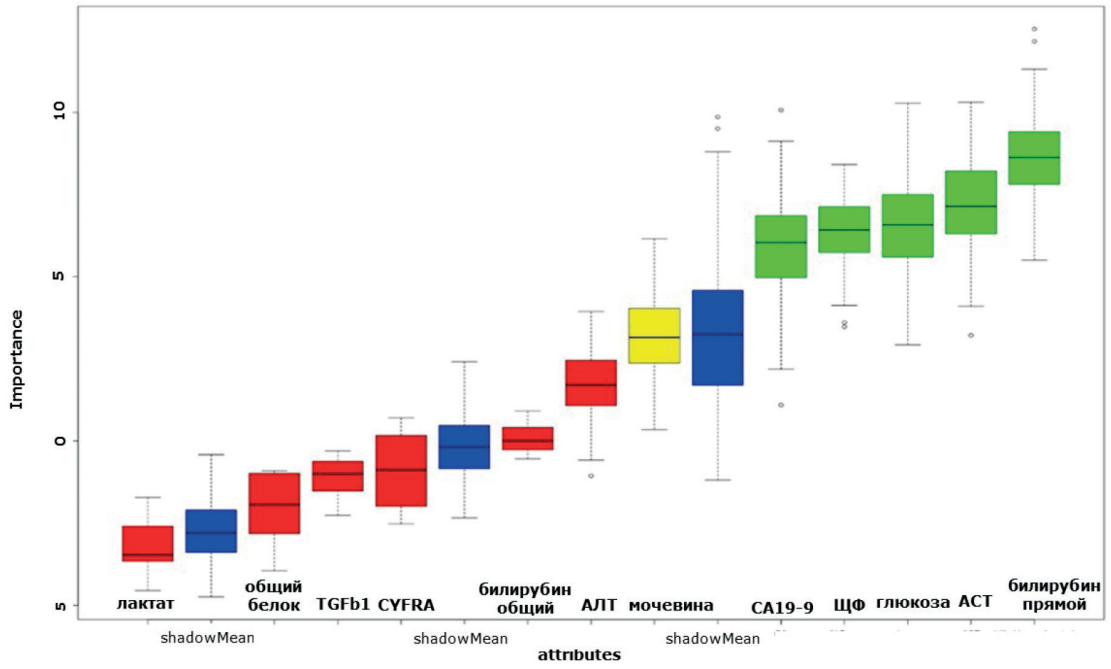


Рисунок. Оценка параметра важности биохимических показателей и онкомаркеров для предсказания описторхоз-ассоциированного перидуктального фиброза (с использованием пакета «ggplot2»); АЛТ — аланинаминотрансфераза, АСТ — аспартатаминотрансфераза, ЩФ — щелочная фосфатаза, TGF-β1 — трансформирующий фактор роста бета 1; CA 19-9, CYFRA 21-1 — онкомаркеры

Figure. Estimation of the importance parameter of biochemical parameters and tumor markers for predicting opisthorchiasis-associated periductal fibrosis (using the ggplot2 package); ALP — alkaline phosphatase; ALP — alkaline phosphatase; ALT — alanine aminotransferase; AST — aspartate aminotransferase; TGF-β1 — transforming growth factor beta 1; CA 19-9, CYFRA 21-1 — oncomarkers

пациентов по клиническим группам, среди них shadowMin, shadowMean и shadowMax — искусственные факторы, используемые для оценки достоверности важности, на оси ординат приведена важность каждого фактора для классификации. Зеленым цветом отмечены факторы, для которых важность значимо ($p < 0,05$) превышала важность искусственных факторов, введенных в модель; синим цветом отмечены искусственные факторы; красным и желтым цветом — факторы с важностью ниже или равной искусственным факторам.

При анализе ассоциации между уровнем лактата и биохимических показателей, иммунологических, онкологических маркеров в сыворотке крови и интенсивностью инвазии *O. felineus* установлено, что в группе пациентов с инвазией *O. felineus*, осложненной перидуктальным фиброзом, имеется тенденция к снижению онкомаркера CA 19-9 у участников с более высокой интенсивностью инвазии *O. felineus* ($p = 0,05$).

В результате проведенного исследования получены пилотные данные о взаимосвязи ультрасонометрических признаков повышения перипортальной и перидуктальной эхогенности с увеличением биохимических показателей (щелочная фосфатаза, прямой билирубин, АСТ, глюкоза) и онкомаркера CA 19-9, которые могут служить ранними маркерами злокачественной трансформации перидуктального фиброза на фоне хронической инвазии *O. felineus* у населения эндемичных регионов.

Обсуждение

Проблема заболеваний гепатобилиарной системы, ассоциированных с хроническим описторхозом, остается по-прежнему актуальной в эндемичных по инвазии *O. felineus* регионах Российской Федерации [4, 5, 14–16].

В настоящее время появляется все больше эпидемиологических доказательств в пользу канцерогенности трематоды *O. felineus*, играющей роль в развитии перидуктального фиброза и ХК [4, 5, 11, 16].

ХК является одним из наиболее неблагоприятных по прогнозу злокачественным новообразованием ввиду длительного бессимптомного течения, резистентности к терапии и высокой летальностью [8]. В связи с вышесказанным представляет интерес поиск современных методов доклинической

диагностики перидуктального фиброза печени и ХК у населения эндемичных регионов.

Для диагностики ХК используются методы ультразвуковой диагностики, а также КТ и МРТ с контрастированием, которые целесообразны для уточнения диагноза, но не могут быть использованы для скрининга в силу высокой стоимости, длительности процедуры, нагрузки на организм пациента и возможных противопоказаний. В то же время используемые на данный момент диагностические тесты на оценку уровня онкомаркеров не обладают достаточной чувствительностью и специфичностью, но в совокупности с дополнительными биохимическими параметрами крови, возможно, позволят оценить стадию печеночного фиброза как предракового состояния, что может быть рекомендовано для скринингового исследования.

Так, наиболее чувствительным и специфичным маркером ХК является раковый антиген CA 19-9: увеличение его содержания в сыворотке выше 100 Ед./мл может быть использовано для диагностики ХК с чувствительностью, по различным данным, от 72 до 97 % и специфичностью 84–86 % [21, 22]. Проведенное нами исследование показало, что уровень CA 19-9 в сыворотке крови пациентов с ХК и описторхозом был значимо выше по сравнению с пациентами, инфицированными *O. felineus*, имеющими перидуктальный фиброз, и контрольной группой ($p < 0,01$). Значимых различий по данному маркеру в группах 2–4 получено не было, однако в ходе настоящего исследования установлено, что изменение уровня биохимических показателей (щелочная фосфатаза, прямой билирубин, АСТ, глюкоза), а также онкомаркера CA 19-9 в комплексе являются значимыми предикторами перидуктального фиброза печени ($p < 0,05$).

В последнее время также представляет актуальность изучение диагностического значения маркера TGF-β — белка внеклеточного матрикса, являющегося маркером сигнального пути при метастазировании ХК [23]. Следующим по чувствительности и специфичности маркером являются фрагменты цитокератина 19 (CYFRA 21-1), которые позволяют различить гепатоцеллюлярную карциному и внутрипеченочную ХК [21, 24]. Тем не менее воспроизводимости, чувствительности и специфичности более 90 % при определении ХК удается достичь только при использовании CYFRA 21-1 в совокупности с другими маркерами и исследованиями [25].

В ходе исследования метаболомного ответа на инвазию *O. felineus* показана ассоциация между концентрацией лактата в сыворотке крови и выраженностью перидуктального фиброза в печени — установленного предиктора развития ХК [26–29]. В нашем исследовании у пациентов с ХК уровень лактата сыворотки значимо ниже, чем в группах 2–4. Согласно опубликованным данным, это может являться предиктором развития полиорганной недостаточности у пациентов с заболеваниями в терминальной стадии [30].

Выводы

Таким образом, впервые получены пилотные данные о взаимосвязи ультрасонометрических признаков перидуктального фиброза печени и увеличения биохимических показателей (щелочная фосфатаза, прямой билирубин, аспартатаминотрансфераза, глюкоза), а также повышения онкомаркера CA 19-9, которые могут быть использованы для ранней диагностики злокачественной трансформации перидуктального фиброза печени с формированием холангиокарциномы на фоне хронической инвазии *O. felineus* у населения эндемичных регионов.

Литература / References

1. *Khuntikeo N., Titapun A., Loilome W., Yongvanit P., Thinkhamrop B., Chamadol N., et al.* Current perspectives on opisthorchiasis control and cholangiocarcinoma detection in Southeast Asia. *Front Med (Lausanne)*. 2018;5:117. DOI: 10.3389/fmed.2018.00117
2. *Tang Z.L., Huang Y., Yu X.B.* Current status and perspectives of Clonorchis sinensis and clonorchiasis: Epidemiology, pathogenesis, omics, prevention and control. *Infect Dis Poverty*. 2016;5(1):71. DOI: 10.1186/s40249-016-0166-1
3. *Здравоохранение в России 2019: Статистический сборник.* М.: Федеральная служба государственной статистики, 2019:37–9. [*Health care in Russia 2019: Statistical digest.* Moscow: Federal State Statistics Service, 2019:37–9. (In Russ.)]. URL: https://rosstat.gov.ru/storage/mediabank/Zdravoohran-2019.pdf
4. *Fedorova O.S., Kovshirina Y.V., Kovshirina A.E., Fedotova M.M., Deev I.A., Petrovskiy F.I., et al.* Opisthorchis felineus infection and cholangiocarcinoma in the Russian Federation: A review of medical statistics. *Parasitol Int*. 2017;66(4):365–71. DOI: 10.1016/j.parint.2016.07.010
5. *Kovshirina Y.V., Fedorova O.S., Vtorushin S.V., Kovshirina A.E., Ivanov S.D., Chizhikov A.V., et al.* Case report: Two cases of cholangiocarcinoma in patients with Opisthorchis felineus infection in Western Siberia, Russian Federation. *Am J Trop Med Hyg*. 2019;100(3):599–603. DOI: 10.4269/ajtmh.18-0652
6. *Farthing M., Roberts S.E., Samuel D.G., Williams J.G., Thorne K., Morrison-Rees S., et al.* Survey of digestive health across Europe: Final report. Part 1: The burden of gastrointestinal diseases and the organisation and delivery of gastroenterology services across Europe. *United European Gastroenterol J*. 2014;2(6):539–43. DOI: 10.1177/2050640614554154
7. *WHO's Global Health Estimates: Life expectancy and leading causes of death and disability.* 2020. URL: https://www.who.int/data/gho/data/themes/mortality-and-global-health-estimates
8. *Bridgewater J., Galle P.R., Khan S.A., Llovet J.M., Park J.W., Patel T., et al.* Guidelines for the diagnosis and management of intrahepatic cholangiocarcinoma. *J Hepatol*. 2014;60(6):1268–89. DOI: 10.1016/j.jhep.2014.01.021

9. *Patel T.* Cholangiocarcinoma — controversies and challenges. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2011;8(4):189–200. DOI: 10.1038/nrgastro.2011.20
10. *GBD 2015 Mortality and Causes of Death Collaborators.* Global, regional, and national life expectancy, all-cause mortality, and cause-specific mortality for 249 causes of death, 1980–2015: A systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. *Lancet*. 2016;388(10053):1459–544. DOI: 10.1016/S0140-6736(16)31012-1
11. *Marques M.M., Berrington de Gonzalez A., Beland F.A., Browne P., Demers P.A., Lachenmeier D.W., et al.; IARC Monographs Priorities Group.* Advisory Group recommendations on priorities for the IARC Monographs. *Lancet Oncol*. Published online 18 April 2019. DOI: 10.1016/S1470-2045(19)30246-3
12. *Sripa B., Brindley P.J., Mulvenna J., Laha T., Smout M.J., Mairiang E., et al.* The tumorigenic liver fluke Opisthorchis viverrini — multiple pathways to cancer. *Trends Parasitol*. 2012;28(10):395–407. DOI: 10.1016/j.pt.2012.07.006
13. *Sripa B., Tangkawattana S., Brindley P.J.* Update on pathogenesis of opisthorchiasis and cholangiocarcinoma. *Adv Parasitol*. 2018;102:97–113. DOI: 10.1016/bs.apar.2018.10.001
14. *Fedorova O.S., Fedotova M.M., Sokolova T.S., Golovach E.A., Kovshirina Y.V., Ageeva T.S., et al.* Opisthorchis felineus infection prevalence in Western Siberia: A review of Russian literature. *Acta Trop*. 2018;178:196–204. DOI: 10.1016/j.actatropica.2017.11.018
15. *Fedorova O.S., Fedotova M.M., Zvonareva O.I., Mazeina S.V., Kovshirina Y.V., Sokolova T.S., et al.* Opisthorchis felineus infection, risks, and morbidity in rural Western Siberia, Russian Federation. *PLoS Negl Trop Dis*. 2020;14(6):e0008421. DOI: 10.1371/journal.pntd.0008421
16. *Fedorova O.S., Kovshirina A.E., Kovshirina Y.V., Hattendorf J., Onishchenko S.V., Katanakhova L.L., et al.* Opisthorchis felineus infection is a risk factor for cholangiocarcinoma in Western Siberia: A hospital-based case-control study. *Clin Infect Dis*. 2023;76(3):e1392–8. DOI: 10.1093/cid/ciac497
17. *Monsereenusorn C., Satayasoontorn K., Rujkijyanont P., Traivaree C.* Cholangiocarcinoma in a child with progressive abdominal distension and secondary hypercalcemia. *Case Rep Pediatr*. 2018;2018:6828037. DOI: 10.1155/2018/6828037
18. *Asrani S.K., Devarbhavi H., Eaton J., Kamath P.S.* Burden of liver diseases in the world. *J Hepatol*. 2019;70(1):151–71. DOI: 10.1016/j.jhep.2018.09.014
19. *Sripa B., Bethony J.M., Sithithaworn P., Kaewkes S., Mairiang E., Loukas A., et al.* Opisthorchiasis and Opisthorchis-associated cholangiocarcinoma in Thailand and Laos. *Acta Trop*. 2011;120(Suppl 1):S158–68. DOI: 10.1016/j.actatropica.2010.07.006
20. *Kursa M.B., Rudnicki W.R.* Feature selection with the Boruta package. *J Stat Soft*. 2010;36(11):1–13. DOI: 10.18637/jss.v036.i11
21. *Pavicevic S., Reichelt S., Uluk D., Lurje I., Engelmann C., Modest D.P., et al.* Prognostic and predictive molecular markers in cholangiocarcinoma. *Cancers (Basel)*. 2022;14(4):1026. DOI: 10.3390/cancers14041026
22. *Rahnemai-Azar A.A., Weisbrod A., Dillhoff M., Schmidt C., Pawlik T.M.* Intrahepatic cholangiocarcinoma: Molecular markers for diagnosis and prognosis. *Surg Oncol*. 2017;26(2):125–37. DOI: 10.1016/j.suronc.2016.12.009
23. *Puthdee N., Sriswasdi S., Pisitkun T., Ratanasirintrawoot S., Israsena N., Tangkijvanich P.* The LIN28B/TGF-β/TGFBI feedback loop promotes cell migration and tumour initiation potential in cholangiocarcinoma. *Cancer Gene Ther*. 2022;29(5):445–55. DOI: 10.1038/s41417-021-00387-5
24. *Bertino G., Ardiri A., Malaguarnera M., Malaguarnera G., Bertino N., Calvagno G.S.* Hepatocellular carcinoma serum markers. *Semin Oncol*. 2012;39(4):410–33. DOI: 10.1053/j.seminoncol.2012.05.001
25. *Lumachi F., Lo Re G., Tozzoli R., D'Aurizio F., Facomer F., Chiara G.B., et al.* Measurement of serum carcinoembryonic antigen, carbohydrate antigen 19-9, cytokeratin-19 fragment and matrix metalloproteinase-7 for detecting cholangiocarcinoma: A preliminary case-control study. *Anticancer Res*. 2014;34(11):6663–7.
26. *Sripa B., Thinkhamrop B., Mairiang E., Laha T., Kaewkes S., Sithithaworn P., et al.* Elevated plasma IL-6 associates with increased risk of advanced fibrosis and cholangiocarcinoma in individuals infected by Opisthorchis viverrini. *PLoS Negl Trop Dis*. 2012;6(5):e1654. DOI: 10.1371/journal.pntd.0001654
27. *Palmer W.C., Patel T.* Are common factors involved in the pathogenesis of primary liver cancers? A meta-analysis of risk factors for intrahepatic cholangiocarcinoma. *J Hepatol*. 2012;57(1):69–76. DOI: 10.1016/j.jhep.2012.02.022
28. *Kokova D., Verhoeven A., Perina E.A., Ivanov V.V., Knyazeva E.M., Saltykova I.V., et al.* Plasma metabolomics of the time resolved response to Opisthorchis felineus infection in an animal model (golden hamster, Mesocricetus auratus). *PLoS Negl Trop Dis*. 2020;14(1):e0008015. DOI: 10.1371/journal.pntd.0008015
29. *Pershina A.G., Ivanov V.V., Efimova L.V., Shevelev O.B., Vtorushin S.V., Perevozchikova T.V., et al.* Magnetic resonance imaging and spectroscopy for differential assessment of liver abnormalities induced by Opisthorchis felineus in an animal model. *PLoS Negl Trop Dis*. 2017;11(7):e0005778. DOI: 10.1371/journal.pntd.0005778
30. *Oh D.H., Kim M.H., Jeong W.Y., Kim Y.C., Kim E.J., Song J.E., et al.* Risk factors for mortality in patients with low lactate level and septic shock. *J Microbiol Immunol Infect*. 2019;52(3):418–25. DOI: 10.1016/j.jmii.2017.08.009

Сведения об авторах

Ковширина Анна Евгеньевна — ассистент кафедры пропедевтики внутренних болезней с курсом терапии педиатрического факультета ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.
Контактная информация: anna.evgenjevna.kovshirina@gmail.com; 634050, г. Томск, Московский тракт, 2.
ORCID: https://orcid.org/0000-0001-6116-8323

Information about the authors

Anna E. Kovshirina — Teaching Assistant at the Department of Propaedeutics of Internal Diseases with a course of therapy at the Faculty of Pediatrics, Siberian State Medical University.
Contact information: anna.evgenjevna.kovshirina@gmail.com; 634050, Tomsk, Moskovskiy Tract, 2.
ORCID: https://orcid.org/0000-0001-6116-8323

Федорова Ольга Сергеевна* — доктор медицинских наук, проректор по научной работе и последипломной подготовке, заведующая кафедрой факультетской педиатрии с курсом детских болезней ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.
Контактная информация: olga.sergeevna.fedorova@gmail.com;
634050, г. Томск, Московский тракт, 2.
ORCID: https://orcid.org/0000-0002-7130-9609

Ковширина Юлия Викторовна — кандидат медицинских наук, начальник отдела высшего и дополнительного образования ФГБУ «Центральный научно-исследовательский институт организации и информатизации здравоохранения».
Контактная информация: yulia.v.kovshirina@gmail.com;
127254, г. Москва, ул. Добролюбова, 11.
ORCID: https://orcid.org/0000-0001-6818-9792

Петров Вячеслав Алексеевич — младший научный сотрудник центра биологических исследований и биоинженерии Центральной научно-исследовательской лаборатории ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.
Контактная информация: vyacheslav.a.petrov@mail.ru;
634050, г. Томск, Московский тракт, 2.
ORCID: https://orcid.org/0000-0002-5205-9739

Olga S. Fedorova* — Dr. Sci. (Med.), Vice-rector for Scientific Work and Postgraduate Training, Head of the Department of Faculty Pediatrics with a Course in Childhood Diseases, Siberian State Medical University.
Contact information: olga.sergeevna.fedorova@gmail.com;
634050, Tomsk, Moskovskiy Tract, 2.
ORCID: https://orcid.org//0000-0002-7130-9609

Yulia V. Kovshirina — Cand. Sci. (Med.), Head of the Department of Higher and Further Education, Central Research Institute for Organization and Informatization of Health Care.
Contact information: yulia.v.kovshirina@gmail.com;
127254, Moscow, Dobrolyubova str., 11.
ORCID: https://orcid.org/0000-0001-6818-9792

Vyacheslav A. Petrov — Junior Researcher, Center for Biological Research and Bioengineering, Central Research Laboratory, Siberian State Medical University.
Contact information: vyacheslav.a.petrov@mail.ru;
634050, Tomsk, Moskovskiy Tract, 2.
ORCID: https://orcid.org/0000-0002-5205-9739

Поступила: 10.04.2023 Принята: 01.09.2023 Опубликована: 29.12.2023
Submitted: 10.04.2023 Accepted: 01.09.2023 Published: 29.12.2023

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

https://doi.org/10.22416/1382-4376-2023-33-6-16-25
UDC 616.36-006-07-06:616.995.122

CC BY NC ND

Role of Serum and Ultrasonometric Markers in the Early Diagnosis of Malignant Transformation of Periductal Liver Fibrosis in Patients with *Opisthorchis Felineus* Infection

Anna E. Kovshirina[1], Olga S. Fedorova[1,*], Yulia V. Kovshirina[2], Vyacheslav A. Petrov[1]

[1] *Siberian State Medical University, Tomsk, Russian Federation*
[2] *Central Research Institute for Organization and Informatization of Health Care, Moscow, Russian Federation*

Aim: to study the role of serum and ultrasonometric markers in the early diagnosis of malignant transformation of periductal fibrosis of the liver during the formation of cholangiocarcinoma against the background of chronic invasion of *Opisthorchis felineus*, in the population of endemic regions.
Methods. A comprehensive one-stage comparative study was conducted in a case-control design, using the assessment of biochemical parameters (lactate, alanine aminotransferase, aspartate aminotransferase, gamma-glutamyl transpeptidase, alkaline phosphatase, glucose, direct and indirect bilirubin, high-density lipoproteins and low-density lipoproteins, triglycerides, urea and total protein), immunological parameters (transforming growth factor beta) and tumor markers (CA 19-9, CYFRA 21-1) in blood serum samples obtained from patients with *O. felineus* infection, with and without periductal fibrosis, *O. felineus*-infected patients with cholangiocarcinoma and representatives of control groups. During the analytical stage, the relationship between the structural features of the liver according to the results of ultrasound examination (presence of opisthorchiasis-associated periductal fibrosis), clinical parameters, parasitological study data (infection intensity), and changes in biochemical, immunological parameters and tumor markers in patients against the background of *O. felineus* infection was assessed. Statistical analysis was performed using the R programming language (version 3.6.1).
Results. Evaluation of the relationship between the presence of ultrasound signs of stage 1–2 opisthorchiasis-associated periductal fibrosis and changes in serum levels of the biochemical, immunologic parameters and oncomarkers in patients with *O. felineus* infection demonstrated that the levels of alkaline phosphatase, conjugated bilirubin, AST, glucose and CA 19-9 oncomarker were significantly higher in the serum of patients in the group with cholangiocarcinoma and opisthorchiasis ($p < 0.01$).
Conclusion. The first pilot data on the relationship between ultrasonometric signs of periductal liver fibrosis and the increase of CA 19-9 oncomarker as well as biochemical parameters (alkaline phosphatase, direct bilirubin, aspartate aminotransferase, glucose), which can be used for early diagnosis of malignant transformation of periductal liver fibrosis with the formation of cholangiocarcinoma in *O. felineus*-infected population in endemic regions, were obtained.
Keywords: cholangiocarcinoma, tumor markers, cancer, periductal fibrosis, lactate, biochemical markers, *Opisthorchis felineus* infection, ultrasonography
Funding: the study was supported by the Russian Science Foundation, grant “Changes in intestinal microbiota as a factor in the progression of periductal fibrosis and the development of cholangiocarcinoma” (No. 23-25-00432)
Conflict of interest: the authors declare that there is no conflict of interest.

For citation: Kovshirina A.E., Fedorova O.S., Kovshirina Yu.V., Petrov V.A. Role of Serum and Ultrasonometric Markers in the Early Diagnosis of Malignant Transformation of Periductal Liver Fibrosis in Patients with *Opisthorchis Felineus* Infection. Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology. 2023;33(6):16–25. https://doi. org/10.22416/1382-4376-2023-33-6-16-25

Роль сывороточных и ультрасонометрических маркеров в ранней диагностике злокачественной трансформации перидуктального фиброза печени на фоне инвазии *Opisthorchis felineus*

А.Е. Ковширина[1], О.С. Федорова[1,*], Ю.В. Ковширина[2], В.А. Петров[1]

[1] *ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Томск, Российская Федерация*

[2] *ФГБУ «Центральный научно-исследовательский институт организации и информатизации здравоохранения» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Российская Федерация*

Цель исследования: изучить роль сывороточных и ультрасонометрических маркеров в ранней диагностике злокачественной трансформации перидуктального фиброза печени при формировании холангиокарциномы на фоне хронической инвазии *Opisthorchis felineus* у населения эндемичных регионов.
Методы. Проведено комплексное одномоментное сравнительное исследование в дизайне «случай-контроль» с использованием оценки биохимических параметров (лактат, аланинаминотрансфераза, аспартатаминотрансфераза, гамма-глутамилтранспептидаза, щелочная фосфатаза, глюкоза, прямой и непрямой билирубин, липопротеины высокой плотности и липопротеины низкой плотности, триглицериды, мочевина и общий белок), иммунологических параметров (трансформирующий фактор роста бета 1) и онкомаркеров (CA 19-9, CYFRA 21-1) в образцах сыворотки крови, полученных от больных инвазией *O. felineus*, имеющих перидуктальный фиброз и без такового, больных холангиокарциномой, развившейся на фоне инвазии *Opisthorchis felineus*, и больных описторхозом, а также представителей группы контроля.
Результаты. Оценка взаимосвязи между наличием ультразвуковых признаков описторхоз-ассоциированного перидуктального фиброза 1–2-й степени и изменениями биохимических, иммунологических параметров и содержания онкомаркеров у пациентов на фоне инвазии *O. felineus* продемонстрировала, что уровни щелочной фосфатазы, прямого билирубина, АСТ, глюкозы и онкомаркера CA 19-9 были значимо выше в группе пациентов с холангиокарциномой на фоне описторхоза, чем у исследуемых групп с перидуктальным фиброзом на фоне инвазии и без нее, а также контролями ($p < 0,01$).
Выводы. Впервые получены пилотные данные о взаимосвязи ультрасонометрических признаков перидуктального фиброза печени и увеличения биохимических показателей (щелочная фосфатаза, прямой билирубин, аспартатаминотрансфераза, глюкоза), а также повышения онкомаркера CA 19-9, которые могут быть использованы для ранней диагностики злокачественной трансформации перидуктального фиброза печени с формированием холангиокарциномы на фоне хронической инвазии *O. felineus* у населения эндемичных регионов.
Ключевые слова: холангиокарцинома, онкомаркеры, рак, перидуктальный фиброз, лактат, биохимические маркеры, инвазия *Opisthorchis felineus*, ультрасонография
Финансирование: исследование выполнено при поддержке Российского научного фонда, грант «Изменение микробиоты кишечника как фактор прогрессирования перидуктального фиброза и развития холангиокарциномы» (№ 23-25-00432).
Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования: Ковширина А.Е., Федорова О.С., Ковширина Ю.В., Петров В.А. Роль сывороточных и ультрасонометрических маркеров в ранней диагностике злокачественной трансформации перидуктального фиброза печени на фоне инвазии *Opisthorchis felineus*. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2023;33(6):16–25. https://doi.org/10.22416/1382-4376-2023-33-6-16-25

Introduction

Liver cancer is a socially significant pathology in the world foci of human trematodiasis [1–8]. Cholangiocellular carcinoma (cholangiocarcinoma, CCA) is one of the most unfavorable malignant neoplasms in terms of prognosis due to high mortality, the aggressiveness of tumors, lack of specific symptoms, long asymptomatic course and resistance to therapy [9, 10].

At present there is enough epidemiologic data confirming the correlation of CCA development with hepatic trematodiasis, widespread in Southeast Asia. Thus, trematodes *Opisthorchis viverrini* (*O. viverrini*) and *Clonorchis sinensis* (*C. sinensis*) are included in the register of biological carcinogens of group 1 with proven oncogenicity for humans [11, 12].

In endemic regions of Russia, the study of the problem of opisthorchiasis and associated chronic diseases is of relevance, since the liver trematode *Opisthorchis felineus* (*O. felineus*) is the cause of chronic inflammatory process, which is asymptomatic for a long time and contributes to the development of periductal fibrosis, predisposing to the development of CCA [5, 13, 14]. Previously published epidemiologic data demonstrated a significant association of *O. felineus* infection with liver fibrosis and CCA [15, 16].

Currently, no algorithms for early preclinical diagnosis of CCA associated with chronic infection of *O. felineus* have been developed in the world, which leads to late verification of the diagnosis, untimely treatment, and high mortality [17, 18].

Conducting a study to develop new approaches to screening of oncologic diseases of the hepatobiliary zone will improve early diagnosis of severe liver diseases, conduct timely treatment of patients, contributing to improved prognosis in this category of patients.

Thus, the aim of the study is to investigate the role of serum and ultrasound markers in early diagnosis of malignant transformation

of periductal liver fibrosis in the formation of cholangiocarcinoma in *O. felineus*-infected population of the endemic regions.

Materials and methods

The study was performed on the basis of the Siberian State Medical University (SibMed); the protocol was approved by the Ethical Committee of SibMed (conclusion No. 4815 of 20.06.2016). A one-stage comparative case-control study was performed.

The study recruited participants of the previously conducted projects "Fundamental approaches to optimize the diagnosis and therapy of natural-focal infection of *Opisthorchis felineus* in endemic regions" and "Identification of new diagnostic markers for the development of technologies for population screening of trematodiasis" [14, 15]. The following study groups of adult patients were formed:

– Group 1 — patients with histologically verified CCA and opisthorchiasis (n = 24);

– Group 2 — patients with *O. felineus* infection complicated by periductal fibrosis according to ultrasound examination (US) of the hepatobiliary system (n = 36);

– Group 3 — patients with *O. felineus* infection and without periductal fibrosis according to ultrasound of the hepatobiliary system (n = 29);

– Group 4 — a control group consisting of volunteers without *O. felineus* infection and without clinically significant changes in the hepatobiliary system (n = 30).

The inclusion criterion for participants in all groups was the presence of signed informed consent for participation in the study. The diagnosis of "cholangiocarcinoma" was made based on the results of histologic and/or histochemical examination of biopsy or postoperative liver material, according to the following ICD-10 codes: C22.1 — cancer of the intrahepatic bile duct; C24 — malignant neoplasm of other and unspecified parts of biliary tract; C24.0 — malignant neoplasm of extrahepatic bile duct; C24.9 — malignant neoplasm of biliary tract unspecified.

O. felineus infection was diagnosed by a positive result of parasitological examination (microscopy of two stool samples using Parasep concentrators (DiaSys Ltd., UK)).

The presence of periductal fibrosis of the 1–2nd degree was confirmed by ultrasound of the hepatobiliary system using a high-resolution mobile ultrasound scanner ("Mindray M7", "Shenzhen Mindray Bio-Medical Electronics Co., Ltd.", China) in accordance with the protocol proposed within the framework of epidemiologic studies of opisthorchiasis previously conducted in Southeast Asia [19]. The liver size and structural features of the liver parenchyma (echo signs of periductal fibrosis: increased periportal echogenicity of more than 3 mm around the intrahepatic bile ducts of the second order; as well as dilation and thickening of the bile duct wall) were evaluated.

Biochemical study of blood serum was performed at the central clinical and diagnostic laboratory of SibMed using an automatic biochemical analyzer ARCHITECT c4000 ("Abbot", USA) with quantitative determination of the following parameters: aspartate aminotransferase (AST); alanine aminotransferase (ALT); total, direct and indirect bilirubin; total albumin, total cholesterol; high density lipoproteins (HDL); low-density lipoproteins (LDL); triglycerides; urea; gamma-glutamyl transpeptidase (GGT); alkaline phosphatase (ALP), glucose ("DiaSys Diagnostic Systems GmbH", Germany). Lactate concentration in serum was measured using Biosen C-line analyzer with built-in chip-sensor ("EKF-diagnostic GmbH", Germany).

Immunologic methods of determining the level of cytokine transforming growth factor beta 1 (TGF-β1), as well as CA 19-9 and CYFRA 21-1 oncomarkers in serum were performed by enzyme immunoassay using kits from Chema LLC (Russia) and Cloud-Clone Corp. (USA).

Statistical analysis of the data was performed using the R programming language version 3.6.1. To assess intergroup differences in the measured parameters, the Kraskell — Wallis test and the Mann — Whitney — Wilcoxon test were used in the absence of normal distribution, or ANOVA and Student's t-test in the presence of normal distribution. The methods were implemented in the stats package (R Core Team, 2019). The distributions of parameters were checked for conformity to the normal law using the Shapiro — Wilk criterion. Relationships were determined using Spearman rank correlation implemented in the package "psych" (R package version 1.9.12). Categorical variables were compared using Pearson's χ^2 test.

The "ggplot2" package (2016) was used for visualization. Additional identification of factors associated with periductal fibrosis was performed using the Boruta method. This method is based on the use of a random forest algorithm to classify observations according to the measured parameters in accordance with a given grouping (by the presence of CCA, periductal fibrosis, *O. felineus* infection) and the subsequent assessment of the importance of each parameter for classification [20].

Results

One hundred and nineteen participants were included in the study: 53.0 % were male; age — 18–87 years; mean age — 53.1 ± 1.6 years. The groups were comparable by sex and age. Demographic and clinical characteristics of the study sample are presented in Table 1.

In the comparison groups (Groups 1–3), the mean infection intensity was evaluated and it was 1284.1 ± 655.6, 2083.3 ± 760.5 and 865.6 ± 406.3 helminth eggs in 1 g of stool, respectively (Table 1).

The results demonstrated that the symptoms such as jaundice, abdominal pain, hepatomegaly, liver tenderness on palpation, and bladder symptoms were predominantly found in CCA patients with opisthorchiasis (Group 1). Most of the patients suffering from *O. felineus* infection (Groups 1, 2 and 3) had clinically distinct form of the disease. The most common symptoms in the study participants were abdominal pain, bloating, positive bladder symptoms of Ker and Ortner, liver tenderness on palpation, and hepatomegaly (Table 2).

According to the results of ultrasound of the hepatobiliary system, hepatomegaly, neoplasms

Table 1. Demographic and clinical characteristics of the study groups
Таблица 1. Демографические и клинические характеристики исследуемых групп

Parameter / *Показатель*	Group 1 *Группа 1*	Group 2 *Группа 2*	Group 3 *Группа 3*	Group 4 *Группа 4*	*p*
Demographic characteristics / *Демографические характеристики*					
Gender. *n* (%) *Пол. n (%)* male / *мужской* female / *женский*	 15 (62.5) 9 (37.5)	 17 (47.2) 19 (52.8)	 16 (55.2) 29 (44.8)	 15 (50) 15 (50)	$p > 0.05^*$
Age. years *Возраст. лет* 95% ДИ / 95 % CI *M ± m*	 63.0 ± 2.2 8.6–15.4	 54.1 ± 2.4 11.4–18.4	 48.9 ± 3.5 15.03–25.6	 48 ± 3.4 14.9–25.2	$p > 0.05^*$
Physical examination / *Физикальное исследование*					
Fever. *n* (%) *Лихорадка. n (%)* yes / *да* no / *нет*	 1 (4.2) 23 (95.8)	 2 (5.6) 34 (94.4)	 1 (3.4) 28 (96.7)	 –	$p_{1-2} > 0.05$ $p_{1-3} > 0.05$ $p_{2-3} > 0.05$
Jaundice. *n (%)* *Желтуха. n (%)* yes / *да* no / *нет*	 7 (29.2) 17 (70.8)	 1 (2.8) 35 (97.2)	 –	 –	$p_{1-2} < 0.05$
Abdominal pain. *n (%)* *Боль в животе. n (%)* yes / *да* no / *нет*	 12 (50.0) 12 (50.0)	 12 (33.3) 36 (66.7)	 1 (3.4) 28 (96.7)	 –	$p_{1-2} < 0.05$ $p_{1-3} < 0.05$ $p_{2-3} < 0.05$
Bloating. *n (%)* *Вздутие живота. n (%)* yes / *да* no / *нет*	 2 (8.3) 22 (91.7)	 12 (33.3) 24 (66.7)	 1 (3.4) 29 (96.6)	 3 (10.0) 27 (90.0)	$p_{1-2} < 0.05$ $p_{2-3} < 0.05$ $p_{2-4} < 0.05$
Positive signs of gallbladder disease. *n (%)* *Положительные пузырные симптомы. n (%)* yes / *да* no / *нет*	 12 (50.0) 12 (50.0)	 2 (5.6) 34 (94.4)	 –	 –	$p_{1-2} < 0.05$

Continuation of Table 1. Demographic and clinical characteristics of the study groups
Продолжение таблица 1. Демографические и клинические характеристики исследуемых групп

Microscopy of stool samples / *Микроскопия образцов стула*					
Intensity of *O. felineus* infestation (eggs per 1 g of stool) *Интенсивность инвазии O. felineus (яиц в 1 г стула)* *M ± m* *95% ДИ / 95 % CI*	1284.1 ± 655.6 1858.8–4004.2	2083.3 ± 760.5 3639.1–5894.6	865.6 ± 406.3 1466.2–2723.5	–	$p > 0.05^*$
Ultrasound examination of the hepatobiliary system / *Ультразвуковое исследование гепатобилиарной системы*					
Dilation of bile ducts, *n* (%) *Расширение желчных протоков, n (%)* yes / *да* no / *нет*	13 (54.2) 11 (42.8)	3 (8.3) 33 (91.7)	2 (6.9) 27 (93.1)	–	$p_{1–2} < 0.05$ $p_{1–3} < 0.05$ $p_{1–4} < 0.05$
Thickened, uneven walls of bile ducts, *n* (%) *Утолщение, неровные стенки желчных протоков, n (%)* yes / *да* no / *нет*	10 (41.7) 14 (58.3)	4 (11.1) 32 (88.9)	1 (3.4) 28 (96.6)	1 (3.3) 29 (96.7)	$p_{1–2} < 0.05$ $p_{1–3} < 0.05$ $p_{1–4} < 0.05$
Periductal fibrosis, *n* (%) *Перидуктальный фиброз, n (%)* yes / *да* no / *нет*	18 (75.0) 6 (25.0)	36 (100) 0 (0)	–	–	$p_{1–2} < 0.05$

Note: *M ± m* — mean ± standard error; 95 % CI — 95 % confidence interval; * — in all groups for pairwise comparison, $p_{1–2}$ — for comparison of groups 1 and 2; $p_{1–3}$ — when comparing groups 1 and 3; $p_{2–3}$ — when comparing groups 2 and 3; $p_{1–4}$ — when comparing groups 1 and 4; $p_{2–4}$ — when comparing groups 2 and 4.
Примечание: *M ± m* — среднее ± стандартная ошибка; 95 % ДИ — 95 %-ный доверительный интервал; * — во всех группах при попарном сравнении, $p_{1–2}$ — при сравнении групп 1 и 2; $p_{1–3}$ — при сравнении групп 1 и 3; $p_{2–3}$ — при сравнении групп 2 и 3; $p_{1–4}$ — при сравнении групп 1 и 4; $p_{2–4}$ — при сравнении групп 2 и 4.

in the liver, thickening and irregularity of the gallbladder wall, cholelithiasis, periductal fibrosis, as well as dilation and structural changes of the bile ducts were statistically significantly higher in Group 1. Patients in Group 2 were also significantly more likely to have liver enlargement and biliary tract pathology ($p < 0.05$). The presence of masses in the liver was verified by computerized and/or magnetic resonance imaging in all participants from Group 1 (Table 1).

The study also evaluated the levels of biochemical markers (lactate, AST, ALT, GGT, alkaline phosphatase, glucose, direct and indirect bilirubin, HDL, LDL, triglycerides, total cholesterol, urea, and total protein), as well as immunologic markers (TGF-β1) and oncomarkers (CA 19-9, CYFRA 21-1) in serum samples obtained from patients with *O. felineus* infection having CCA and periductal fibrosis (Groups 1 and 2, respectively), from patients without CCA and periductal fibrosis (Group 3) and from uninfected individuals without malignancy (Group 4). The levels of alkaline phosphatase, direct bilirubin, AST and glucose were significantly higher in patients with CCA and *O. felineus* infection compared to other groups in pairwise comparison ($p < 0.01$). The results of the study of blood serum samples are presented in Tables 2–3.

Evaluation of the relationship between the peculiarities of the liver structure according to the results of ultrasound examination (presence of opisthorchiasis-associated stage 1–2 periductal fibrosis and changes in biochemical, immunologic parameters and content of oncomarkers in serum in patients against the background of *O. felineus* infection demonstrated that the level of CA 19-9 in the group of patients with CCA was significantly higher compared to patients of other groups ($p < 0.01$). In Groups 2–4, no significant differences in the levels of the studied oncomarkers were obtained.

Visualization method using the package “ggplot2” (Fig. 1) showed the significant increase in such biochemical parameters as alkaline phosphatase, conjugated bilirubin, AST, glucose, as well as high CA 19-9 oncomarker in patients in ;Group 1 with CCA and opisthorchiasis ($p < 0.01$).

The x-axis shows the measured factors on which the classification of patients into clinical

Table 2. Results of determination of biochemical parameters in the study groups, *Me (Q1; Q3)**
Таблица 2. Результаты определения биохимических показателей в исследуемых группах, *Me (Q1; Q3)**

Parameter / *Показатель*	Group 1 *Группа 1* (CCA+ OPI+)	Group 2 *Группа 2* (PF+ OPI+)	Group 3 *Группа 3* (PF– OPI+)	Group 4 *Группа 4* (PF– OPI–)
AST, U/L *АСТ, Ед./л*	42.5 (30; 78.5)	19.0 (15; 23.5)	16.5 (14.0; 31.3)	19.0 (14.0; 31.3)
ALT, U/L *АЛТ, Ед./л*	23.5 (9.5; 57.5)	9.5 (6.0; 17.8)	10.0 (6.0; 17.0)	10.0 (6.0; 19.0)
Total bilirubin, umol/L *Билирубин общий, мкмоль/л*	16.5 (6.8; 77.4)	5.2 (3.2; 9.4)	7.3 (3.8; 12.4)	10.1 (1.9; 15.4)
Direct bilirubin, umol/L *Билирубин прямой, мкмоль/л*	5.3 (2.6; 39.3)	2.4 (1.9; 3.1)	2.6 (1.9; 3.6)	2.35 (1.8; 3.8)
Total protein, g/L Общий белок, г/л	70.0 (59.8; 78.3)	80.0 (75.0; 84.0)	80.0 (72.5; 83.0)	75.5 (69.9; 80.9)
Albumin, g/L *Альбумин, г/л*	33.5 (28; 43)	45.0 (20.7; 48.0)	47.0 (43.0; 48.5)	46.0 (14.1; 48.5)
Total cholesterol, mmol/l *Общий холестерол, ммоль/л*	4.9 (3.9; 5.7)	5.4 (4.6; 5.7)	4.6 (4.2; 5.4)	4.2 (3.5; 5.0)
HDL, mmol/L *ЛПВП, ммоль/л*	0.9 (0.6; 1.3)	1.3 (1.1; 1.7)	1.3 (1.2; 1.8)	1.4 (1.0; 1.8)
Triglycerides, mmol/L *Триглицериды, ммоль/л*	1.3 (0.9; 1.6)	1.0 (0.7; 1.6)	0.9 (0.7; 1.2)	0.6 (0.4; 0.9)
Urea, mmol/L *Мочевина, ммоль/л*	4.9 (4.2; 8.9)	5.1 (3.9; 6.6)	3.9 (3.2; 5.7)	4.5 (4.2; 4.8)
GGT, U/L *ГГТ, Ед./л*	250.5 (144.0; 715.5)	20.0 (16.0; 29.0)	22.0 (13.3; 60.0)	14.0 (11.8; 30.3)
ALP, U/L *ЩФ, Ед./л*	216.0 (145.5; 429.0)	75.0 (65.0; 95.0)	70.0 (47.8; 80.0)	66.0 (54.0; 79.0)
Glucose, mmol/L *Глюкоза, ммоль/л*	5.6 (4.9; 7.2)	4.8 (4.1; 5.2)	4.5 (4.2; 4.9)	4.8 (4.0; 7.6)
Lactate, mmol/L *Лактат, ммоль/л*	3.1 (2.5; 3.5)	4.2 (3.0; 5.5)	4.05 (2.6; 5.5)	4.1 (2.6; 5.2)

Note: * — data are presented as median (*Me*), upper (*Q1*) and lower (*Q3*) quartiles; CCA — cholangiocarcinoma; OPI — *O. felineus* infection; PF — periductal fibrosis; AST — aspartate aminotransferase; ALT — alanine aminotransferase; HDL — high density lipoproteins; GGT — gamma glutamyl transpeptidase; ALP — alkaline phosphatase; "–" or "+" — presence or absence of a sign.
Примечание: * — данные представлены в виде медианы (*Me*), верхнего (*Q1*) и нижнего (*Q3*) квартилей; ССА — холангиокарцинома, ОРІ — инвазия *O. felineus*; PF — перидуктальный фиброз; АСТ — аспартатаминотрансфераза; АЛТ — аланинаминотрансфераза; ЛПВП — липопротеины высокой плотности; ГГТ — гамма-глутамилтрансфераза; ЩФ — щелочная фосфатаза; «–» или «+» — наличие или отсутствие признака.

Table 3. Results of determination of immunological and tumor markers by ELISA in the study groups, *Me (Q1; Q3)**
Таблица 3. Результаты определения иммунологических и онкомаркеров методом ИФА в исследуемых группах, *Me (Q1; Q3)**

Parameter / *Показатель*	Group 1 *Группа 1* (CCA+ OPI+)	Group 2 *Группа 2* (PF+ OPI+)	Group 3 *Группа 3* (PF– OPI+)	Group 4 *Группа 4* (PF– OPI–)
TGF-β1, pg/mL / *пг/мл*	573.0 (308.3; 783.0)	498.0 (262.5; 649.5)	498.0 (349.5; 675.0)	507.0 (351.8; 669.8)
CA 19-9, U/L / *Ед./мл*	32.3 (14.8; 240.0)	8.4 (4.1; 12.1)	6.0 (3.6; 12.8)	8.0 (5.0; 16.5)
CYFRA 21-1, ng/mL / *нг/мл*	2.0 (0.9; 3.8)	0.9 (0.5; 2.1)	0.9 (0.8; 1.8)	0.9 (0.3; 1.7)

Note: * — data are presented as median (*Me*), upper (*Q1*) and lower (*Q3*) quartiles; CCA — cholangiocarcinoma; OPI — *O. felineus* invasion; PF — periductal fibrosis; "–" or "+" — presence or absence of a sign; TGF-β1 — transforming growth factor beta 1; CA 19-9, CYFRA 21-1 — oncomarkers.
Примечание: * — данные представлены в виде медианы (*Me*), верхнего (*Q1*) и нижнего (*Q3*) квартилей; ССА — холангиокарцинома, ОРІ — инвазия *O. felineus*; PF — перидуктальный фиброз; «–» или «+» — наличие или отсутствие признака; TGF-β1 — трансформирующий фактор роста бета 1; CA 19-9, CYFRA 21-1 — онкомаркеры.

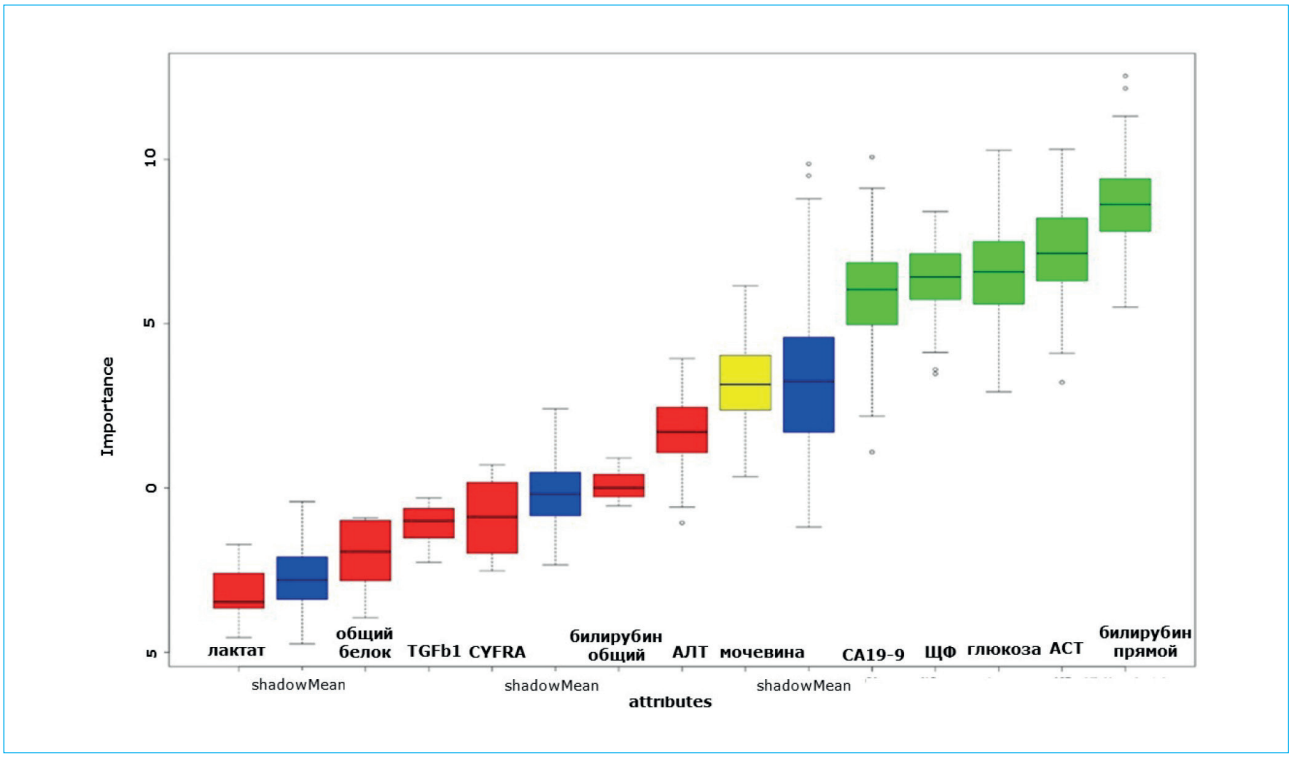


Figure. Estimation of the importance parameter of biochemical parameters and tumor markers for predicting opisthorchiasis-associated periductal fibrosis (using the ggplot2 package); ALP — alkaline phosphatase; ALP — alkaline phosphatase; ALT — alanine aminotransferase; AST — aspartate aminotransferase; TGF-β1 — transforming growth factor beta 1; CA 19-9, CYFRA 21-1 — oncomarkers

Рисунок. Оценка параметра важности биохимических показателей и онкомаркеров для предсказания описторхоз-ассоциированного перидуктального фиброза (с использованием пакета «ggplot2»); АЛТ — аланинаминотрансфераза, АСТ — аспартатаминотрансфераза, ЩФ — щелочная фосфатаза, TGF-β1 — трансформирующий фактор роста бета 1; CA 19-9, CYFRA 21-1 — онкомаркеры

groups was performed, among them shadowMin, shadowMean and shadowMax are the artificial factors used to assess the reliability of importance, the y-axis shows the importance of each factor for classification. Green color indicates factors for which importance significantly ($p < 0.05$) exceeded the importance of artificial factors entered into the model, blue color indicates artificial factors, red and yellow colors indicate factors with importance lower than or equal to artificial factors.

When analyzing the association between the level of lactate and biochemical parameters, immunological, oncological markers in serum and the intensity of *O. felineus* infection, it was found that in the group of patients with *O. felineus* infection complicated by periductal fibrosis there is a tendency to decrease CA 19-9 oncomarker in participants with higher intensity of *O. felineus* infection ($p = 0.05$).

As a result of this study, pilot data on the relationship between ultrasonometric signs of increased periportal and periductal echogenicity and increased biochemical parameters (alkaline phosphatase, direct bilirubin, AST, glucose) and CA 19-9 oncomarker, which can serve as early markers of malignant transformation of periductal fibrosis *O. felineus*-infected population in endemic regions, were obtained.

Discussion

The problem of hepatobiliary system diseases associated with chronic opisthorchiasis is still relevant in regions of the Russian Federation endemic for *O. felineus* infection [4, 5, 14–16].

Currently, there is more and more epidemiological evidence in favor of carcinogenicity of *O. felineus* trematode, which plays a role in the development of periductal fibrosis and CCA [4, 5, 11, 16].

CCA is one of the most unfavorable malignant neoplasms in terms of prognosis due to its long asymptomatic course, resistance to therapy, and

high mortality [8]. In connection with the above, it is of interest to search for modern methods of preclinical diagnostics of periductal liver fibrosis and CCA in the population of endemic regions.

The methods of ultrasonic diagnostics, as well as CT and MRI with contrast are used to diagnose CCA, which are reasonable to clarify the diagnosis, but cannot be used for screening due to the high cost, duration of the procedure, burden on the patient's body and possible contraindications. At the same time, the currently used diagnostic tests to assess the level of oncomarkers do not have sufficient sensitivity and specificity, but in conjunction with additional biochemical blood parameters, it is possible to assess the stage of hepatic fibrosis as a precancerous condition, which can be recommended for screening study.

Thus, the most sensitive and specific marker of CCA is cancer antigen CA 19-9: the increase of its content in serum above 100 U/mL can be used for CCA diagnosis with sensitivity, according to different data, from 72 to 97 % and specificity 84–86 % [21, 22]. Our study showed that the level of CA 19-9 in the serum of patients with CCA and opisthorchiasis was significantly higher compared to patients infected with *O. felineus* with periductal fibrosis and the control group ($p < 0.01$). No significant differences were obtained for this marker in Groups 2–4; however, the present study found that changes in the level of biochemical parameters (alkaline phosphatase, direct bilirubin, AST, glucose) as well as CA 19-9 oncomarker in combination are significant predictors of periductal liver fibrosis ($p < 0.05$).

Recently, the study of the diagnostic value of TGF- marker — extracellular matrix protein, which is a marker of the signaling pathway in CCA metastasis, has also become relevant [23]. The next most sensitive and specific marker is cytokeratin 19 fragments (CYFRA 21-1), which can distinguish between hepatocellular carcinoma and intrahepatic CCA [21, 24]. Nevertheless, reproducibility, sensitivity and specificity of more than 90 % in the detection of CCA can be achieved only when CYFRA 21-1 is used in combination with other markers and studies [25].

A study of the metabolomic response to *O. felineus* infection showed an association between serum lactate concentration and the severity of periductal fibrosis in the liver, an established predictor of CCA development [26–29]. In our study, serum lactate levels were significantly lower in patients with CCA than in Groups 2–4. According to published data, this may be a predictor of the development of multi-organ failure in patients with terminal diseases [30].

Conclusion

Thus, the first pilot data on the relationship between ultrasonometric signs of periductal liver fibrosis and increased biochemical parameters (alkaline phosphatase, direct bilirubin, aspartate aminotransferase, glucose), as well as increased CA 19-9 oncomarker were obtained, which can be used for early diagnosis of malignant transformation of periductal liver fibrosis with the formation of cholangiocarcinoma in *O. felineus*-infected population of endemic regions.

References / Литература

1. *Khuntikeo N., Titapun A., Loilome W., Yongvanit P., Thinkhamrop B., Chamadol N., et al.* Current perspectives on opisthorchiasis control and cholangiocarcinoma detection in Southeast Asia. *Front Med (Lausanne)*. 2018;5:117. DOI: 10.3389/fmed.2018.00117
2. *Tang Z.L., Huang Y., Yu X.B.* Current status and perspectives of Clonorchis sinensis and clonorchiasis: Epidemiology, pathogenesis, omics, prevention and control. *Infect Dis Poverty*. 2016;5(1):71. DOI: 10.1186/s40249-016-0166-1
3. *Здравоохранение в России 2019: Статистический сборник.* М.: Федеральная служба государственной статистики, 2019:37–9. [*Health care in Russia 2019: Statistical digest.* Moscow: Federal State Statistics Service, 2019:37–9. (In Russ.)]. URL: https://rosstat.gov.ru/storage/mediabank/Zdravoohran-2019.pdf
4. *Fedorova O.S., Kovshirina Y.V., Kovshirina A.E., Fedotova M.M., Deev I.A., Petrovskiy F.I., et al.* Opisthorchis felineus infection and cholangiocarcinoma in the Russian Federation: A review of medical statistics. *Parasitol Int*. 2017;66(4):365–71. DOI: 10.1016/j.parint.2016.07.010
5. *Kovshirina Y.V., Fedorova O.S., Vtorushin S.V., Kovshirina A.E., Ivanov S.D., Chizhikov A.V., et al.* Case report: Two cases of cholangiocarcinoma in patients with Opisthorchis felineus infection in Western Siberia, Russian Federation. *Am J Trop Med Hyg*. 2019;100(3):599–603. DOI: 10.4269/ajtmh.18-0652
6. *Farthing M., Roberts S.E., Samuel D.G., Williams J.G., Thorne K., Morrison-Rees S., et al.* Survey of digestive health across Europe: Final report. Part 1: The burden of gastrointestinal diseases and the organisation and delivery of gastroenterology services across Europe. *United European Gastroenterol J*. 2014;2(6):539–43. DOI: 10.1177/2050640614554154
7. *WHO's Global Health Estimates: Life expectancy and leading causes of death and disability.* 2020. URL: https://www.who.int/data/gho/data/themes/mortality-and-global-health-estimates
8. *Bridgewater J., Galle P.R., Khan S.A., Llovet J.M., Park J.W., Patel T., et al.* Guidelines for the diagnosis and management of intrahepatic cholangiocarcinoma. *J Hepatol*. 2014;60(6):1268–89. DOI: 10.1016/j.jhep.2014.01.021

9. *Patel T.* Cholangiocarcinoma — controversies and challenges. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2011;8(4):189–200. DOI: 10.1038/nrgastro.2011.20
10. *GBD 2015 Mortality and Causes of Death Collaborators.* Global, regional, and national life expectancy, all-cause mortality, and cause-specific mortality for 249 causes of death, 1980–2015: A systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. *Lancet*. 2016;388(10053):1459–544. DOI: 10.1016/S0140-6736(16)31012-1
11. *Marques M.M., Berrington de Gonzalez A., Beland F.A., Browne P., Demers P.A., Lachenmeier D.W., et al.; IARC Monographs Priorities Group.* Advisory Group recommendations on priorities for the IARC Monographs. *Lancet Oncol*. Published online 18 April 2019. DOI: 10.1016/S1470-2045(19)30246-3
12. *Sripa B., Brindley P.J., Mulvenna J., Laha T., Smout M.J., Mairiang E., et al.* The tumorigenic liver fluke Opisthorchis viverrini — multiple pathways to cancer. *Trends Parasitol*. 2012;28(10):395–407. DOI: 10.1016/j.pt.2012.07.006
13. *Sripa B., Tangkawattana S., Brindley P.J.* Update on pathogenesis of opisthorchiasis and cholangiocarcinoma. *Adv Parasitol*. 2018;102:97–113. DOI: 10.1016/bs.apar.2018.10.001
14. *Fedorova O.S., Fedotova M.M., Sokolova T.S., Golovach E.A., Kovshirina Y.V., Ageeva T.S., et al.* Opisthorchis felineus infection prevalence in Western Siberia: A review of Russian literature. *Acta Trop*. 2018;178:196–204. DOI: 10.1016/j.actatropica.2017.11.018
15. *Fedorova O.S., Fedotova M.M., Zvonareva O.I., Mazeina S.V., Kovshirina Y.V., Sokolova T.S., et al.* Opisthorchis felineus infection, risks, and morbidity in rural Western Siberia, Russian Federation. *PLoS Negl Trop Dis*. 2020;14(6):e0008421. DOI: 10.1371/journal.pntd.0008421
16. *Fedorova O.S., Kovshirina A.E., Kovshirina Y.V., Hattendorf J., Onishchenko S.V., Katanakhova L.L., et al.* Opisthorchis felineus infection is a risk factor for cholangiocarcinoma in Western Siberia: A hospital-based case-control study. *Clin Infect Dis*. 2023;76(3):e1392–8. DOI: 10.1093/cid/ciac497
17. *Monsereenusorn C., Satayasoontorn K., Rujkijyanont P., Traivaree C.* Cholangiocarcinoma in a child with progressive abdominal distension and secondary hypercalcemia. *Case Rep Pediatr*. 2018;2018:6828037. DOI: 10.1155/2018/6828037
18. *Asrani S.K., Devarbhavi H., Eaton J., Kamath P.S.* Burden of liver diseases in the world. *J Hepatol*. 2019;70(1):151–71. DOI: 10.1016/j.jhep.2018.09.014
19. *Sripa B., Bethony J.M., Sithithaworn P., Kaewkes S., Mairiang E., Loukas A., et al.* Opisthorchiasis and Opisthorchis-associated cholangiocarcinoma in Thailand and Laos. *Acta Trop*. 2011;120(Suppl 1):S158–68. DOI: 10.1016/j.actatropica.2010.07.006
20. *Kursa M.B., Rudnicki W.R.* Feature selection with the Boruta package. *J Stat Soft*. 2010;36(11):1–13. DOI: 10.18637/jss.v036.i11
21. *Pavicevic S., Reichelt S., Uluk D., Lurje I., Engelmann C., Modest D.P., et al.* Prognostic and predictive molecular markers in cholangiocarcinoma. *Cancers (Basel)*. 2022;14(4):1026. DOI: 10.3390/cancers14041026
22. *Rahnemai-Azar A.A., Weisbrod A., Dillhoff M., Schmidt C., Pawlik T.M.* Intrahepatic cholangiocarcinoma: Molecular markers for diagnosis and prognosis. *Surg Oncol*. 2017;26(2):125–37. DOI: 10.1016/j.suronc.2016.12.009
23. *Puthdee N., Sriswasdi S., Pisitkun T., Ratanasirintrawoot S., Israsena N., Tangkijvanich P.* The LIN28B/TGF-β/TGFBI feedback loop promotes cell migration and tumour initiation potential in cholangiocarcinoma. *Cancer Gene Ther*. 2022;29(5):445–55. DOI: 10.1038/s41417-021-00387-5
24. *Bertino G., Ardiri A., Malaguarnera M., Malaguarnera G., Bertino N., Calvagno G.S.* Hepatocellular carcinoma serum markers. *Semin Oncol*. 2012;39(4):410–33. DOI: 10.1053/j.seminoncol.2012.05.001
25. *Lumachi F., Lo Re G., Tozzoli R., D'Aurizio F., Facomer F., Chiara G.B., et al.* Measurement of serum carcinoembryonic antigen, carbohydrate antigen 19-9, cytokeratin-19 fragment and matrix metalloproteinase-7 for detecting cholangiocarcinoma: A preliminary case-control study. *Anticancer Res*. 2014;34(11):6663–7.
26. *Sripa B., Thinkhamrop B., Mairiang E., Laha T., Kaewkes S., Sithithaworn P., et al.* Elevated plasma IL-6 associates with increased risk of advanced fibrosis and cholangiocarcinoma in individuals infected by Opisthorchis viverrini. *PLoS Negl Trop Dis*. 2012;6(5):e1654. DOI: 10.1371/journal.pntd.0001654
27. *Palmer W.C., Patel T.* Are common factors involved in the pathogenesis of primary liver cancers? A meta-analysis of risk factors for intrahepatic cholangiocarcinoma. *J Hepatol*. 2012;57(1):69–76. DOI: 10.1016/j.jhep.2012.02.022
28. *Kokova D., Verhoeven A., Perina E.A., Ivanov V.V., Knyazeva E.M., Saltykova I.V., et al.* Plasma metabolomics of the time resolved response to Opisthorchis felineus infection in an animal model (golden hamster, Mesocricetus auratus). *PLoS Negl Trop Dis*. 2020;14(1):e0008015. DOI: 10.1371/journal.pntd.0008015
29. *Pershina A.G., Ivanov V.V., Efimova L.V., Shevelev O.B., Vtorushin S.V., Perevozchikova T.V., et al.* Magnetic resonance imaging and spectroscopy for differential assessment of liver abnormalities induced by Opisthorchis felineus in an animal model. *PLoS Negl Trop Dis*. 2017;11(7):e0005778. DOI: 10.1371/journal.pntd.0005778
30. *Oh D.H., Kim M.H., Jeong W.Y., Kim Y.C., Kim E.J., Song J.E., et al.* Risk factors for mortality in patients with low lactate level and septic shock. *J Microbiol Immunol Infect*. 2019;52(3):418–25. DOI: 10.1016/j.jmii.2017.08.009

Information about the authors

Anna E. Kovshirina — Teaching Assistant at the Department of Propaedeutics of Internal Diseases with a course of therapy at the Faculty of Pediatrics, Siberian State Medical University. Contact information: anna.evgenjevna.kovshirina@gmail.com; 634050, Tomsk, Moskovskiy Tract, 2.
ORCID: https://orcid.org/0000-0001-6116-8323

Сведения об авторах

Ковширина Анна Евгеньевна — ассистент кафедры пропедевтики внутренних болезней с курсом терапии педиатрического факультета ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.
Контактная информация: anna.evgenjevna.kovshirina@gmail.com; 634050, г. Томск, Московский тракт, 2.
ORCID: https://orcid.org/0000-0001-6116-8323

Olga S. Fedorova* — Dr. Sci. (Med.), Vice-rector for Scientific Work and Postgraduate Training, Head of the Department of Faculty Pediatrics with a Course in Childhood Diseases, Siberian State Medical University.
Contact information: olga.sergeevna.fedorova@gmail.com;
634050, Tomsk, Moskovskiy Tract, 2.
ORCID: https://orcid.org//0000-0002-7130-9609

Yulia V. Kovshirina — Cand. Sci. (Med.), Head of the Department of Higher and Further Education, Central Research Institute for Organization and Informatization of Health Care.
Contact information: yulia.v.kovshirina@gmail.com;
127254, Moscow, Dobrolyubova str., 11.
ORCID: https://orcid.org/0000-0001-6818-9792

Vyacheslav A. Petrov — Junior Researcher, Center for Biological Research and Bioengineering, Central Research Laboratory, Siberian State Medical University.
Contact information: vyacheslav.a.petrov@mail.ru;
634050, Tomsk, Moskovskiy Tract, 2.
ORCID: https://orcid.org/0000-0002-5205-9739

Федорова Ольга Сергеевна* — доктор медицинских наук, проректор по научной работе и последипломной подготовке, заведующая кафедрой факультетской педиатрии с курсом детских болезней ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.
Контактная информация: olga.sergeevna.fedorova@gmail.com;
634050, г. Томск, Московский тракт, 2.
ORCID: https://orcid.org/0000-0002-7130-9609

Ковширина Юлия Викторовна — кандидат медицинских наук, начальник отдела высшего и дополнительного образования ФГБУ «Центральный научно-исследовательский институт организации и информатизации здравоохранения».
Контактная информация: yulia.v.kovshirina@gmail.com;
127254, г. Москва, ул. Добролюбова, 11.
ORCID: https://orcid.org/0000-0001-6818-9792

Петров Вячеслав Алексеевич — младший научный сотрудник центра биологических исследований и биоинженерии Центральной научно-исследовательской лаборатории ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.
Контактная информация: vyacheslav.a.petrov@mail.ru;
634050, г. Томск, Московский тракт, 2.
ORCID: https://orcid.org/0000-0002-5205-9739

Submitted: 10.04.2023 Accepted: 01.09.2023 Published: 29.12.2023
Поступила: 10.04.2023 Принята: 01.09.2023 Опубликована: 29.12.2023

* Corresponding author / Автор, ответственный за переписку

https://doi.org/10.22416/1382-4376-2023-33-6-26-35
УДК 616.995.122-07

CC BY NC ND

Функциональная активность эозинофилов крови у больных с инвазией *Opisthorchis felineus*

В.В. Цуканов[1,*], Н.Е. Веселова[1], А.А. Савченко[1], О.А. Коленчукова[1], И.И. Гвоздев[1], А.В. Васютин[1], Э.В. Каспаров[1], Ю.Л. Тонких[1], А.Г. Борисов[1], Е.Г. Горчилова[1,2], М.Ю. Ольховская[2], Н.О. Прокопьева[1]

[1] *ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр "Красноярский научный центр" Сибирского отделения Российской академии наук», обособленное подразделение «Научно-исследовательский институт медицинских проблем Севера», Красноярск, Российская Федерация*
[2] *ЧУЗ «Клиническая больница "РЖД-Медицина" города Красноярск», Красноярск, Российская Федерация*

Цель исследования: изучить функциональную активность эозинофилов крови у больных с инвазией *Opisthorchis felineus* (*O. felineus*).
Материал и методы. Всего было обследовано 328 больных с инвазией *O. felineus* (120 мужчин и 208 женщин, средний возраст — 40,3 года) и 34 практически здоровых человека (14 мужчин и 20 женщин, средний возраст — 41,1 года) в возрасте от 18 до 70 лет. Основным методом диагностики описторхоза являлось определение яиц или тел взрослых паразитов в дуоденальном содержимом и/или в кале, которое применялось у всех 328 пациентов с описторхозом. Всем пациентам выполнялись клинический и биохимический анализы крови, эзофагогастродуоденоскопия и ультразвуковое исследование органов брюшной полости. Исследование функциональной активности эозинофилов крови было проведено 42 больным описторхозом и 34 здоровым лицам из группы контроля методом хемилюминесцентного анализа с измерением интенсивности выработки активных форм кислорода в спонтанной и зимозан-индуцированной реакции в люцигенин- и люминол-зависимых процессах.
Результаты. Частота выявления эозинофилии у обследованных больных описторхозом составила 19,5 %. Повышение содержания эозинофилов в крови у больных описторхозом было ассоциировано с увеличением частоты жалоб на боли в правом подреберье, кожный зуд, кожные высыпания, увеличением доли лейкопении и нейтропении, повышением уровня гамма-глутамилтранспептидазы в крови и частоты ультразвуковых признаков холецистита. Вместе с этим у пациентов с инвазией *O. felineus* наблюдалось выраженное повышение функциональной активности эозинофилов крови, определяемой хемилюминесцентным методом.
Выводы. При инвазии *O. felineus* пациенты и эозинофилией крови имеют более агрессивное течение заболевания.
Ключевые слова: *Opisthorchis felineus*, эозинофилы, функциональная активность, хемилюминесценция
Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования: Цуканов В.В., Веселова Н.Е., Савченко А.А., Коленчукова О.А., Гвоздев И.И., Васютин А.В., Каспаров Э.В., Тонких Ю.Л., Борисов А.Г., Горчилова Е.Г., Ольховская М.Ю., Прокопьева Н.О. Функциональная активность эозинофилов крови у больных с инвазией *Opisthorchis felineus*. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2023;33(6):26–35. https://doi.org/10.22416/1382-4376-2023-33-6-26-35

Functional Activity of Blood Eosinophils in Patients with *Opisthorchis Felineus* Invasion

Vladislav V. Tsukanov[1,*], Natalya E. Veselova[1], Andrei A. Savchenko[1], Oksana A. Kolenchukova[1], Ivan I. Gvozdev[1], Alexander V. Vasyutin[1], Yulia L. Tonkikh[1], Edward V. Kasparov[1], Alexander G. Borisov[1], Ekaterina G. Gorchilova[1,2], Marina Yu. Olkhovskaia[2], Nadezhda O. Prokopieva[1]

[1] *Federal Research Centre "Krasnoyarsk Science Centre" of the Siberian Branch of Russian Academy of Sciences, Scientific Research Institute of Medical Problems of the North, Krasnoyarsk, Russian Federation*

[2] *Private Clinical Hospital "Russian Railways-Medicine", Krasnoyarsk, Russian Federation*

Aim: to study the functional activity of blood eosinophils in patients with *Opisthorchis felineus* (*O. felineus*) invasion.
Material and methods. A total of 328 patients with *O. felineus* invasion (120 men and 208 women, mean age — 40.3 years) and 34 practically healthy people (14 men and 20 women, mean age — 41.1 years) aged 18 to 70 years

were examined. The main method for diagnosing opisthorchiasis was the determination of eggs or bodies of adult parasites in the duodenal contents and/or feces, which was used in all 328 patients with opisthorchiasis. All patients underwent a complete blood count and biochemical blood test, esophagogastroduodenoscopy and ultrasound examination of the abdominal organs. The study of the functional activity of blood eosinophils was carried out in 42 patients with opisthorchiasis and 34 healthy individuals from the control group by chemiluminescent analysis with the measurement of the intensity of production of reactive oxygen species in spontaneous and zymosan-induced reactions in lucigenin- and luminol-dependent processes.

Results. The frequency of eosinophils in the complete blood count above 5 % in the examined patients with opisthorchiasis was 19.5 %. An increase in the content of eosinophils in the blood in patients with opisthorchiasis was associated with an increase in the frequency of complaints of pain in the right hypochondrium, pruritus, skin rashes, an increase in the proportion of leukopenia and neutropenia, an increase in the level of gamma glutamyl transpeptidase in the blood, and an increase in the frequency of ultrasound signs of cholecystitis. At the same time, a pronounced increase in the functional activity of blood eosinophils, determined by the chemiluminescent method, was observed in patients with *O. felineus* invasion.

Conclusions. Patients with *O. felineus* invasion with an increase in the content of eosinophils in the blood due to the likelihood of an aggressive course of the pathology deserve close attention of practitioners with the need for a thorough comprehensive examination, including immunological methods.

Keywords: *Opisthorchis felineus*, eosinophils, functional activity, chemiluminescence

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

For citation: Tsukanov V.V., Veselova N.E., Savchenko A.A., Kolenchukova O.A., Gvozdev I.I., Vasyutin A.V., Tonkikh Yu.L., Kasparov E.V., Borisov A.G., Gorchilova E.G., Olkhovskaia M.Yu., Prokopieva N.O. Functional Activity of Blood Eosinophils in Patients with *Opisthorchis Felineus* Invasion. Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology. 2023;33(6):26–35. https://doi.org/10.22416/1382-4376-2023-33-6-26-35

Введение

Описторхоз является глобальной проблемой здравоохранения. *Opisthorchis viverrini* и *Clonorchis sinensis* определяются у 45 млн человек в странах Юго-Восточной и Восточной Азии [1]. В России инвазия *Opisthorchis felineus* (*O. felineus*) диагностируется в эндемичных очагах у 10–15 % населения [2]. В настоящее время активно изучается роль описторхоза в развитии холангиокарциномы [5]. Европейская ассоциация по изучению печени (European Association for the Study of the Liver, EASL) в обзоре о роли паразитов в развитии патологии подчеркнула важное значение *O. felineus* в генезе цирроза печени и холангиокарциномы [3]. В современной российской работе, выполненной в Томской области и Ханты-Мансийском автономном округе, авторы обнаружили тесную ассоциацию между инвазией *O. felineus* и случаями холангиокарциномы ($p = 0{,}008$) [4].

Известно, что иннатная иммунная система, включающая базофилы, эозинофилы, дендритные клетки, нейтрофилы, моноциты, является ключевой системой, регулирующей защиту организма хозяина от гельминтов [6, 7]. В последние годы резко возрос интерес к плейотропизму эозинофилов [8]. Отмечается роль эозинофилов не только в борьбе с некоторыми паразитарными, бактериальными и вирусными инфекциями, дискутируется также роль этих клеток в развитии астмы, хронических риносинуситов и некоторых желудочно-кишечных расстройств [9]. Значительное внимание уделяется обсуждению диагностики и ведения пациентов с эозинофильным эзофагитом [10, 11]. Одним из наиболее интересных достижений в настоящее время является изучение роли эозинофилов в патогенезе функциональной диспепсии. В современном метаанализе было отобрано 22 исследования, включавших 1108 пациентов с функциональной диспепсией и 893 человека контрольной группы. Было зарегистрировано отчетливое увеличение количества эозинофилов ($p = 0{,}0001$) и тучных клеток ($p = 0{,}0001$) у пациентов с функциональной диспепсией [12]. Все вышеперечисленное обусловливает актуальность изучения функциональной активности эозинофилов крови у пациентов с инвазией *O. felineus*.

Материалы и методы

Работа была выполнена на базе терапевтического отделения клиники НИИ медицинских проблем Севера ФИЦ КНЦ СО РАН и гастроэнтерологического отделения ЧУЗ «Клиническая больница “РЖД-Медицина” города Красноярск». Всего было обследовано 328 больных с инвазией *O. felineus* (120 мужчин и 208 женщин, средний возраст — 40,3 года) и 34 практически здоровых человека (14 мужчин и 20 женщин, средний возраст — 41,1 года) в возрасте от 18 до 70 лет.

Критерии включения для пациентов с описторхозом были: 1) возраст от 18 до 70 лет; 2) выявленный хронический описторхоз; 3) подписанное информированное согласие.

Критериями исключения из исследования служили: 1) возраст младше 18 и старше 70 лет; 2) ВИЧ-инфекция; 3) онкологические заболевания; 4) хронические заболевания печени различной этиологии (вирусные гепатиты, алкогольная болезнь печени, неалкогольная жировая болезнь

печени, болезнь Вильсона — Коновалова, гемохроматоз, аутоиммунный гепатит и др.); 5) туберкулез; 6) беременность; 7) выраженные хронические заболевания различных органов и систем; 8) отказ принять участие в научном исследовании.

Группа контроля состояла из здоровых лиц, которые во время профилактического осмотра не предъявляли гастроэнтерологических жалоб, не имели выраженных хронических заболеваний различных органов и систем, характеризовались нормальными показателями клинического и биохимического анализов крови, отсутствием маркеров к вирусным гепатитам, антител к описторхисам, отсутствием яиц гельминтов в анализе кала 5 дней подряд, отрицанием в анамнезе сведений о злоупотреблении алкоголем.

Клиническая симптоматика и анамнестические сведения изучались у всех обследованных с применением стандартной анкеты, разработанной на основании действующих международных классификаций [13]. Критериями диагностики описторхоза являлись определение яиц или тел взрослых паразитов в дуоденальном содержимом и/или в кале, которое применялось у всех 328 пациентов с описторхозом. Хронический описторхоз определялся на основании длительности наличия инвазии *O. felineus* более 6 месяцев по анамнестическим данным.

Дуоденальное зондирование осуществлялось после предварительной трехдневной подготовки с ограничениями в диете газообразующих продуктов, сладких, жирных блюд и после 12-часового голодания. Выполнялось получение классически трех порций желчи: «А», «В» и «С» (дуоденальная, пузырная и печеночная), извлеченных до и после стимулирования двигательной активности желчного пузыря. Для стимулирования двигательной активности желчного пузыря применяли 30 мл 30%-го раствора сернокислой магнезии. Исследование продолжалось в течение всего времени истечения пузырной порции и еще 15–20 минут после появления светлой печеночной порции. В каждой порции определялся объем, цвет, выполнялось ее макроскопическое описание, в последующем проводилась микроскопия нативных мазков желчи по 5–10 образцов из всех порций. Наиболее информативными считались порции «В» и «С». Также при углубленном поиске выполнялась микроскопия и осадка желчи после ее центрифугирования с целью увеличения эффективности поиска яиц описторхисов.

Исследование фекалий на наличие описторхоза проводилось по методу Като — метод толстого мазка под целлофаном. Толстый мазок представляет собой слой неразбавленных фекалий на предметном стекле, спрессованный под листком тонкого гигроскопичного целлофана, предварительно пропитанного глицерином.

Всем пациентам выполнялись клинический и биохимический анализы крови. В биохимическом анализе крови определяли аланинаминотрансферазу (АЛТ), аспартатаминотрансферазу (АСТ), гамма-глутамилтранспептидазу (ГГТП), содержание глюкозы и общего билирубина. Всем пациентам проводились эзофагогастродуоденоскопия и ультразвуковое исследование (УЗИ) органов брюшной полости.

Исследование функциональной активности эозинофилов крови было проведено 42 больным описторхозом и 34 здоровым лицам из группы контроля. Интенсивность выработки активных форм кислорода (АФК) в культуре эозинофилов крови изучалась методом хемилюминесцентного анализа. Определялась активность люцигенин- и люминолзависимой спонтанной и индуцированной зимозаном хемилюминесценции. С помощью люцигенина исследовались первичные АФК (супероксидный анион), с помощью люминола — вторичные АФК (H_2O_2, ·OH, HClO). Спонтанная хемилюминесценция показывает базовый уровень функциональной активности эозинофилов, при стимуляции зимозаном определялись резервные возможности клеток. Хемилюминесцентная активность оценивалась в течение 90 минут на 36-канальном хемилюминесцентном анализаторе «CL3606» (Россия). Определяли следующие характеристики функциональной активности клеток: время выхода на максимум (T_{max}), максимальное значение интенсивности (I_{max}) и площадь под кривой (S) хемилюминесценции. Вычисляли индекс активации (ИА) путем отношения S в зимозан-индуцированной реакции к S в спонтанной реакции.

Исследование выполнялось с разрешения локального этического комитета ФИЦ КНЦ СО РАН (протокол № 4 от 02.08.2019 г.). Каждый участник подписывал форму информированного согласия на обследование, согласно Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации, регламентирующей проведение научных исследований.

Статистическая обработка результатов исследования проводилась на персональном компьютере при помощи пакета прикладных программ «Statistica» (версия 7.0) и SPSS v. 12.0. Для анализа количественных показателей производилось вычисление медианы (*Me*) и интерквартильного размаха (C_{25}–C_{75}). Достоверность различий между показателями независимых выборок оценивали по непараметрическому критерию Манна — Уитни. Для анализа статистической значимости различий качественных признаков использовалось вычисление отношения шансов (ОШ) и доверительного интервала (ДИ) для ОШ (ДИ определялся при помощи логит-метода Вулфа). Достоверным считался уровень значимости при $p \leq 0,05$.

Результаты

В рамках данной работы мы проанализировали достаточно большое количество историй болезни пациентов с инвазией *O. felineus* ($n = 328$) для того,

чтобы определить взаимосвязь между повышением уровня эозинофилов в крови и клинико-лабораторными проявлениями. Частота выявления эозинофилии крови (содержания эозинофилов в клиническом анализе крови выше 5 %) у обследованных больных описторхозом была равна 19,5 % (у мужчин — 21,7 %, у женщин — 18,3 %; ОШ = 1,24; ДИ: 0,71–2,16; p = 0,55). Мы не обнаружили ассоциации эозинофилии в крови с изменением возраста пациентов.

У больных с содержанием эозинофилов крови выше 5 % регистрировалось увеличение частоты болей в правом подреберье, кожного зуда и высыпаний на коже. Очень интересным фактом было установление взаимосвязи эозинофилии с лейкопенией и нейтропенией. В своих предыдущих работах мы показали, что у больных с инвазией *O. felineus* наблюдается снижение функциональной активности нейтрофилов в крови [14, 15]. В этой работе мы впервые продемонстрировали ассоциацию эозинофилии с лейкопенией и нейтропенией. Среди других показателей следует выделить повышение содержания ГГТП и более высокую частоту ультразвуковых признаков холецистита (утолщение стенки желчного пузыря 4 мм и более) у пациентов с повышением содержания эозинофилов в крови в сравнении с лицами с нормальной лейкоцитарной формулой (табл. 1).

Функциональная активность эозинофилов в люминол-зависимом процессе была значительно более высокой у больных описторхозом в сравнении со здоровыми лицами. Площадь под кривой (S) для спонтанной реакции у больных с инвазией *O. felineus* была выше в 7,5 раза, а при зимозан-индуцированной реакции — в 15,4 раза. Следует обратить внимание, что способность эозинофилов вырабатывать активные формы кислорода значительно увеличивалась у пациентов с описторхозом при стимулировании зимозаном (ИА = 3,36) в сравнении со здоровыми лицами (ИА = 1,61; табл. 2).

Аналогичные закономерности определялись и в люцигенин-зависимом процессе. Площадь под кривой, определяющая суммарную выработку активных форм кислорода, у больных описторхозом в сравнении со здоровыми лицами была выше в спонтанной реакции в 20,6 раза, а в зимозан-индуцированной реакции — в 11,4 раза (табл. 3).

Таким образом, мы получили данные, согласно которым повышение содержания эозинофилов в крови у больных описторхозом было ассоциировано с увеличением частоты жалоб на боли в правом подреберье, кожный зуд, кожные высыпания, увеличением доли лейкопении и нейтропении, повышением уровня ГГТП в крови и повышением частоты ультразвуковых признаков холецистита. Вместе с этим у пациентов с инвазией *O. felineus* наблюдалось выраженное повышение функциональной активности эозинофилов крови, определяемой хемилюминесцентным методом.

Обсуждение

Эозинофилы — это клетки миелоидного ряда, которые развиваются в костном мозге в ответ на специфические комбинации факторов транскрипции и цитокинов. После дифференцировки и созревания эозинофилы покидают костный мозг, попадают в кровоток и быстро рекрутируются в периферические ткани. Менее 1 % общего пула эозинофилов в организме находится в кровотоке, где они составляют менее 5 % белых клеток крови. Подавляющее большинство эозинофилов находится в слизистой оболочке пищеварительного тракта [16].

Эозинофилы представляют собой гранулоциты и содержат многочисленные гранулы различного состава. Белки катионных гранул опосредуют большинство цитотоксических эффектов эозинофилов, играют роль в защите организма хозяина и способствуют развитию воспаления. Эозинофильная пероксидаза генерирует активные формы кислорода, которые также способствуют цитотоксичности. Гранулы эозинофилов содержат цитокины, хемокины, факторы роста и липидные медиаторы, которые избирательно высвобождаются в ответ на различные раздражители [17].

Классической функцией эозинофилов считались борьба с гельминтами и участие в процессах аллергии [18]. При миграции личинок гельминтов в тканях развивается иммунный ответ, что приводит к экспансии эозинофилов и продукции иммуноглобулинов IgE-типа. Антитела IgE связываются с антигеном-мишенью и активируют эозинофилы, которые высвобождают цитотоксические вещества [19].

Последние 20 лет ознаменовались изменением представлений о функциях эозинофилов. Было описано участие этих клеток в иммунном гомеостазе. Эти клетки способны модулировать функции В-клеток, плазматических клеток и Т-клеток, участвовать в регуляции микробиоты кишечника [20]. В ряде современных работ установлена патогенная роль эозинофилов в развитии некоторых заболеваний. Особенно хорошо роль эозинофилов была изучена у пациентов с бронхиальной астмой. В ранних исследованиях было продемонстрировано, что общее количество эозинофилов отражает астматическую активность и полезно для регулирования дозы стероидов [21]. В дальнейшем была верифицирована взаимосвязь между количеством эозинофилов в крови и мокроте с тяжестью астмы [22]. В 2002 г. появилось исследование, показавшее, что терапевтический подход, нацеленный на эозинофильное воспаление, позволяет получить оптимальные результаты терапии астмы [23]. В дальнейшем при изучении когорты из 130 тыс. пациентов в Великобритании авторы продемонстрировали, что количество эозинофилов в крови является биомаркером тяжелого обострения астмы [24]. В последнее время значительная роль эозинофильного воспаления была установлена для ряда других заболеваний, к которым относят

Таблица 1. Клинико-лабораторные показатели у больных описторхозом в зависимости от содержания эозинофилов в крови

Table 1. Clinical and laboratory parameters in patients with opisthorchiasis depending on the content of eosinophils in the blood

Показатель / *Parameter*	Эозинофилы ≤ 5,0 % *Eosinophils ≤ 5.0 %* (*n* = 264)		Эозинофилы > 5,0 % *Eosinophils > 5.0 %* (*n* = 64)		ОШ; ДИ; *p* *OR; CI, p*
	абс. / *EO abs.*	%	абс. / *EO abs.*	%	
Боли в правом подреберье *Pain in the right hypochondrium*	71	26,9	29	45,3	0,44; 0,25–0,78; *p* = 0,007
Боли в эпигастрии *Epigastric pain*	90	34,1	17	26,6	1,41; 0,77–2,58; *p* = 0,32
Кожный зуд *Pruritus*	64	24,2	27	42,2	0,44; 0,25–0,77; *p* = 0,007
Кожные высыпания *Skin rashes*	81	30,7	35	54,7	0,37; 0,21–0,64; *p* < 0,001
Ожирение (ИМТ ≥ 30,0) *Overweight (BMI ≥ 30.0)*	39	14,8	6	9,4	1,58; 0,66–3,79; *p* = 0,36
Лейкопения (< 4 × 10^9/л) *Leukopenia (< 4 × 10^9/L)*	21	8,0	12	18,8	0,37; 0,17–0,79; *p* = 0,02
Нейтропения (< 47,0 %) *Neutropenia (< 47.0 %)*	67	25,4	30	46,9	0,39; 0,22–0,68; *p* = 0,001
Лимфоцитоз (> 37,0 %) *Lymphocytosis (> 37.0 %)*	134	50,8	28	43,8	1,32; 0,76–2,28; *p* = 0,39
Повышенный уровень АЛТ *Elevated ALT levels*	27	10,2	10	15,6	0,60; 0,28–1,30; *p* = 0,32
Повышенный уровень АСТ *Elevated AST levels*	17	6,4	7	10,9	0,54; 0,22–1,34; *p* = 0,33
Повышенная ГГТП *Increased GGTP*	24	9,1	17	26,6	0,28; 0,14–0,55; *p* < 0,001
Повышенная глюкоза в сыворотке крови (> 6,1 ммоль/л) *Increased serum glucose (> 6.1 mmol/L)*	15	5,7	6	9,4	0,56; 0,21–1,46; *p* = 0,42
Повышенный общий билирубин (≥21,0 мкмоль/л) *Elevated total bilirubin (≥21.0 umol/L)*	47	17,8	13	20,3	0,83; 0,42–1,64; *p* = 0,78
Гепатомегалия по УЗИ *Hepatomegaly on ultrasound*	47	17,8	16	25,0	0,64; 0,34–1,22; *p* = 0,26
Признаки холецистита по УЗИ *Signs of cholecystitis on ultrasound*	8	3,0	7	10,9	0,25; 0,09–0,71; *p* = 0,02
Билиарный сладж по УЗИ *Biliary sludge on ultrasound*	46	17,4	16	25,0	0,63; 0,33–1,19; *p* = 0,23
Полипы в желчном пузыре по УЗИ *Polyps in the gallbladder on ultrasound*	31	11,7	5	7,8	1,46; 0,56–3,77; *p* = 0,5
Стеатоз в печени по УЗИ *Steatosis in the liver on ultrasound*	21	8,0	2	3,1	2,21; 0,58–8,42; *p* = 0,28
Язвенная болезнь *Peptic ulcer*	23	8,7	2	3,1	2,43; 0,64–9,23; *p* = 0,21

Примечание: достоверность различий показателей вычислена при помощи отношения шансов; ОШ — отношение шансов; ДИ — доверительный интервал; ИМТ — индекс массы тела; АЛТ — аланинаминотрансфераза; АСТ — аспартатаминотрансфераза; ГГТП — гамма-глутамилтранспептидаза.

Note: the significance of the differences in indicators was calculated using the odds ratio; EO abs. — absolute eosinophil count; OR — odds ratio; CI — confidence interval; BMI — body mass index; ALT — alanine aminotransferase; AST — aspartate aminotransferase; GGTP — gamma glutamyl transpeptidase.

Таблица 2. Характеристики функциональной активности эозинофилов в люминол-зависимом процессе у пациентов с описторхозом в сравнении со здоровыми лицами, *Me* (C_{25}–C_{75})

Table 2. Characteristics of the functional activity of eosinophils in the luminol-dependent process in patients with opisthorchiasis in comparison with healthy individuals, *Me* (C_{25}–C_{75})

Показатель / *Parameter*		**Пациенты с описторхозом *Patients with opisthorchiasis* (*n* = 42)**	**Здоровые лица *Healthy individuals* (*n* = 34)**	***p***
Спонтанная реакция *Spontaneous reaction*	T_{max}, с / *s*	1154 (888–1428)	635 (307–1723)	0,04
	I_{max}, отн. ед. / *RU*	16 759 (2801–28 079)	2230 (977–4396)	< 0,001
	S, $\times 10^3$ отн. ед. / *RU*	36 260 (10 370–64 340)	4823 (1135–12 890)	< 0,001
Зимозан-индуцированная реакция *Zymosan-induced reaction*	T_{max}, с / *s*	1332 (977–1600)	848 (308–1477)	0,01
	I_{max}, отн. ед. / *RU*	41 879 (10 644–57 676)	5371 (1219–9459)	< 0,001
	S, $\times 10^3$ отн. ед. / *RU*	125 200 (30 330–137 600)	8108 (2047–21 000)	< 0,001
Индекс активации *Activation index*		3,36 (1,37–4,94)	1,61 (1,14–3,75)	0,01

Примечание: достоверность различий показателей определена с помощью критерия Манна — Уитни; T_{max} — время выхода на максимум; I_{max} — максимальное значение интенсивности; S — площадь под кривой хемилюминесценции; отн. ед. — относительные единицы; с — секунды.

Note: the reliability of differences in indicators was determined using the Mann — Whitney test; T_{max} — time to reach maximum; I_{max} — maximum intensity value; S — area under the chemiluminescence curve; RU — relative units; s — seconds.

Таблица 3. Характеристики функциональной активности эозинофилов в люцигенин-зависимом процессе у пациентов с описторхозом в сравнении со здоровыми лицами, *Me* (C_{25}–C_{75})

Table 3. Characteristics of the functional activity of eosinophils in the lucigenin-dependent process in patients with opisthorchiasis in comparison with healthy individuals, *Me* (C_{25}–C_{75})

Показатель / *Parameter*		**Пациенты с описторхозом *Patients with opisthorchiasis* (*n* = 42)**	**Здоровые лица *Healthy individuals* (*n* = 34)**	***p***
Спонтанная реакция *Spontaneous reaction*	T_{max}, с / *s*	1472 (1250–1598)	888 (492–1846)	0,03
	I_{max}, отн. ед. / *RU*	4576 (925–11 712)	227 (72–1461)	< 0,001
	S, $\times 10^3$ отн. ед. / *RU*	9674 (1947–31 570)	470 (322–3555)	< 0,001
Зимозан-индуцированная реакция *Zymosan-induced reaction*	T_{max}, с / *s*	1420 (1277–1661)	707 (282–1353)	0,001
	I_{max}, отн. ед. / *RU*	6893 (1419–9400)	612 (128–1072)	< 0,001
	S, $\times 10^3$ отн. ед. / *RU*	18 540 (3566–26 570)	1633 (511–2973)	< 0,001
Индекс активации *Activation index*		1,92 (0,64–4,46)	3,41 (0,83–6,02)	0,04

Примечание: достоверность различий показателей определена с помощью критерия Манна — Уитни; T_{max} — время выхода на максимум; I_{max} — максимальное значение интенсивности; S — площадь под кривой хемилюминесценции; отн. ед. — относительные единицы; с — секунды.

Note: the reliability of differences in indicators was determined using the Mann — Whitney test; T_{max} — time to reach maximum; I_{max} — maximum intensity value; S — area under the chemiluminescence curve; RU — relative units; s — seconds.

хронический риносинусит с полипозом носа, эозинофильный гранулематоз с полиангиитом, желудочно-кишечную патологию (эозинофильный эзофагит и диспепсия) и гиперэозинофильный синдром, в связи с чем был предложен термин «эозинофильная иммунная дисфункция» [8, 25]. На значимость проблемы заболеваний, ассоциированных с гиперэозинофилией, обратила внимание Всемирная организация здравоохранения, которая в 2022 г. опубликовала рекомендации по диагностике и ведению пациентов с этой патологией [26].

Полученные нами результаты, с одной стороны, подтверждают концепцию о защитной роли эозинофилов в борьбе с паразитарными заболеваниями, с другой стороны — позволяют предположить, что у части пациентов с инвазией *O. felineus* отмечаются проявления вероятной «эозинофильной иммунной дисфункции», заключающейся в ассоциации гиперэозинофилии с более агрессивным течением патологии.

Заключение

Выполненное клинико-лабораторное исследование 328 пациентов с инвазией *O. felineus* в сочетании с определением функциональной активности эозинофилов хемилюминесцентным методом у 42 больных описторхозом и 34 практически здоровых лиц контрольной группы позволило установить наличие ассоциации эозинофилии крови с увеличением частоты жалоб на боли в правом подреберье, кожный зуд, кожные высыпания, увеличением доли лейкопении и нейтропении, повышением уровня ГГТП в крови и повышением частоты ультразвуковых признаков холецистита. Хемилюминесцентное исследование показало увеличение функциональной активности эозинофилов крови в люминол- и люцигенин-зависимых процессах. С нашей точки зрения пациенты с инвазией *O. felineus* с повышением содержания эозинофилов в крови заслуживают пристального внимания практических врачей с необходимостью тщательного комплексного обследования, включающего иммунологические методы. К интересным аспектам этой проблемы следует отнести поиск эффективных методов лечения таких пациентов и целесообразность организации новых исследований для ответа на вопрос — возможны ли у больных описторхозом проявления «эозинофильной иммунной дисфункции»?

Литература / References

1. *Prueksapanich P., Piyachaturawat P., Aumpansub P., Ridtitid W., Chaiteerakij R., Rerknimitr R.* Liver fluke-associated biliary tract cancer. *Gut Liver*. 2018;12(3):236–45. DOI: 10.5009/gnl17102
2. *Цуканов В.В., Тонких Ю.Л., Гилюк А.В., Васютин А.В., Коленчукова О.А., Ржавичева О.С. и др.* Диагностика, клиника и лечение описторхоза. *Доктор.Ру*. 2019;163(8):49–53. [*Tsukanov V.V., Tonkikh Y.L., Gilyuk A.V., Vasyutin A.V., Kolenchukova O.A., Rzhavicheva O.S., et al.* Opisthorchiasis: Diagnostics, clinical manifestations, and management. *Doctor.Ru*. 2019;163(8):49–53. (In Russ.)]. DOI: 10.31550/1727-2378-2019-163-8-49-53
3. *Peters L., Burkert S., Grüner B.* Parasites of the liver — epidemiology, diagnosis and clinical management in the European context. *J Hepatol*. 2021;75(1):202–18. DOI: 10.1016/j.jhep.2021.02.015
4. *Fedorova O.S., Kovshirina A.E., Kovshirina Y.V., Hattendorf J., Onishchenko S.V., Katanakhova L.L., et al.* Opisthorchis felineus infection is a risk factor for cholangiocarcinoma in Western Siberia: A hospital-based case-control study. *Clin Infect Dis*. 2023;76(3):e1392–8. DOI: 10.1093/cid/ciac497
5. *Moonsan S., Songserm N., Woradet S., Suksatan W.* Effects of health literacy promotion programs for preventing opisthorchiasis and cholangiocarcinoma: A systematic review and meta-analysis. *J Cancer Educ*. 2023;38(4):1322–9. DOI: 10.1007/s13187-023-02265-0
6. *Peng J., Federman H.G., Hernandez C.M., Siracusa M.C.* Communication is key: Innate immune cells regulate host protection to helminths. *Front Immunol*. 2022;13:995432. DOI: 10.3389/fimmu.2022.995432
7. *Gaur P., Zaffran I., George T., Rahimli Alekberli F., Ben-Zimra M., Levi-Schaffer F.* The regulatory role of eosinophils in viral, bacterial, and fungal infections. *Clin Exp Immunol*. 2022;209(1):72–82. DOI: 10.1093/cei/uxac038
8. *Rodrigo-Muñoz J.M., Gil-Martínez M., Sastre B., Del Pozo V.* Emerging evidence for pleiotropism of eosinophils. *Int J Mol Sci*. 2021;22(13):7075. DOI: 10.3390/ijms22137075
9. *Wechsler M.E., Munitz A., Ackerman S.J., Drake M.G., Jackson D.J., Wardlaw A.J., et al.* Eosinophils in health and disease: A state-of-the-art review. *Mayo Clin Proc*. 2021;96(10):2694–707. DOI: 10.1016/j.mayocp.2021.04.025
10. *Ивашкин В.Т., Маев И.В., Трухманов А.С., Лапина Т.Л., Андреев Д.Н., Баранская Е.К. и др.* Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению эозинофильного эзофагита. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2018;28(6):84–98. [*Ivashkin V.T., Maev I.V., Trukhmanov A.S., Lapina T.L., Andreev D.N., Baranskaya E.K., et al.* Clinical guidelines of the Russian Gastroenterological Association on the diagnostics and treatment of eosinophilic esophagitis. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2018;28(6):84–98. (In Russ.)]. DOI: 10.22416/1382-4376-2018-28-6-84-98
11. *Dhar A., Haboubi H.N., Attwood S.E., Auth M.K.H., Dunn J.M., Sweis R., et al.* British Society of Gastroenterology (BSG) and British Society of Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition (BSPGHAN) joint consensus guidelines on the diagnosis and management of eosinophilic oesophagitis in children and adults. *Gut*. 2022;71(8):1459–87. DOI: 10.1136/gutjnl-2022-327326
12. *Shah A., Fairlie T., Brown G., Jones M.P., Eslick G.D., Duncanson K., et al.* Duodenal eosinophils and mast cells in functional dyspepsia: A systematic review and meta-analysis of case-control studies. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2022;20(10):2229–42.e29. DOI: 10.1016/j.cgh.2022.01.014
13. *Stanghellini V., Chan F.K., Hasler W.L., Malagelada J.R., Suzuki H., Tack J., et al.* Gastroduodenal disorders. *Gastroenterology*. 2016;150(6):1380–92. DOI: 10.1053/j.gastro.2016.02.011
14. *Цуканов В.В., Горчилова Е.Г., Коленчукова О.А., Гвоздев И.И., Савченко А.А., Каспаров Э.В. и др.* Функциональная активность нейтрофильных гранулоцитов крови у больных описторхозом в зависимости от степени выраженности фиброза печени. *Терапевтический архив*. 2021;93(11):1271–7. [*Tsukanov V.V., Gorchilova E.G., Kolenchukova O.A., Gvozdev I.I., Savchenko A.A., Kasparov E.V., et al.* Functional activity of blood neutrophilic granulocytes in patients with opisthorchiasis, depending on the severity of liver fibrosis. *Terapevticheskii arkhiv*. 2021;93(11):1271–7. (In Russ.)]. DOI: 10.26442/00403660.2021.11.201165
15. *Цуканов В.В., Горчилова Е.Г., Коленчукова О.А., Гвоздев И.И., Савченко А.А., Васютин А.В. и др.* Метаболическая активность нейтрофилов крови у больных с инвазией *Opisthorchis felineus* с кожным синдромом. *Инфекция и иммунитет*. 2020;11(3):570–6. [*Tsukanov V.V., Gorchilova E.G., Kolenchukova O.A., Gvozdev I.I., Savchenko A.A., Vasyutin A.V., et al.* Metabolic activity of peripheral blood neutrophils in patients with Opisthorchis felineus invasion and skin syndrome. *Russian Journal of Infection and Immunity*. 2020;11(3):570–6. (In Russ.)]. DOI: 10.15789/2220-7619-MAO-1415
16. *Kim H.J., Jung Y.* The emerging role of eosinophils as multifunctional leukocytes in health and disease. *Immune Netw*. 2020;20(3):e24. DOI: 10.4110/in.2020.20.e24
17. *Sastre B., Rodrigo-Muñoz J.M., Garcia-Sanchez D.A., Cañas J.A., Del Pozo V.* Eosinophils: Old players in a new game. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2018;28(5):289–304. DOI: 10.18176/jiaci.0295

18. *Ariyaratne A., Finney C.A.M.* Eosinophils and macrophages within the Th2-induced granuloma: Balancing killing and healing in a tight space. *Infect Immun*. 2019;87(10):e00127–19. DOI: 10.1128/IAI.00127-19
19. *Constantine G.M., Klion A.D.* Recent advances in understanding the role of eosinophils. *Fac Rev*. 2022;11:26. DOI: 10.12703/r/11-26
20. *Klion A.D., Ackerman S.J., Bochner B.S.* Contributions of eosinophils to human health and disease. *Annu Rev Pathol*. 2020;15:179–209. DOI: 10.1146/annurev-pathmechdis-012419-032756
21. *Horn B.R., Robin E.D., Theodore J., Van Kessel A.* Total eosinophil counts in the management of bronchial asthma. *N Engl J Med*. 1975;292(22):1152–5. DOI: 10.1056/NEJM197505292922204
22. *Bousquet J., Chanez P., Lacoste J.Y., Barnéon G., Ghavanian N., Enander I., et al.* Eosinophilic inflammation in asthma. *N Engl J Med*. 1990;323(15):1033–9. DOI: 10.1056/NEJM199010113231505
23. *Green R.H., Brightling C.E., McKenna S., Hargadon B., Parker D., Bradding P., et al.* Asthma exacerbations and sputum eosinophil counts: A randomised controlled trial. *Lancet*. 2002;360(9347):1715–21. DOI: 10.1016/S0140-6736(02)11679-5
24. *Price D.B., Rigazio A., Campbell J.D., Bleecker E.R., Corrigan C.J., Thomas M., et al.* Blood eosinophil count and prospective annual asthma disease burden: A UK cohort study. *Lancet Respir Med*. 2015;3(11):849–58. DOI: 10.1016/S2213-2600(15)00367-7
25. *Jackson D.J., Akuthota P., Roufosse F.* Eosinophils and eosinophilic immune dysfunction in health and disease. *Eur Respir Rev*. 2022;31(163):210150. DOI: 10.1183/16000617.0150-2021
26. *Shomali W., Gotlib J.* World Health Organization-defined eosinophilic disorders: 2022 update on diagnosis, risk stratification, and management. *Am J Hematol*. 2022;97(1):129–48. DOI: 10.1002/ajh.26352

Сведения об авторах

Цуканов Владислав Владимирович* — доктор медицинских наук, профессор, заведующий клиническим отделением патологии пищеварительной системы взрослых и детей ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр "Красноярский научный центр" Сибирского отделения Российской академии наук», обособленное подразделение «Научно-исследовательский институт медицинских проблем Севера».
Контактная информация: gastro@impn.ru;
660022, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, 3г.
ORCID: https://orcid.org/0000-0002-9980-2294

Веселова Наталья Евгеньевна — младший научный сотрудник клинического отделения патологии пищеварительной системы взрослых и детей ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр "Красноярский научный центр" Сибирского отделения Российской академии наук», обособленное подразделение «Научно-исследовательский институт медицинских проблем Севера».
Контактная информация: nataliaveselova4621@gmail.com;
660022, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, 3г.

Савченко Андрей Анатольевич — доктор медицинских наук, профессор, заведующий лабораторией молекулярно-клеточной физиологии и патологии ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр "Красноярский научный центр" Сибирского отделения Российской академии наук», обособленное подразделение «Научно-исследовательский институт медицинских проблем Севера».
Контактная информация: aasavchenko@yandex.ru;
660022, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, 3г.
ORCID: https://orcid.org/0000-0001-5829-672X

Коленчукова Оксана Александровна — доктор биологических наук, ведущий научный сотрудник лаборатории молекулярно-клеточной физиологии и патологии ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр "Красноярский научный центр" Сибирского отделения Российской академии наук», обособленное подразделение «Научно-исследовательский институт медицинских проблем Севера».
Контактная информация: kalina-chyikova@mail.ru;
660022, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, 3г.
ORCID: https://orcid.org/0000-0001-9552-447X

Information about the authors

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

Natalya E. Veselova — Junior Researcher, Clinical Department of Pathology of the Digestive System of Adults and Children, Federal Research Centre "Krasnoyarsk Science Centre" of the Siberian Branch of Russian Academy of Sciences, Scientific Research Institute of Medical Problems of the North.
Contact information: nataliaveselova4621@gmail.com;
660022, Krasnoyarsk, Partizana Zheleznyaka str., 3-g.

Andrei A. Savchenko — Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Laboratory of Molecular Cellular Physiology and Pathology, Federal Research Centre "Krasnoyarsk Science Centre" of the Siberian Branch of Russian Academy of Sciences, Scientific Research Institute of Medical Problems of the North.
Contact information: aasavchenko@yandex.ru;
660022, Krasnoyarsk, Partizana Zheleznyaka str., 3-g.
ORCID: https://orcid.org/0000-0001-5829-672X

Oksana A. Kolenchukova — Dr. Sci. (Biol.), Leading Researcher, Laboratory of Molecular Cellular Physiology and Pathology, Federal Research Centre "Krasnoyarsk Science Centre" of the Siberian Branch of Russian Academy of Sciences, Scientific Research Institute of Medical Problems of the North.
Contact information: kalina-chyikova@mail.ru;
660022, Krasnoyarsk, Partizana Zheleznyaka str., 3-g.
ORCID: https://orcid.org/0000-0001-9552-447X

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

Гвоздев Иван Игоревич — младший научный сотрудник лаборатории молекулярно-клеточной физиологии и патологии ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр "Красноярский научный центр" Сибирского отделения Российской академии наук», обособленное подразделение «Научно-исследовательский институт медицинских проблем Севера».
Контактная информация: leshman-mult@mail.ru;
660022, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, 3г.
ORCID: https://orcid.org/0000-0002-1041-9871

Ivan I. Gvozdev — Junior Researcher, Laboratory of Molecular Cellular Physiology and Pathology, Federal Research Centre "Krasnoyarsk Science Centre" of the Siberian Branch of Russian Academy of Sciences, Scientific Research Institute of Medical Problems of the North.
Contact information: leshman-mult@mail.ru;
660022, Krasnoyarsk, Partizana Zheleznyaka str., 3-g.
ORCID: https://orcid.org/0000-0002-1041-9871

Васютин Александр Викторович — кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник клинического отделения патологии пищеварительной системы взрослых и детей ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр "Красноярский научный центр" Сибирского отделения Российской академии наук», обособленное подразделение «Научно-исследовательский институт медицинских проблем Севера».
Контактная информация: alexander@kraslan.ru;
660022, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, 3г.
ORCID: https://orcid.org/0000-0002-6481-3196

Alexander V. Vasyutin — Cand. Sci. (Med.), Senior Researcher, Clinical Department of Pathology of the Digestive System of Adults and Children, Federal Research Centre "Krasnoyarsk Science Centre" of the Siberian Branch of Russian Academy of Sciences, Scientific Research Institute of Medical Problems of the North.
Contact information: alexander@kraslan.ru;
660022, Krasnoyarsk, Partizana Zheleznyaka str., 3-g.
ORCID: https://orcid.org/0000-0002-6481-3196

Тонких Юлия Леонгардовна — кандидат медицинских наук, ведущий научный сотрудник клинического отделения патологии пищеварительной системы взрослых и детей ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр "Красноярский научный центр" Сибирского отделения Российской академии наук», обособленное подразделение «Научно-исследовательский институт медицинских проблем Севера».
Контактная информация: tjulia@bk.ru;
660022, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, 3г.
ORCID: https://orcid.org/0000-0001-7518-1895

Julia L. Tonkikh — Cand. Sci. (Med.), Leading Researcher, Clinical Department of Pathology of the Digestive System of Adults and Children, Federal Research Centre "Krasnoyarsk Science Centre" of the Siberian Branch of Russian Academy of Sciences, Scientific Research Institute of Medical Problems of the North.
Contact information: tjulia@bk.ru;
660022, Krasnoyarsk, Partizana Zheleznyaka str., 3-g.
ORCID: https://orcid.org/0000-0001-7518-1895

Каспаров Эдуард Вильямович — доктор медицинских наук, профессор, директор НИИ медицинских проблем Севера, заместитель директора ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр "Красноярский научный центр" Сибирского отделения Российской академии наук» по научно-организационной работе, ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр "Красноярский научный центр" Сибирского отделения Российской академии наук», обособленное подразделение «Научно-исследовательский институт медицинских проблем Севера».
Контактная информация: clinic@impn.ru;
660022, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, 3г.
ORCID: https://orcid.org/0000-0002-5988-1688

Edward V. Kasparov — Dr. Sci. (Med.), Professor, Director of Scientific Research Institute of Medical Problems of the North, Deputy Director of Federal Research Centre "Krasnoyarsk Science Centre" of the Siberian Branch of Russian Academy of Sciences for Scientific and Organizational Work, Federal Research Centre "Krasnoyarsk Science Centre" of the Siberian Branch of Russian Academy of Sciences, Scientific Research Institute of Medical Problems of the North.
Contact information: clinic@impn.ru;
660022, Krasnoyarsk, Partizana Zheleznyaka str., 3-g.
ORCID: https://orcid.org/0000-0002-5988-1688

Борисов Александр Геннадьевич — кандидат медицинских наук, ведущий научный сотрудник лаборатории молекулярно-клеточной физиологии и патологии ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр "Красноярский научный центр" Сибирского отделения Российской академии наук», обособленное подразделение «Научно-исследовательский институт медицинских проблем Севера».
Контактная информация: 2410454@mail.ru;
660022, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, 3г.
ORCID: https://orcid.org/0000-0002-9026-2615

Alexander G. Borisov — Cand. Sci. (Med.), Leading Researcher, Laboratory of Molecular Cellular Physiology and Pathology, Federal Research Centre "Krasnoyarsk Science Centre" of the Siberian Branch of Russian Academy of Sciences, Scientific Research Institute of Medical Problems of the North.
Contact information: 2410454@mail.ru;
660022, Krasnoyarsk, Partizana Zheleznyaka str., 3-g.
ORCID: https://orcid.org/0000-0002-9026-2615

Горчилова Екатерина Германовна — младший научный сотрудник клинического отделения патологии пищеварительной системы взрослых и детей ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр "Красноярский научный центр" Сибирского отделения Российской академии наук», обособленное подразделение «Научно-исследовательский институт медицинских проблем Севера»; врач-гастроэнтеролог гастроэнтерологического отделения, ЧУЗ «Клиническая больница "РЖД-Медицина" города Красноярск».
Контактная информация: yourself.15@mail.ru;
660022, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, 3г.

Ekaterina G. Gorchilova — Junior Researcher, Clinical Department of Pathology of the Digestive System of Adults and Children, Federal Research Centre "Krasnoyarsk Science Centre" of the Siberian Branch of Russian Academy of Sciences, Scientific Research Institute of Medical Problems of the North; Gastroenterologist, Gastroenterology Department, Private Clinical Hospital "Russian Railways-Medicine".
Contact information: yourself.15@mail.ru;
660022, Krasnoyarsk, Partizana Zheleznyaka str., 3-g.

Ольховская Марина Юрьевна — заведующая гастроэнтерологическим отделением ЧУЗ «Клиническая больница "РЖД-Медицина" города Красноярск».
Контактная информация: olkhovskaia@yandex.ru;
660058, г. Красноярск, ул. Ломоносова, 47.

Прокопьева Надежда Олеговна — врач-гастроэнтеролог терапевтического отделения клиники ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр "Красноярский научный центр" Сибирского отделения Российской академии наук», обособленное подразделение «Научно-исследовательский институт медицинских проблем Севера».
Контактная информация: prolove89@gmail.com;
660022, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, 3г.

Marina Yu. Olkhovskaia — Head of the Gastroenterology Department, Private Clinical Hospital "Russian Railways-Medicine".
Contact information: olkhovskaia@yandex.ru;
660058, Krasnoyarsk, Lomonosova str., 47.

Nadezhda O. Prokopieva — Gastroenterologist of the Therapeutic Department of the clinic, Federal Research Centre "Krasnoyarsk Science Centre" of the Siberian Branch of Russian Academy of Sciences, Scientific Research Institute of Medical Problems of the North.
Contact information: prolove89@gmail.com;
660022, Krasnoyarsk, Partizana Zheleznyaka str., 3-g.

Поступила: 23.06.2023 Принята: 15.09.2023 Опубликована: 29.12.2023
Submitted: 23.06.2023 Accepted: 15.09.2023 Published: 29.12.2023

https://doi.org/10.22416/1382-4376-2023-33-6-26-35
UDC 616.995.122-07

CC BY NC ND

Functional Activity of Blood Eosinophils in Patients with *Opisthorchis Felineus* Invasion

Vladislav V. Tsukanov[1,*], Natalya E. Veselova[1], Andrei A. Savchenko[1], Oksana A. Kolenchukova[1], Ivan I. Gvozdev[1], Alexander V. Vasyutin[1], Julia L. Tonkikh[1], Edward V. Kasparov[1], Alexander G. Borisov[1], Ekaterina G. Gorchilova[1,2], Marina Yu. Olkhovskaia[2], Nadezhda O. Prokopieva[1]

[1] *Federal Research Centre "Krasnoyarsk Science Centre" of the Siberian Branch of Russian Academy of Sciences, Scientific Research Institute of Medical Problems of the North, Krasnoyarsk, Russian Federation*
[2] *Private Clinical Hospital "Russian Railways-Medicine", Krasnoyarsk, Russian Federation*

Aim: to study the functional activity of blood eosinophils in patients with *Opisthorchis felineus* (*O. felineus*) invasion.
Material and methods. A total of 328 patients with *O. felineus* invasion (120 men and 208 women, mean age — 40.3 years) and 34 practically healthy people (14 men and 20 women, mean age — 41.1 years) aged 18 to 70 years were examined. The main method for diagnosing opisthorchiasis was the determination of eggs or bodies of adult parasites in the duodenal contents and/or feces, which was used in all 328 patients with opisthorchiasis. All patients underwent a complete blood count and biochemical blood test, esophagogastroduodenoscopy and ultrasound examination of the abdominal organs. The study of the functional activity of blood eosinophils was carried out in 42 patients with opisthorchiasis and 34 healthy individuals from the control group by chemiluminescent analysis with the measurement of the intensity of production of reactive oxygen species in spontaneous and zymosan-induced reactions in lucigenin- and luminol-dependent processes.
Results. The frequency of eosinophils in the complete blood count above 5 % in the examined patients with opisthorchiasis was 19.5 %. An increase in the content of eosinophils in the blood in patients with opisthorchiasis was associated with an increase in the frequency of complaints of pain in the right hypochondrium, pruritus, skin rashes, an increase in the proportion of leukopenia and neutropenia, an increase in the level of gamma glutamyl transpeptidase in the blood, and an increase in the frequency of ultrasound signs of cholecystitis. At the same time, a pronounced increase in the functional activity of blood eosinophils, determined by the chemiluminescent method, was observed in patients with *O. felineus* invasion.
Conclusions. Patients with *O. felineus* invasion with an increase in the content of eosinophils in the blood due to the likelihood of an aggressive course of the pathology deserve close attention of practitioners with the need for a thorough comprehensive examination, including immunological methods.
Keywords: *Opisthorchis felineus*, eosinophils, functional activity, chemiluminescence
Conflict of interest: the authors declare that there is no conflict of interest.

For citation: Tsukanov V.V., Veselova N.E., Savchenko A.A., Kolenchukova O.A., Gvozdev I.I., Vasyutin A.V., Tonkikh Yu.L., Kasparov E.V., Borisov A.G., Gorchilova E.G., Olkhovskaia M.Yu., Prokopieva N.O. Functional Activity of Blood Eosinophils in Patients with *Opisthorchis Felineus* Invasion. Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology. 2023;33(6):26–35. https://doi.org/10.22416/1382-4376-2023-33-6-26-35

Функциональная активность эозинофилов крови у больных с инвазией *Opisthorchis felineus*

В.В. Цуканов[1,*], Н.Е. Веселова[1], А.А. Савченко[1], О.А. Коленчукова[1], И.И. Гвоздев[1], А.В. Васютин[1], Э.В. Каспаров[1], Ю.Л. Тонких[1], А.Г. Борисов[1], Е.Г. Горчилова[1,2], М.Ю. Ольховская[2], Н.О. Прокопьева[1]

[1] *ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр "Красноярский научный центр" Сибирского отделения Российской академии наук», обособленное подразделение «Научно-исследовательский институт медицинских проблем Севера», Красноярск, Российская Федерация*

[2] *ЧУЗ «Клиническая больница "РЖД-Медицина" города Красноярск», Красноярск, Российская Федерация*

Цель исследования: изучить функциональную активность эозинофилов крови у больных с инвазией *Opisthorchis felineus* (*O. felineus*).

Материал и методы. Всего было обследовано 328 больных с инвазией *O. felineus* (120 мужчин и 208 женщин, средний возраст — 40,3 года) и 34 практически здоровых человека (14 мужчин и 20 женщин, средний возраст — 41,1 года) в возрасте от 18 до 70 лет. Основным методом диагностики описторхоза являлось определение яиц или тел взрослых паразитов в дуоденальном содержимом и/или в кале, которое применялось у всех 328 пациентов с описторхозом. Всем пациентам выполнялись клинический и биохимический анализы крови, эзофагогастродуоденоскопия и ультразвуковое исследование органов брюшной полости. Исследование функциональной активности эозинофилов крови было проведено 42 больным описторхозом и 34 здоровым лицам из группы контроля методом хемилюминесцентного анализа с измерением интенсивности выработки активных форм кислорода в спонтанной и зимозан-индуцированной реакции в люцигенин- и люминол-зависимых процессах.
Результаты. Частота выявления эозинофилии у обследованных больных описторхозом составила 19,5 %. Повышение содержания эозинофилов в крови у больных описторхозом было ассоциировано с увеличением частоты жалоб на боли в правом подреберье, кожный зуд, кожные высыпания, увеличением доли лейкопении и нейтропении, повышением уровня гамма-глутамилтранспептидазы в крови и частоты ультразвуковых признаков холецистита. Вместе с этим у пациентов с инвазией *O. felineus* наблюдалось выраженное повышение функциональной активности эозинофилов крови, определяемой хемилюминесцентным методом.
Выводы. При инвазии *O. felineus* пациенты и эозинофилией крови имеют более агрессивное течение заболевания.
Ключевые слова: *Opisthorchis felineus*, эозинофилы, функциональная активность, хемилюминесценция
Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования: Цуканов В.В., Веселова Н.Е., Савченко А.А., Коленчукова О.А., Гвоздев И.И., Васютин А.В., Каспаров Э.В., Тонких Ю.Л., Борисов А.Г., Горчилова Е.Г., Ольховская М.Ю., Прокопьева Н.О. Функциональная активность эозинофилов крови у больных с инвазией *Opisthorchis felineus*. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2023;33(6):26–35. https://doi.org/10.22416/1382-4376-2023-33-6-26-35

Introduction

Opisthorchiasis is a global health problem. *Opisthorchis viverrini* and *Clonorchis sinensis* determined in 45 million people in the countries of Southeast and East Asia [1]. *Opisthorchis felineus* (*O. felineus*) invasion is diagnosed in 10–15 % of the endemic foci population in Russia [2]. The role of opisthorchiasis in the development of cholangiocarcinoma is currently being actively studied [5]. European Association for the Study of the Liver (EASL) emphasized the importance of *O. felineus* in the genesis of liver cirrhosis and cholangiocarcinoma in a review about the role of parasites in the development of pathology [3]. In a modern Russian study carried out in the Tomsk Oblast and Khanty-Mansi Autonomous Okrug, the authors found a strong association between *O. felineus* invasion and cases of cholangiocarcinoma ($p = 0.008$) [4].

It is known that the innate immune system, including basophils, eosinophils, dendritic cells, neutrophils, and monocytes, is a key system regulating the host's defense against helminths [6, 7]. In recent years, interest in eosinophil pleiotropism has increased sharply [8]. The role of eosinophils is noted not only in the fight against some parasitic, bacterial and viral infections, the role of these cells in the development of asthma, chronic rhinosinusitis and some gastrointestinal disorders is also discussed [9]. Considerable attention is paid to discussing the diagnosis and management of patients with eosinophilic esophagitis [10, 11]. One of the most interesting achievements at present time is the study of the eosinophils role in the pathogenesis of functional dyspepsia. The current meta-analysis identified 22 studies, including 1108 patients with functional dyspepsia and 893 control group people. There was a clear increase in the number of eosinophils ($p = 0.0001$) and mast cells ($p = 0.0001$) in patients with functional dyspepsia [12]. All of the above determines the relevance of studying the functional activity of blood eosinophils in patients with *O. felineus* invasion.

Materials and methods

The work was carried out on the basis of the therapeutic department of the clinic of the Federal Research Centre "Krasnoyarsk Science Centre" of the Siberian Branch of Russian Academy of Sciences, Scientific Research Institute of Medical Problems of the North, and the Gastroenterological Department of the Krasnoyarsk Private Clinical Hospital "Russian Railways-Medicine". A total of 328 patients with *O. felineus* invasion (120 men and 208 women, average age — 40.3 years) and 34 practically healthy people (14 men and 20 women, average age — 41.1 years) aged from 18 to 70 years were examined.

Inclusion criteria for patients with opisthorchiasis were: 1) age from 18 to 70 years; 2) diagnosed chronic opisthorchiasis; 3) signed informed consent.

The exclusion criteria from the study were: 1) age under 18 and over 70 years; 2) HIV infection; 3) oncological diseases; 4) chronic liver diseases

of various etiologies (viral hepatitis, alcoholic liver disease, non-alcoholic fatty liver disease, Wilson — Konovalov disease, hemochromatosis, autoimmune hepatitis, etc.); 5) tuberculosis; 6) pregnancy; 7) severe chronic diseases of various organs and systems; 8) refusal to participate in scientific research.

The control group consisted of healthy individuals who, during a preventive examination, did not present gastroenterological complaints, did not have severe chronic diseases of various organs and systems, were characterized by normal complete blood count and biochemical blood test, the absence of markers for viral hepatitis, antibodies to opisthorchiasis, and the absence of helminth eggs in stool analysis for five consecutive days, and denial of a history of alcohol abuse.

Clinical symptoms and anamnestic information were studied in all subjects using a standard questionnaire developed on the basis of current international classifications [13]. The criteria for the diagnosis of opisthorchiasis were the identification of eggs or bodies of adult parasites in the duodenal contents and/or in the feces, which was used in all 328 patients with opisthorchiasis. Chronic opisthorchiasis was determined based on the duration of *O. felineus* invasion for more than six months according to anamnestic data.

Duodenal intubation was carried out after a preliminary three-day preparation with restrictions in the diet of gas-forming foods, sweet, fatty foods and after a 12-hour fast. Classically, three portions of bile were obtained — "A", "B" and "C" (duodenal, bladder and hepatic), extracted before and after stimulating the motor activity of the gallbladder. To stimulate the motor activity of the gallbladder, 30 mL of a 30 % solution of magnesium sulfate was used. The study continued throughout the expiration of the cystic portion and another 15–20 minutes after the appearance of the light hepatic portion. In each portion, the volume and color were determined, and its macroscopic description was performed. Then microscopy of native bile smears was performed, 5–10 samples from all portions. Portions "B" and "C" were considered the most informative. Also, during an in-depth search, microscopy of bile sediment after centrifugation was performed in order to increase the efficiency of searching for opisthorchis eggs.

The examination of feces for the presence of opisthorchiasis was carried out using the Kato method — the thick smear under cellophane method. A thick smear is a layer of undiluted feces on a glass slide, pressed under a sheet of thin hygroscopic cellophane, previously impregnated with glycerin.

All patients underwent complete blood count and biochemical blood test. A biochemical blood test determined alanine aminotransferase (ALT), aspartate aminotransferase (AST), gamma-glutamyl transpeptidase (GGTP), glucose and total bilirubin levels. All patients underwent esophagogastroduodenoscopy and ultrasound examination of the abdominal organs.

A study of the functional activity of blood eosinophils was carried out on 42 patients with opisthorchiasis and 34 healthy individuals from the control group. The intensity of the production of reactive oxygen species (ROS) in blood eosinophil cultures was studied using chemiluminescent analysis. The activity of lucigenin- and luminol-dependent spontaneous and zymosan-induced chemiluminescence was determined. Primary ROS (superoxide anion) were studied using lucigenin, and secondary ROS (H_2O_2, ·OH, HClO) were studied using luminol. Spontaneous chemiluminescence shows the basic level of functional activity of eosinophils; upon stimulation with zymosan, the reserve capabilities of the cells were determined. Chemiluminescent activity was assessed for 90 minutes on a 36-channel chemiluminescent analyzer "CL3606" (Russia). The following characteristics of the functional activity of cells were determined: time to reach maximum (T_{max}), maximum intensity value (I_{max}) and area under the curve (S) of chemiluminescence. The activation index (AI) was calculated by the ratio of S in the zymosan-induced reaction to S in the spontaneous reaction.

The study was carried out with the permission of the local ethics committee of the Federal Research Centre "Krasnoyarsk Science Centre" of the Siberian Branch of Russian Academy of Sciences (protocol No. 4 of 08.02.2019). Each participant signed an informed consent form for the examination, in accordance with the World Medical Association Declaration of Helsinki, which governs scientific research.

Statistical processing of the research results was carried out on a personal computer using the Statistica (version 7.0) and SPSS v. 12.0 application package. To analyze quantitative indicators, the median (*Me*) and interquartile range (C_{25}–C_{75}) were calculated. The significance of differences between the indicators of independent samples was assessed using the nonparametric Mann — Whitney *U* test. To analyze the statistical significance of differences in qualitative characteristics, the calculation of the odds ratio (OR) and confidence interval (CI) for the OR was used (CI was determined using the Woolf logit method). Differences were considered statistically significant at $p \leq 0.05$.

Results

As part of this work, we analyzed a fairly large number of medical records of patients with

O. felineus invasion (n = 328) in order to determine the relationship between increased levels of eosinophils in the blood and clinical and laboratory manifestations. The frequency of detection of blood eosinophilia (the content of eosinophils in complete blood count is higher than 5 %) in the examined patients with opisthorchiasis was 19.5 % (in men — 21.7 %, in women — 18.3 %; OR = 1.24; CI: 0.71–2.16; p = 0.55). We did not find an association of eosinophilia in the blood with age of patients.

In patients with a blood eosinophil content above 5 %, an increase in the frequency of pain in the right hypochondrium, skin itching and skin rashes was registered. A very interesting fact was the establishment of a relationship between eosinophilia with leukopenia and neutropenia. In our previous works, we showed that patients with *O. felineus* invasion have a decrease in the functional activity of neutrophils in the blood [14, 15]. In this work, we demonstrated for the first time the association of eosinophilia with leukopenia and neutropenia. Among other indicators, one should highlight an increase in GGTP content and a higher frequency of ultrasound signs of cholecystitis (thickening of the gallbladder wall of 4 mm or more) in patients with an increase in the content of eosinophils in the blood compared to persons with a normal leukocyte formula (Table 1).

The functional activity of eosinophils in the luminol-dependent process was significantly higher in patients with opisthorchiasis compared to healthy individuals. The area under the curve (S) for the spontaneous reaction in patients with *O. felineus* invasion was 7.5 times higher, and for the zymosan-induced reaction it was 15.4 times higher. It should be noted that the ability of eosinophils to produce reactive oxygen species increased significantly in patients with opisthorchiasis when stimulated with zymosan (AI = 3.36) in comparison with healthy individuals (AI = 1.61; Table 2).

Similar regularities were determined in the lucigenin-dependent process. The area under the curve, which determines the total production of reactive oxygen species, in patients with opisthorchiasis in comparison with healthy individuals was 20.6 times higher in the spontaneous reaction, and 11.4 times higher in the zymosan-induced reaction (Table 3).

Thus, we obtained data according to which an increase in the content of eosinophils in the blood in patients with opisthorchiasis was associated with an increase in the frequency of complaints of pain in the right hypochondrium, skin itching, skin rashes, an increase in the proportion of leukopenia and neutropenia, an increase in the level of GGTP in the blood and an increase in the frequency of ultrasound signs of cholecystitis. At the same time, a pronounced increase in the functional activity of blood eosinophils, determined by the chemiluminescent method, was observed in patients with *O. felineus* invasion.

Discussion

Eosinophils are myeloid cells that develop in the bone marrow in response to specific combinations of transcription factors and cytokines. After differentiation and maturation, eosinophils leave the bone marrow, enter the bloodstream, and are rapidly recruited to peripheral tissues. Less than 1 % of the body's total eosinophil pool is found in the bloodstream, where they constitute less than 5 % of white blood cells. The vast majority of eosinophils are found in the mucosa of the digestive tract [16].

Eosinophils are granulocytes and contain numerous granules of varying composition. Cationic granule proteins mediate most of the cytotoxic effects of eosinophils, play a role in host defense, and promote inflammation. Eosinophil peroxidase generates reactive oxygen species, which also contribute to cytotoxicity. Eosinophil granules contain cytokines, chemokines, growth factors and lipid mediators that are selectively released in response to various stimuli [17].

The classical function of eosinophils was considered to be the fight against helminths and participation in allergic processes [18]. When helminth larvae migrate in tissues, an immune response develops, which leads to the expansion of eosinophils and the production of IgE type immunoglobulins. IgE antibodies bind to the target antigen and activate eosinophils, which release cytotoxic substances [19].

The last 20 years have been marked by a change in ideas about the functions of eosinophils. The involvement of these cells in immune homeostasis has been described. These cells are able to modulate the functions of B cells, plasma cells and T cells, and participate in the regulation of the intestinal microbiota [20]. A number of modern studies have established the pathogenic role of eosinophils in the development of some diseases. The role of eosinophils has been studied particularly well in patients with bronchial asthma. Early studies demonstrated that total eosinophil count reflects asthmatic activity and is useful for steroid dose adjustment [21]. Subsequently, the relationship between the number of eosinophils in the blood and sputum and the severity of asthma was verified [22]. A study in 2002 showed that a therapeutic approach targeting eosinophilic inflammation resulted in optimal asthma treatment outcomes [23]. Subsequently, when studying a cohort of 130,000 patients in the UK, the authors demonstrated that the number

Table 1. Clinical and laboratory parameters in patients with opisthorchiasis depending on the content of eosinophils in the blood

Таблица 1. Клинико-лабораторные показатели у больных описторхозом в зависимости от содержания эозинофилов в крови

Parameter / *Показатель*	Eosinophils ≤ 5.0 % *Эозинофилы ≤ 5,0 %* (*n* = 264)		Eosinophils > 5.0 % *Эозинофилы > 5,0 %* (*n* = 64)		OR; CI, *p* *ОШ; ДИ; p*
	EO abs. / *абс.*	%	EO abs. / *абс.*	%	
Pain in the right hypochondrium *Боли в правом подреберье*	71	26.9	29	45.3	0.44; 0.25–0.78; $p = 0.007$
Epigastric pain *Боли в эпигастрии*	90	34.1	17	26.6	1.41; 0.77–2.58; $p = 0.32$
Pruritus *Кожный зуд*	64	24.2	27	42.2	0.44; 0.25–0.77; $p = 0.007$
Skin rashes *Кожные высыпания*	81	30.7	35	54.7	0.37; 0.21–0.64; $p < 0.001$
Overweight (BMI ≥ 30.0) *Ожирение (ИМТ ≥ 30,0)*	39	14.8	6	9.4	1.58; 0.66–3.79; $p = 0.36$
Leukopenia (< 4×10^9/L) *Лейкопения (< 4×10^9/л)*	21	8.0	12	18.8	0.37; 0.17–0.79; $p = 0.02$
Neutropenia (< 47.0 %) *Нейтропения (< 47,0 %)*	67	25.4	30	46.9	0.39; 0.22–0.68; $p = 0.001$
Lymphocytosis (> 37.0 %) *Лимфоцитоз (> 37,0 %)*	134	50.8	28	43.8	1.32; 0.76–2.28; $p = 0.39$
Повышенный уровень АЛТ *Elevated ALT levels*	27	10.2	10	15.6	0.60; 0.28–1.30; $p = 0.32$
Elevated AST levels *Повышенный уровень АСТ*	17	6.4	7	10.9	0.54; 0.22–1.34; $p = 0.33$
Increased GGTP *Повышенная ГГТП*	24	9.1	17	26.6	0.28; 0.14–0.55; $p < 0.001$
Increased serum glucose (> 6.1 mmol/L) *Повышенная глюкоза в сыворотке крови (> 6,1 ммоль/л)*	15	5.7	6	9.4	0.56; 0.21–1.46; $p = 0.42$
Elevated total bilirubin (≥21.0 umol/L) *Повышенный общий билирубин (≥21,0 мкмоль/л)*	47	17.8	13	20.3	0.83; 0.42–1.64; $p = 0.78$
Hepatomegaly on ultrasound *Гепатомегалия по УЗИ*	47	17.8	16	25.0	0.64; 0.34–1.22; $p = 0.26$
Signs of cholecystitis on ultrasound *Признаки холецистита по УЗИ*	8	3.0	7	10.9	0.25; 0.09–0.71; $p = 0.02$
Biliary sludge on ultrasound *Билиарный сладж по УЗИ*	46	17.4	16	25.0	0.63; 0.33–1.19; $p = 0.23$
Polyps in the gallbladder on ultrasound *Полипы в желчном пузыре по УЗИ*	31	11.7	5	7.8	1.46; 0.56–3.77; $p = 0.5$
Steatosis in the liver on ultrasound *Стеатоз в печени по УЗИ*	21	8.0	2	3.1	2.21; 0.58–8.42; $p = 0.28$
Peptic ulcer *Язвенная болезнь*	23	8.7	2	3.1	2.43; 0.64–9.23; $p = 0.21$

Note: the significance of the differences in indicators was calculated using the odds ratio; EO abs. — absolute eosinophil count; OR — odds ratio; CI — confidence interval; BMI — body mass index; ALT — alanine aminotransferase; AST — aspartate aminotransferase; GGTP — gamma glutamyl transpeptidase.

Примечание: достоверность различий показателей вычислена при помощи отношения шансов; ОШ — отношение шансов; ДИ — доверительный интервал; ИМТ — индекс массы тела; АЛТ — аланинаминотрансфераза; АСТ — аспартатаминотрансфераза; ГГТП — гамма-глутамилтранспептидаза.

Table 2. Characteristics of the functional activity of eosinophils in the luminol-dependent process in patients with opisthorchiasis in comparison with healthy individuals, *Me* (C_{25}–C_{75})

Таблица 2. Характеристики функциональной активности эозинофилов в люминол-зависимом процессе у пациентов с описторхозом в сравнении со здоровыми лицами, *Me* (C_{25}–C_{75})

Parameter / *Показатель*		Patients with opisthorchiasis *Пациенты с описторхозом* (*n* = 42)	Healthy individuals *Здоровые лица* (*n* = 34)	*p*
Spontaneous reaction *Спонтанная реакция*	T_{max}, s / *с*	1154 (888–1428)	635 (307–1723)	0.04
	I_{max}, RU / *отн. ед.*	16 759 (2801–28 079)	2230 (977–4396)	< 0.001
	S, $\times 10^3$ RU / *отн. ед.*	36 260 (10 370–64 340)	4823 (1135–12 890)	< 0.001
Zymosan-induced reaction *Зимозанинду-цированная реакция*	T_{max}, s / *с*	1332 (977–1600)	848 (308–1477)	0.01
	I_{max}, RU / *отн. ед.*	41 879 (10 644–57 676)	5371 (1219–9459)	< 0.001
	S, $\times 10^3$ RU / *отн. ед.*	125 200 (30 330–137 600)	8108 (2047–21 000)	< 0.001
Activation index *Индекс активации*		3.36 (1.37–4.94)	1.61 (1.14–3.75)	0.01

Note: the reliability of differences in indicators was determined using the Mann – Whitney test; T_{max} – time to reach maximum; I_{max} – maximum intensity value; S – area under the chemiluminescence curve; RU – relative units; s – seconds.

Примечание: достоверность различий показателей определена с помощью критерия Манна – Уитни; T_{max} – время выхода на максимум; I_{max} – максимальное значение интенсивности; S – площадь под кривой хемилюминесценции; отн. ед. – относительные единицы; с – секунды.

Table 3. Characteristics of the functional activity of eosinophils in the lucigenin-dependent process in patients with opisthorchiasis in comparison with healthy individuals, *Me* (C_{25}–C_{75})

Таблица 3. Характеристики функциональной активности эозинофилов в люцигенин-зависимом процессе у пациентов с описторхозом в сравнении со здоровыми лицами, *Me* (C_{25}–C_{75})

Parameter / *Показатель*		Patients with opisthorchiasis *Пациенты с описторхозом* (*n* = 42)	Healthy individuals *Здоровые лица* (*n* = 34)	*p*
Spontaneous reaction *Спонтанная реакция*	T_{max}, s / *с*	1472 (1250–1598)	888 (492–1846)	0.03
	I_{max}, RU / *отн. ед.*	4576 (925–11 712)	227 (72–1461)	< 0.001
	S, $\times 10^3$ RU / *отн. ед.*	9674 (1947–31 570)	470 (322–3555)	< 0.001
Zymosan-induced reaction *Зимозанинду-цированная реакция*	T_{max}, s / *с*	1420 (1277–1661)	707 (282–1353)	0.001
	I_{max}, RU / *отн. ед.*	6893 (1419–9400)	612 (128–1072)	< 0.001
	S, $\times 10^3$ RU / *отн. ед.*	18 540 (3566–26 570)	1633 (511–2973)	< 0.001
Activation index *Индекс активации*		1.92 (0.64–4.46)	3.41 (0.83–6.02)	0.04

Note: the reliability of differences in indicators was determined using the Mann – Whitney test; T_{max} – time to reach maximum; I_{max} – maximum intensity value; S – area under the chemiluminescence curve; RU – relative units; s – seconds.

Примечание: достоверность различий показателей определена с помощью критерия Манна – Уитни; T_{max} – время выхода на максимум; I_{max} – максимальное значение интенсивности; S – площадь под кривой хемилюминесценции; отн. ед. – относительные единицы; с – секунды.

of eosinophils in the blood is a biomarker of severe asthma exacerbation [24]. Recently, the significant role of eosinophilic inflammation has been established for a number of other diseases, which include chronic rhinosinusitis with nasal polyposis, eosinophilic granulomatosis with polyangiitis, gastrointestinal pathology (eosinophilic esophagitis and dyspepsia) and hypereosinophilic syndrome, in connection with which the term "eosinophilic immune dysfunction" was proposed [8, 25]. The significance of the problem of diseases associated with hypereosinophilia was drawn attention by the World Health Organization, which in 2022 published recommendations for the diagnosis and management of patients with this pathology [26].

Our results, on the one hand, confirm the concept of the protective role of eosinophils in the fight against parasitic diseases, on the other hand, they suggest that some patients with *O. felineus* invasion exhibit manifestations of probable "eosinophilic immune dysfunction", consisting of an association of hypereosinophilia with a more aggressive course of pathology.

Conclusion

A clinical and laboratory study of 328 patients with *O. felineus* invasion in combination with determination of the functional activity of eosinophils using the chemiluminescent method in 42 patients with opisthorchiasis and 34 practically healthy controls made it possible to establish the presence of an association of blood eosinophilia with increased frequency of pain in the right hypochondrium complaints, skin itching , skin rashes, increased proportion of leukopenia and neutropenia, an increase in the blood GGTP level and increased frequency of cholecystitis ultrasound signs. A chemiluminescent study showed an increase in the functional activity of blood eosinophils in luminol- and lucigenin-dependent processes. From our point of view, patients with *O. felineus* invasion with an increase in the content of eosinophils in the blood deserve the close attention of practitioners with the need for a thorough comprehensive examination, including immunological methods. Interesting aspects of this problem include the search for effective methods of treating such patients and the advisability of organizing new studies to answer the question: are manifestations of "eosinophilic immune dysfunction" possible in patients with opisthorchiasis?

References / Литература

1. *Prueksapanich P., Piyachaturawat P., Aumpansub P., Ridtitid W., Chaiteerakij R., Rerknimitr R.* Liver fluke-associated biliary tract cancer. *Gut Liver*. 2018;12(3):236–45. DOI: 10.5009/gnl17102
2. *Цуканов В.В., Тонких Ю.Л., Гилюк А.В., Васютин А.В., Коленчукова О.А., Ржавичева О.С. и др.* Диагностика, клиника и лечение описторхоза. *Доктор.Ру*. 2019;163(8):49–53. [*Tsukanov V.V., Tonkikh Y.L., Gilyuk A.V., Vasyutin A.V., Kolenchukova O.A., Rzhavicheva O.S., et al.* Opisthorchiasis: Diagnostics, clinical manifestations, and management. *Doctor.Ru*. 2019;163(8):49–53. (In Russ.)]. DOI: 10.31550/1727-2378-2019-163-8-49-53
3. *Peters L., Burkert S., Grüner B.* Parasites of the liver – epidemiology, diagnosis and clinical management in the European context. *J Hepatol*. 2021;75(1):202–18. DOI: 10.1016/j.jhep.2021.02.015
4. *Fedorova O.S., Kovshirina A.E., Kovshirina Y.V., Hattendorf J., Onishchenko S.V., Katanakhova L.L., et al.* Opisthorchis felineus infection is a risk factor for cholangiocarcinoma in Western Siberia: A hospital-based case-control study. *Clin Infect Dis*. 2023;76(3):e1392–8. DOI: 10.1093/cid/ciac497
5. *Moonsan S., Songserm N., Woradet S., Suksatan W.* Effects of health literacy promotion programs for preventing opisthorchiasis and cholangiocarcinoma: A systematic review and meta-analysis. *J Cancer Educ*. 2023;38(4):1322–9. DOI: 10.1007/s13187-023-02265-0
6. *Peng J., Federman H.G., Hernandez C.M., Siracusa M.C.* Communication is key: Innate immune cells regulate host protection to helminths. *Front Immunol*. 2022;13:995432. DOI: 10.3389/fimmu.2022.995432
7. *Gaur P., Zaffran I., George T., Rahimli Alekberli F., Ben-Zimra M., Levi-Schaffer F.* The regulatory role of eosinophils in viral, bacterial, and fungal infections. *Clin Exp Immunol*. 2022;209(1):72–82. DOI: 10.1093/cei/uxac038
8. *Rodrigo-Muñoz J.M., Gil-Martínez M., Sastre B., Del Pozo V.* Emerging evidence for pleiotropism of eosinophils. *Int J Mol Sci*. 2021;22(13):7075. DOI: 10.3390/ijms22137075
9. *Wechsler M.E., Munitz A., Ackerman S.J., Drake M.G., Jackson D.J., Wardlaw A.J., et al.* Eosinophils in health and disease: A state-of-the-art review. *Mayo Clin Proc*. 2021;96(10):2694–707. DOI: 10.1016/j.mayocp.2021.04.025
10. *Ивашкин В.Т., Маев И.В., Трухманов А.С., Лапина Т.Л., Андреев Д.Н., Баранская Е.К. и др.* Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению эозинофильного эзофагита. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2018;28(6):84–98. [*Ivashkin V.T., Maev I.V., Trukhmanov A.S., Lapina T.L., Andreev D.N., Baranskaya E.K., et al.* Clinical guidelines of the Russian Gastroenterological Association on the diagnostics and treatment of eosinophilic esophagitis. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2018;28(6):84–98. (In Russ.)]. DOI: 10.22416/1382-4376-2018-28-6-84-98
11. *Dhar A., Haboubi H.N., Attwood S.E., Auth M.K.H., Dunn J.M., Sweis R., et al.* British Society of Gastroenterology (BSG) and British Society of Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition (BSPGHAN) joint consensus guidelines on the diagnosis and management of eosinophilic oesophagitis in children and adults. *Gut*. 2022;71(8):1459–87. DOI: 10.1136/gutjnl-2022-327326
12. *Shah A., Fairlie T., Brown G., Jones M.P., Eslick G.D., Duncanson K., et al.* Duodenal eosinophils and mast cells in functional dyspepsia: A systematic review and meta-analysis of case-control studies. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2022;20(10):2229–42.e29. DOI: 10.1016/j.cgh.2022.01.014
13. *Stanghellini V., Chan F.K., Hasler W.L., Malagelada J.R., Suzuki H., Tack J., et al.* Gastroduodenal disorders. *Gastroenterology*. 2016;150(6):1380–92. DOI: 10.1053/j.gastro.2016.02.011
14. *Цуканов В.В., Горчилова Е.Г., Коленчукова О.А., Гвоздев И.И., Савченко А.А., Каспаров Э.В. и др.* Функциональная активность нейтрофильных гранулоцитов крови у больных описторхозом в зависимости от степени выраженности фиброза печени. *Терапевтический архив*. 2021;93(11):1271–7. [*Tsukanov V.V., Gorchilova E.G., Kolenchukova O.A., Gvozdev I.I., Savchenko A.A., Kasparov E.V., et al.* Functional activity of blood neutrophilic granulocytes in patients with opisthorchiasis, depending on the severity of liver fibrosis. *Terapevticheskii arkhiv*. 2021;93(11):1271–7. (In Russ.)]. DOI: 10.26442/00403660.2021.11.201165
15. *Цуканов В.В., Горчилова Е.Г., Коленчукова О.А., Гвоздев И.И., Савченко А.А., Васютин А.В. и др.* Метаболическая активность нейтрофилов крови у больных с инвазией *Opisthorchis felineus* с кожным синдромом. *Инфекция и иммунитет*. 2020;11(3):570–6. [*Tsukanov V.V., Gorchilova E.G., Kolenchukova O.A., Gvozdev I.I., Savchenko A.A., Vasyutin A.V., et al.* Metabolic activity of peripheral blood neutrophils in patients with Opisthorchis felineus invasion and skin syndrome. *Russian Journal of Infection and Immunity*. 2020;11(3):570–6. (In Russ.)]. DOI: 10.15789/2220-7619-MAO-1415
16. *Kim H.J., Jung Y.* The emerging role of eosinophils as multifunctional leukocytes in health and disease. *Immune Netw*. 2020;20(3):e24. DOI: 10.4110/in.2020.20.e24
17. *Sastre B., Rodrigo-Muñoz J.M., Garcia-Sanchez D.A., Cañas J.A., Del Pozo V.* Eosinophils: Old players in a new game. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2018;28(5):289–304. DOI: 10.18176/jiaci.0295

18. *Ariyaratne A., Finney C.A.M.* Eosinophils and macrophages within the Th2-induced granuloma: Balancing killing and healing in a tight space. *Infect Immun*. 2019;87(10):e00127–19. DOI: 10.1128/IAI.00127-19
19. *Constantine G.M., Klion A.D.* Recent advances in understanding the role of eosinophils. *Fac Rev*. 2022;11:26. DOI: 10.12703/r/11-26
20. *Klion A.D., Ackerman S.J., Bochner B.S.* Contributions of eosinophils to human health and disease. *Annu Rev Pathol*. 2020;15:179–209. DOI: 10.1146/annurev-pathmechdis-012419-032756
21. *Horn B.R., Robin E.D., Theodore J., Van Kessel A.* Total eosinophil counts in the management of bronchial asthma. *N Engl J Med*. 1975;292(22):1152–5. DOI: 10.1056/NEJM197505292922204
22. *Bousquet J., Chanez P., Lacoste J.Y., Barnéon G., Ghavanian N., Enander I., et al.* Eosinophilic inflammation in asthma. *N Engl J Med*. 1990;323(15):1033–9. DOI: 10.1056/NEJM199010113231505
23. *Green R.H., Brightling C.E., McKenna S., Hargadon B., Parker D., Bradding P., et al.* Asthma exacerbations and sputum eosinophil counts: A randomised controlled trial. *Lancet*. 2002;360(9347):1715–21. DOI: 10.1016/S0140-6736(02)11679-5
24. *Price D.B., Rigazio A., Campbell J.D., Bleecker E.R., Corrigan C.J., Thomas M., et al.* Blood eosinophil count and prospective annual asthma disease burden: A UK cohort study. *Lancet Respir Med*. 2015;3(11):849–58. DOI: 10.1016/S2213-2600(15)00367-7
25. *Jackson D.J., Akuthota P., Roufosse F.* Eosinophils and eosinophilic immune dysfunction in health and disease. *Eur Respir Rev*. 2022;31(163):210150. DOI: 10.1183/16000617.0150-2021
26. *Shomali W., Gotlib J.* World Health Organization-defined eosinophilic disorders: 2022 update on diagnosis, risk stratification, and management. *Am J Hematol*. 2022;97(1):129–48. DOI: 10.1002/ajh.26352

Information about the authors

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

Natalya E. Veselova – Junior Researcher, Clinical Department of Pathology of the Digestive System of Adults and Children, Federal Research Centre "Krasnoyarsk Science Centre" of the Siberian Branch of Russian Academy of Sciences, Scientific Research Institute of Medical Problems of the North.
Contact information: nataliaveselova4621@gmail.com;
660022, Krasnoyarsk, Partizana Zheleznyaka str., 3-g.

Andrei A. Savchenko – Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Laboratory of Molecular Cellular Physiology and Pathology, Federal Research Centre "Krasnoyarsk Science Centre" of the Siberian Branch of Russian Academy of Sciences, Scientific Research Institute of Medical Problems of the North.
Contact information: aasavchenko@yandex.ru;
660022, Krasnoyarsk, Partizana Zheleznyaka str., 3-g.
ORCID: https://orcid.org/0000-0001-5829-672X

Oksana A. Kolenchukova – Dr. Sci. (Biol.), Leading Researcher, Laboratory of Molecular Cellular Physiology and Pathology, Federal Research Centre "Krasnoyarsk Science Centre" of the Siberian Branch of Russian Academy of Sciences, Scientific Research Institute of Medical Problems of the North.
Contact information: kalina-chyikova@mail.ru;
660022, Krasnoyarsk, Partizana Zheleznyaka str., 3-g.
ORCID: https://orcid.org/0000-0001-9552-447X

Сведения об авторах

Цуканов Владислав Владимирович* – доктор медицинских наук, профессор, заведующий клиническим отделением патологии пищеварительной системы взрослых и детей ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр "Красноярский научный центр" Сибирского отделения Российской академии наук», обособленное подразделение «Научно-исследовательский институт медицинских проблем Севера».
Контактная информация: gastro@impn.ru;
660022, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, 3г.
ORCID: https://orcid.org/0000-0002-9980-2294

Веселова Наталья Евгеньевна – младший научный сотрудник клинического отделения патологии пищеварительной системы взрослых и детей ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр "Красноярский научный центр" Сибирского отделения Российской академии наук», обособленное подразделение «Научно-исследовательский институт медицинских проблем Севера».
Контактная информация: nataliaveselova4621@gmail.com;
660022, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, 3г.

Савченко Андрей Анатольевич – доктор медицинских наук, профессор, заведующий лабораторией молекулярно-клеточной физиологии и патологии ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр "Красноярский научный центр" Сибирского отделения Российской академии наук», обособленное подразделение «Научно-исследовательский институт медицинских проблем Севера».
Контактная информация: aasavchenko@yandex.ru;
660022, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, 3г.
ORCID: https://orcid.org/0000-0001-5829-672X

Коленчукова Оксана Александровна – доктор биологических наук, ведущий научный сотрудник лаборатории молекулярно-клеточной физиологии и патологии ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр "Красноярский научный центр" Сибирского отделения Российской академии наук», обособленное подразделение «Научно-исследовательский институт медицинских проблем Севера».
Контактная информация: kalina-chyikova@mail.ru;
660022, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, 3г.
ORCID: https://orcid.org/0000-0001-9552-447X

* Corresponding author / Автор, ответственный за переписку

Ivan I. Gvozdev — Junior Researcher, Laboratory of Molecular Cellular Physiology and Pathology, Federal Research Centre "Krasnoyarsk Science Centre" of the Siberian Branch of Russian Academy of Sciences, Scientific Research Institute of Medical Problems of the North.
Contact information: leshman-mult@mail.ru;
660022, Krasnoyarsk, Partizana Zheleznyaka str., 3-g.
ORCID: https://orcid.org/0000-0002-1041-9871

Гвоздев Иван Игоревич — младший научный сотрудник лаборатории молекулярно-клеточной физиологии и патологии ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр "Красноярский научный центр" Сибирского отделения Российской академии наук», обособленное подразделение «Научно-исследовательский институт медицинских проблем Севера».
Контактная информация: leshman-mult@mail.ru;
660022, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, 3г.
ORCID: https://orcid.org/0000-0002-1041-9871

Alexander V. Vasyutin — Cand. Sci. (Med.), Senior Researcher, Clinical Department of Pathology of the Digestive System of Adults and Children, Federal Research Centre "Krasnoyarsk Science Centre" of the Siberian Branch of Russian Academy of Sciences, Scientific Research Institute of Medical Problems of the North.
Contact information: alexander@kraslan.ru;
660022, Krasnoyarsk, Partizana Zheleznyaka str., 3-g.
ORCID: https://orcid.org/0000-0002-6481-3196

Васютин Александр Викторович — кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник клинического отделения патологии пищеварительной системы взрослых и детей ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр "Красноярский научный центр" Сибирского отделения Российской академии наук», обособленное подразделение «Научно-исследовательский институт медицинских проблем Севера».
Контактная информация: alexander@kraslan.ru;
660022, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, 3г.
ORCID: https://orcid.org/0000-0002-6481-3196

Julia L. Tonkikh — Cand. Sci. (Med.), Leading Researcher, Clinical Department of Pathology of the Digestive System of Adults and Children, Federal Research Centre "Krasnoyarsk Science Centre" of the Siberian Branch of Russian Academy of Sciences, Scientific Research Institute of Medical Problems of the North.
Contact information: tjulia@bk.ru;
660022, Krasnoyarsk, Partizana Zheleznyaka str., 3-g.
ORCID: https://orcid.org/0000-0001-7518-1895

Тонких Юлия Леонгардовна — кандидат медицинских наук, ведущий научный сотрудник клинического отделения патологии пищеварительной системы взрослых и детей ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр "Красноярский научный центр" Сибирского отделения Российской академии наук», обособленное подразделение «Научно-исследовательский институт медицинских проблем Севера».
Контактная информация: tjulia@bk.ru;
660022, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, 3г.
ORCID: https://orcid.org/0000-0001-7518-1895

Edward V. Kasparov — Dr. Sci. (Med.), Professor, Director of Scientific Research Institute of Medical Problems of the North, Deputy Director of Federal Research Centre "Krasnoyarsk Science Centre" of the Siberian Branch of Russian Academy of Sciences for Scientific and Organizational Work, Federal Research Centre "Krasnoyarsk Science Centre" of the Siberian Branch of Russian Academy of Sciences, Scientific Research Institute of Medical Problems of the North.
Contact information: clinic@impn.ru;
660022, Krasnoyarsk, Partizana Zheleznyaka str., 3-g.
ORCID: https://orcid.org/0000-0002-5988-1688

Каспаров Эдуард Вильямович — доктор медицинских наук, профессор, директор НИИ медицинских проблем Севера, заместитель директора ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр "Красноярский научный центр" Сибирского отделения Российской академии наук» по научно-организационной работе, ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр "Красноярский научный центр" Сибирского отделения Российской академии наук», обособленное подразделение «Научно-исследовательский институт медицинских проблем Севера».
Контактная информация: clinic@impn.ru;
660022, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, 3г.
ORCID: https://orcid.org/0000-0002-5988-1688

Alexander G. Borisov — Cand. Sci. (Med.), Leading Researcher, Laboratory of Molecular Cellular Physiology and Pathology, Federal Research Centre "Krasnoyarsk Science Centre" of the Siberian Branch of Russian Academy of Sciences, Scientific Research Institute of Medical Problems of the North.
Contact information: 2410454@mail.ru;
660022, Krasnoyarsk, Partizana Zheleznyaka str., 3-g.
ORCID: https://orcid.org/0000-0002-9026-2615

Борисов Александр Геннадьевич — кандидат медицинских наук, ведущий научный сотрудник лаборатории молекулярно-клеточной физиологии и патологии ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр "Красноярский научный центр" Сибирского отделения Российской академии наук», обособленное подразделение «Научно-исследовательский институт медицинских проблем Севера».
Контактная информация: 2410454@mail.ru;
660022, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, 3г.
ORCID: https://orcid.org/0000-0002-9026-2615

Ekaterina G. Gorchilova — Junior Researcher, Clinical Department of Pathology of the Digestive System of Adults and Children, Federal Research Centre "Krasnoyarsk Science Centre" of the Siberian Branch of Russian Academy of Sciences, Scientific Research Institute of Medical Problems of the North; Gastroenterologist, Gastroenterology Department, Private Clinical Hospital "Russian Railways-Medicine".
Contact information: yourself.15@mail.ru;
660022, Krasnoyarsk, Partizana Zheleznyaka str., 3-g.

Горчилова Екатерина Германовна — младший научный сотрудник клинического отделения патологии пищеварительной системы взрослых и детей ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр "Красноярский научный центр" Сибирского отделения Российской академии наук», обособленное подразделение «Научно-исследовательский институт медицинских проблем Севера»; врач-гастроэнтеролог гастроэнтерологического отделения, ЧУЗ «Клиническая больница "РЖД-Медицина" города Красноярск».
Контактная информация: yourself.15@mail.ru;
660022, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, 3г.

Marina Yu. Olkhovskaia — Head of the Gastroenterology Department, Private Clinical Hospital "Russian Railways-Medicine".
Contact information: olkhovskaia@yandex.ru;
660058, Krasnoyarsk, Lomonosova str., 47.

Nadezhda O. Prokopieva — Gastroenterologist of the Therapeutic Department of the clinic, Federal Research Centre "Krasnoyarsk Science Centre" of the Siberian Branch of Russian Academy of Sciences, Scientific Research Institute of Medical Problems of the North.
Contact information: prolove89@gmail.com;
660022, Krasnoyarsk, Partizana Zheleznyaka str., 3-g.

Ольховская Марина Юрьевна — заведующая гастроэнтерологическим отделением ЧУЗ «Клиническая больница "РЖД-Медицина" города Красноярск».
Контактная информация: olkhovskaia@yandex.ru;
660058, г. Красноярск, ул. Ломоносова, 47.

Прокопьева Надежда Олеговна — врач-гастроэнтеролог терапевтического отделения клиники ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр "Красноярский научный центр" Сибирского отделения Российской академии наук», обособленное подразделение «Научно-исследовательский институт медицинских проблем Севера».
Контактная информация: prolove89@gmail.com;
660022, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, 3г.

Submitted: 23.06.2023 Accepted: 15.09.2023 Published: 29.12.2023
Поступила: 23.06.2023 Принята: 15.09.2023 Опубликована: 29.12.2023

https://doi.org/10.22416/1382-4376-2023-33-6-36-43
УДК 616.34-008

CC BY NC ND

Синдром раздраженной кишки: в чем причины неудовлетворенности лечения больных и врачей? (По опыту лечебных учреждений Северо-Западного федерального округа России)

А.Ю. Барановский, Т.В. Решетова, И.С. Сакеян*

ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет», Санкт-Петербург, Российская Федерации

Цель исследования: проанализировать результаты анонимного анкетирования пациентов с синдромом раздраженного кишечника (СРК) для оценки степени их удовлетворенности результатами проведенной терапии и на этом основании определить наиболее оптимальные подходы к лечению.

Материал и методы. Работа выполнена в 8 субъектах Северо-Западного федерального округа. Анонимное анкетирование проведено у 422 пациентов СРК легкой и средней степени. По оценке числа людей, отметивших исчезновение или существенное снижение интенсивности основных проявлений заболевания через 1 и 3 месяца после лечения, изучалась эффективность комплексной терапии. Среди больных, включенных в исследование, пациенты со смешанным вариантом СРК с преобладанием болевого синдрома (n = 206) проводили самооценку боли в животе по визуальной шкале интенсивности боли. Остальные (n = 216) выполняли самооценку своего состояния по частоте дефекаций и по Бристольской шкале формы стула. В каждой из этих групп формировали три подгруппы: 1-я — лечение препаратами гастроэнтерологического профиля; 2-я — лечение сочетанной фармакотерапией (с назначением психотропных средств); 3-я — лечение комбинацией гастроэнтерологических и психотропных лекарств и применение нелекарственных методов психотерапии.

Результаты. Максимальная разность субъективной удовлетворенности больных своим лечением была отмечена через 3 месяца после завершения курса лечения в 3-й подгруппе (79 % — легкий СРК, 71 % — СРК средней тяжести течения). Пациенты 2-й подгруппы через 3 месяца положительно оценили результаты своего лечения в 34 и 27 % случаев соответственно. У пациентов 1-й подгруппы рассматриваемые показатели оказались еще менее значимы — 28 и 22 %.

Выводы. Лечебный комплекс для пациентов СРК может считаться оптимальным при непременном включении в него помимо симптоматических лекарственных средств целесообразных психотропных лекарственных препаратов на основании диагностической оценки психоэмоционального статуса конкретного больного, а также назначении индивидуально подобранных нелекарственных методов психологической коррекции в соответствии с психосоматической симптоматикой. В образовательные программы повышения квалификации врачей, работающих с пациентами с СРК, следует включать очные циклы по психодиагностике и психотерапии.

Ключевые слова: синдром раздраженного кишечника, СРК, психоориентированная терапия, эффективность лечения

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования: Барановский А.Ю., Решетова Т.В., Сакеян И.С. Синдром раздраженной кишки: в чем причины неудовлетворенности лечения больных и врачей? (По опыту лечебных учреждений Северо-Западного федерального округа России). Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2023;33(6):36–43. https://doi.org/10.22416/1382-4376-2023-33-6-36-43

Irritable Bowel Syndrome: What Are the Reasons for Dissatisfaction with the Treatment of Patients and Doctors? (Based on the Experience of Medical Institutions of the Northwestern Federal District of Russia)

Andrey Yu. Baranovsky, Tatyana V. Reshetova, Inga S. Sakeian*

Saint Petersburg State University, Saint Petersburg, Russian Federation

Aim: analyze the results of an anonymous survey of patients with irritable bowel syndrome (IBS) to assess the degree of their satisfaction with the results of the therapy and, on this basis, determine the most optimal approaches to treatment.
Material and methods. The work was carried out in 8 subjects of the North-Western Federal District of Russia. An anonymous survey was conducted in 422 patients with mild to moderate IBS. By assessing the number of people who noted the disappearance or significant decrease in the intensity of the main manifestations of the disease one and three months after treatment, the effectiveness of complex therapy was studied. Among the patients included in the study, people with a mixed variant of IBS with a predominance of pain syndrome (n = 206) self-assessed abdominal pain using a visual pain intensity scale. The rest (n = 216) completed a self-assessment of their condition using the frequency of bowel movements and the Bristol Stool Form Scale. In each of these groups, three subgroups were formed: Subgroup 1 — treatment of patients with gastroenterological drugs; Subgroup 2 — treatment with combined pharmacotherapy (with the appointment of psychotropic drugs); Subgroup 3 — treatment with a combination of gastroenterological and psychotropic drugs and the use of non-medicinal methods of psychotherapy.
Results. The maximum difference in the subjective satisfaction of patients with their treatment was noted three months after the completion of the course of treatment in Subgroup 3 (79 % — mild IBS, 71 % — moderate IBS). Patients of Subgroup 2 after three months positively assessed the results of their treatment in 34 and 27 % of cases, respectively. In patients of Subgroup 1, the considered indicators were even less significant — 28 % (mild IBS) and 22 % (moderate IBS).
Conclusion. The treatment complex for IBS patients can be considered optimal if, in addition to symptomatic medications, appropriate psychotropic medications are necessarily included in it basing on diagnostic assessment of the psychoemotional status of a particular patient, as well as the appointment of individually selected non-medicinal methods of psychological correction in accordance with psychosomatic symptoms. Full-time cycles on psychodiagnostics and psychotherapy should be included in the educational programs of advanced training of doctors working with IBS patients.
Keywords: irritable bowel syndrome, IBS, psychooriented therapy, treatment effectiveness
Conflict of interest: the authors declare that there is no conflict of interest.

For citation: Baranovsky A.Yu., Reshetova T.V., Sakeian I.S. Irritable Bowel Syndrome: What Are the Reasons for Dissatisfaction with the Treatment of Patients and Doctors? (Based on the Experience of Medical Institutions of the Northwestern Federal District of Russia). Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology. 2023;33(6):36–43. https://doi. org/10.22416/1382-4376-2023-33-6-36-43

Введение

Синдром раздраженного кишечника (СРК) — заболевание, высокая частота которого в практике гастроэнтеролога, врача общей практики и терапевта уступает лишь хроническому гастриту. При этом если лечение больных с обострением хронического гастрита, тем более с использованием схем эрадикации пилорического хеликобактера, дает достаточно быстрый и устойчивый положительный эффект, то лечение пациентов с СРК требует весьма продолжительного времени, как правило, выходящего за пределы двух-трех и более месяцев, сопровождается частыми и длительными консультативными встречами врача с больным, необходимостью неоднократно изменять содержание медикаментозной терапии, персонифицируя ее под индивидуальные психосоматические особенности пациента. При этом значительная часть больных все же остается не удовлетворена результатами лечения, вплоть до конфликтов с лечащим специалистом.

В чем же причина таких ситуаций в практике врача? А если учесть, что эпидемиологические данные о СРК свидетельствуют, что от 10 до 13 % взрослого населения страдает от этого заболевания, почти 30 % среди которых наблюдаются у гастроэнтеролога или терапевта, и если даже небольшая часть среди этого контингента не удовлетворена результатами лечения, то число таких больных у каждого из врачей, прежде всего амбулаторного звена медицинской помощи, оказывается весьма большим. Мы выполнили соответствующее исследование в Санкт-Петербурге и некоторых областях и республиках Северо-Западного федерального округа (СЗФО) [1].

Цель исследования: проанализировать результаты анонимного анкетирования пациентов с синдромом раздраженного кишечника (СРК) для оценки степени их удовлетворенности результатами проведенной терапии и на этом основании определить наиболее оптимальные подходы к лечению.

Материалы и методы

Изучение удовлетворенности пациентов с СРК эффективностью лечения своего заболевания выполнено в 8 субъектах СЗФО [2]. Анонимное анкетирование выполнили 422 больных СРК, проходивших амбулаторное лечение в 26 медицинских учреждениях, среди которых было 12 поликлиник, 4 гастроэнтерологических центра и 10 коммерческих медицинских центров. Проводилось изучение эффективности комплексной терапии по оценке числа больных, отметивших исчезновение или существенное снижение интенсивности основных проявлений заболевания через 1 и 3 месяца после лечения. В исследование включены

422 пациента с синдромом раздраженного кишечника легкой и средней степеней. Пациенты разделены по основной жалобе. Из них пациенты с преобладанием болевого синдрома (n = 206) проводили самооценку боли в животе по визуальной шкале интенсивности боли [3]. Остальные (86 пациентов с диареей, 76 пациентов с запором, 54 пациента со смешанным вариантом) выполняли самооценку своего состояния по частоте дефекаций и по Бристольской шкале формы стула.

Диета пациентам с СРК подбиралась индивидуально путем исключения продуктов, вызывающих усиление симптомов заболевания (элиминационная диета). Были рекомендованы умеренные физические нагрузки (ходьба, езда на велосипеде, занятия аэробикой).

Всем больным, вошедшим в исследование, назначалась однотипная фармакотерапия в соответствии с положениями клинических рекомендаций Российской гастроэнтерологической ассоциации и Ассоциации колопроктологов России [1]. Так, пациентам с СРК при наличии жалоб на боль в животе назначались спазмолитики для купирования болевого синдрома. В случае диареи назначались либо лоперамид, либо смектит диоктаэдрический, либо противодиарейные препараты биологического растительного происхождения. Пациентам с СРК с запором были рекомендованы слабительные препараты, увеличивающие объем кишечного содержимого для нормализации стула.

Результаты исследования и обсуждение

Прежде чем рассмотреть степень удовлетворенности пациентов с СРК лечением их заболевания, представим некоторые организационные аспекты медицинской помощи этой категории пациентов в СЗФО, а именно характеристику медицинских учреждений, где проводится диагностика, лечение и динамическое наблюдение за пациентами данной категории в Санкт-Петербурге и субъектах СЗФО (табл. 1), степень обеспеченности пациентов СРК персонифицированной терапией в СЗФО (табл. 2) и обеспеченность пациентов СРК специализированной лечебно-консультативной помощью в СЗФО (табл. 3). Комплексная оценка организации лечебно-диагностической работы с пациентами СРК выполнена на основании отчетов ряда главных нештатных гастроэнтерологов СЗФО с анализом 648 верифицированных клинических случаев СРК. Анкетирование среди них проведено у 422 пациентов.

Как видно из представленных в таблице 1 данных, лечебно-диагностическую помощь больным СРК в субъектах СЗФО оказывают преимущественно участковые поликлиники, в меньшей степени — коммерческие медицинские центры и специализированные гастроэнтерологические центры (городской, в составе многопрофильных больниц и др.). В штате некоторых районных поликлиник Санкт-Петербурга имеются врачи-гастроэнтерологи. Небольшая часть пациентов СРК получает все виды необходимой лечебно-диагностической помощи в поликлиниках МЧС, Министерства обороны РФ, вузов и др. Подавляющее число пациентов СРК (96 %) в областях и республиках СЗФО получают по месту жительства все виды медицинской помощи, доступные в медицинских учреждениях.

Данные проведенного анализа содержания терапии пациентов с СРК (табл. 2) свидетельствуют, что во всех медицинских учреждениях при лечении данной категории больных отдается приоритет медикаментозному лечению, содержащему разнообразные средства купирования симптомов СРК, в том числе диареи, запоров, абдоминальной боли. Следует отметить, что почти у 85 % пациентов с СРК в Санкт-Петербурге и других субъектах СЗФО

Таблица 1. Медицинские учреждения СЗФО, которые оказывают медицинскую помощь пациентам с синдромом раздраженного кишечника

Table 1. Medical institutions of the Northwestern Federal District that provide medical care to patients with irritable bowel syndrome

Медицинские учреждения ***Medical institutions***	**Санкт-Петербург** ***Saint Petersburg***	**Субъекты СЗФО** ***Subjects of Northwestern Federal District of Russian Federation***
Специализированные государственные гастроэнтерологические центры *Specialized state gastroenterological centers*	8 %	–
Участковые поликлиники, офисы врачей общей практики, различные медицинские пункты в сельской местности *Local clinics, general practitioners' offices, various medical centers in rural areas*	76 %	96 %
Коммерческие медицинские центры *For-profit medical centers*	14 %	3,5 %
Прочие медицинские учреждения *Other medical institutions*	2 %	0,5 %

Таблица 2. Обеспеченность пациентов СРК персонифицированной терапией в СЗФО
Table 2. Provision of personalized therapy for IBS patients in the Northwestern Federal District

Вид медицинской помощи больным СРК ***Type of medical care for patients with IBS***	**Санкт-Петербург** ***Saint Petersburg***	**Субъекты СЗФО** ***Subjects of Northwestern Federal District of Russian Federation***
Лекарственная терапия (без психотропных средств) *Drug therapy (without psychotropic drugs)*	90 %	~ 90 %
Лекарственная терапия + психофармакотерапия *Drug therapy + psychopharmacotherapy*	8 %	< 9 %
Лекарственная терапия + психофармакотерапия + нелекарственная психотерапия *Drug therapy + psychopharmacotherapy + non-drug psychotherapy*	2 %	< 1 %

медикаментозный комплекс фармакотерапии соответствует рекомендациям Российской гастроэнтерологической ассоциации, а у остальных пациентов врачи используют советы различных научных и иных источников, в том числе публикаций в медицинских журналах и интернете, докладов конференций разного формата, раздаточных материалов фармацевтических фирм и др.

Оказалось, что полностью удовлетворены лечением своего заболевания лишь 23,2 % опрошенных больных, большинство среди которых (84 из 98 чел.) получали соответствующую терапию у гастроэнтерологов, остальные — у терапевтов поликлиник. Из всех анкетированных 12,7 % высказали частичное удовлетворение от проведенного им комплекса лечебных мероприятий. Оно складывалось из уменьшения выраженности симптомов СРК, в первую очередь абдоминальной боли, из снижения частоты поносов и продолжительности запоров. Большинство из опрошенных пациентов с СРК (79,6 %), высказали разной степени неудовлетворение от результатов лекарственной терапии СРК, которую получали все пациенты, главным образом, в соответствии с рекомендациями Российской гастроэнтерологической ассоциации [1], положениями Римских критериев IV [4] и другими научно-методическими источниками.

Важным вопросом оценки состояния квалифицированной медицинской помощи пациентам с СРК для нас оказалась степень обеспеченности в СЗФО пациентов не только гастроэнтерологами и терапевтами, но и иными врачами-специалистами, обеспечивающими целесообразную консультативную помощь (табл. 3). Оказалось, что в Санкт-Петербурге, и тем более в других субъектах СЗФО, подавляющее число больных с СРК получают необходимую медицинскую помощь у участковых терапевтов или других клиницистов равного им первичного звена здравоохранения: 76 и 93 % соответственно. Диагностика заболевания и лечение пациентов с СРК под наблюдением гастроэнтерологов в Санкт-Петербурге осуществляется не более чем в 19 % случаев, в субъектах СЗФО — в пределах 7 %. Консультативное привлечение психотерапевтов и/или клинических (медицинских) психологов к лечебной работе с пациентами с СРК ограничивается редкими случаями

Таблица 3. Обеспеченность пациентов с СРК специализированной лечебно-консультативной помощью в СЗФО
Table 3. Provision of specialized medical and advisory care for IBS patients in the Northwestern Federal District

Клинический профиль лечения пациентов с СРК ***Clinical profile of treatment of patients with IBS***	**Санкт-Петербург** ***Saint Petersburg***	**Субъекты СЗФО России** ***Subjects of Northwestern Federal District of Russian Federation***
Лечение терапевтом *Treatment by a general practitioner*	75 %	92 %
Лечение гастроэнтерологом *Treatment by a gastroenterologist*	19 %	7 %
Совместное лечение гастроэнтерологом (или терапевтом) и психотерапевтом *Joint treatment by a gastroenterologist (or general practitioner) and a psychotherapist*	5 %	1 %
Совместное лечение гастроэнтерологом (или терапевтом), психотерапевтом и клиническим психологом *Joint treatment by a gastroenterologist (or general practitioner), psychotherapist and clinical psychologist*	1 %	0

и не превышает в общей сложности 6 % в Санкт-Петербурге и 1 % в областях и республиках СЗФО.

Таким образом, как показало исследование, наибольший объем и тяжесть работы с пациентами СРК по верификации диагноза, индивидуализации лечения, организации и проведению с ними всех мероприятий диспансерного динамического наблюдения лежит на врачах первичного звена медицинской помощи, но не на гастроэнтерологах. Поэтому мы поставили перед собой задачу — оценить степень знания терапевтов поликлиник и врачей общей практики СЗФО важнейших положений клинических рекомендаций Российской гастроэнтерологической ассоциации [1]. Как показало тестирование врачей, на 30 вопросов, отражающих знание терапевтами теоретических и практических аспектов СРК, 5 % врачей правильно ответили на 26 вопросов, 12 % — дали верный ответ на 22 вопроса, 26 % — на 18 вопросов и 57 % — лишь на 17 и менее вопросов. При этом самые слабые знания врачи показали в вопросах фармакотерапии СРК, особенно психофармакотерапии.

У психотерапевта, привлеченного к исследованию, в арсенале есть достаточно методов и средств психодиагностики и лечения, используемых в зависимости от выявленной психопатологии. При тревоге, например, это релаксационные техники, которым психотерапевт обучает пациента. Когнитивно-поведенческая терапия помогает определить источник сложных ситуаций-триггеров, скорректировать иррациональные установки. Очень эффективны при тревоге методы осознанности (например, техника «Майндфулнесс»). Гипноз помогает быстро, но, к сожалению, временно смягчить тревогу. Аутотренинг позволяет уменьшить психосоматические проявления тревоги. Также имеются многочисленные дыхательные техники снижения тревоги. При высокой раздражительности помогают методы канализации агрессии. Это работа с мышечными зажимами, метод прогрессивной мышечной релаксации Джейкобсона, посильная физическая нагрузка, методы арт-терапии и др. При астении у пациентов с СРК важно убрать ее причину (психическую или соматическую) и обсудить отдых как метод лечения. Эффективными оказались любые ресурсные техники. Психотерапевты показали, что при депрессии эффективна «техника маленьких шагов», полезно ведение дневника, нарративные методы. При этом специалист в программе нелекарственной психотерапии обучает пациента и самодиагностике, и самопомощи при данных состояниях в обычной жизни, а при необходимости — назначает курс психофармакотерапии.

У всех пациентов с СРК психотерапевт проводит психодиагностику и при наличии психических расстройств подбирает психофармакотерапию — индивидуализированно, в соответствии с имеющейся у пациента клиникой. Так, при выявлении у пациентов определенного уровня тревожности, канцерофобии или депрессии из широкого рецептурного



Рисунок 1. Эффективность купирования болевого синдрома у пациентов СРК легкой и средней тяжести (анкетирование больных)

Figure 1. Efficiency of pain relief in patients with mild and moderate IBS (patient survey)

и клинического спектров препаратов-анксиолитиков дифференцированно назначались средства, влияющие на разные аспекты тревоги. Из большого списка психотропных лекарственных средств важно индивидуально подобрать пациенту с СРК с соответствующей клиникой нейролептики (антипсихотики), антидепрессанты (при выявлении депрессии) и другие средства нормализации психических расстройств.

Исследование показало (рис. 1), что к концу первого месяца лечения пациентов с СРК с абдоминальной болью при назначении только лекарственных препаратов гастроэнтерологического профиля (без психотропных средств) 40 % больных с легкой формой заболевания и 36 % больных со среднетяжелой формой положительно оценили проведенную им терапию. Во второй группе пациентов, у которых терапия препаратами гастроэнтерологического профиля сочеталась с назначением психотропных средств, удовлетворены своим лечением и положительно его ценили 56 % пациентов с легким течением заболевания и 64 % — с СРК средней степени тяжести. Наконец, в третьей группе пациентов, получавших не только сочетанную фармакотерапию, но и нелекарственные методы психотерапии, через 1 месяц такого лечения выявили большую, чем в предыдущих двух группах, удовлетворенность от лечения: положительную оценку дали 75 % пациентов с легким СРК и 84 % — со среднетяжелым.

После 3 месяцев с момента окончания месячного курса лечения СРК (рис. 1) в первых двух группах пациентов, находившихся только на лекарственной терапии, удовлетворенность лечением значительно снизилась. Не более 34 % пациентов с легким течением СРК благоприятно отозвались о результатах проведенного им лечения. Вместе с тем 79 и 71 % пациентов с легкой и средней степенью тяжести СРК соответственно, получавших лекарственную терапию гастроэнтерологическими препаратами в сочетании с психофармакотерапией, усиленной индивидуализированными методами нелекарственной психотерапии, высказали удовлетворение от результатов комплексного лечения.

Следующий раздел исследования был посвящен изучению эффективности различных комплексов лечения по самооценке пациентов с СРК с диареей и запором. Так, оказалось, что 38 % пациентов с диареей, 24 % пациентов с запорами и 38 % пациентов со смешанным течением СРК, которым проводилась только терапия гастроэнтерологическими препаратами без психотропных средств, положительно оценили проведенное им лечение через месяц после окончания курса терапии (рис. 2).

Комплексная фармакотерапия с психотропными препаратами через 1 месяц после проведенного курса лечения СРК, как оказалось, дала хороший эффект у 44 % пациентов с СРК средней тяжести с диареей,

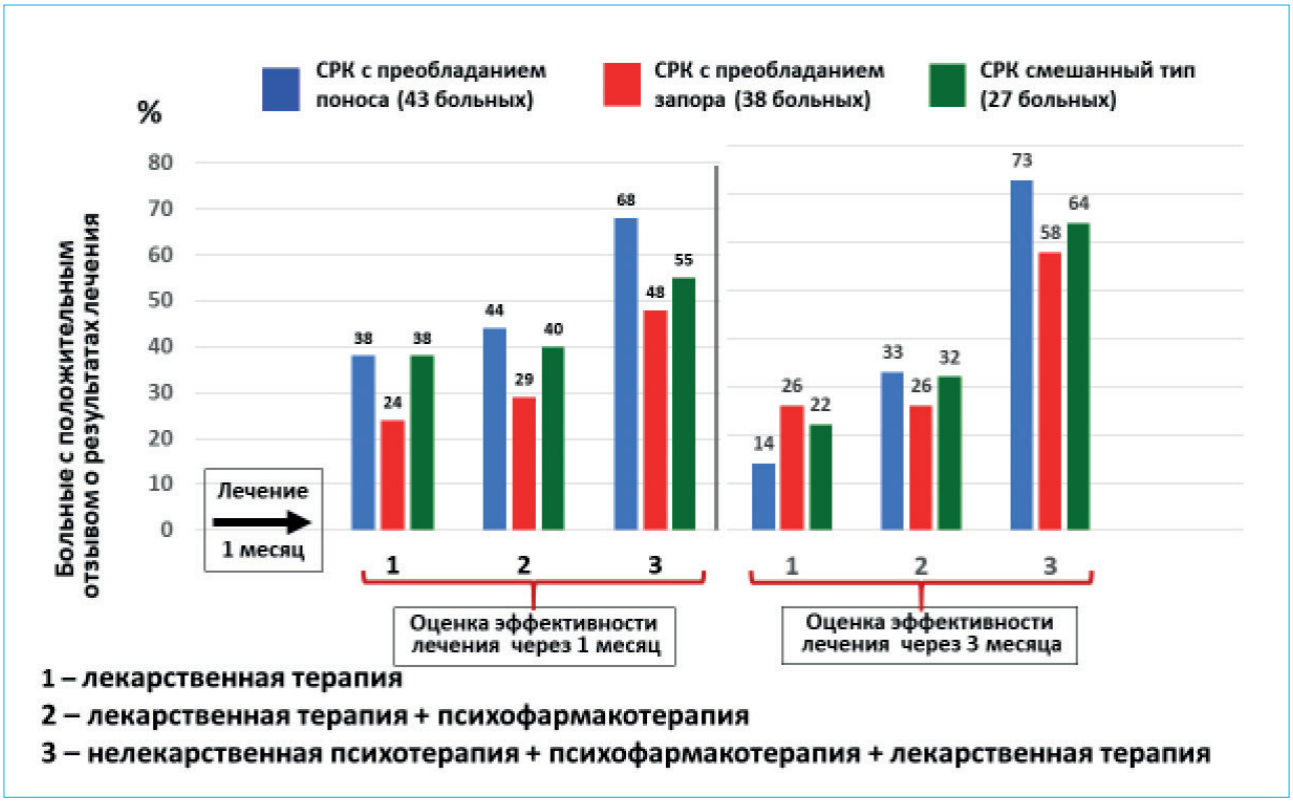


Рисунок 2. Эффективность терапии СРК средней степени (анкетирование пациентов)

Figure 2. Efficacy of treatment for moderate IBS (patient survey)

у 24 % пациентов с запорами и у 40 % больных с чередованием запоров и диареи.

Существенно отличаются в положительную сторону результаты самооценки пациентов с СРК средней степени, программа лечения которых также состояла из сочетания препаратов гастроэнтерологического профиля и психотропных лекарственных средств, но усиленных методами нелекарственной психокоррекционной терапии. Через 1 месяц после проведенного курса лечения хорошо оценили результаты терапии 68 % пациентов с диареей, 48 % больных с запорами и 55 % пациентов с сочетанной формой СРК.

Анализ клинической действенности через 3 месяца после окончания лечения у пациентов с СРК средней степени и в группе с использованием общепринятой фармакотерапии, рекомендованной клиническими рекомендациями Российской гастроэнтерологической ассоциации, и в группе пациентов с сочетанием препаратов гастроэнтерологического профиля с психотропными лекарственными средствами, обозначенных в том же документе, показал следующее: положительно во всех обследованных группах оценили результаты своего лечения не более 32–33 % пациентов [1].

Расширенный комплекс лечебных средств — «фармакотерапия + психотропные препараты + нелекарственная психокоррекционная терапия» через 3 месяца со дня окончания лечения оказался наиболее эффективным, и положительную оценку лечению дали 73 % больных с диареей, 58 % пациентов с запорами и 64 % с чередованием диареи и запоров.

С точки зрения принципов индивидуализации лечения пациентов с СРК и персонифицированного назначения лечебных методов лекарственной и нелекарственной психотерапии, являющейся, согласно материалам нашего исследования, важнейшим стратегическим фактором лечения, существенно повышающим эффективность всего процесса лечения пациентов, важно отметить следующее. При лечении пациентов с СРК одна фармакотерапия или даже комбинация лекарственных средств, без использования методов и средств психотерапии, не обеспечивает надежного и длительного терапевтического действия. Однако в причинах неудовлетворенности пациентов результатами лечения и неудовлетворенности врачей результатами своей работы с пациентами СРК доминируют две проблемы сегодняшнего времени. Первая из них относится к категории профессионализма самих врачей, работающих с пациентами с СРК, и заключается в отсутствии у них знаний и навыков применения психотропных средств при лечении пациентов данной категории. Вторая проблема касается не только так называемой «периферийной медицины», но и медицины крупных городов. Это отсутствие реализации потребности в консультативной помощи пациентам с СРК медицинскими психологами и/или психотерапевтами.

Что можно сделать, чтобы пациенты с СРК были удовлетворены, видя положительный эффект от проводимого лечения, и врачи эмоционально не выгорали, видя во многих случаях недостаточную результативность своей работы с пациентами с СРК? Если практически невозможно увеличить число дипломированных психотерапевтов и медицинских психологов в лечебно-профилактических учреждениях и, тем более, обеспечить соответствующими ставками этих специалистов периферийные медицинские учреждения, то необходимо найти другой путь. Мы видим в этих условиях лишь один выход — формирование базового (начального, элементарного) психотерапевтического образования клиницистов, оказывающих лечебно-диагностическую помощь пациентам с СРК. В этой связи для реализации обозначенной проблемы на кафедре гастроэнтерологии и гепатологии Санкт-Петербургского государственного университета начата подготовка к проведению учебных циклов «Психодиагностика и психотерапия в работе терапевта и гастроэнтеролога».

Многие клиницисты выступают против так называемого непрофильного обременения знаниями терапевтов, гастроэнтерологов, включения в их обязанности хотя бы элементов психодиагностики и психокоррекции при работе с психосоматической патологией. Действительно, прием первичного больного гастроэнтеролог должен осуществить за 30 минут, повторного — за 20 минут. Есть ли возможность у врача проводить дополнительные диагностические и тем более лечебные процедуры?

Заключение

На сегодня разработан и предложен для применения в терапевтической клинике ряд методов минимальной экспресс-психодиагностики, доступной гастроэнтерологу в повседневной работе. Так, например, госпитальная шкала тревоги и депрессии (Hospital Anxiety and Depression Scale, HADS) позволяет не более чем за 2–3 минуты диагностировать и определить степень депрессии и тревоги, вплоть до субклинических проявлений выявленных синдромов [5–7]. Еще один пример — тест «Субъективная шкала оценки астении» (Multidimensional Fatigue Inventory, MFI-20) в течение короткого времени (не более 10 минут) обеспечивает диагностику астении, в том числе постковидную астению у больных СРК [8]. В качестве дополнительной аргументации мнения авторов о доступности некоторых методов психодиагностики терапевту и гастроэнтерологу в его работе с пациентами СРК может служить опросник диагностики агрессии Басса — Перри (Buss — Perry Aggression Questionnaire, BPAQ), разработанный в 1992 г., за 6 минут обеспечивающий клинициста убедительной оценкой психологического статуса пациента [9]. Оперативно полученные данные о психологических триггерах СРК помогают врачу-терапевту и гастроэнтерологу либо самому проводить психоориентированную лекарственную терапию, либо мотивировать пациента на включение в лечебный процесс психотерапевта или психолога.

Литература / References

1. *Ивашкин В.Т., Маев И.В., Шелыгин Ю.А., Баранская Е.К., Белоус С.С., Белоусова Е.А.* и др. Диагностика и лечение синдрома раздраженного кишечника (Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации и Ассоциации колопроктологов России). *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2021;31(5):74–95. [*Ivashkin V.T., Maev I.V., Shelygin Yu.A., Baranskaya E.K., Belous S.S., Belousova E.A., et al.* Diagnosis and treatment of irritable bowel syndrome: Clinical recommendations of the Russian gastroenterological association and Association of coloproctologists of Russia. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2021;31(5):74–95. (In Russ.)]. DOI: 10.22416/1382-4376-2021-31-5-74-95
2. *Larson E., Sharma J., Bohrenc M.A., Tunçalp Ö.* When the patient is the expert: measuring patient experience and satisfaction with care. *Bull World Health Organ*. 2019;97(8):563–9. DOI: 10.2471/BLT.18.225201
3. *How to recognize and evaluate pain.* 2022. URL: https://www.verywellhealth.com/pain-assessment-1131968
4. *Lacy B.E., Mearin F., Chang L., Chey W.D., Lembo A.J., Simren M., et al.* Bowel disorders. *Gastroenterology*. 2016;150(6):1393–1407.E5. DOI: 10.1053/j.gastro.2016.02.031
5. *Андрющенко А.В., Дробижев М.Ю., Добровольский А.В.* Сравнительная оценка шкал CES-D, BDI и HADS(d) в диагностике депрессий в общемедицинской практике. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2003;103(3):11–8. [*Andryushchenko A.V., Drobizhev M.Yu., Dobrovolsky A.V.* Comparative evaluation of CES-D, BDI and HADS(d) scales in the diagnosis of depression in general medical practice. *Zhurnal Nevrologii i Psikhiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2003;103(3):11–8. (In Russ.)].
6. *Higashi A., Yashiro H., Kiyota K., Inokuchi H., Hatta H., Fujita K., et al.* Validation of the hospital anxiety and depression scale in a gastro-intestinal clinic. *Nihon Shokakibyo Gakkai Zasshi*. 1996;93(12):884–92.
7. *Zigmond A.S., Snaith R.P.* The hospital anxiety and depression scale. *Acta Psychiatr Scand*. 1983;67(6):361–70. DOI: 10.1111/j.1600-0447.1983.tb09716.x
8. *Smets E.M., Garssen B., Bonke B., De Haes J.C.* The Multidimensional Fatigue Inventory (MFI) psychometric qualities of an instrument to assess fatigue. *J Psychosom Res*. 1995;39(3):315–25. DOI: 10.1016/0022-3999(94)00125-o
9. *Buss A.H., Durkee A.* An inventory for assessing different kinds of hostility. *J Consult Psychol*. 1957;21(4):343–9. DOI: 10.1037/h0046900

Сведения об авторах

Барановский Андрей Юрьевич – доктор медицинских наук, профессор, руководитель научно-клинического и образовательного центра гастроэнтерологии и гепатологии ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет»; главный внештатный гастроэнтеролог Северо-Западного федерального округа РФ.
Контактная информация: baranovsky46@mail.ru;
199106, г. Санкт-Петербург, 21-я линия, 8.
ORCID: https://orcid.org/0000-0001-9134-931X

Решетова Татьяна Владимировна – доктор медицинских наук, профессор научно-клинического и образовательного центра гастроэнтерологии и гепатологии ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет».
Контактная информация: reshetova_t@mail.ru;
199106, г. Санкт-Петербург, 21-я линия, 8.
ORCID: https://orcid.org/0009-0006-2460-074X

Сакеян Инга Суреновна* – ассистент научно-клинического и образовательного центра гастроэнтерологии и гепатологии ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет».
Контактная информация: smart.ina@mail.ru;
199106, г. Санкт-Петербург, 21-я линия, 8.
ORCID: https://orcid.org/0000-0002-1070-7697

Information about the authors

Andrey Yu. Baranovsky – Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Scientific, Clinical and Educational Center of Gastroenterology and Hepatology, Saint Petersburg State University, Chief freelance gastroenterologist of the North-Western Federal District of the Russian Federation.
Contact information: baranovsky46@mail.ru;
199106, St. Petersburg, 21st Line, 8.
ORCID: https://orcid.org/0000-0001-9134-931X

Tatiana V. Reshetova – Dr. Sci. (Med.), Professor of the Scientific, Clinical and Educational Center of Gastroenterology and Hepatology, Saint Petersburg State University.
Contact information: reshetova_t@mail.ru;
199106, St. Petersburg, 21st Line, 8.
ORCID: https://orcid.org/009-006-2460-074X

Inga S. Sakeyan* – Assistant of the Scientific, Clinical and Educational Center of Gastroenterology and Hepatology, Saint Petersburg State University.
Contact information: smart.ina@mail.ru;
199106, St. Petersburg, 21st Line, 8.
ORCID: https://orcid.org/0000-0002-1070-7697

Поступила: 18.05.2023 Принята: 17.07.2023 Опубликована: 29.12.2023
Submitted: 18.05.2023 Accepted: 17.07.2023 Published: 29.12.2023

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

https://doi.org/10.22416/1382-4376-2023-33-6-36-43
UDC 616.34-008

CC BY NC ND

Irritable Bowel Syndrome: What Are the Reasons for Dissatisfaction with the Treatment of Patients and Doctors? (Based on the Experience of Medical Institutions of the Northwestern Federal District of Russia)

Andrey Yu. Baranovsky, Tatyana V. Reshetova, Inga S. Sakeian*
Saint Petersburg State University, Saint Petersburg, Russian Federation

Aim: analyze the results of an anonymous survey of patients with irritable bowel syndrome (IBS) to assess the degree of their satisfaction with the results of the therapy and, on this basis, determine the most optimal approaches to treatment.
Material and methods. The work was carried out in 8 subjects of the North-Western Federal District of Russia. An anonymous survey was conducted in 422 patients with mild to moderate IBS. By assessing the number of people who noted the disappearance or significant decrease in the intensity of the main manifestations of the disease one and three months after treatment, the effectiveness of complex therapy was studied. Among the patients included in the study, people with a mixed variant of IBS with a predominance of pain syndrome (n = 206) self-assessed abdominal pain using a visual pain intensity scale. The rest (n = 216) completed a self-assessment of their condition using the frequency of bowel movements and the Bristol Stool Form Scale. In each of these groups, three subgroups were formed: Subgroup 1 — treatment of patients with gastroenterological drugs; Subgroup 2 — treatment with combined pharmacotherapy (with the appointment of psychotropic drugs); Subgroup 3 — treatment with a combination of gastroenterological and psychotropic drugs and the use of non-medicinal methods of psychotherapy.
Results. The maximum difference in the subjective satisfaction of patients with their treatment was noted three months after the completion of the course of treatment in Subgroup 3 (79 % — mild IBS, 71 % — moderate IBS). Patients of Subgroup 2 after three months positively assessed the results of their treatment in 34 and 27 % of cases, respectively. In patients of Subgroup 1, the considered indicators were even less significant — 28 % (mild IBS) and 22 % (moderate IBS).
Conclusion. The treatment complex for IBS patients can be considered optimal if, in addition to symptomatic medications, appropriate psychotropic medications are necessarily included in it basing on diagnostic assessment of the psychoemotional status of a particular patient, as well as the appointment of individually selected non-medicinal methods of psychological correction in accordance with psychosomatic symptoms. Full-time cycles on psychodiagnostics and psychotherapy should be included in the educational programs of advanced training of doctors working with IBS patients.
Keywords: irritable bowel syndrome, IBS, psychooriented therapy, treatment effectiveness
Conflict of interest: the authors declare that there is no conflict of interest.

For citation: Baranovsky A.Yu., Reshetova T.V., Sakeian I.S. Irritable Bowel Syndrome: What Are the Reasons for Dissatisfaction with the Treatment of Patients and Doctors? (Based on the Experience of Medical Institutions of the Northwestern Federal District of Russia). Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology. 2023;33(6):36–43. https://doi. org/10.22416/1382-4376-2023-33-6-36-43

Синдром раздраженной кишки: в чем причины неудовлетворенности лечения больных и врачей? (По опыту лечебных учреждений Северо-Западного федерального округа России)

А.Ю. Барановский, Т.В. Решетова, И.С. Сакеян*
ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет», Санкт-Петербург, Российская Федерации

Цель исследования: проанализировать результаты анонимного анкетирования пациентов с синдромом раздраженного кишечника (СРК) для оценки степени их удовлетворенности результатами проведенной терапии и на этом основании определить наиболее оптимальные подходы к лечению.
Материал и методы. Работа выполнена в 8 субъектах Северо-Западного федерального округа. Анонимное анкетирование проведено у 422 пациентов СРК легкой и средней степени. По оценке числа людей, от-

метивших исчезновение или существенное снижение интенсивности основных проявлений заболевания через 1 и 3 месяца после лечения, изучалась эффективность комплексной терапии. Среди больных, включенных в исследование, пациенты со смешанным вариантом СРК с преобладанием болевого синдрома (n = 206) проводили самооценку боли в животе по визуальной шкале интенсивности боли. Остальные (n = 216) выполняли самооценку своего состояния по частоте дефекаций и по Бристольской шкале формы стула. В каждой из этих групп формировали три подгруппы: 1-я — лечение препаратами гастроэнтерологического профиля; 2-я — лечение сочетанной фармакотерапией (с назначением психотропных средств); 3-я — лечение комбинацией гастроэнтерологических и психотропных лекарств и применение нелекарственных методов психотерапии.
Результаты. Максимальная разность субъективной удовлетворенности больных своим лечением была отмечена через 3 месяца после завершения курса лечения в 3-й подгруппе (79 % — легкий СРК, 71 % — СРК средней тяжести течения). Пациенты 2-й подгруппы через 3 месяца положительно оценили результаты своего лечения в 34 и 27 % случаев соответственно. У пациентов 1-й подгруппы рассматриваемые показатели оказались еще менее значимы — 28 и 22 %.
Выводы. Лечебный комплекс для пациентов СРК может считаться оптимальным при непременном включении в него помимо симптоматических лекарственных средств целесообразных психотропных лекарственных препаратов на основании диагностической оценки психоэмоционального статуса конкретного больного, а также назначении индивидуально подобранных нелекарственных методов психологической коррекции в соответствии с психосоматической симптоматикой. В образовательные программы повышения квалификации врачей, работающих с пациентами с СРК, следует включать очные циклы по психодиагностике и психотерапии.
Ключевые слова: синдром раздраженного кишечника, СРК, психоориентированная терапия, эффективность лечения
Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования: Барановский А.Ю., Решетова Т.В., Сакеян И.С. Синдром раздраженной кишки: в чем причины неудовлетворенности лечения больных и врачей? (По опыту лечебных учреждений Северо-Западного федерального округа России). Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2023;33(6):36–43. https://doi.org/10.22416/1382-4376-2023-33-6-36-43

Introduction

Irritable bowel syndrome (IBS) is a disease, the high frequency of which in the practice of a gastroenterologist, general practitioner and therapist is second only to chronic gastritis. At the same time, if the treatment of patients with exacerbation of chronic gastritis, especially with the use of *Helicobacter pylori* eradication regimens, gives a fairly quick and sustainable positive effect, then the treatment of patients with IBS requires a very long time, usually extending beyond two to three or more months, is accompanied by frequent and lengthy consultative meetings between the doctor and the patient, and the necessity to repeatedly change the content of drug therapy, personalizing it to the individual psychosomatic characteristics of the patient. At the same time, a significant portion of patients remain dissatisfied with the results of treatment, which even leads to conflicts with the treating specialist.

What is the reason for such situations in a doctor's practice? And if we consider that epidemiological data on IBS indicate that from 10 to 13 % of the adult population suffers from this disease, almost 30 % of whom are seen by a gastroenterologist or therapist, and if even a small part of this contingent is dissatisfied with the results of treatment, then the number of such patients for each of the doctors, primarily in the outpatient medical care sector, turns out to be very large. We carried out a corresponding study in Saint Petersburg and some regions and republics of the North-Western Federal District of Russia [1].

Aim of the study: analyze the results of an anonymous survey of patients with irritable bowel syndrome (IBS) to assess the degree of their satisfaction with the results of the therapy and, on this basis, determine the most optimal approaches to treatment.

Materials and methods

A study of the satisfaction of IBS patients with the effectiveness of treatment for their disease was carried out in 8 subjects of the Northwestern Federal District of Russia [2]. An anonymous survey was completed by 422 patients with IBS undergoing outpatient treatment in 26 medical institutions, including 12 clinics, 4 gastroenterological centers and 10 commercial medical centers. The effectiveness of complex therapy was studied to assess the number of patients who noted the disappearance or significant decrease in the intensity of the main manifestations of the disease one and three months after treatment. The study included 422 patients with mild to moderate IBS. Patients are divided according to the main complaint. IBS patients with a predominant pain syndrome (n = 206) self-assessed abdominal pain using a visual pain intensity scale [3]. The rest of the patients (86 people with diarrhea, 76 — with constipation, 54 — with a mixed variant) performed self-assessment of their condition according to the

frequency of bowel movements and the Bristol Stool Form Scale.

The diet for patients with IBS was selected individually by excluding foods that increase symptoms of the disease (elimination diet). Moderate physical activity (walking, cycling, aerobics) was recommended as well.

All patients included in the study were prescribed the same type of pharmacotherapy in accordance with the provisions of the clinical recommendations of the Russian Gastroenterological Association and the Association of Coloproctologists of Russia [1]. Patients with IBS who had complaints of abdominal pain were prescribed antispasmodics to relieve pain. In case of diarrhea, either loperamide, dioctahedral smectite, or antidiarrheal drugs of biological plant origin were prescribed. For patients with IBS with constipation, laxatives were recommended to increase the volume of intestinal contents to normalize stool.

Results

Before considering the degree of satisfaction of patients with IBS with the treatment of their disease, we will present some organizational aspects of medical care for this category of patients in the Northwestern Federal District of Russia, namely, the characteristics of medical institutions where diagnosis, treatment and dynamic monitoring of IBS patients are carried out in Saint Petersburg and the subjects of the Northwestern Federal District of Russia (Table 1), the degree of provision of IBS patients with personalized therapy in the Northwestern Federal District (Table 2) and the provision of IBS patients with specialized medical and advisory care in the Northwestern Federal District (Table 3). A comprehensive assessment of the organization of diagnostic and treatment work with IBS patients was carried out basing on the reports from a number of chief non-staff gastroenterologists of the Northwestern Federal District of Russia with an analysis of 648 verified clinical cases of IBS. Questioning among them was carried out in 422 patients.

As can be seen from the data presented in Table 1, treatment and diagnostic care for patients with IBS in the subjects of the Northwestern Federal District is provided mainly by local clinics, and to a lesser extent by commercial medical centers and specialized gastroenterological centers (urban, as part of multidisciplinary hospitals, etc.). Some district clinics in Saint Petersburg have gastroenterologists on staff. A small part of IBS patients receives all types of necessary medical and diagnostic care in the clinics of the Ministry of Emergency Situations, the Ministry of Defense of the Russian Federation, universities clinics, etc. The overwhelming number of IBS patients (96 %) in the regions and republics of the Northwestern Federal District of Russia receive at their place of residence all types of medical care available to medical capabilities institutions.

Data from the analysis of the content of therapy for IBS patients (Table 2) indicate that in all medical institutions, when treating this category of patients, priority is given to drug treatment containing a variety of means of relieving IBS symptoms, including diarrhea, constipation, and abdominal pain. It should be noted that in almost 85 % of IBS patients in Saint Petersburg and other subjects of the Northwestern Federal District, the drug complex of pharmacotherapy complies with the recommendations of the Russian Gastroenterological Association, and for the remaining patients, doctors use advice from various scientific and other sources, including publications in medical journals and the Internet, conference reports of various formats, handouts from pharmaceutical companies, etc.

It turned out that only 23.2 % of the surveyed patients were completely satisfied with the treatment

Table 1. Medical institutions of the Northwestern Federal District that provide medical care to patients with irritable bowel syndrome

Таблица 1. Медицинские учреждения СЗФО, которые оказывают медицинскую помощь пациентам с синдромом раздраженного кишечника

Medical institutions ***Медицинские учреждения***	**Saint Petersburg** ***Санкт-Петербург***	**Субъекты СЗФО** ***Subjects of Northwestern Federal District of Russian Federation***
Specialized state gastroenterological centers *Специализированные государственные гастроэнтерологические центры*	8 %	–
Local clinics, general practitioners' offices, various medical centers in rural areas *Участковые поликлиники, офисы врачей общей практики, различные медицинские пункты в сельской местности*	76 %	96 %
For-profit medical centers *Коммерческие медицинские центры*	14 %	3.5 %
Other medical institutions *Прочие медицинские учреждения*	2 %	0.5 %

Table 2. Provision of personalized therapy for IBS patients in the Northwestern Federal District
Таблица 2. Обеспеченность пациентов СРК персонифицированной терапией в СЗФО

Type of medical care for patients with IBS ***Вид медицинской помощи больным СРК***	**Saint Petersburg** ***Санкт-Петербург***	**Subjects of Northwestern Federal District of Russian Federation** ***Субъекты СЗФО***
Drug therapy (without psychotropic drugs) *Лекарственная терапия (без психотропных средств)*	90 %	~ 90 %
Drug therapy + psychopharmacotherapy *Лекарственная терапия + психофармакотерапия*	8 %	< 9 %
Drug therapy + psychopharmacotherapy + non-drug psychotherapy *Лекарственная терапия + психофармакотерапия + нелекарственная психотерапия*	2 %	< 1 %

of their disease, the majority of whom (84 out of 98 people) received appropriate therapy from gastroenterologists, the rest from clinic physicians. Of all respondents, 12.7 % expressed partial satisfaction with the complex of treatment measures they carried out. It consisted of a decrease in the severity of IBS symptoms, primarily abdominal pain, a decrease in the frequency of diarrhea and the duration of constipation. The majority of the surveyed patients with IBS (79.6 %) expressed varying degrees of dissatisfaction with the results of drug therapy for IBS, which all patients received, mainly in accordance with the recommendations of the Russian Gastroenterological Association [1], the provisions of the Rome IV criteria [4] and other scientific and methodological sources.

An important issue for us in assessing the state of qualified medical care for IBS patients was the degree to which patients in the Northwestern Federal District are provided not only with gastroenterologists and therapists, but also with other medical specialists who provide appropriate advisory assistance to them (Table 3). It turned out that in Saint Petersburg and, especially, in other subjects of the Northwestern Federal District, the overwhelming number of patients with IBS receive the necessary medical care from local therapists or other clinicians of equal primary care: 76 and 93 %, respectively. Diagnosis of the disease and treatment of IBS patients under the supervision of gastroenterologists in Saint Petersburg is carried out in no more than 19 % of cases, in the subjects of the Northwestern Federal District — within 7 %. The advisory involvement of psychotherapists and/or clinical (medical) psychologists in treatment work with IBS patients is limited to rare cases and does not exceed a total of 6 % in Saint Petersburg and 1 % in the regions and republics of the Northwestern Federal District.

Thus, as the study showed, the greatest volume and burden of work with IBS patients to verify the diagnosis, individualize treatment, organize, and carry out all follow-up activities with them lies with primary care doctors, but not with gastroenterologists. Therefore, we set ourselves the task of assessing the degree of knowledge of clinicians and general practitioners in the Northwestern Federal District of the most important provisions of the clinical

Table 3. Provision of specialized medical and advisory care for IBS patients in the Northwestern Federal District
Таблица 3. Обеспеченность пациентов с СРК специализированной лечебно-консультативной помощью в СЗФО

Clinical profile of treatment of patients with IBS ***Клинический профиль лечения пациентов с СРК***	**Saint Petersburg** ***Санкт-Петербург***	**Subjects of Northwestern Federal District of Russian Federation** ***Субъекты СЗФО***
Treatment by a general practitioner *Лечение терапевтом*	75 %	92 %
Treatment by a gastroenterologist *Лечение гастроэнтерологом*	19 %	7 %
Joint treatment by a gastroenterologist (or general practitioner) and a psychotherapist *Совместное лечение гастроэнтерологом (или терапевтом) и психотерапевтом*	5 %	1 %
Joint treatment by a gastroenterologist (or general practitioner), psychotherapist and clinical psychologist *Совместное лечение гастроэнтерологом (или терапевтом), психотерапевтом и клиническим психологом*	1 %	0

recommendations of the Russian Gastroenterological Association [1]. As testing of doctors showed, on 30 questions reflecting therapists' knowledge of the theoretical and practical aspects of IBS, 5 % of doctors correctly answered 26 questions, 12 % — 22 questions, 26 % — 18 questions and 57 % — only 17 or fewer questions. Doctors showed the weakest knowledge in matters of pharmacotherapy of IBS, especially psychopharmacotherapy.

Psychotherapists involved in the study have in their arsenal sufficient methods and means of psychodiagnosis and treatment used in accordance with an identified psychopathology. For anxiety, for example, these are relaxation techniques that the therapist teaches the patient. Cognitive behavioral therapy helps to identify the source of difficult trigger situations and correct irrational attitudes. Mindfulness techniques are very effective for anxiety. Hypnosis helps quickly, but unfortunately temporarily, alleviate anxiety. Autotraining allows you to reduce psychosomatic manifestations of anxiety. There are also numerous breathing techniques. If there is excess irritability, methods of channeling aggression help. This includes working with muscle tension, Jacobson's method of progressive muscle relaxation, feasible physical activity, art therapy methods, etc. When asthenia in IBS patients, it is important to remove its cause (mental or somatic) and discuss resting as a method of treatment. Any resource techniques turned out to be effective. Psychotherapists have shown that the "small steps technique" is effective for depression; keeping a diary and narrative methods are useful. At the same time, a specialist in a non-drug psychotherapy program teaches the patient both self-diagnosis and self-help for these conditions in everyday life, and, if necessary, prescribes a course of psychopharmacotherapy.

In all patients with IBS, the psychotherapist conducts psychodiagnostics and, in the presence of mental disorders, selects psychopharmacotherapy — individualized, in accordance with the patient's clinic. Thus, when a certain level of anxiety, cancerophobia or depression was detected in patients from a wide prescription and clinical spectrum of anxiolytic drugs, drugs affecting different aspects of anxiety were differentially prescribed. From a large list of psychotropic medications, it is important to individually select neuroleptics (antipsychotics), antidepressants (if depression is detected) and other means of normalizing mental disorders for a patient with IBS with an appropriate clinic.

The study showed (Fig. 1) that by the end of the first month of treatment of IBS patients with abdominal pain, when prescribed only gastroenterological drugs (without psychotropic drugs), 40 % of patients with a mild form of the disease and 36 % of patients with

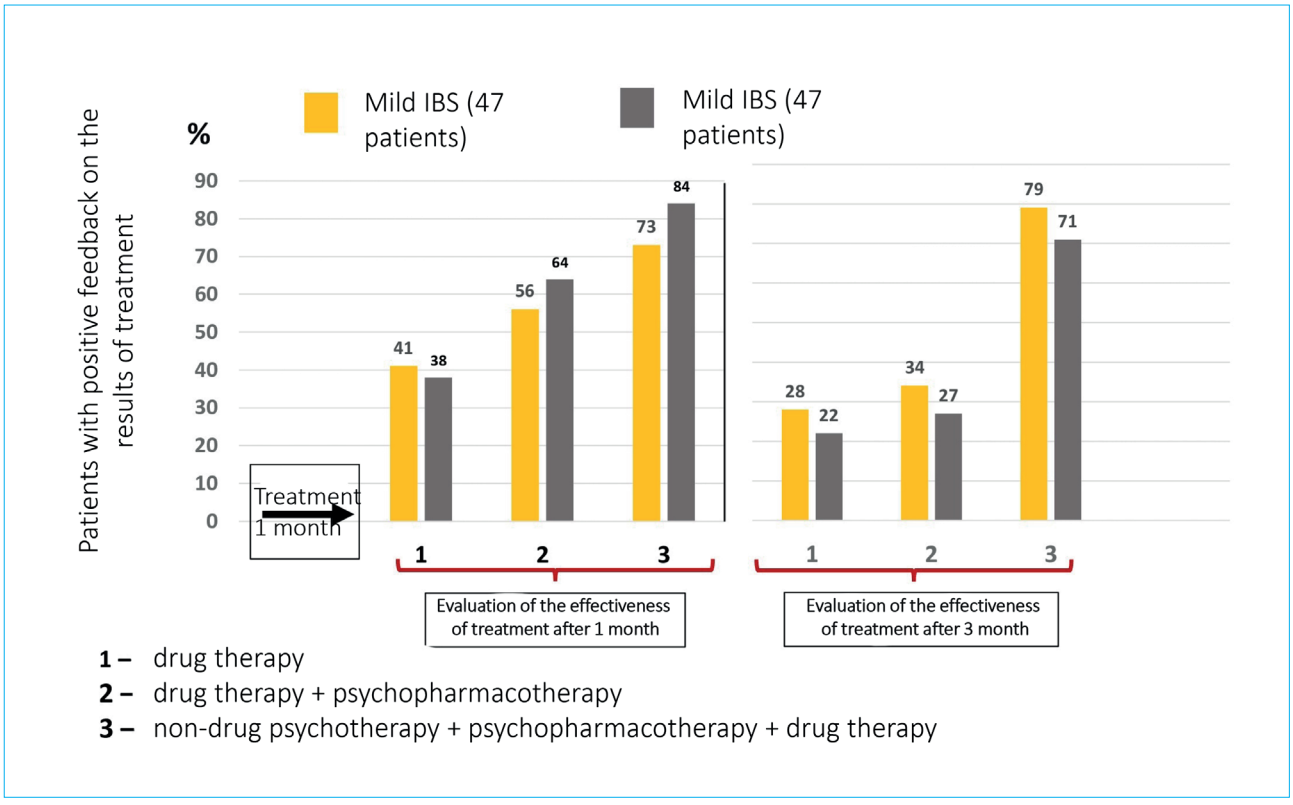


Figure 1. Efficiency of pain relief in patients with mild and moderate IBS (patient survey)

Рисунок 1. Эффективность купирования болевого синдрома у пациентов СРК легкой и средней тяжести (анкетирование больных)

a moderate form assessed positively the carried-out therapy. In the second group, where "therapy with gastroenterological drugs" was combined with the prescription of psychotropic drugs, 56 % of patients with a mild course of the disease and 64 % of patients with moderate IBS were satisfied with their treatment and valued it positively. Finally, in the third group of patients who received not only combined pharmacotherapy, but also non-drug methods of psychotherapy, after one month of such treatment, greater satisfaction with treatment was revealed than in the previous two groups of patients. A positive assessment was given by 75 % of patients with mild IBS and 84 % with moderate IBS.

After three months from the end of the monthly course of treatment for IBS (Fig. 1), in the first two groups of patients who were only on drug therapy, satisfaction with treatment decreased significantly. No more than 34 % of patients with mild IBS responded favorably to the results of their treatment. At the same time, 79 and 71 % of patients with mild and moderate IBS, respectively, who received drug therapy with gastroenterological drugs in combination with psychopharmacotherapy, enhanced by individualized methods of non-drug psychotherapy, expressed satisfaction with the results of complex treatment.

The next section of the study was devoted to studying the effectiveness of various treatment complexes according to self-assessment of IBS patients with diarrhea and constipation. Thus, it turned out that 38 % of patients with diarrhea, 24 % of patients with constipation and 38 % of patients with mixed IBS, who received only "therapy with gastroenterological drugs" without psychotropic drugs, positively assessed their treatment a month after the end of the course of therapy (Fig. 2).

Complex pharmacotherapy with psychotropic drugs one month after the course of treatment for IBS was found to have a good effect in 44 % of patients with moderate IBS with diarrhea, in 24 % of similar patients with constipation, and in 40 % of patients with alternating constipation and diarrhea.

The results of self-assessment of patients with moderate IBS, whose treatment program also consisted of a combination of gastroenterological drugs and psychotropic drugs, but enhanced by methods of non-drug psychocorrective therapy, differ significantly in a positive direction. One month after the course of treatment, the results of therapy were well assessed by 68 % of patients with diarrhea, 48 % of patients with constipation and 55 % of patients with combined forms of IBS.

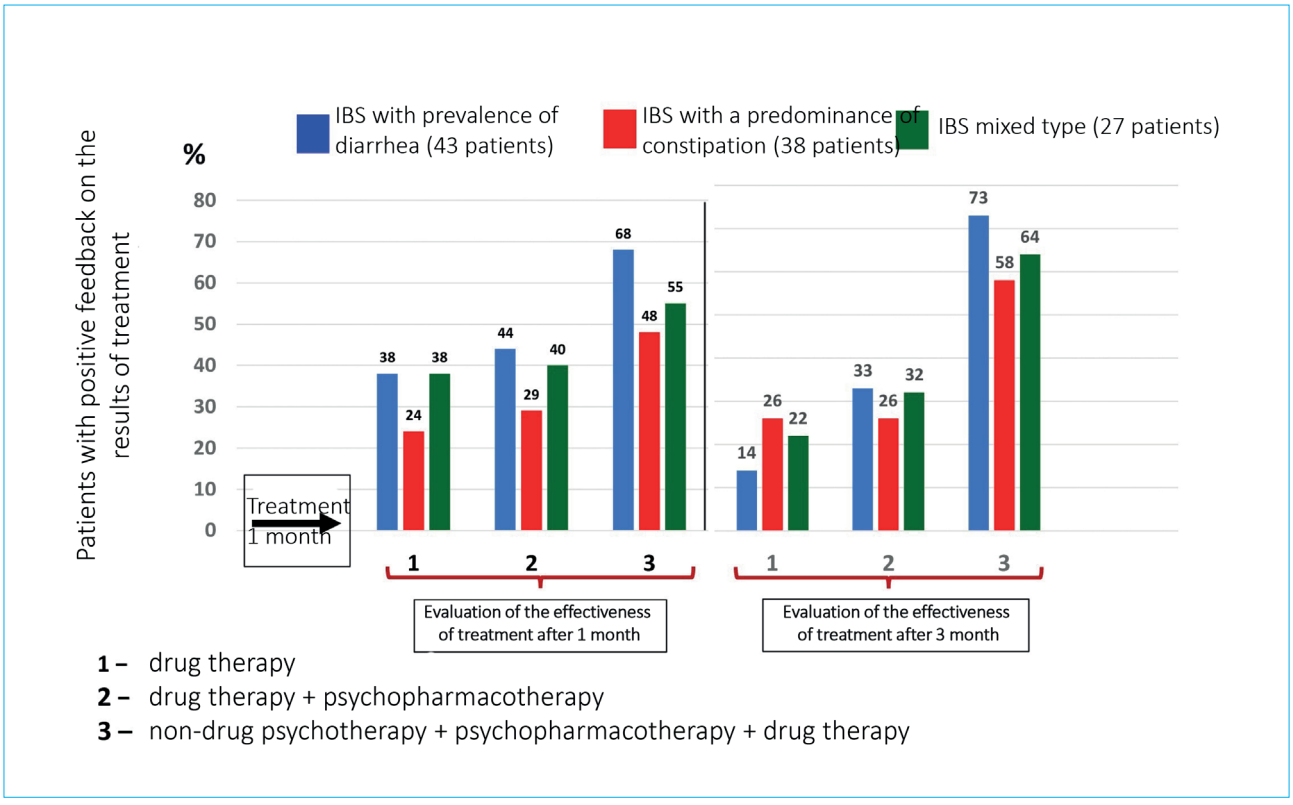


Figure 2. Efficacy of treatment for moderate IBS (patient survey)

Рисунок 2. Эффективность терапии СРК средней степени (анкетирование пациентов)

Analysis of clinical effectiveness three months after the end of treatment in patients with moderate IBS, in the group that was using conventional pharmacotherapy recommended by the clinical guidelines of the Russian Gastroenterological Association, and in the group of patients with a combination of gastroenterological drugs with psychotropic drugs indicated in the same guidance document, showed the following: in all examined groups, no more than 32–33 % of patients assessed the results of their treatment positively [1].

An expanded complex of therapeutic agents — "pharmacotherapy + psychotropic drugs + non-drug psychocorrective therapy" — three months after the end of treatment turned out to be the most effective, and 73 % of patients with diarrhea, 58 % of patients with constipation and 64 % with alternating diarrhea and constipation.

From the point of view of the principles of individualization of treatment for IBS patients and personalized prescription of therapeutic methods of medicinal and non-medicinal psychotherapy, which, according to our research, is the most important strategic factor in treatment, significantly increasing the effectiveness of the entire process of treating patients, it is important to note the following. When treating patients with IBS, pharmacotherapy alone, or even a combination of drugs, without the use of methods and means of psychotherapy does not provide a reliable and long-term therapeutic effect. However, the reasons for the dissatisfaction of patients with the results of treatment and the dissatisfaction of doctors with the results of their work with IBS patients are dominated by two problems of today. The first of them relates to the category of professionalism of doctors themselves working with patients with IBS and consists in their lack of knowledge and skills in the use of psychotropic drugs when treating patients in this category. The second problem concerns not only the so-called "peripheral medicine", but also the medicine of large cities. This is the lack of implementation of the need for advisory assistance to patients with IBS by medical psychologists and/or psychotherapists.

What can be done so that IBS patients are satisfied, seeing the positive effect of the treatment, and doctors do not burn out emotionally, seeing in many cases the insufficient effectiveness of their work with IBS patients? If it is practically impossible to increase the number of certified psychotherapists and medical psychologists in medical institutions and, moreover, to provide peripheral medical institutions with appropriate rates for these specialists, then it is necessary to find another way. We see only one way out in these conditions — the formation of basic (initial, elementary) psychotherapeutic education for clinicians who provide therapeutic and diagnostic assistance to patients with IBS. In this regard, to implement the identified problem, the Department of Gastroenterology and Hepatology of Saint Petersburg State University has begun preparations for conducting educational cycles "Psychodiagnostics and psychotherapy in the work of a therapist and gastroenterologist."

Many clinicians are against the so-called non-core burden of knowledge on therapists and gastroenterologists, and the inclusion in their duties of at least elements of psychodiagnostics and psychocorrection when working with psychosomatic pathology. Indeed, a gastroenterologist should see a primary patient in 30 minutes, and a repeat patient in 20 minutes. Is it possible for a doctor to carry out additional diagnostic and especially therapeutic procedures?

Conclusion

To date, many minimal express psychodiagnostic methods available to a gastroenterologist in everyday work have been developed and proposed for use in a therapeutic clinic. For example, the Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS) allows you to diagnose and determine the degree of depression and anxiety, up to subclinical manifestations of the identified syndromes, in no more than 2–3 minutes [5–7]. Another example is the "Subjective Asthenia Rating Scale" test (Multidimensional Fatigue Inventory, MFI-20) for a short time (no more than 10 minutes) provides diagnosis of asthenia, including post-Covid asthenia in patients with IBS [8]. As an additional argument for the authors' opinion about the availability of certain psychodiagnostic methods for a therapist and gastroenterologist in his work with patients with IBS, the Buss — Perry Aggression Questionnaire (BPAQ), developed in 1992, provides the clinician with convincing information in six minutes. assessment of the patient's psychological status [9]. Promptly obtained data on the psychological triggers of IBS help the general practitioner and gastroenterologist either carry out psycho-oriented drug therapy themselves or motivate the patient to include a psychotherapist or psychologist in the treatment process.

References / Литература

1. *Ивашкин В.Т., Маев И.В., Шелыгин Ю.А., Баранская Е.К., Белоус С.С., Белоусова Е.А.* и др. Диагностика и лечение синдрома раздраженного кишечника (Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации и Ассоциации колопроктологов России). *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2021;31(5):74–95. [*Ivashkin V.T., Maev I.V., Shelygin Yu.A., Baranskaya E.K., Belous S.S., Belousova E.A., et al.* Diagnosis and treatment of irritable bowel syndrome: Clinical recommendations of the Russian gastroenterological association and Association of coloproctologists of Russia. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2021;31(5):74–95. (In Russ.)]. DOI: 10.22416/1382-4376-2021-31-5-74-95
2. *Larson E., Sharma J., Bohrenc M.A., Tunçalp Ö.* When the patient is the expert: measuring patient experience and satisfaction with care. *Bull World Health Organ*. 2019;97(8):563–9. DOI: 10.2471/BLT.18.225201
3. *How to recognize and evaluate pain.* 2022. URL: https://www.verywellhealth.com/pain-assessment-1131968
4. *Lacy B.E., Mearin F., Chang L., Chey W.D., Lembo A.J., Simren M., et al.* Bowel disorders. *Gastroenterology*. 2016;150(6):1393–1407.E5. DOI: 10.1053/j.gastro.2016.02.031
5. *Андрющенко А.В., Дробижев М.Ю., Добровольский А.В.* Сравнительная оценка шкал CES-D, BDI и HADS(d) в диагностике депрессий в общемедицинской практике. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2003;103(3):11–8. [*Andryushchenko A.V., Drobizhev M.Yu., Dobrovolsky A.V.* Comparative evaluation of CES-D, BDI and HADS(d) scales in the diagnosis of depression in general medical practice. *Zhurnal Nevrologii i Psikhiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2003;103(3):11–8. (In Russ.)].
6. *Higashi A., Yashiro H., Kiyota K., Inokuchi H., Hatta H., Fujita K., et al.* Validation of the hospital anxiety and depression scale in a gastro-intestinal clinic. *Nihon Shokakibyo Gakkai Zasshi*. 1996;93(12):884–92.
7. *Zigmond A.S., Snaith R.P.* The hospital anxiety and depression scale. *Acta Psychiatr Scand*. 1983;67(6):361–70. DOI: 10.1111/j.1600-0447.1983.tb09716.x
8. *Smets E.M., Garssen B., Bonke B., De Haes J.C.* The Multidimensional Fatigue Inventory (MFI) psychometric qualities of an instrument to assess fatigue. *J Psychosom Res*. 1995;39(3):315–25. DOI: 10.1016/0022-3999(94)00125-o
9. *Buss A.H., Durkee A.* An inventory for assessing different kinds of hostility. *J Consult Psychol*. 1957;21(4):343–9. DOI: 10.1037/h0046900

Information about the authors

Andrey Yu. Baranovsky – Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Scientific, Clinical and Educational Center of Gastroenterology and Hepatology, Saint Petersburg State University, Chief freelance gastroenterologist of the North-Western Federal District of the Russian Federation.
Contact information: baranovsky46@mail.ru;
199106, St. Petersburg, 21st Line, 8.
ORCID: https://orcid.org/0000-0001-9134-931X

Tatiana V. Reshetova – Dr. Sci. (Med.), Professor of the Scientific, Clinical and Educational Center of Gastroenterology and Hepatology, Saint Petersburg State University.
Contact information: reshetova_t@mail.ru;
199106, St. Petersburg, 21st Line, 8.
ORCID: https://orcid.org/009-006-2460-074X

Inga S. Sakeyan* – Assistant of the Scientific, Clinical and Educational Center of Gastroenterology and Hepatology, Saint Petersburg State University.
Contact information: smart.ina@mail.ru;
199106, St. Petersburg, 21st Line, 8.
ORCID: https://orcid.org/0000-0002-1070-7697

Сведения об авторах

Барановский Андрей Юрьевич – доктор медицинских наук, профессор, руководитель научно-клинического и образовательного центра гастроэнтерологии и гепатологии ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет»; главный внештатный гастроэнтеролог Северо-Западного федерального округа РФ.
Контактная информация: baranovsky46@mail.ru;
199106, г. Санкт-Петербург, 21-я линия, 8.
ORCID: https://orcid.org/0000-0001-9134-931X

Решетова Татьяна Владимировна – доктор медицинских наук, профессор научно-клинического и образовательного центра гастроэнтерологии и гепатологии ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет».
Контактная информация: reshetova_t@mail.ru;
199106, г. Санкт-Петербург, 21-я линия, 8.
ORCID: https://orcid.org/0009-0006-2460-074X

Сакеян Инга Суреновна* – ассистент научно-клинического и образовательного центра гастроэнтерологии и гепатологии ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет».
Контактная информация: smart.ina@mail.ru;
199106, г. Санкт-Петербург, 21-я линия, 8.
ORCID: https://orcid.org/0000-0002-1070-7697

Submitted: 18.05.2023 Accepted: 17.07.2023 Published: 29.12.2023
Поступила: 18.05.2023 Принята: 17.07.2023 Опубликована: 29.12.2023

* Corresponding author / Автор, ответственный за переписку

https://doi.org/10.22416/1382-4376-2023-33-6-44-52
УДК 616.351-089.847 : [615.46:665.939]

CC BY NC ND

Опыт двухэтапного лечения свищей прямой кишки с применением низкотромбинового фибринового клея «Криофит»

С.А. Фролов, А.М. Кузьминов, Д.В. Вышегородцев, В.Ю. Королик*, И.С. Богормистров, А.Н. Рындин

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

Цель исследования: улучшить результаты лечения пациентов со свищами прямой кишки.

Материалы и методы. В исследование включены 28 пациентов со свищами прямой кишки. Из них 20 (71,4 %) мужчин и 8 (28,6 %) женщин, средний возраст которых составляет 40 (24–68) лет. На основании данных осмотра и трансректального ультразвукового исследования (ТРУЗИ) у 13 (46,4 %) пациентов свищи были интрасфинктерные, а у 15 (53,6 %) — транссфинктерные. Всем пациентам на догоспитальном этапе выполнялось ТРУЗИ и сфинктерометрия для оценки функционального состояния запирательного аппарата прямой кишки, также проводился анализ опросника качества жизни SF-36 и шкалы Векснера, оценивающей функциональное состояние запирательного аппарата прямой кишки. У всех пациентов, включенных в исследование, свищевой ход был прямым, без затеков и выраженных рубцовых изменений анального канала. Пациентам проводилось двухэтапное хирургическое лечение с применением низкотромбинового фибринового клея «Криофит». Последующее наблюдение за пациентами осуществлялось на 7, 14 и 21-й дни и включало в себя сбор жалоб, осмотр перианальной области, пальцевое исследование прямой кишки. В послеоперационном периоде с помощью визуальной аналоговой шкалы боли проводилась оценка интенсивности болевого синдрома. На 30-й и 90-й дни проводилось контрольное ТРУЗИ, сфинктерометрия; на 7-й и 30-й дни после операции — оценка шкалы Векснера и качества жизни пациентов по опроснику SF-36.

Результаты. Интраоперационных и ранних послеоперационных осложнений у пациентов не было. Средний койко-день составил 6,8 (5–11) дня. Сроки наблюдения — от 1 до 42 месяцев. Рецидивы заболевания диагностированы у 3 (10,7 %) пациентов. По данным сфинктерометрии у всех 28 пациентов не выявлено нарушений функции анального держания.

Заключение. Результаты нашего исследования показали, что разделение предварительной хирургической обработки свищевого хода с последующим местным противовоспалительным лечением и пломбировки раневого канала двухкомпонентным фибриновым клеем с низким содержанием тромбина «Криофит» на два этапа эффективно повышает результаты предлагаемой методики. Применение фибринового клея как сфинктеросохраняющей методики позволяет исключить развитие послеоперационной анальной недостаточности, а новые технологии и материалы снижают риск развития рецидива заболевания.

Ключевые слова: малоинвазивное лечение, хронический парапроктит, свищ, недостаточность анального сфинктера, фибриновый клей

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования: Фролов С.А., Кузьминов А.М., Вышегородцев Д.В., Королик В.Ю., Богормистров И.С., Рындин А.Н. Опыт двухэтапного лечения свищей прямой кишки с применением низкотромбинового фибринового клея «Криофит». Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2023;33(6):44–52. https://doi.org/10.22416/1382-4376-2023-33-6-44-52

Experience of Two-Stage Treatment of Rectal Fistulas Using Low-Thrombin Fibrin Glue “Kriofit”

Sergey A. Frolov, Alexandr M. Kuzminov, Dmitry V. Vyshegorodtsev, Vyacheslav Yu. Korolik*, Ilya S. Bogormistrov, Arseniy N. Ryndin

National Medical Research Center of Coloproctology named after A.N. Ryzhikh, Moscow, Russian Federation

Aim: to improve the results of treatment of patients with rectal fistula.
Materials and methods. Twenty-eight patients with rectal fistulas were included in the study — 20 (71,4 %) men and 8 (28,6 %) women, average age — 40 (24–68) years. Based on examination and transrectal ultrasound data, 13 (46.4 %) patients had intrasphincteric fistulas and 15 (53.6 %) had transsphincteric fistulas. All patients underwent prehospital transrectal ultrasound and sphincterometry to assess the functional state of the anal sphincter, and the SF-36 quality of life questionnaire and Wexner scale assessing the functional status of the anal sphincter were analyzed. All patients, included in the study, had straight fistulous passage, without collections and significant scarring of the anal canal. Patients underwent two-stage surgical treatment using low-thrombin fibrin glue "Kriofit". Follow-up of the patients was carried out on days 7, 14, 21 and included collection of complaints, examination of the perianal area, finger examination of the rectum. In the postoperative period, the intensity of pain syndrome was assessed using the visual analog scale of pain. On days 30 and 90 control transrectal ultrasound, sphincterometry, assessment of Wexner scale and patients' quality of life by SF-36 questionnaire on days 7 and 30 after the operation were performed.
Results. There were no intraoperative and early postoperative complications among patients. The average bed-day was 6.8 (5–11) days. The follow-up periods ranged from 1 to 42 months. Disease recurrences were diagnosed in 3 (10.7 %) patients. According to the sphincterometry data, no anal holding dysfunction was detected in any of 28 patients.
Conclusion. The results of our study have shown that the division of preliminary surgical treatment of the fistulous passage followed by local anti-inflammatory treatment and filling of the wound canal with two-component fibrin glue with low thrombin content "Kriofit" into two stages effectively increases the results of the proposed technique. The use of fibrin glue as a sphincter-preserving technique makes it possible to exclude the development of postoperative anal incontinence, and new technologies and materials reduce the risk of disease recurrence.
Keywords: minimally invasive treatment, chronic paraproctitis, fistula, anal sphincter incontinence, fibrin glue
Conflict of interest: the authors declare that there is no conflict of interest.

For citation: Frolov S.A., Kuzminov A.M., Vyshegorodtsev D.V., Korolik V.Yu., Bogormistrov I.S., Ryndin A.N. Experience of Two-Stage Treatment of Rectal Fistulas Using Low-Thrombin Fibrin Glue "Kriofit". Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology. 2023;33(6):44–52. https://doi. org/10.22416/1382-4376-2023-33-6-44-52

Введение

Заболеваемость свищами прямой кишки составляет по различным данным от 1,2 до 2,8 случая на 10 тыс. населения в год. Наиболее часто данная патология встречается в трудоспособном возрасте от 20 до 50 лет, что обуславливает ее высокую социальную значимость. По статистике мужчины страдают чаще, чем женщины в соотношении 2:1 [1–4].

Хирургическое лечение — единственный путь к выздоровлению пациента — предусматривает ликвидацию свищевого хода вместе с внутренним свищевым отверстием. К настоящему времени имеется большой арсенал различных хирургических методик лечения прямокишечных свищей. Однако практически все эти методы неизбежно связаны с травматизацией анального сфинктера, что приводит к риску возникновения анальной недостаточности. Так, даже при выполнении пластических операций с низведением слизисто-мышечного лоскута, позволяющего минимизировать травму запирательного аппарата прямой кишки (ЗАПК), частота возникновения анальной инконтиненции достигает 35 % [6], а при применении лигатурного метода — 63 % [5]. Поэтому продолжаются разработка и внедрение в клиническую практику малоинвазивных методов лечения свищей прямой кишки, которые могли бы существенно снизить вероятность повреждения анального сфинктера. Одним из таких методов является пломбировка свищевого хода фибриновым клеем.

Фибриновый клей состоит из фибриногена, тромбина и ионов кальция. При расщеплении фибриногена на мономеры фибрина образуется фибриновый сгусток, который стабилизируется в присутствии ионов кальция и трансглутаминазы плазмы крови (фактора XIII). Фибриновый клей стимулирует миграцию и пролиферацию фибробластов и плюрипотентных эндотелиальных клеток пациента из прилегающих тканей. В течение 1–2 недель плазмин из окружающих тканей лизирует фибриновый сгусток, замещая его синтезированным коллагеном [1].

Первые результаты эффективного применения биологического клея у пациентов со свищами прямой кишки были представлены группой авторов во главе с A. Hjortrup в 1991 г. Отсутствие рецидива заболевания было отмечено у 52 % пациентов, при этом авторы продемонстрировали возможность повторного применения методики без риска для пациента [2]. Эта работа показала потенциал данного метода лечения и дала импульс для проведения еще нескольких сопоставительных исследований. Выполнялось сравнение этой методики с классическими хирургическими методами лечения и оценка эффективности метода в зависимости от вида свища. Исследования показали, что метод наиболее эффективен при поверхностных свищах без затеков и выраженных рубцовых изменений [7–11].

В исследовании группы американских ученых во главе с R. Loungnarath (2004) лечение свищей прямой кишки с использованием фибринового

клея было выполнено у 42 пациентов, 3 человека в дальнейшем были исключены из исследования; у 12/39 (31 %) достигнуто выздоровление [12]. Показатели выздоровления у пациентов при первичных вмешательствах составили 38 % (8/21 чел.), а в группе больных, ранее перенесших оперативные вмешательства, — 22 % (4/18 чел.). При повторном применении фибринового клея эффективность лечения составила 12,5 %. По мнению авторов, применение фибринового клея в лечении сложных свищей обладает низкой эффективностью, большинство рецидивов заболевания диагностируются в течение трех месяцев после вмешательства. Однако, учитывая малую инвазивность и относительную простоту процедуры, исследователи посчитали, что фибриновый клей следует рассматривать в качестве первой линии лечения пациентов со сложными свищами прямой кишки.

В исследовании, проведенном J.M.C. Yeung et al. (2010), включавшем 40 пациентов со свищами прямой кишки (28 (70 %) — со сложными свищами и 12 (30 %) — с простыми свищами), у 8/28 (29 %) пациентов со сложными свищами и 5/12 (42 %) с простыми свищами удалось достичь выздоровления и отсутствия рецидивов заболевания в период наблюдения до трех месяцев [13]. Авторы полагают, что использование фибринового клея наиболее оправдано в качестве первой линии при лечении простых свищей прямой кишки, а повторное применение фибринового клея вряд ли будет успешным и в дальнейшем потребует других методов лечения. По мнению исследователей, метод является малоинвазивным и не воздействует на структуры анального жома, при этом риск развития осложнений минимален, однако его эффективность снижается при лечении сложных свищей прямой кишки.

В 2011 г. в ФГБУ «ГНЦК им. А.Н. Рыжих» МЗ РФ был разработан и запатентован двухэтапный способ хирургического лечения свищей прямой кишки с применением биологического клея (патент № RU2579629C1). Новизна методики заключалась в разделении хирургического вмешательства на две части: первый этап — радиоволновая обработка свищевого хода, второй — пломбировка раневого канала фибриновым клеем. В дальнейшем было проведено исследование, которое показало эффективность предлагаемой методики [14]. Следует отметить, что во всех исследованиях применялись фибриновые клеи схожего состава с высоким содержанием тромбина (более 500–1000 МЕ).

В 2015 г. был разработан отечественный двухкомпонентный фибриновый клей «Криофит» с низким содержанием тромбина (40 МЕ). Было проведено исследование взаимодействия клеток кератиноцитов с фибриновым клеем с низким содержанием тромбина, которое показало прямую зависимость количества тромбина и скорости проникновения собственных клеток пациента в матрицу сгустка. Низкое содержание тромбина способствует более легкому проникновению клеток окружающих тканей в фибриновый сгусток, тем самым ускоряя процессы имплантации сгустка и регенерации [15].

Однако в мировой литературе отсутствуют работы, посвященные оценке эффективности двухэтапных методов лечения свищей прямой кишки с применением низкотромбинового фибринового клея, поэтому **целью нашего исследования** является изучение эффективности применения двухкомпонентного фибринового клея «Криофит» в лечении интра- и транссфинктерных свищей прямой кишки и оценка частоты развития недостаточности анального жома.

Пациенты и методы

С июня 2019 г. по настоящее время в ФГБУ «НМИЦ колопроктологии им. А.Н. Рыжих» МЗ РФ проводится проспективное нерандомизированное исследование. В настоящее время накоплен опыт лечения 28 пациентов со свищами прямой кишки. Из них 20 (71,4 %) мужчин и 8 (28,6 %) женщин, средний возраст — 40 (24–68) лет. Всем пациентам на догоспитальном этапе выполнялись трансректальное ультразвуковое исследование (ТРУЗИ) и сфинктерометрия для оценки функционального состояния ЗАПК. Также проводился анализ применения опросника качества жизни SF-36 и шкалы Векснера, оценивающей функциональное состояние ЗАПК. На основании данных осмотра и ТРУЗИ было выявлено, что у 13 (46,4 %) пациентов свищи были интрасфинктерные, а у 15 (53,6 %) — транссфинктерные. У всех больных, включенных в исследование, свищевой ход был прямым, без затеков и выраженных рубцовых изменений анального канала (табл.).

По данным сфинктерометрии ни у одного пациента в дооперационном периоде не было выявлено недостаточности анального жома. Так, среднее давление в анальном канале в покое и максимальное давление в анальном канале при волевом сокращении до операции составляли 38 (36–46) и 146 (132–239) мм рт. ст. соответственно.

Техника хирургического вмешательства

Первый этап

В положении больного для литотомии под местной инфильтрационной анестезией через наружное свищевое отверстие вводится шариковый электрод радиоволнового аппарата, который под контролем пальца, введенного в просвет кишки, проводится по свищевому ходу до внутреннего свищевого отверстия. Затем со скоростью 1 мм/с производится выведение электрода с одновременной коагуляцией внутреннего свищевого отверстия и свищевого хода (рис. 1).

После этого при помощи ложки Фолькмана выполняется кюретаж обработанного свищевого

Таблица. Характеристика исследуемой группы пациентов (n = 28)
Table. Characteristics of the study group of patients (n = 28)

Показатель / *Parameter*		**Количество пациентов / *Number of patients***
Пол / *Gender*	мужчины / *males*	n = 20; 71,4 %
	женщины / *females*	n = 8; 28,6 %
Возраст, лет / *Age, years*		40 (24–68)*
Индекс массы тела, кг/м² / *Body mass index, kg/m²*		27,1 (18,3–36,1)*
Анамнез заболевания, мес. / *History of illness, months*		4 (1–84)*
Тип свища / *Type of fistula*	интрасфинктерный / *intrasphincteric*	13 (46,4 %)
	транссфинктерный / *transsphincteric*	15 (53,6 %)
Протяженность свищевого хода, мм/ *Length of fistula tract, mm*		22 (8–45)*
Диаметр внутреннего свищевого отверстия, мм *Diameter of the internal fistula opening, mm*		3 (1–5)*

Примечание: * — среднее значение и межквартильный размах.
Note: * — mean and interquartile range.

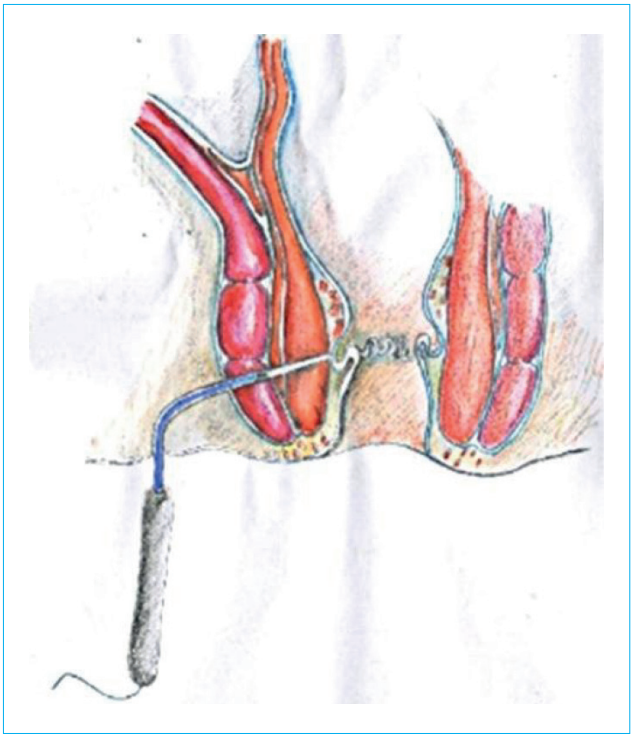


Рисунок 1. Обработка свищевого хода радиоволновым аппаратом (первый этап)

Figure 1. Treatment of the fistula tract with a radio wave apparatus (stage 1)

хода и промывание раневого канала раствором трипсина или химотрипсина 1–2 раза в день на протяжении последующих 3–5 суток, после чего выполняется второй этап лечения.

Второй этап

С целью определения протяженности и проходимости раневого канала производится его зондирование, на основании чего рассчитывается длина «проводника». Это необходимо для эффективного заполнения раневого канала фибриновым клеем. С помощью пуговчатого зонда измеряется длина раневого канала, и к его протяженности прибавляется 2–3 мм. Объем фибринового клея, необходимый для заполнения раневого канала, рассчитывается исходя из его протяженности и диаметра из расчета от 2 до 4 мл препарата для обработки свищевого хода. За 10 минут до введения фибриновый клей размораживается при комнатной температуре до жидкого состояния, после чего производится сборка системы, обеспечивающей введение клея в раневой канал (рис. 2).

В нашем исследовании максимальная длина раневого канала составила 45 мм, а диаметр — 4 мм, таким образом объем использованного клея варьировал от 1 до 2 мл. В положении больного для литотомии без анестезии через наружное отверстие до внутреннего свищевого отверстия по раневому каналу под контролем пальца проводится «проводник», затем при извлечении «проводника» со скоростью 1 мм/с вводится фибриновый клей до полного заполнения раневого канала. По истечении 1 минуты происходит формирование сгустка, после чего пациент может быть активизирован (рис. 3).

Последующее наблюдение за пациентами осуществляется на 7, 14 и 21-й дни и включает в себя сбор жалоб, осмотр перианальной области, пальцевое исследование прямой кишки. В послеоперационном периоде с помощью визуальной аналоговой шкалы (ВАШ) боли проводится оценка интенсивности болевого синдрома. На 30-й и 90-й дни проводится контрольное ТРУЗИ и сфинктерометрия, на 7-й и 30-й дни после операции — оценка шкалы Векснера и качества жизни пациентов по опроснику SF-36.

Критериями эффективности метода являлось отсутствие рецидивов заболевания и признаков недостаточности анального сфинктера в отдаленные сроки после операции.



Рисунок 2. Двухкомпонентный фибриновый клей «Криофит»

Figure 2. Two-component fibrin glue “Kriofit”

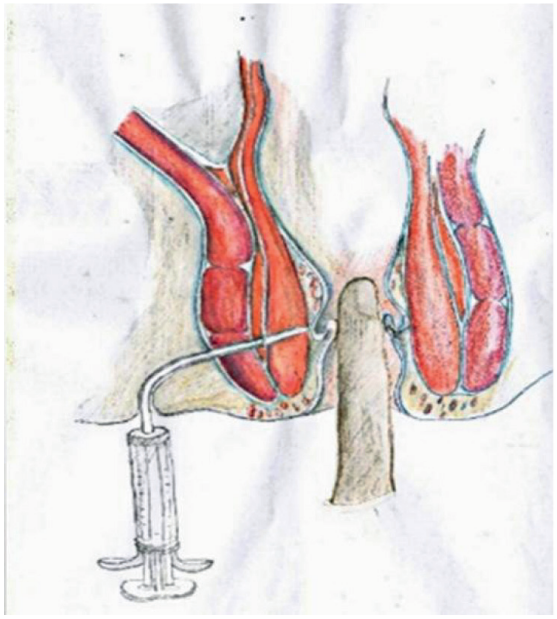


Рисунок 3. Введение фибринового клея в раневой канал (второй этап)

Figure 3. Introduction of fibrin glue into the wound canal (stage 2)

Статистическая обработка данных

Для обработки полученных данных использовалась программа Office Excel 2016 (Microsoft Corp., США). Перед началом анализа эмпирические распределения переменных были испытаны на согласие с законом нормального распределения по критерию Шапиро — Уилка. Нормально распределенные количественные показатели представлены в виде медианы (Me), а качественные — в процентах.

Результаты

Интраоперационных и ранних послеоперационных осложнений у пациентов не было. На этапе освоения методики лечение проводилось в стационаре, а в дальнейшем — в условиях дневного стационара. Средний койко-день составил 6,8 (5–11) дня, включая в себя первый хирургический этап, промывание раневого канала на протяжении нескольких дней и его последующую пломбировку двухкомпонентным фибриновым клеем. После первого этапа вмешательства 17 (60,7 %) пациентов отметили болевой синдром слабой интенсивности (1–3 балла по ВАШ), а у 6 (21,4 %) пациентов болевой синдром соответствовал 4 баллам по ВАШ и стойко снижался к третьему дню после выполнения первого этапа операции. Применение ненаркотических анальгетиков потребовалось у 9 (32,1 %) пациентов. По данным сфинктерометрии, выполненной через 1 месяц после операции среднее давление в анальном канале в покое и максимальное давление в анальном канале при волевом сокращении составляли 41 (38–48) и 156 (142–182) мм рт. ст. соответственно, что свидетельствовало об отсутствии негативного влияния хирургического вмешательства на функцию анального сфинктера.

Сроки наблюдения составили от 1 до 42 месяцев. Рецидивы заболевания диагностированы у 3 (10,7 %) пациентов. Через 2 и 3 месяца после операции у 2 (7,1 %) больных с транссфинктерными свищами было диагностировано развитие рецидива заболевания. В дальнейшем этим больным была проведена повторная процедура, которая имела успех в одном случае. После повторного рецидива у пациента со свищевым ходом протяженностью 45 мм и шириной 4 мм выполнено иссечение свища с ушиванием сфинктера. У 1 (3,6 %) пациента с интрасфинктерным свищевым ходом на третьи сутки после операции во время акта дефекации произошла самопроизвольная миграция фибринового сгустка. Пациенту с интрасфинктерным свищевым ходом, учитывая незначительную протяженность раневого канала, выполнено иссечение свища в просвет кишки, в дальнейшем рецидива заболевания не отмечено.

Таким образом, применение двухэтапного метода лечения с применением низкотромбинового фибринового клея «Криофит» позволило добиться

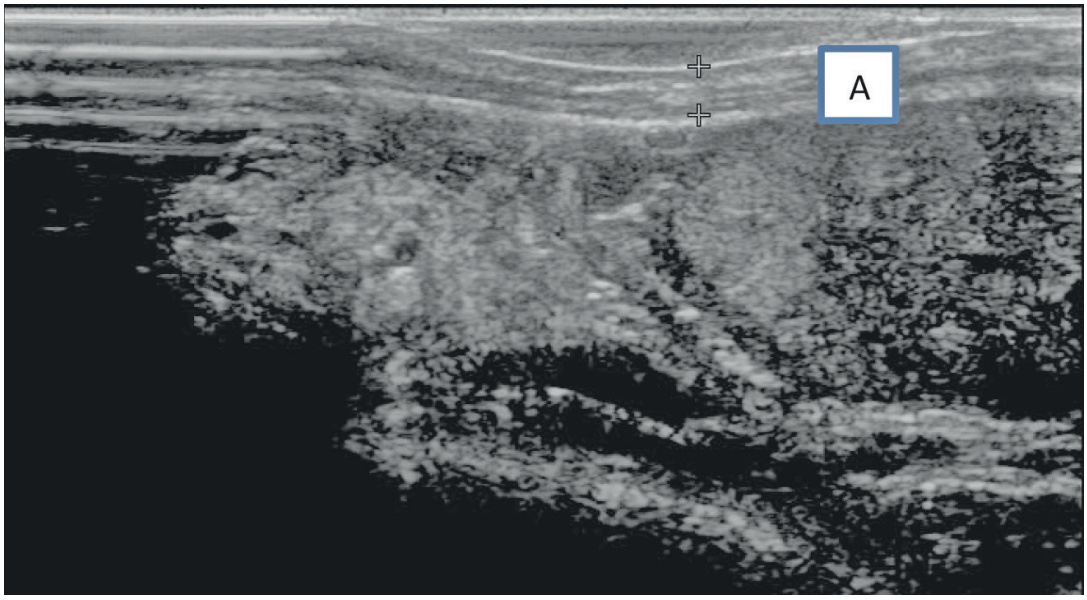


Рисунок 4. Эхограмма анального канала на 90-й день после операции (А — соединительная ткань на месте введенного фибринового клея)

Figure 4. Echogram of the anal canal on day 90 after the surgery (A — connective tissue at the site of the injected fibrin glue)

хороших результатов. Отсутствие признаков рецидива свища отмечено у 26 (92,8 %) пациентов.

Через 3 месяца после операции всем пациентам для оценки функционального состояния ЗАПК выполнялась сфинктерометрия, которая показала отсутствие признаков недостаточности анального сфинктера. Показатель среднего давления в покое составил у женщин 48 ± 3 мм рт. ст., у мужчин — 49 ± 5 мм рт. ст. С целью возможной визуализации фибринового клея в параректальной клетчатке выполнялось трансректальное ультразвуковое исследование. На 90-й день после операции в месте введения фибринового клея в параректальной клетчатке отмечался гипоэхогенный однородный по структуре тяж, который представлен рубцовой тканью (рис. 4).

Обсуждение

Анализ данных литературы говорит о возрастающем интересе к применению малоинвазивных методик в лечении свищей прямой кишки.

В научной работе, проведенной O. Zmora et al. (2003), применение фибринового клея выполнено у 24 пациентов со сложными свищами прямой кишки, у 8/24 (33 %) достигнуто выздоровление, сроки наблюдения составили 12,1 мес. Авторы отмечают, что применение данной малоинвазивной методики позволило добиться ликвидации свища у 33 % пациентов, избежав при этом сложных хирургических вмешательств, зачастую связанных с возможным развитием недостаточности анального сфинктера [16]. Также о хороших результатах применения фибринового клея в лечении прямокишечных свищей в обзоре литературы сообщают M.T. Swinscoe et al. (2005). Однако авторы, опираясь на работы, представленные в обзоре, подчеркивают, что большая разница в эффективности применения фибринового клея в лечении свищей прямой кишки связана с различной степенью их сложности. Методика более эффективна при простых свищах [9].

Несколько иные результаты были получены британскими учеными во главе с I. Lindsey (2002). Проведенное исследование показало эффективность применения фибринового клея при лечении простых свищей прямой кишки у 50 % пациентов, а при сложных — у 69 %. Фибриновый клей обладает многими преимуществами в лечении сложных свищей прямой кишки, к которым можно отнести сохранность функции анального сфинктера, простоту применения и возможность повторения методики без риска для пациента, а развитие рецидива заболевания не влияет на дальнейшее лечение. Поэтому авторы считают, что применение фибринового клея оправдано в лечении именно сложных свищей прямой кишки, т. к. позволяет добиться ликвидации свища и, что особенно важно, максимально снизить риск развития недостаточности анального сфинктера [7].

В исследовании, проведенном T. Adams et al. в 2008 г., применение методики с использованием

фибринового клея выполнено у 36 пациентов с транссфинктерными свищами прямой кишки. У 20 (56 %) достигнуто выздоровление после однократного применения фибринового клея, а у 2 (6 %) — за счет повторения процедуры. При долгосрочном наблюдении (*Me* = 17,1 мес.) у 16/17 (94 %) пациентов рецидивов заболевания не отмечено. Несмотря на быстрое выздоровление, замещение фибринового сгустка соединительной тканью происходит в течение нескольких месяцев, что обеспечивает надежную ликвидацию свища, лишь у 1 пациента развился рецидив после 3-месячного срока наблюдения [17].

В настоящее время, опираясь на данные собственных исследований, мы считаем, что высокая частота развития рецидивов заболевания связана с техническими особенностями применяемой технологии. Так, одноэтапный метод лечения, при котором сразу после обработки свищевого хода производится его кюретаж и промывание с последующим введением фибринового клея, приводит к снижению адгезии. Возможной причиной повышения эффективности применения фибринового клея является низкая концентрация тромбина («Криофит» 40 МЕ тромбина), которая не угнетает собственные регенераторные способности в области сформированного сгустка и в меньшей степени препятствует биодеградации с замещением собственными тканями. Это также доказано экспериментальной работой A. Gugerell et al. (2012) [15]. Факторами, влияющими на эффективность методики, по нашему мнению, могут быть протяженность и диаметр свищевых ходов. Так, в исследуемой нами группе пациентов рецидив заболевания отмечен у трех пациентов. У 2 (7,1 %) их этих пациентов, по данным ТРУЗИ, протяженность свищевого хода составляла 45 и 41 мм, а диаметр — 4 и 3 мм соответственно. А у одного пациента с интрасфинктерным свищем его протяженность была 8 мм, ширина — 3 мм. Развитие вышеуказанных рецидивов мы связываем в двух случаях с большой протяженностью свищевого хода, что сопровождается неравномерной коагуляцией и сложностями кюретажа свищевого хода, а в одном случае — с малой протяженностью свищевого хода (менее 10 мм), когда не произошло надежной адгезии фибринового сгустка к стенкам раневого канала, что и привело к миграции фибринового сгустка.

Результаты нашего исследования показали, что разделение предварительной хирургической обработки свищевого хода с последующим местным противовоспалительным лечением и пломбировкой раневого канала двухкомпонентным фибриновым клеем с низким содержанием тромбина «Криофит» на два этапа эффективно повышает результаты предлагаемой методики. Предложенный метод лечения свищей прямой кишки является малоинвазивной процедурой, местная анестезия необходима только для выполнения первого хирургического этапа лечения, который сопровождается слабо выраженным болевым синдромом. Согласно данным сфинктерометрии, вмешательство не влияет на функцию ЗАПК и не приводит к развитию недостаточности анального сфинктера. Также возможно безопасное повторное проведение данной манипуляции.

Заключение

Применяемый нами малоинвазивный метод лечения при свищах прямой кишки является малоинвазивным и безопасным. Преимуществами применения фибринового клея в лечении свищей прямой кишки являются простота выполнения манипуляции и отсутствие выраженного болевого синдрома в послеоперационном периоде, что позволяет выполнять операцию в амбулаторных условиях, не ухудшая качество жизни больных. Наряду с этим метод допускает возможность многократного повторного применения с целью ликвидации рецидива заболевания. По нашему мнению, показанием к применению методики является наличие интрасфинктерных и транссфинктерных свищей с прямым свищевым ходом и отсутствием затеков. При превышении показаний эффективность методики снижается, однако, несмотря на это, она также может применяться как операция выбора при сложных свищах прямой кишки. Противопоказанием к применению данной методики являются острые воспалительные заболевания параректальной клетчатки.

Литература / References

1. *Hammond T.M., Grahn M.F., Lunniss P.J.* Fibrin glue in the management of anal fistulae. *Colorectal Dis.* 2004;6(5):308–19. DOI: 10.1111/j.1463-1318.2004.00676.x
2. *Hjortrup A., Moesgaard F., Kjaergård J.* Fibrin adhesive in the treatment of perineal fistulas. *Dis Colon Rectum.* 1991;34(9):752–4. DOI: 10.1007/BF02051064
3. *Jacob T.J., Perakath B., Keighley M.R.* Surgical intervention for anorectal fistula. *Cochrane Database Syst Rev.* 2010;(5):CD006319. DOI: 10.1002/14651858.CD006319.pub2
4. *Sainio P.* Fistula-in-ano in a defined population. Incidence and epidemiological aspects. *Ann Chir Gynaecol.* 1984;73(4):219–24.
5. *Hämäläinen K.P., Sainio A.P.* Cutting seton for anal fistulas: High risk of minor control defects. *Dis Colon Rectum.* 1997;40(12):1443–6. DOI: 10.1007/BF02070710
6. *Schouten W.R., Zimmerman D.D., Briel J.W.* Transanal advancement flap repair of transsphincteric fistulas. *Dis Colon Rectum.* 1999;42(11):1419–22. DOI: 10.1007/BF02235039
7. *Lindsey I., Smilgin-Humphreys M.M., Cunningham C., Mortensen N.J., George B.D.* A randomized, controlled trial of fibrin glue vs. conventional treatment for anal fistula. *Dis Colon Rectum.* 2002;45(12):1608–15. DOI: 10.1007/s10350-004-7247-0

8. *Cintron J.R., Park J.J., Orsay C.P., Pearl R.K., Nelson R.L., Sone J.H., et al.* Repair of fistulas-in-ano using fibrin adhesive: Long-term follow-up. *Dis Colon Rectum*. 2000;43(7):944–9. DOI: 10.1007/BF02237355
9. *Swinscoe M.T., Ventakasubramaniam A.K., Jayne D.G.* Fibrin glue for fistula-in-ano: The evidence reviewed. *Tech Coloproctol*. 2005;9(2):89–94. DOI: 10.1007/s10151-005-0204-7
10. *Mishra A., Shah S., Nar A.S., Bawa A.* The role of fibrin glue in the treatment of high and low fistulas in ano. *J Clin Diagn Res*. 2013;7(5):876–9. DOI: 10.7860/JCDR/2013/5387.2964
11. *Cestaro G., De Rosa M., Gentile M.* Treatment of fistula in ano with fibrin glue: Preliminary results from a prospective study. *Minerva Chir*. 2014;69(4):225–8.
12. *Loungnarath R., Dietz D.W., Mutch M.G., Birnbaum E.H., Kodner I.J., Fleshman J.W.* Fibrin glue treatment of complex anal fistulas has low success rate. *Dis Colon Rectum*. 2004;47(4):432–6. DOI: 10.1007/s10350-003-0076-8
13. *Yeung J.M., Simpson J.A., Tang S.W., Armitage N.C., Maxwell-Armstrong C.* Fibrin glue for the treatment of fistulae in ano – a method worth sticking to? *Colorectal Dis*. 2010;12(4):363–6. DOI: 10.1111/j.1463-1318.2009.01801.x
14. *Фролов С.А., Кузьминов А.М., Королик В.Ю., Богормистров И.С., Черножукова М.О., Минбаев Ш.Т.* Первый опыт двухэтапного лечения транссфинктерных свищей прямой кишки с помощью фибринового клея. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2017;27(4):102–7. [*Frolov S.A., Kuzminov A.M., Korolik V.Yu., Bogormistrov I.S., Chernozhukova M.O., Minbayev S.T.* The first experience of two-stage treatment of transsphincteric fistulas of rectum by means of fibrin sealant. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2017;27(4):102–7. (In Russ.)]. DOI: 10.22416/1382-4376-2017-27-4-102-107
15. *Gugerell A., Schossleitner K., Wolbank S., Nürnberger S., Redl H., Gulle H., et al.* High thrombin concentrations in fibrin sealants induce apoptosis in human keratinocytes. *J Biomed Mater Res A*. 2012;100(5):1239–47. DOI: 10.1002/jbm.a.34007
16. *Zmora O., Mizrahi N., Rotholtz N., Pikarsky A.J., Weiss E.G., Nogueras J.J., et al.* Fibrin glue sealing in the treatment of perineal fistulas. *Dis Colon Rectum*. 2003;46(5):584–9. DOI: 10.1007/s10350-004-6612-3
17. *Adams T., Yang J., Kondylis L.A., Kondylis P.D.* Long-term outlook after successful fibrin glue ablation of cryptoglandular transsphincteric fistula-in-ano. *Dis Colon Rectum*. 2008;51(10):1488–90. Doi: 10.1007/s10350-008-9405-2

Сведения об авторах

Фролов Сергей Алексеевич – доктор медицинских наук, заместитель директора по научно-образовательной работе ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр колопроктологии имени А.Н. Рыжих» Министерства здравоохранения Российской Федерации.
Контактная информация: info@gnck.ru;
123423, г. Москва, ул. Саляма Адиля, 2.
ORCID: https://orcid.org/0000-0002-4697-2839

Кузьминов Александр Михайлович – доктор медицинских наук, профессор, руководитель отдела малоинвазивной колопроктологии и стационарозамещающих технологий ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр колопроктологии имени А.Н. Рыжих» Министерства здравоохранения Российской Федерации.
Контактная информация: 9249591@mail.ru;
123423, г. Москва, ул. Саляма Адиля, 2.
ORCID: https://orcid.org/0000-0002-7544-4752

Вышегородцев Дмитрий Вячеславович – доктор медицинских наук, заведующий отделом малоинвазивной колопроктологии и стационарозамещающих технологий ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр колопроктологии имени А.Н. Рыжих» Министерства здравоохранения Российской Федерации.
Контактная информация: info@gnck.ru;
123423, г. Москва, ул. Саляма Адиля, 2.
ORCID: https://orcid.org/0000-0001-6679-1843

Королик Вячеслав Юрьевич* – кандидат медицинских наук, научный сотрудник отдела малоинвазивной колопроктологии и стационарзамещающих технологий ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр колопроктологии имени А.Н. Рыжих» Министерства здравоохранения Российской Федерации.
Контактная информация: v.korolik@mail.ru;
123423, г. Москва, ул. Саляма Адиля, 2.
ORCID: https://orcid.org/0000-0003-2619-5929

Information about the authors

Sergey A. Frolov – Dr. Sci. (Med.), Professor, Deputy Director for Scientific and Educational work, National Medical Research Center of Coloproctology named after A.N. Ryzhikh.
Contact information: info@gnck.ru;
123423, Moscow, Salyama Adilya str., 2.
ORCID: https://orcid.org/0000-0002-4697-2839

Alexandr M. Kuzminov – Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Minimally Invasive Coloproctology and Inpatient Replacement Technologies, National Medical Research Center of Coloproctology named after A.N. Ryzhikh.
Contact information: 9249591@mail.ru;
123423, Moscow, Salyama Adilya str., 2.
ORCID: https://orcid.org/0000-0002-7544-4752

Dmitry V. Vyshegorodtsev – Dr. Sci. (Med.), Professor, Chief of the Department of Minimally Invasive Coloproctology and Inpatient Replacement Technologies, National Medical Research Center of Coloproctology named after A.N. Ryzhikh.
Contact information: info@gnck.ru;
123423, Moscow, Salyama Adilya str., 2.
ORCID: https://orcid.org/0000-0001-6679-1843

Vyacheslav Yu. Korolik* – Cand. Sci. (Med.), Researcher of the Department of Minimally Invasive Coloproctology and Inpatient Replacement Technologies, National Medical Research Center of Coloproctology named after A.N. Ryzhikh.
Contact information: v.korolik@mail.ru;
123423, Moscow, Salyama Adilya str., 2.
ORCID: https://orcid.org/0000-0003-2619-5929

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

Богормистров Илья Сергеевич — кандидат медицинских наук, врач-колопроктолог ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр колопроктологии имени А.Н. Рыжих» Министерства здравоохранения Российской Федерации.
Контактная информация: dr.bogormistrov@ya.ru;
123423, г. Москва, ул. Саляма Адиля, 2.
ORCID: https://orcid.org/0000-0002-9970-052X

Ilya S. Bogormistrov — Cand. Sci. (Med.), Coloproctologist, National Medical Research Center of Coloproctology named after A.N. Ryzhikh.
Contact information: dr.bogormistrov@ya.ru;
123423, Moscow, Salyama Adilya str., 2.
ORCID: https://orcid.org/0000-0002-9970-052X

Рындин Арсений Николаевич — ординатор кафедры колопроктологии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр колопроктологии имени А.Н. Рыжих» Министерства здравоохранения Российской Федерации.
Контактная информация: a.n.ryndin@yandex.ru;
123423, г. Москва, ул. Саляма Адиля, 2.
ORCID: https://orcid.org/0000-0001-8755-6148

Arseniy N. Ryndin — Resident of the Department of Coloproctology, National Medical Research Center of Coloproctology named after A.N. Ryzhikh.
Contact information: a.n.ryndin@yandex.ru;
123423, Moscow, Salyama Adilya str., 2.
ORCID: https://orcid.org/0000-0001-8755-6148

Поступила: 23.05.2023 Принята: 25.07.2023 Опубликована: 29.12.2023
Submitted: 23.05.2023 Accepted: 25.07.2023 Published: 29.12.2023

https://doi.org/10.22416/1382-4376-2023-33-6-44-52
УДК 616.351-089.847 : [615.46:665.939]

CC BY NC ND

Experience of Two-Stage Treatment of Rectal Fistulas Using Low-Thrombin Fibrin Glue "Kriofit"

Sergey A. Frolov, Alexandr M. Kuzminov, Dmitry V. Vyshegorodtsev, Vyacheslav Yu. Korolik*, Ilya S. Bogormistrov, Arseniy N. Ryndin

National Medical Research Center of Coloproctology named after A.N. Ryzhikh, Moscow, Russian Federation

Aim: to improve the results of treatment of patients with rectal fistula.
Materials and methods. Twenty-eight patients with rectal fistulas were included in the study — 20 (71,4 %) men and 8 (28,6 %) women, average age — 40 (24–68) years. Based on examination and transrectal ultrasound data, 13 (46.4 %) patients had intrasphincteric fistulas and 15 (53.6 %) had transsphincteric fistulas. All patients underwent prehospital transrectal ultrasound and sphincterometry to assess the functional state of the anal sphincter, and the SF-36 quality of life questionnaire and Wexner scale assessing the functional status of the anal sphincter were analyzed. All patients, included in the study, had straight fistulous passage, without collections and significant scarring of the anal canal. Patients underwent two-stage surgical treatment using low-thrombin fibrin glue "Kriofit". Follow-up of the patients was carried out on days 7, 14, 21 and included collection of complaints, examination of the perianal area, finger examination of the rectum. In the postoperative period, the intensity of pain syndrome was assessed using the visual analog scale of pain. On days 30 and 90 control transrectal ultrasound, sphincterometry, assessment of Wexner scale and patients' quality of life by SF-36 questionnaire on days 7 and 30 after the operation were performed.
Results. There were no intraoperative and early postoperative complications among patients. The average bed-day was 6.8 (5–11) days. The follow-up periods ranged from 1 to 42 months. Disease recurrences were diagnosed in 3 (10.7 %) patients. According to the sphincterometry data, no anal holding dysfunction was detected in any of 28 patients.
Conclusion. The results of our study have shown that the division of preliminary surgical treatment of the fistulous passage followed by local anti-inflammatory treatment and filling of the wound canal with two-component fibrin glue with low thrombin content "Kriofit" into two stages effectively increases the results of the proposed technique. The use of fibrin glue as a sphincter-preserving technique makes it possible to exclude the development of postoperative anal incontinence, and new technologies and materials reduce the risk of disease recurrence.
Keywords: minimally invasive treatment, chronic paraproctitis, fistula, anal sphincter incontinence, fibrin glue
Conflict of interest: the authors declare that there is no conflict of interest.

For citation: Frolov S.A., Kuzminov A.M., Vyshegorodtsev D.V., Korolik V.Yu., Bogormistrov I.S., Ryndin A.N. Experience of Two-Stage Treatment of Rectal Fistulas Using Low-Thrombin Fibrin Glue "Kriofit". Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology. 2023;33(6):44–52. https://doi. org/10.22416/1382-4376-2023-33-6-44-52

Опыт двухэтапного лечения свищей прямой кишки с применением низкотромбинового фибринового клея «Криофит»

С.А. Фролов, А.М. Кузьминов, Д.В. Вышегородцев, В.Ю. Королик*, И.С. Богормистров, А.Н. Рындин

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

Цель исследования: улучшить результаты лечения пациентов со свищами прямой кишки.
Материалы и методы. В исследование включены 28 пациентов со свищами прямой кишки. Из них 20 (71,4 %) мужчин и 8 (28,6 %) женщин, средний возраст которых составляет 40 (24–68) лет. На основании данных осмотра и трансректального ультразвукового исследования (ТРУЗИ) у 13 (46,4 %) пациентов свищи были интрасфинктерные, а у 15 (53,6 %) — транссфинктерные. Всем пациентам на догоспитальном этапе выполнялось ТРУЗИ и сфинктерометрия для оценки функционального состояния запирательного аппарата прямой кишки, также проводился анализ опросника качества жизни SF-36 и шкалы Векснера, оценивающей функциональное состояние запирательного аппарата прямой кишки. У всех пациентов, включенных в исследование, свищевой ход был прямым, без затеков и выраженных рубцовых изменений анального канала. Пациентам проводилось двухэтапное хирургическое лечение с применением низкотромбинового фибринового клея

«Криофит». Последующее наблюдение за пациентами осуществлялось на 7, 14 и 21-й дни и включало в себя сбор жалоб, осмотр перианальной области, пальцевое исследование прямой кишки. В послеоперационном периоде с помощью визуальной аналоговой шкалы боли проводилась оценка интенсивности болевого синдрома. На 30-й и 90-й дни проводилось контрольное ТРУЗИ, сфинктерометрия; на 7-й и 30-й дни после операции — оценка шкалы Векснера и качества жизни пациентов по опроснику SF-36.

Результаты. Интраоперационных и ранних послеоперационных осложнений у пациентов не было. Средний койко-день составил 6,8 (5–11) дня. Сроки наблюдения — от 1 до 42 месяцев. Рецидивы заболевания диагностированы у 3 (10,7 %) пациентов. По данным сфинктерометрии у всех 28 пациентов не выявлено нарушений функции анального держания.

Заключение. Результаты нашего исследования показали, что разделение предварительной хирургической обработки свищевого хода с последующим местным противовоспалительным лечением и пломбировки раневого канала двухкомпонентным фибриновым клеем с низким содержанием тромбина «Криофит» на два этапа эффективно повышает результаты предлагаемой методики. Применение фибринового клея как сфинктеросохраняющей методики позволяет исключить развитие послеоперационной анальной недостаточности, а новые технологии и материалы снижают риск развития рецидива заболевания.

Ключевые слова: малоинвазивное лечение, хронический парапроктит, свищ, недостаточность анального сфинктера, фибриновый клей

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования: Фролов С.А., Кузьминов А.М., Вышегородцев Д.В., Королик В.Ю., Богормистров И.С., Рындин А.Н. Опыт двухэтапного лечения свищей прямой кишки с применением низкотромбинового фибринового клея «Криофит». Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2023;33(6):44–52. https://doi.org/10.22416/1382-4376-2023-33-6-44-52

Introduction

According to various data, the incidence of rectal fistulas is from 1.2 to 2.8 cases per 10,000 population per year. This pathology most often occurs in the working age from 20 to 50 years, which causes its high social significance. According to statistics, men suffer more often than women in the ratio of 2:1 [1–4].

Surgical treatment — the only way for a patient to recover — involves the elimination of the fistulous passage together with the internal fistulous opening. To date, there is a large arsenal of various surgical techniques for the treatment of rectal fistulas. However, almost all these methods are inevitably associated with traumatization of the anal sphincter, which leads to the risk of anal incontinence. Thus, even when performing plastic surgeries with mucosal-muscular flap relegation, which allows minimizing the trauma of anal sphincter, the incidence of anal incontinence reaches 35 % [6], and when using the ligature method — 63 % [5]. Therefore, the development and introduction into clinical practice of minimally invasive methods of rectal fistula treatment, which could significantly reduce the probability of damage to the anal sphincter, continues. One of such methods is filling the fistulous passage with fibrin glue.

Fibrin glue consists of fibrinogen, thrombin, and calcium ions. When fibrinogen is broken down into fibrin monomers, a fibrin clot is formed and stabilized in the presence of calcium ions and plasma transglutaminase (factor XIII). The fibrin glue stimulates the migration and proliferation of the patient's fibroblasts and pluripotent endothelial cells from adjacent tissues. Within 1–2 weeks, plasmin from surrounding tissues lyses the fibrin clot, replacing it with synthesized collagen [1].

The first results of effective application of biological glue in patients with rectal fistulas were presented by a group of authors led by A. Hjortrup in 1991. The absence of disease recurrence was noted in 52 % of patients, and the authors demonstrated the possibility of repeated application of the technique without risk to the patient [2]. This work showed the potential of this treatment method and gave impetus for several other comparative studies. These studies compared the technique with classical surgical treatment methods and evaluated the effectiveness of the method depending on the type of fistula. Studies have shown that the method is most effective in superficial fistulas without collection and pronounced scarring changes [7–11].

In a study by a group of American scientists led by R. Loungnarath (2004), treatment of rectal fistulas using fibrin glue was performed on 42 patients, three people were subsequently excluded from the study; 12/39 (31 %) patients achieved recovery [12]. The recovery rates in patients with primary interventions were 38 % (8/21 patients), and in the group of patients who had previously undergone surgical interventions, — 22 % (4/18 patients). At repeated application of fibrin glue the treatment efficiency amounted to 12.5 %. According to the authors, the use of fibrin glue in the treatment of complex fistulas has low

efficiency, most recurrences of the disease are diagnosed within three months after the intervention. However, given the low invasiveness and relative simplicity of the procedure, the researchers felt that fibrin glue should be considered as a first-line treatment for patients with complex rectal fistulas.

In a study by J.M.C. Yeung et al. (2010), involving 40 patients with rectal fistulas (28 (70 %) — with complex fistulas and 12 (30 %) — with simple fistulas), 8/28 (29 %) patients with complex fistulas and 5/12 (42 %) with simple fistulas achieved recovery and no recurrence of disease during a follow-up period of up to three months [13].

The authors believe that the use of fibrin glue is most justified as a first-line treatment for simple rectal fistulas, while repeated use of fibrin glue is unlikely to be successful and will require other treatment methods in the future. According to the researchers, the method is minimally invasive and does not affect the structures of the anal sphincter, and the risk of complications is minimal, but its effectiveness is reduced in the treatment of complex rectal fistulas.

In 2011, a two-stage method of surgical treatment of rectal fistulas with the use of biological glue was developed and patented in the National Medical Research Center of Coloproctology named after A.N. Ryzhikh of the Ministry of Health of the Russian Federation (patent No. RU2579629C1). The novelty of the method consisted in dividing the surgical intervention into two parts: the first stage — radio-wave treatment of the fistulous passage, the second one — filling of the wound canal with fibrin glue. Subsequently, a study was conducted that showed the effectiveness of the proposed technique [14]. It should be noted that all studies used fibrin glues of similar composition with high thrombin content (more than 500–1000 IU).

In 2015, a domestic two-component fibrin glue "Kriofit" with low thrombin content (40 IU) was developed. The interaction of keratinocyte cells with low thrombin fibrin glue was studied, which showed a direct correlation between the amount of thrombin and the rate of penetration of the patient's own cells into the clot matrix. Low thrombin content promotes easier penetration of the surrounding tissue cells into the fibrin clot, thereby accelerating the processes of clot implantation and regeneration [15].

However, in the world literature there are no works devoted to the evaluation of the effectiveness of two-stage methods of rectal fistula treatment with the use of low thrombin fibrin glue, so **the aim of our study** was to investigate the effectiveness of the use of two-component fibrin glue "Kriofit" in the treatment of intra- and transsphincteric rectal fistulas and to evaluate the frequency of the development of incontinence of the anal sphincter.

Patients and methods

From June 2019 to the present time, in the National Medical Research Center of Coloproctology named after A.N. Ryzhikh of the Ministry of Health of the Russian Federation a prospective non-randomized study has been conducted. At present, the experience of treatment of 28 patients with rectal fistulas has been accumulated. Among them 20 (71.4 %) men and 8 (28.6 %) women, average age — 40 (24–68) years. All patients at the prehospital stage underwent transrectal ultrasound and sphincterometry to assess the functional state of the rectal fistula. The use of the SF-36 quality of life questionnaire and the Wexner scale assessing the functional state of the sphincteral closure apparatus was also analyzed. Based on the examination and transrectal ultrasound data, it was revealed that 13 (46.4 %) patients had intrasphincteric fistulas and 15 (53.6 %) had transsphincteric fistulas. All patients included in the study, had straight fistulous passage, without collections and marked scarring of the anal canal (Table).

According to the sphincterometry data, no patient in the preoperative period had anal incontinence. Thus, the average pressure in the anal canal at rest and the maximum pressure in the anal canal during volitional contraction before surgery were 38 (36–46) and 146 (132–239) mmHg, respectively.

Surgical technique

The first stage

In the position of the patient for lithotomy under local infiltration anesthesia through the external fistulous opening, a ball electrode of the radio-wave device is introduced through the external fistulous opening, which under the control of a finger inserted into the lumen of the intestine, is carried along the fistulous passage to the internal fistulous opening. Then at a speed of 1 mm/s the electrode is withdrawn with simultaneous coagulation of the internal fistulous opening and the fistulous passage (Fig. 1).

After that, with the use of a Folkman spoon, curettage of the treated fistulous passage is performed, and the wound canal is washed with trypsin or chymotrypsin 1–2 times a day for the next 3–5 days, after which the second stage of treatment is performed.

Table. Characteristics of the study group of patients (n = 28)
Таблица. Характеристика исследуемой группы пациентов (n = 28)

Parameter / *Показатель*		**Number of patients / *Количество пациентов***
Gender / *Пол*	Males / *мужчины*	n = 20; 71.4 %
	Females / *женщины*	n = 8; 28.6 %
Age, years / *Возраст, лет*		40 (24–68)*
Body mass index, kg/m² / *Индекс массы тела, кг/м²*		27.1 (18.3–36.1)*
History of illness, months / *Анамнез заболевания, мес.*		4 (1–84)*
Type of fistula / *Тип свища*	intrasphincteric / *интрасфинктерный*	13 (46.4 %)
	transsphincteric / *транссфинктерный*	15 (53.6 %)
Length of fistula tract, mm *Протяженность свищевого хода, мм*		22 (8–45)*
Diameter of the internal fistula opening, mm *Диаметр внутреннего свищевого отверстия, мм*		3 (1–5)*

Note: * — mean and interquartile range.
Примечание: * — среднее значение и межквартильный размах.

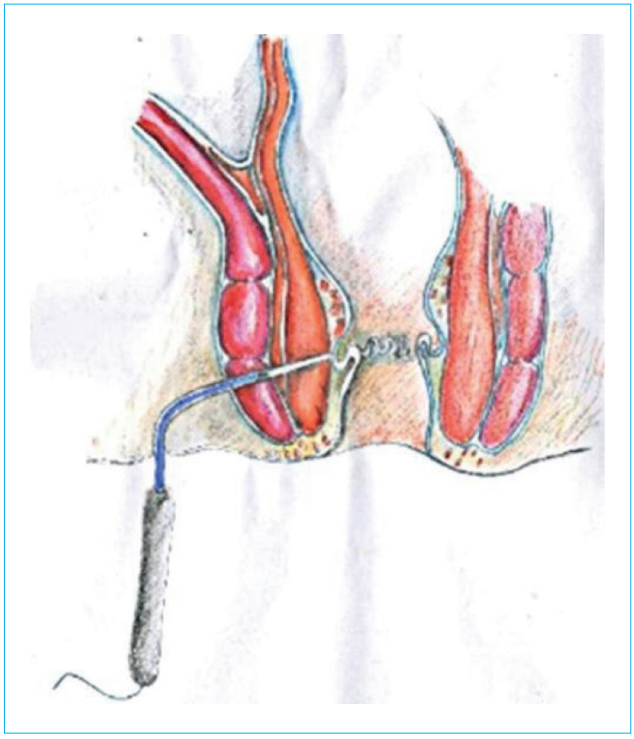


Figure 1. Treatment of the fistula tract with a radio wave apparatus (stage 1)

Рисунок 1. Обработка свищевого хода радиоволновым аппаратом (первый этап)

The second stage

To determine the extent and patency of the wound canal, it is probed, based on which the length of the "guide" is calculated. This is necessary for effective filling of the wound canal with fibrin glue. Using a bulbous-end probe, the length of the wound canal is measured, and 2–3 mm is added to its length. The volume of fibrin glue required to fill the wound canal is calculated based on its length and diameter at the rate of 2 to 4 mL of the drug to treat the fistulous passage. Ten minutes before injection, the fibrin glue is thawed at room temperature to a liquid state, after which the system is assembled to ensure the introduction of the glue into the wound canal (Fig. 2).

In our study, the maximum length of the wound canal was 45 mm and the diameter was 4 mm, so the volume of glue used varied from 1.0 to 2 mL. In the position of the patient for lithotomy without anesthesia, a "guide" is passed through the external opening to the internal fistula opening along the wound channel under the control of a finger, then, when the "guide" is removed, fibrin glue is injected at a speed of 1 mm/s until the wound channel is completely filled. After one minute, clot formation occurs, after which the patient can be activated (Fig. 3).

Follow-up of patients is carried out on days 7, 14 and 21 and includes collection of complaints, examination of the perianal area, finger examination of the rectum. In the postoperative period, the intensity of pain syndrome is assessed using the visual analog scale of pain. On days 30 and 90 a control transrectal ultrasound examination and sphincterometry were performed, on days 7 and 30 after the operation — assessment of Wexner scale and patients' quality of life by SF-36 questionnaire.

The criteria of the method effectiveness were the absence of disease recurrence and signs of anal sphincteric deficiency in the distant terms after the operation.



Figure 2. Two-component fibrin glue “Kriofit”

Рисунок 2. Двухкомпонентный фибриновый клей «Криофит»

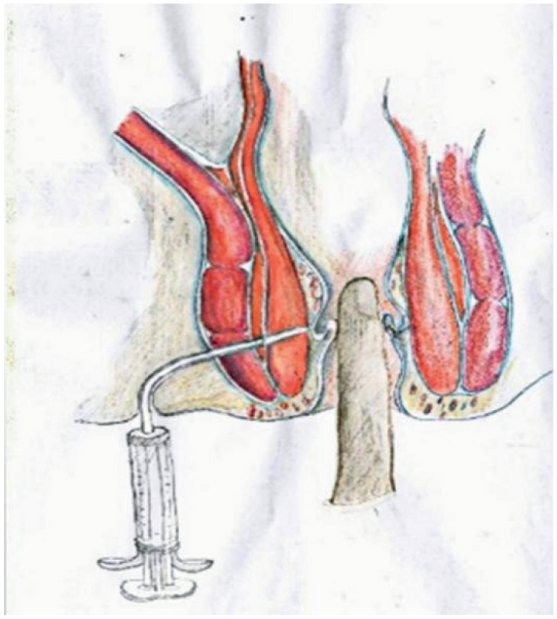


Figure 3. Introduction of fibrin glue into the wound canal (stage 2)

Рисунок 3. Введение фибринового клея в раневой канал (второй этап)

Statistical processing of data

Office Excel 2016 program (Microsoft Corp., USA) was used to process the obtained data. Before analysis, empirical distributions of variables were tested for agreement with the law of normal distribution using the Shapiro — Wilk criterion. Normally distributed quantitative variables are presented as median (*Me*), and qualitative variables are presented as percentages.

Results

There were no intraoperative and early postoperative complications in patients. At the stage of mastering the technique the treatment was performed in hospital, and later — in the conditions of day hospital. The average bed-day amounted to 6.8 (5–11) days, including the first surgical stage, washing of the wound canal for several days and its subsequent filling with two-component fibrin glue. After the first stage of intervention 17 (60.7 %) patients had mild pain syndrome (1–3 points on VAS), and 6 (21.4 %) patients had the pain syndrome corresponded to 4 points on VAS and steadily decreased by the third day after the first stage of surgery. The use of non-narcotic analgesics was required for 9 (32.1 %) patients. According to the data of sphincterometry performed one month after the operation, the average pressure in the anal canal at rest and the maximum pressure in the anal canal at volitional contraction were 41 (38–48) and 156 (142–182) mmHg, respectively, which testified to the absence of negative influence of the surgical intervention on the function of the anal sphincter.

The follow-up periods ranged from 1 to 42 months. Disease recurrences were diagnosed among 3 (10.7 %) patients. In 2 and 3 months after the operation 2 (7.1 %) patients with transsphincteric fistulas were diagnosed with recurrence of the disease. Subsequently, these patients underwent a repeat procedure, which was successful in one case. After a patient’s recurrence with a 45 mm long and 4 mm wide fistulous passage, excision of the fistula with suturing of the sphincter was performed. In 1 (3.6 %) patient with an intrasphincteric fistula, spontaneous migration of a fibrin clot occurred on the third day after surgery during the act of defecation. The patient with intrasphincteric fistulous passage, considering the insignificant extent of the wound canal, underwent excision of the fistula into the lumen of the intestine, further recurrence of the disease was not noted.

Thus, the application of two-stage method of treatment with the use of low-thrombin fibrin

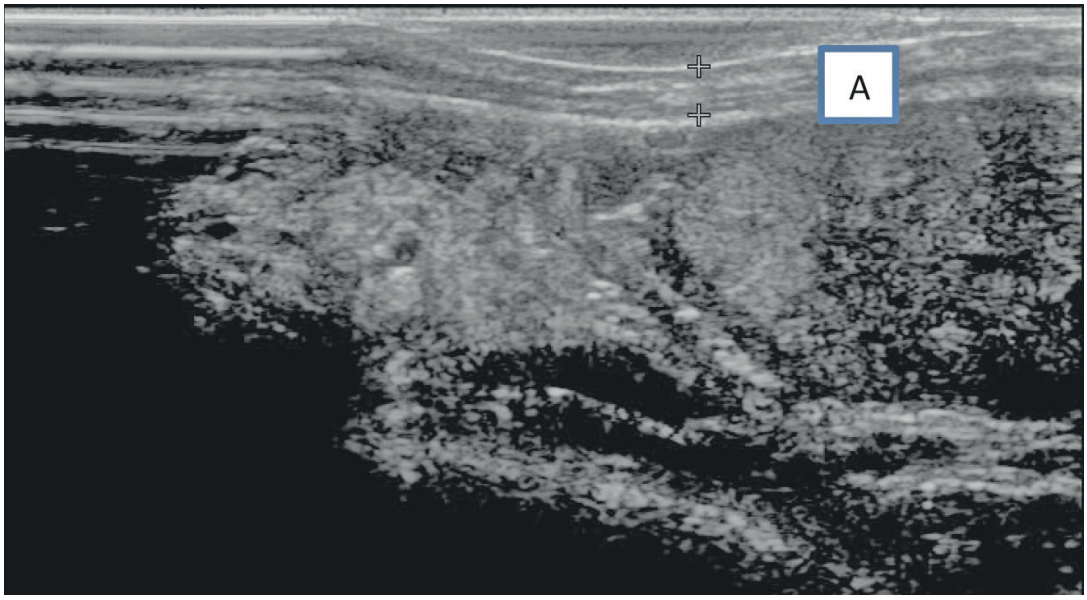


Figure 4. Echogram of the anal canal on day 90 after the surgery (A — connective tissue at the site of the injected fibrin glue)

Рисунок 4. Эхограмма анального канала на 90-й день после операции (А — соединительная ткань на месте введенного фибринового клея)

glue "Kriofit" allowed to achieve good results. Absence of signs of fistula recurrence was noted in 26 (92.8 %) patients.

Three months after surgery, all patients underwent sphincterometry to assess the functional status of the anal sphincter, which showed no signs of anal sphincter insufficiency.

The mean resting pressure was 48 ± 3 mmHg in women and 49 ± 5 mmHg in men. Transrectal ultrasound was performed for possible visualization of fibrin glue in the pararectal tissue. On day 90 after the operation, a hypoechogenic homogeneous in structure fiber band was observed in the pararectal tissue at the site of fibrin glue injection, which was represented by scar tissue (Fig. 4).

Discussion

Analysis of the literature data shows an increasing interest in the use of minimally invasive techniques in the treatment of rectal fistulas.

In the scientific work conducted by O. Zmora et al. (2003), the use of fibrin glue was performed in 24 patients with complex rectal fistulas, recovery was achieved in 8/24 (33 %), and the follow-up period was 12.1 months. The authors note that the use of this minimally invasive technique made it possible to eliminate the fistula in 33 % of patients, avoiding complex surgical interventions, often associated with the possible development of anal sphincter insufficiency [16]. Also, good results of fibrin glue application in the treatment of rectal fistula in the literature review are reported by M.T. Swinscoe et al (2005). However, the authors, based on the works presented in the review, emphasize that the large difference in the effectiveness of fibrin glue in the treatment of rectal fistulas is associated with a different degree of complexity. The technique is more effective in simple fistulas [9].

Somewhat different results were obtained by British scientists led by I. Lindsey (2002). The study showed the effectiveness of fibrin glue in the treatment of simple rectal fistulas in 50 % of patients, and in complex fistulas — in 69 %. Fibrin glue has many advantages in the treatment of complex rectal fistulas, including the preservation of anal sphincter function, ease of application and the possibility of repeating the technique without risk to the patient, and the development of recurrence of the disease does not affect further treatment. Therefore, the authors believe that the use of fibrin glue is justified in the treatment of complex fistulas of the rectum, because it allows to achieve the elimination of the fistula and, most importantly, to minimize the risk of anal sphincter insufficiency [7].

In the study conducted by T. Adams et al. in 2008, the application of the technique using fibrin glue was performed in 36 patients with transsphincteric fistulas of the rectum. Recovery was achieved in 20 (56 %) after a single application of fibrin glue and in 2 (6 %) by repeating the procedure. At long-term follow-up (*Me* = 17.1 months), no recurrence of disease was noted in 16/17 (94 %) patients. Despite the rapid recovery, replacement of the fibrin clot by connective tissue occurs within several months, which provides reliable elimination of the fistula; only 1 patient developed a recurrence after a 3-month follow-up period [17].

Currently, based on the data of our own studies, we believe that the high incidence of recurrences is associated with the technical features of the technology used. Thus, a one-stage method of treatment, in which immediately after treatment of the fistulous passage is performed its curettage and lavage, followed by the introduction of fibrin glue, leads to a decrease in adhesion. A possible reason for the increased effectiveness of fibrin glue is the low concentration of thrombin ("Kriofit" 40 IU thrombin), which does not inhibit its own regenerative abilities in the area of the formed clot and to a lesser extent prevents biodegradation with replacement by its own tissues. This is also proved by the experimental work of A. Gugerell et al. (2012) [15]. The factors influencing the effectiveness of the technique, in our opinion, may be the length and diameter of fistulous passages. Thus, in the group of patients we studied, recurrence of the disease was noted in three patients. In 2 (7.1 %) of these patients, according to transrectal ultrasound data, the length of the fistulous passage was 45 and 41 mm, and the diameter was 4 and 3 mm, respectively. And in one patient with intrasphincteric fistula its length was 8 mm and width was 3 mm. We attribute the development of the above recurrences in two cases to the large extent of the fistulous passage, which is accompanied by uneven coagulation and difficulties in curettage of the fistulous passage, and in one case – to the small extent of the fistulous passage (< 10 mm), when there was no reliable adhesion of the fibrin clot to the walls of the wound canal, which led to the migration of the fibrin clot.

The results of our study showed that the division of the preliminary surgical treatment of the fistulous passage followed by local anti-inflammatory treatment and filling of the wound canal with two-component fibrin glue with low thrombin content "Kriofit" into two stages effectively improves the results of the proposed technique. The proposed method of rectal fistula treatment is a minimally invasive procedure, local anesthesia is necessary only for the first surgical stage of treatment, which is accompanied by a weakly expressed pain syndrome. According to the sphincterometry data, the intervention does not affect functional state of the anal sphincter and does not lead to the development of anal incontinence. It is also possible to safely repeat this manipulation.

Conclusion

The minimally invasive method of treatment for rectal fistulas we used is minimally invasive and safe. The advantages of using fibrin glue in the treatment of rectal fistulas are the simplicity of the manipulation and the absence of significant pain syndrome in the postoperative period, which allows to perform the operation in outpatient conditions, without worsening the quality of life of patients. Along with this, the method allows the possibility of multiple reapplications in order to eliminate the recurrence of the disease. In our opinion, the indication for application of the technique is the presence of intrasphincteric and transsphincteric fistulas with a direct fistulous passage and absence of collections. If the indications are exceeded, the effectiveness of the technique decreases, but despite this, it can also be used as the operation of choice for complex fistulas of the rectum. Contraindications to the use of this technique are acute inflammatory diseases of the pararectal tissue.

References / Литература

1. *Hammond T.M., Grahn M.F., Lunniss P.J.* Fibrin glue in the management of anal fistulae. *Colorectal Dis.* 2004;6(5):308–19. DOI: 10.1111/j.1463-1318.2004.00676.x
2. *Hjortrup A., Moesgaard F., Kjaergård J.* Fibrin adhesive in the treatment of perineal fistulas. *Dis Colon Rectum.* 1991;34(9):752–4. DOI: 10.1007/BF02051064
3. *Jacob T.J., Perakath B., Keighley M.R.* Surgical intervention for anorectal fistula. *Cochrane Database Syst Rev.* 2010;(5):CD006319. DOI: 10.1002/14651858.CD006319.pub2
4. *Sainio P.* Fistula-in-ano in a defined population. Incidence and epidemiological aspects. *Ann Chir Gynaecol.* 1984;73(4):219–24.
5. *Hämäläinen K.P., Sainio A.P.* Cutting seton for anal fistulas: High risk of minor control defects. *Dis Colon Rectum.* 1997;40(12):1443–6. DOI: 10.1007/BF02070710
6. *Schouten W.R., Zimmerman D.D., Briel J.W.* Transanal advancement flap repair of transsphincteric fistulas. *Dis Colon Rectum.* 1999;42(11):1419–22. DOI: 10.1007/BF02235039
7. *Lindsey I., Smilgin-Humphreys M.M., Cunningham C., Mortensen N.J., George B.D.* A randomized, controlled trial of fibrin glue vs. conventional treatment for anal fistula. *Dis Colon Rectum.* 2002;45(12):1608–15. DOI: 10.1007/s10350-004-7247-0

8. *Cintron J.R., Park J.J., Orsay C.P., Pearl R.K., Nelson R.L., Sone J.H., et al.* Repair of fistulas-in-ano using fibrin adhesive: Long-term follow-up. *Dis Colon Rectum*. 2000;43(7):944–9. DOI: 10.1007/BF02237355
9. *Swinscoe M.T., Ventakasubramaniam A.K., Jayne D.G.* Fibrin glue for fistula-in-ano: The evidence reviewed. *Tech Coloproctol*. 2005;9(2):89–94. DOI: 10.1007/s10151-005-0204-7
10. *Mishra A., Shah S., Nar A.S., Bawa A.* The role of fibrin glue in the treatment of high and low fistulas in ano. *J Clin Diagn Res*. 2013;7(5):876–9. DOI: 10.7860/JCDR/2013/5387.2964
11. *Cestaro G., De Rosa M., Gentile M.* Treatment of fistula in ano with fibrin glue: Preliminary results from a prospective study. *Minerva Chir*. 2014;69(4):225–8.
12. *Loungnarath R., Dietz D.W., Mutch M.G., Birnbaum E.H., Kodner I.J., Fleshman J.W.* Fibrin glue treatment of complex anal fistulas has low success rate. *Dis Colon Rectum*. 2004;47(4):432–6. DOI: 10.1007/s10350-003-0076-8
13. *Yeung J.M., Simpson J.A., Tang S.W., Armitage N.C., Maxwell-Armstrong C.* Fibrin glue for the treatment of fistulae in ano – a method worth sticking to? *Colorectal Dis*. 2010;12(4):363–6. DOI: 10.1111/j.1463-1318.2009.01801.x
14. *Фролов С.А., Кузьминов А.М., Королик В.Ю., Богормистров И.С., Черножукова М.О., Минбаев Ш.Т.* Первый опыт двухэтапного лечения транссфинктерных свищей прямой кишки с помощью фибринового клея. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2017;27(4):102–7. [*Frolov S.A., Kuzminov A.M., Korolik V.Yu., Bogormistrov I.S., Chernozhukova M.O., Minbayev S.T.* The first experience of two-stage treatment of transsphincteric fistulas of rectum by means of fibrin sealant. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2017;27(4):102–7. (In Russ.)]. DOI: 10.22416/1382-4376-2017-27-4-102-107
15. *Gugerell A., Schossleitner K., Wolbank S., Nürnberger S., Redl H., Gulle H., et al.* High thrombin concentrations in fibrin sealants induce apoptosis in human keratinocytes. *J Biomed Mater Res A*. 2012;100(5):1239–47. DOI: 10.1002/jbm.a.34007
16. *Zmora O., Mizrahi N., Rotholtz N., Pikarsky A.J., Weiss E.G., Nogueras J.J., et al.* Fibrin glue sealing in the treatment of perineal fistulas. *Dis Colon Rectum*. 2003;46(5):584–9. DOI: 10.1007/s10350-004-6612-3
17. *Adams T., Yang J., Kondylis L.A., Kondylis P.D.* Long-term outlook after successful fibrin glue ablation of cryptoglandular transsphincteric fistula-in-ano. *Dis Colon Rectum*. 2008;51(10):1488–90. Doi: 10.1007/s10350-008-9405-2

Information about the authors

Sergey A. Frolov – Dr. Sci. (Med.), Professor, Deputy Director for Scientific and Educational work, National Medical Research Center of Coloproctology named after A.N. Ryzhikh.
Contact information: info@gnck.ru;
123423, Moscow, Salyama Adilya str., 2.
ORCID: https://orcid.org/0000-0002-4697-2839

Alexandr M. Kuzminov – Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Minimally Invasive Coloproctology and Inpatient Replacement Technologies, National Medical Research Center of Coloproctology named after A.N. Ryzhikh.
Contact information: 9249591@mail.ru;
123423, Moscow, Salyama Adilya str., 2.
ORCID: https://orcid.org/0000-0002-7544-4752

Dmitry V. Vyshegorodtsev – Dr. Sci. (Med.), Professor, Chief of the Department of Minimally Invasive Coloproctology and Inpatient Replacement Technologies, National Medical Research Center of Coloproctology named after A.N. Ryzhikh.
Contact information: info@gnck.ru;
123423, Moscow, Salyama Adilya str., 2.
ORCID: https://orcid.org/0000-0001-6679-1843

Vyacheslav Yu. Korolik* – Cand. Sci. (Med.), Researcher of the Department of Minimally Invasive Coloproctology and Inpatient Replacement Technologies, National Medical Research Center of Coloproctology named after A.N. Ryzhikh.
Contact information: v.korolik@mail.ru;
123423, Moscow, Salyama Adilya str., 2.
ORCID: https://orcid.org/0000-0003-2619-5929

Сведения об авторах

Фролов Сергей Алексеевич – доктор медицинских наук, заместитель директора по научно-образовательной работе ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр колопроктологии имени А.Н. Рыжих» Министерства здравоохранения Российской Федерации.
Контактная информация: info@gnck.ru;
123423, г. Москва, ул. Саляма Адиля, 2.
ORCID: https://orcid.org/0000-0002-4697-2839

Кузьминов Александр Михайлович – доктор медицинских наук, профессор, руководитель отдела малоинвазивной колопроктологии и стационарозамещающих технологий ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр колопроктологии имени А.Н. Рыжих» Министерства здравоохранения Российской Федерации.
Контактная информация: 9249591@mail.ru;
123423, г. Москва, ул. Саляма Адиля, 2.
ORCID: https://orcid.org/0000-0002-7544-4752

Вышегородцев Дмитрий Вячеславович – доктор медицинских наук, заведующий отделом малоинвазивной колопроктологии и стационарозамещающих технологий ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр колопроктологии имени А.Н. Рыжих» Министерства здравоохранения Российской Федерации.
Контактная информация: info@gnck.ru;
123423, г. Москва, ул. Саляма Адиля, 2.
ORCID: https://orcid.org/0000-0001-6679-1843

Королик Вячеслав Юрьевич* – кандидат медицинских наук, научный сотрудник отдела малоинвазивной колопроктологии и стационарзамещающих технологий ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр колопроктологии имени А.Н. Рыжих» Министерства здравоохранения Российской Федерации.
Контактная информация: v.korolik@mail.ru;
123423, г. Москва, ул. Саляма Адиля, 2.
ORCID: https://orcid.org/0000-0003-2619-5929

* Corresponding author / Автор, ответственный за переписку

Богормистров Илья Сергеевич — кандидат медицинских наук, врач-колопроктолог ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр колопроктологии имени А.Н. Рыжих» Министерства здравоохранения Российской Федерации.
Контактная информация: dr.bogormistrov@ya.ru;
123423, г. Москва, ул. Саляма Адиля, 2.
ORCID: https://orcid.org/0000-0002-9970-052X

Рындин Арсений Николаевич — ординатор кафедры колопроктологии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр колопроктологии имени А.Н. Рыжих» Министерства здравоохранения Российской Федерации.
Контактная информация: a.n.ryndin@yandex.ru;
123423, г. Москва, ул. Саляма Адиля, 2.
ORCID: https://orcid.org/0000-0001-8755-6148

Ilya S. Bogormistrov — Cand. Sci. (Med.), Coloproctologist, National Medical Research Center of Coloproctology named after A.N. Ryzhikh.
Contact information: dr.bogormistrov@ya.ru;
123423, Moscow, Salyama Adilya str., 2.
ORCID: https://orcid.org/0000-0002-9970-052X

Arseniy N. Ryndin — Resident of the Department of Coloproctology, National Medical Research Center of Coloproctology named after A.N. Ryzhikh.
Contact information: a.n.ryndin@yandex.ru;
123423, Moscow, Salyama Adilya str., 2.
ORCID: https://orcid.org/0000-0001-8755-6148

Submitted: 23.05.2023 Accepted: 25.07.2023 Published: 29.12.2023
Поступила: 23.05.2023 Принята: 25.07.2023 Опубликована: 29.12.2023

https://doi.org/10.22416/1382-4376-2023-33-6-53-64
УДК 617.559-007.253.02:616.594.1-002

Синдром фолликулярной окклюзии — возможный вариант фолликулярно-ретенционного происхождения эпителиального копчикового хода

Д.Д. Шлык, М.Н. Пикуза, Ю.Е. Киценко*, А.С. Пирогова, Н.Б. Парамонова, Р.Т. Рзаев, Н.П. Теплюк, П.В. Царьков

ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский университет)

Цель исследования: анализ и оценка клинико-морфологических проявлений эпителиального копчикового хода (ЭКХ) как одного из проявлений синдрома фолликулярной окклюзии (СФО).
Материалы и методы. В Клинике колопроктологии и малоинвазивной хирургии в период наблюдения с ноября 2018 по декабрь 2019 г. были прооперированы 80 пациентов с диагнозом ЭКХ, из них 62 (77,5 %) обратились в клинику с первичным ЭКХ и 18 (22,5 %) — с рецидивом заболевания.
Результаты. Из 80 наблюдений у 6 (9,7 %) пациентов с первичным и у одного (5,6 %) пациента с рецидивным ЭКХ определялись сопутствующие проявления синдрома фолликулярной окклюзии. Таким образом, частота сочетания ЭКХ с другими вариантами течения СФО составила 8,8 %. У 5 из 7 пациентов встречался гнойный гидраденит подмышечных и паховых областей. Конглобатные акне как один из компонентов СФО отмечены у трех пациентов. Рассекающий целлюлит волосистой части головы диагностирован у одного пациента. Триада фолликулярной окклюзии наблюдалась у двух пациентов. Тетрада фолликулярной окклюзии не была отмечена ни в одном наблюдении. Всем пациентам проведено лечение в объеме иссечения эпителиального копчикового хода с пластикой дефекта местными тканями. В настоящее время ни в одном наблюдении рецидивов не отмечено, среднее время наблюдения составляет 14,0 ± 5,6 мес. (6–27 мес.). ЭКХ как проявление СФО характеризуется более краниальным и более поверхностным расположением полости в клетчатке крестцово-копчиковой области. По данным гистологического исследования у пациентов с подтвержденным СФО морфологическая картина идентична с пациентами, у которых ЭКХ наблюдался изолированно. Всем пациентам с подтвержденным СФО назначена патогенетическая местная и консервативная терапия. На фоне проведенной терапии отмечается ремиссия сочетанных заболеваний.
Заключение. Наряду с комплексным лечением в рамках междисциплинарного (совместно с дерматологом) ведения пациентов с диагнозом СФО перспективным направлением выглядит применение более щадящих по объему вмешательств, направленных на разрушение эпителиальной выстилки полости и часто используемых в дерматологической практике.
Ключевые слова: синдром фолликулярной окклюзии, эпителиальный копчиковый ход, колоректальная хирургия, дерматовенерология
Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования: Шлык Д.Д., Пикуза М.Н., Киценко Ю.Е., Пирогова А.С., Парамонова Н.Б., Рзаев Р.Т., Теплюк Н.П., Царьков П.В. Синдром фолликулярной окклюзии — возможный вариант фолликулярно-ретенционного происхождения ЭКХ. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2023;33(6):53–64. https://doi.org/10.22416/1382-4376-2023-33-6-53-64

Follicular Occlusion Syndrome — A Possible Option of Follicular-Retension Origin of Pilonidal Sinus

Daria D. Shlyk, Maria N. Pikuza, Yuri E. Kitsenko*, Anna S. Pirogova, Nina B. Paramonova, Ramin T. Rzaev, Natalia P. Teplyuk, Petr V. Tsarkov

I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University)

Aim: to analyze and evaluate the clinical and morphological manifestations of pilonidal sinus disease (PSD) as a part of follicular occlusion syndrome (FOS).

Materials and methods. In the Clinic of Coloproctology and Minimally Invasive Surgery, 80 patients with PSD underwent surgeries from November 2018 to December 2019: 62 (77.5 %) patients — with primary PSD, 18 (22.5 %) — with recurrence of the disease.
Results. There were 80 patients, 6 patients (9.7 %) with primary and one (5.6 %) patient with recurrent cyst had concomitant manifestations of follicular occlusion syndrome. Thus, the frequency of combination of PSD with other variants of FOS course amounted to 8.8 %. Hidradenitis suppurativa of axillary and inguinal areas was found in 5 out of 7 patients. Acne conglobata, as one of the components of FOS, was noted in three patients. Dissecting cellulitis of the scalp was diagnosed in one patient. Follicular occlusion triad was observed in two patients. Follicular occlusion tetrad was not noted in any observation. All patients were treated with excision of the pilonidal sinus disease with local tissue-plasty of the defect. At present, no recurrences have been noted in any of the cases, and the mean follow-up time was 14 ± 5.6 months (6–27 months). PSD as a manifestation of follicular occlusion syndrome is characterized by a more cranial and more superficial location of the cavity in the sacrococcygeal region. According to the data of histologic examination of patients with FOS, the morphologic picture is identical with patients with isolated PSD. All patients with confirmed FOS have received pathogenetic local and conservative therapy. After the therapy remission of combined diseases is noted.
Conclusion. Deroofing of the lining of the cavity, often used in dermatologic practice, along with complex treatment within the framework of multidisciplinary (together with a dermatologist) management of patients with FOS, looks promising.
Keywords: follicular occlusion syndrome, epithelial coccygeal tract, colorectal surgery, dermatovenerology
Conflict of interest: the authors declare that there is no conflict of interest.

For citation: Shlyk D.D., Pikuza M.N., Kitsenko Yu.E., Pirogova A.S., Paramonova N.B., Rzaev R.T., Teplyuk N.P., Tsar'kov P.V. Follicular Occlusion Syndrome — A Possible Option of Follicular-Retension Origin of Pilonidal Sinus. Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology. 2023;33(6):53–64. https://doi. org/10.22416/1382-4376-2023-33-6-53-64

Пилонидальная болезнь, или эпителиальный копчиковый ход (ЭКХ), является четвертым по распространенности заболеванием среди колопроктологических пациентов в стационаре. «Золотым стандартом» лечения на сегодня является хирургическое вмешательство в объеме иссечения полости с последующим ушиванием раны [1–3]. По некоторым данным, ЭКХ в 35 % наблюдений может сочетаться с гнойным гидраденитом [4]. Гнойный гидраденит, в свою очередь, в совокупности с конглобатными акне и рассекающим целлюлитом волосистой части головы представляет собой синдром фолликулярной окклюзии (СФО) [5]. В основе патогенеза этих заболеваний, в том числе и пилонидальной болезни, с точки зрения дерматовенерологов, лежит окклюзия в области воронки волосяного фолликула с последующим местным воспалением в дерме и подкожно-жировой клетчатке [6, 7].

Синдром фолликулярной окклюзии включает в себя четыре отдельные нозологии: гнойный гидраденит, конглобатные акне, рассекающий целлюлит волосистой части головы и пилонидальную болезнь. Данные заболевания могут встречаться как изолированно, так и сочетаться между собой в виде диады, триады или тетрады фолликулярной окклюзии [8]. Все проявления на коже, несмотря на разную локализацию, характеризуются сходными патологическими признаками [9]. Наиболее распространенным проявлением СФО являются конглобатные акне, которые примерно у 50 % больных сочетаются с гнойным гидраденитом, у 35 % — с пилонидальной кистой и у 6–8 % — с рассекающим целлюлитом [12]. Сочетание всех четырех компонентов синдрома встречается крайне редко [9–11]. Помимо естественных трудностей, связанных с диагностикой и последующим лечением синдрома фолликулярной окклюзии, вызванных принадлежностью этих заболеваний к разным медицинским специальностям, неизбежно встает вопрос об их совместном лечении. Кроме того, уместным будет поиск ответов на такие вопросы, как эффективность традиционных методов лечения ЭКХ при сочетании с дерматологическими проявлениями СФО и возможность использования традиционных методов хирургического лечения дерматологических проявлений синдрома в практике лечения копчиковых кист.

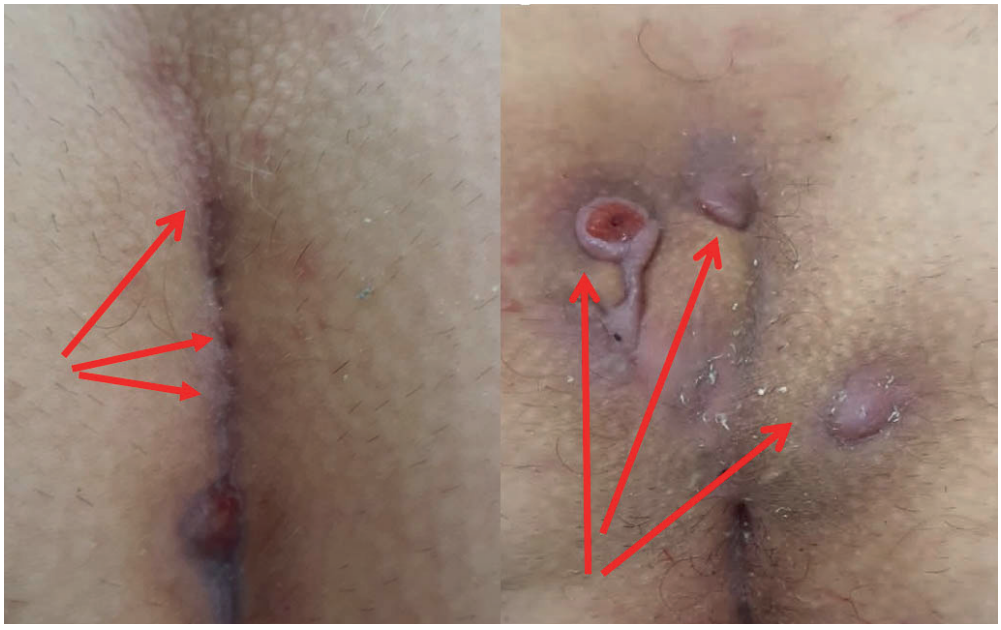
Материалы и методы

В Клинике колопроктологии и малоинвазивной хирургии в период наблюдения с ноября 2018 по декабрь 2019 г. были прооперированы 80 пациентов с диагнозом «эпителиальный копчиковый ход», из них 62 (77,5 %) обратились в клинику с первичным ЭКХ и 18 (22,5 %) — с рецидивом заболевания. Средний возраст пациентов составил 28,0 ± 3,8 года.

Клиническая картина

Клиническая картина во всех случаях первичного ЭКХ заключалась в появлении выделений серозного или серозно-гнойного характера из отверстия или отверстий, расположенных в крестцово-копчиковой области, преимущественно в проекции межъягодичной складки.

Появление вторичных отверстий, локализующихся на некотором расстоянии от межъягодичной



А Б

Рисунок 1. Возможные клинические варианты ЭКХ: А — первичный эпителиальный копчиковый ход (стрелками указаны первичные отверстия); Б — эпителиальный копчиковый ход с множественными вторичными отверстиями и затеками (стрелками указаны вторичные отверстия, расположенные латеральнее межъягодичной складки)

Figure 1. Clinical variations of pilonidal sinus: A — primary pilonidal sinus disease (arrows indicate primary orifices); Б — recurrent pilonidal sinus disease with secondary orifices and leaks (arrows indicate secondary orifices located lateral to the natal cleft)

складки, свидетельствовало о течении заболевания с периодическими обострениями в виде появления болезненного уплотнения в проекции кожных покровов с последующим выделением гнойного отделяемого (абсцесс) и общим улучшением состояния пациента.

Из 80 наблюдений у 6 (9,7 %) пациентов с первичным и у одного (5,6 %) пациента с рецидивным ЭКХ определялись сопутствующие проявления синдрома фолликулярной окклюзии (табл.). Таким образом, частота сочетания ЭКХ с другими вариантами течения СФО составила 8,8 %.

У 5 из 7 пациентов встречался гнойный гидраденит подмышечных и паховых областей, с которым пациенты ранее обращались за помощью в экстренном порядке в хирургический стационар (рис. 2, 3). Трем пациентам ранее проводилось хирургическое лечение гнойного гидраденита в объеме вскрытия и дренирования. Двум пациентам назначена системная антибактериальная и симптоматическая терапия дерматологом. На фоне проведенной терапии пациенты отмечали клинически значимое улучшение состояния в виде уменьшения болевого синдрома и количества отделяемого.

Конглобатные акне как один из компонентов СФО отмечены у трех пациентов (рис. 4). Рассекающий целлюлит волосистой части головы диагностирован у одного пациента (рис. 5).

Диагностика

По данным ультразвукового исследования мягких тканей крестцово-копчиковой области (рис. 6), ЭКХ представляет из себя гипоэхогенную полость, расположенную непосредственно под кожей, с гиперэхогенными включениями (волосы). Полость соединяется с кожей посредством свищевых ходов, открывающихся первичным и вторичным(-и) отверстием(-ями). Контуры полости четкие, без усиления кровотока при доплеровском исследовании.

В случае наличия вторичных отверстий пациентам рекомендовано выполнение магнитно-резонансной томографии (МРТ) органов малого таза с внутривенным контрастированием с целью исключения дополнительных затеков, а также дифференциальной диагностики со свищом прямой кишки и пресакральной кистой. На МРТ эпителиальный копчиковый ход представляет собой вытянутую трубчатую структуру с гипоинтенсивным сигналом на Т2-взвешенном изображении (Т2-ВИ) с наличием полости с фиброзной капсулой, расположенной в проекции межъягодичной складки

Таблица. Сравнительная характеристика пациентов с синдром фолликулярной окклюзии и ЭКХ
Table. Comparative characteristics of patients with follicular occlusion syndrome and pilonidal sinus disease

Критерии ***Criteria***	**Пациенты / *Patients***						
	С., 2019 г.	**Г., 2019 г.**	**С., 2020 г.**	**П., 2020 г.**	**Ч., 2021 г.**	**В., 2022 г.**	**Д., 2022 г.**
Возраст, годы *Age, years*	24	43	29	32	28	51	44
Диагноз до операции *Diagnosis before surgery*	Рецидив / *Recurrence*	Первичный ЭКХ / *Primary pilonidal sinus*					
Проявления СФО: *Manifestation of follicular occlusion syndrome*							
- конглобатные акне - *acne conglobata*	+	–	–	+	–	+	–
- гнойный гидраденит (ГГ) - *hidradenitis suppurativa (HS)*	+	+	+	–	+	–	+
- рассекающий целлюлит - *dissecting cellulitis*	–	–	–	+	–	–	–
- пилонидальная киста - *pilonidal cyst*	+	+	+	+	+	+	+
Стадия ГГ по Hurley *HS Hurley stages*	II	I	I		III		II
Хирургическое лечение ГГ *HS surgical treatment*	–	–	+		+		+
Гистологическое исследование после иссечения ЭКХ *Histological examination after excision of pilonidal sinus*	Грануляционная ткань *Granulation tissue*	Полость, выстланная многослойным плоским ороговевающим эпителием. В дерме определяются единичные сальные и потовые железы, а также волосяные фолликулы. Очаговая скудная воспалительная инфильтрация, представленная лимфо-гистоцитарными элементами *Cavity lined with keratinized stratified squamous epithelium. In the dermis, single sebaceous and sweat glands, as well as hair follicles, are identified. Focal scanty inflammatory infiltration, represented by lymphohistocytic elements*					
Обращение к дерматовенерологу и проведение консервативного лечения ГГ после хирургического лечения ЭКХ *Contacting a dermatovenerologist and carrying out conservative treatment of HS after surgical treatment of pilonidal sinus*	+	+	+		–		–
Рецидив ЭКХ после хирургического лечения *Recurrence of pilonidal sinus after surgical treatment*	–	–	–	–	–	–	–

непосредственно под кожей в подкожной жировой клетчатке, которая дренируется на поверхность кожи посредством одного или нескольких свищевых ходов (рис. 7).

Лечение

Синдром фолликулярной окклюзии наблюдался наиболее часто в виде сочетания гнойного гидраденита и эпителиального копчикового хода. Триада фолликулярной окклюзии наблюдалась у двух пациентов. Тетрада фолликулярной окклюзии не была отмечена ни в одном наблюдении (табл.).

Всем пациентам было выполнено хирургическое лечение в объеме иссечения ЭКХ с последующим закрытием образовавшегося дефекта местными тканями путем бокового смещения раны от срединной межъягодичной складки по методике Баском II (рис. 8).



А Б

Рисунок 2. Гнойный гидраденит левой паховой и лобковой областей, стадия II по Hurley (средняя степень тяжести): А — стадия обострения (отмечаются не взаимосвязанные между собой подкожные свищевые ходы с гнойным отделяемым, воспалительные узлы); Б — локальный статус через 1 месяц комбинированной терапии (отмечается уменьшение объема гнойного отделяемого, выраженности воспаления, подкожные свищевые ходы сохраняются)

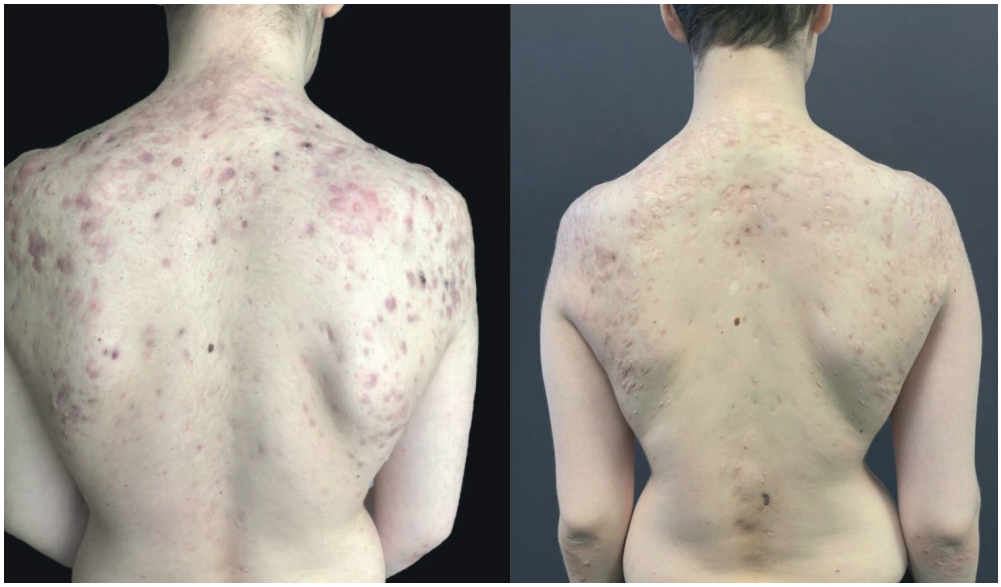
Figure 2. Hidradenitis suppurativa of the left inguinal and pubic region, Hurley stage II (medium severity): A — acute stage (limited not connected sinus tracts with purulent discharge); Б — status localis after 1 month of conservative therapy (decrease the volume of purulent discharge, severity of inflammation, subcutaneous sinus tracts remain)



А Б

Рисунок 3. Гнойный гидраденит правой подмышечной области, стадия II по Hurley (средняя степень тяжести): А — стадия обострения (отмечается наличие единичного подкожного свищевого хода и патогномоничного для заболевания шнуровидного рубца); Б — локальный статус через 12 месяцев комбинированной терапии (отмечается уменьшение воспалительных изменений, атрофический рубец на месте подкожного свищевого хода)

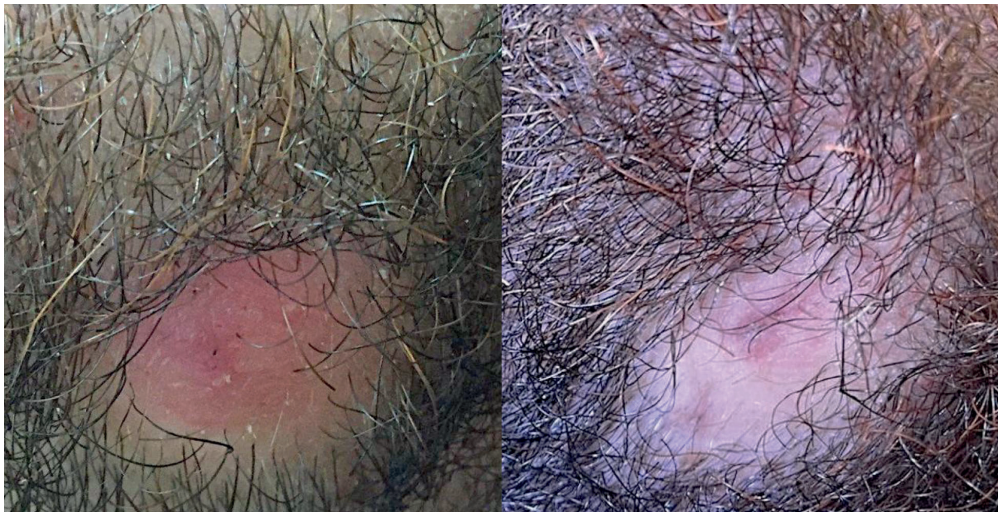
Figure 3. Hidradenitis suppurativa of the right axillary region, Hurley stage II (medium severity): A — acute stage (a single subcutaneous sinus tract); Б — status localis 12 months after conservative therapy (decrease of inflammatory changes, atrophic scar at the site of subcutaneous sinus tract)



А Б

Рисунок 4. Конглобатные акне: А — стадия обострения (отмечаются многочисленные воспалительные узлы, открытые комедоны, состояние до начала терапии); Б — локальный статус через 6 месяцев комбинированной терапии (множественные атрофические рубцы в исходе лечения, единичные сохранившиеся воспалительные элементы, динамическое наблюдение за пациентом продолжается)

Figure 4. Acne conglobata: A — acute stage (multiple inflammatory nodules, open comedones, status before therapy); Б — status localis 6 months after conservative therapy (multiple atrophic scars in the treatment outcome, single remaining inflammatory elements, dynamic monitoring of the patient continues)



А Б

Рисунок 5. Рассекающий целлюлит (абсцедирующий и подрывающий фолликулит и перифолликулит Гоффмана) области бороды: А — до начала лечения (очаговая потеря волос в зоне расположения воспалительного узла); Б — локальный статус через 1 месяц на фоне комбинированной терапии (уменьшение выраженности эритемы и воспаления, частичное возобновление роста волос)

Figure 5. Dissecting cellulitis (Hoffman's perifolliculitis capitis abscedens et suffodiens) of the scalp: A — before treatment (focal hair loss in the area where the inflammatory nodule is located); Б — status localis 1 month after conservative therapy (reduction of erythema and inflammation expression, partial resumption of hair growth)

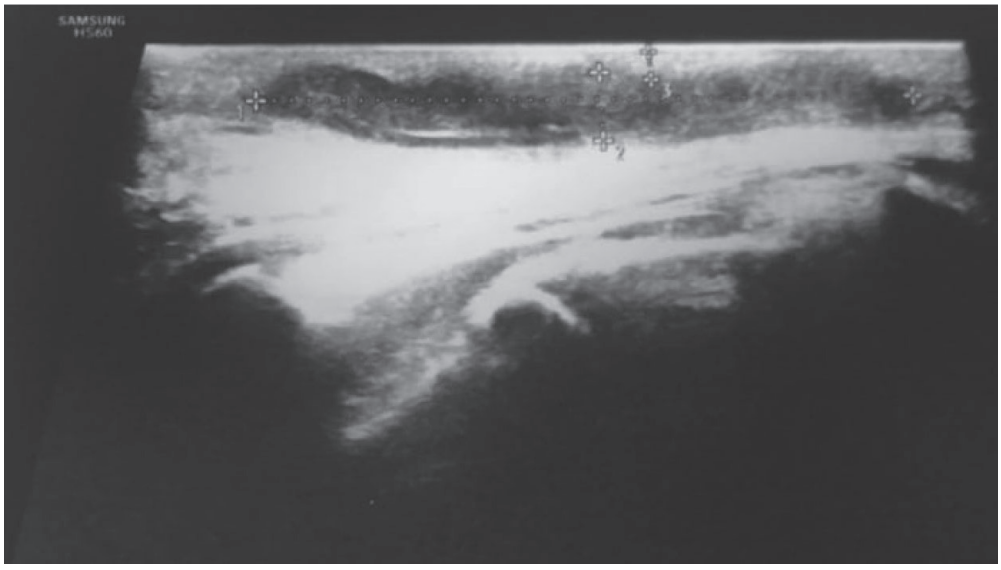
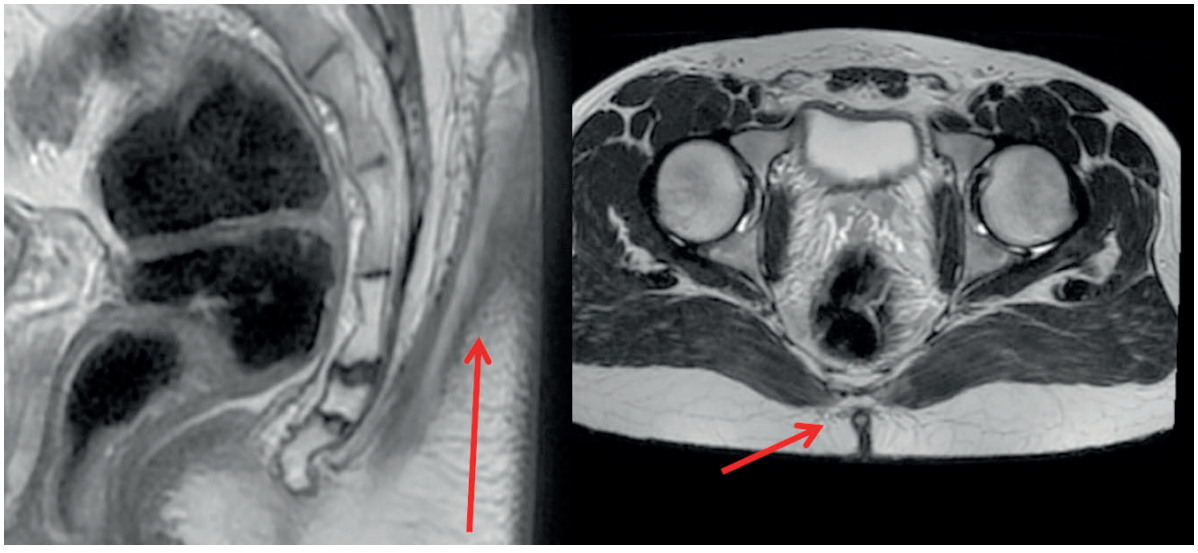


Рисунок 6. Полость ЭКХ по данным ультразвукового исследования

Figure 6. Cavity of pilonidal sinus according to ultrasound



А Б

Рисунок 7. МРТ органов малого таза с внутривенным контрастированием: А — сагиттальная проекция Т2-ВИ (стрелкой указана полость ЭКХ. Между полостью и крестцовой фасцией сохранена прослойка подкожно-жировой клетчатки); Б — аксиальная проекция Т2-ВИ (стрелкой указана полость ЭКХ)

Figure 7. Magnetic resonance imaging of the pelvic organs with intravenous contrast: A — sagittal view T2-weighted image (the arrow indicates the cavity. A layer of subcutaneous fatty tissue was preserved between the cavity and sacral fascia); Б — axial view T2-weighted image (arrow indicates cavity)

Послеоперационный период

В послеоперационном периоде проводились ежедневные перевязки с растворами антисептиков, антибактериальная и симптоматическая терапия. У одного больного отмечалось расхождение нижней трети раны на 7-е сутки после операции, что было связано с нарушением рекомендованного режима физической активности. У других пациентов осложнений со стороны послеоперационной раны отмечено не было. Средние сроки снятия швов составили 13,0 ± 2,8 сут.

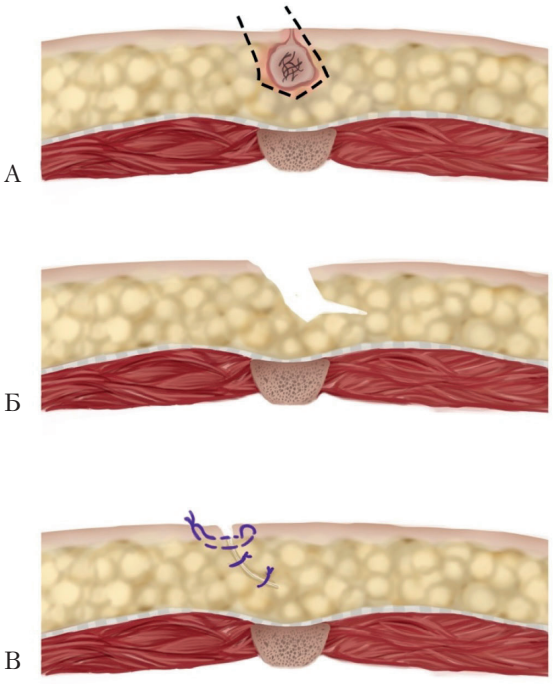


Рисунок 8. Схема операции: А — пунктирной линией обозначена граница резекции полости ЭКХ; Б — мобилизованный кожно-подкожный лоскут, сформированный с целью закрытия образовавшегося дефекта после иссечения; В — послойно ушитая рана

Figure 8. Operation scheme: A — the border of cavity resection is indicated by the dotted line; Б — mobilized cutaneus-subcutaneus flap formed to close the defect formed after excision laterally the natal cleft; B — layer-by-layer sutured wound

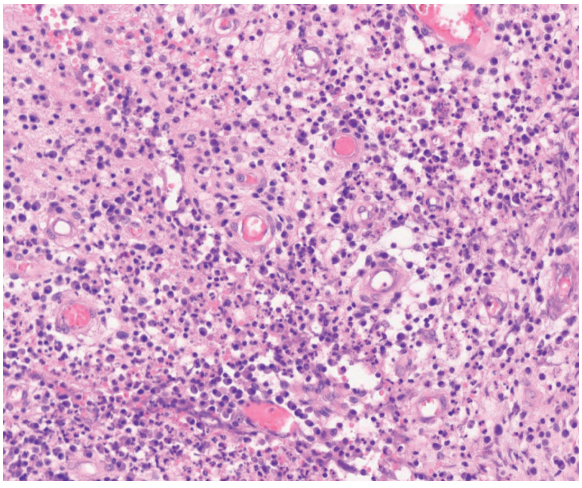


Рисунок 10. Рисунок 10. ЭКХ, рецидив заболевания. Грануляционная ткань. Окраска гематоксилином и эозином, × 400

Figure 10. Recurrent pilonidal sinus disease. Granulation tissue. Hematoxylin and eosin staining, × 400

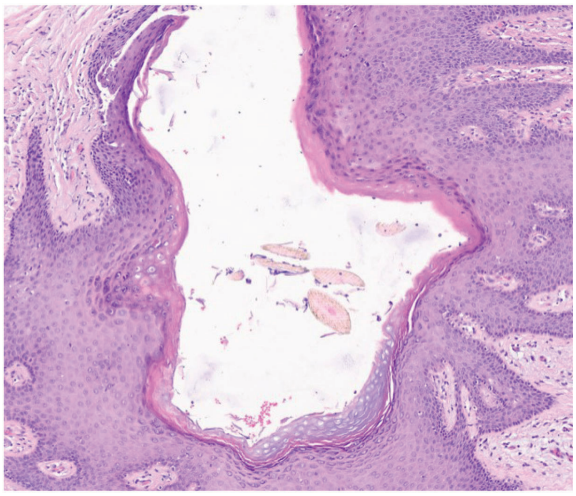


Рисунок 9. Первичный ЭКХ с выстилкой из многослойного плоского ороговевающего эпителия (в полости определяются волосяные стержни). Окраска гематоксилином и эозином, × 200

Figure 9. Primary pilonidal sinus with multi-layered squamous keratinous epithelium lining (hair rods are detected in the cavity). Hematoxylin and eosin staining, × 200

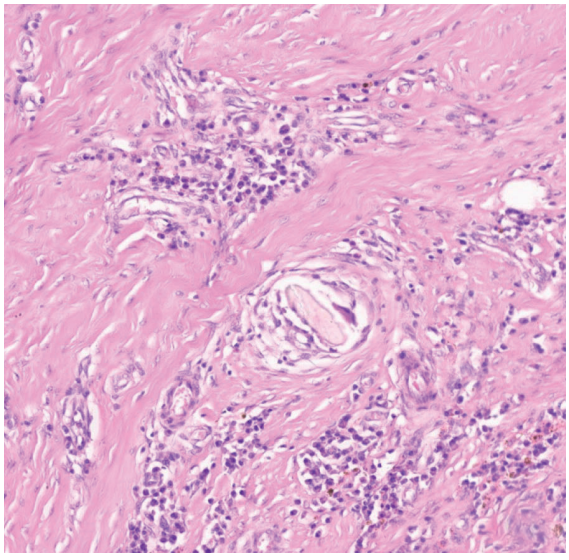


Рисунок 11. ЭКХ, рецидив заболевания. Участок склероза стенки ЭКХ с «замурованным» волосяным стержнем; очаговая лимфо-макрофагальная инфильтрация с наличием гигантских многоядерных клеток рассасывания инородных тел. Окраска гематоксилином и эозином, × 200

Figure 11. Recurrent pilonidal sinus disease. Site of sclerosis of pilonidal sinus, wall with a “walled” hair shaft; focal lympho-macrophage infiltration with the presence of giant multinucleated cells of foreign body resorption. Hematoxylin and eosin staining, × 200

Морфологическое исследование удаленных препаратов

Морфологическое исследование препаратов первичного эпителиального копчикового хода показало, что расположенная в подкожно-жировой клетчатке структура представлена щелевидной полостью, выстланной многослойным плоским ороговевающим эпителием различной толщины с наличием участков некробиоза и некроза эпителиоцитов (рис. 9). Также определялся тонкий слой отечной грануляционной ткани с рассеянной и очаговой слабой, местами умеренно выраженной инфильтрацией полиморфно-ядерными лейкоцитами с примесью лимфоцитов, плазматических клеток и макрофагов. В просвете полости у 4 из 6 пациентов обнаруживались волосяные стержни и их фрагменты, кроме того, у пациентов в стенках хода визуализировались волосяные фолликулы. В прилежащей к ЭКХ сохранной ткани дермы отмечалась умеренная гиперемия сосудов, очаговый отек, очаговая периваскулярная лимфо-гистиоцитарная инфильтрация.

При морфологическом исследовании препарата с рецидивом заболевания установлено, что выстилка полости на большом протяжении представлена широким слоем грануляционной ткани, представленной новообразованными гиперемированными сосудами с отечными стенками, расположенными в отечном межуточном веществе с обильной, преимущественно диффузной лимфо-плазмоцитарной инфильтрацией с примесью полиморфно-ядерных лейкоцитов и макрофагов (рис. 10, 11).

Отдаленные результаты

В настоящее время ни в одном наблюдении рецидивов не отмечено, среднее время наблюдения составляет 14,0 ± 5,6 мес. (6–27 мес.). Все пациенты ведут активный образ жизни. При контрольном осмотре крестцовой области у всех пациентов определяется полное заживление раны без признаков рецидива заболевания. У пациентов с сопутствующими проявлениями синдрома фолликулярной окклюзии на фоне проведенной комплексной местной и системной консервативной терапии под наблюдением дерматолога отмечается положительная динамика в виде улучшения качества жизни на фоне длительной ремиссии.

Обсуждение

В 1980 г. J. Bascom была предложена фолликулярно-ретенционная теория возникновения эпителиального копчикового хода, которая в настоящее время преобладает в западных странах [13, 14]. Согласно этой теории, первым звеном в возникновении ЭКХ является острый гнойный фолликулит, представляющий собой «первичный абсцесс» с минимальными клиническими проявлениями. Появление же свищевых ходов за пределами межъягодичной складки рассматривается в качестве «вторичного абсцесса», как проявление трихогенно-помпового механизма. Спустя 9 лет А.В. Куляпин в кандидатской диссертации описал результаты гистологического исследования препаратов копчиковых ходов после иссечения и показал очевидное сходство пилонидальной болезни с гнойным гидраденитом [14].

Справедливости ради следует отметить, что еще за несколько лет до этого, в 1975 г., G. Plewig, на основании схожести патологических проявлений присоединил пилонидальную болезнь к триаде синдрома фолликулярной окклюзии, которая на тот момент включала в себя гнойный гидраденит, конглобатные акне, рассекающий целлюлит волосистой части [4, 15].

Все эти нозологические единицы могут встречаться как изолированно друг от друга, так и в совокупности. В литературе нередко описывается триада фолликулярной окклюзии, однако упоминания о тетраде, включающей в себя ЭКХ, встречаются только в качестве отдельных клинических случаев [9, 10]. Это может быть объяснено как редкостью сочетания всех четырех заболеваний, так и, возможно, неполноценным осмотром кожных покровов крестцово-копчиковой области пациента на приеме у дерматолога или кожных покровов спины, подмышечной области и волосяного покрова головы колопроктологом. Последний фактор «недодиагностики» СФО является прямым следствием отсутствия осведомленности проктологов, гнойных хирургов и дерматологов, кто сталкивается в своей практике с каждым из этих заболеваний, о том, что их совокупность носит синдромный характер и требует мультидисциплинарного подхода.

Важно это еще и потому, что в рамках СФО развитие данных заболеваний, в том числе и пилонидальной болезни, рассматривается как нарушение работы пилосебационного комплекса вследствие окклюзии в области воронки волосяного фолликула [5–7]. В последующем данные процессы приводят к воспалению сально-волосяного фолликула, формированию абсцессов и подкожных свищевых ходов, разрушению структуры потовых и сальных желез. Наличие условно-патогенной микрофлоры и формирование биопленок обеспечивают более сильную и длительную воспалительную реакцию [7, 10]. Важную роль в развитии СФО, по мнению некоторых авторов, также играет дисрегуляция врожденного и приобретенного иммунитета [16].

В противоположность взглядам западных коллег, среди отечественных хирургов приоритетное место в возникновении пилонидальной болезни отводится нарушениям процессов эмбриогенеза [14, 17, 18]. Действительно, «изолированный» ЭКХ обычно расположен достаточно глубоко, связан с анокопчиковой связкой и имеет не более 2–3 отверстий, расположенных в межъягодичной складке, что, вероятно, подтверждает теорию дизэмбриогенеза. Однако все чаще встречаются пациенты с пилонидальной болезнью в составе СФО, которые отличаются более поверхностным расположением

пилонидальных синусов, несколькими первичными отверстиями и, нередко, наличием одного или двух вторичных отверстий, расположенных за пределами межъягодичной борозды. Несмотря на различное расположение и, вероятно, разное происхождение, во всех случаях ЭКХ имеет сходную морфологическую картину. Проанализировав гистологическую картину удаленных препаратов копчиковых ходов как при «изолированной форме», так и в составе СФО мы можем сказать, что во всех 6 наблюдениях полость первичного ЭКХ выстлана многослойным плоским ороговевающим эпителием, что косвенно подтверждает приобретенную теорию развития заболевания. В стадии воспаления в микропрепаратах наблюдаются очаги некроза и грануляционная ткань, а внутри полости почти всегда находятся волосы, не имеющие фиксации к эпителиальной выстилке. Стоит обратить внимание, что, при идентичной морфологической картине, клиническая картина при ЭКХ и при ЭКХ в СФО отличается. Для «изолированного врожденного» копчикового хода характерно наличие одного или двух первичных отверстий, которые расположены в области нижней трети межъягодичной борозды, достаточно близко к анусу.

По данным МРТ в большинстве случаев регистрируется «фиксация» образованной полости к копчиковым позвонкам, определяемая в виде тяжистых структур гипоинтенсивного МР-сигнала на Т2-ВИ, что характерно для фиброзной ткани. В том случае, если формирование ЭКХ рассматривается в качестве «приобретенной» формы заболевания на фоне других проявлений СФО, первичные отверстия располагаются в проекции межъягодичной складки более проксимально или на большем расстоянии от ануса, чем при врожденном ЭКХ. С нашей точки зрения, при выборе объема операции у таких пациентов в качестве «операции выбора» стоит рассматривать такие малоинвазивные методы, как лазерная деструкция копчиковых ходов (SiLaC) [19, 20], деруфизация и кюретаж (LOCULA) [21]. Данные процедуры подразумевают локальное разрушение выстилки с десквамацией многослойного плоского ороговевающего эпителия и не предполагают широкого иссечения окружающих и подлежащих тканей, превращая лечение ЭКХ в «хирургию одного дня» или «хирургию обеденного перерыва».

В то же время в дерматологической практике лечение СФО основывается на применении симптоматической, антибактериальной и патогенетической терапии, а в случае тяжелых форм доходит до применения иммуносупрессивных и генно-инженерных биологических препаратов [5, 8, 9, 11, 22]. Исходя из этого мы предполагаем, что комплексный подход к лечению пациентов с СФО, включающий в себя малоинвазивные хирургические вмешательства для пилонидальной болезни и системную медикаментозную терапию для сочетанных нозологий, может значительно сократить послеоперационный период, снизить количество рецидивов и улучшить качество жизни таких пациентов.

Заключение

Представленные наблюдения позволяют предположить, что под нозологической единицей «Эпителиальный копчиковый ход» скрываются две разные формы этого заболевания с идентичной морфологической картиной. И это не просто вопрос создания новой классификации. С нашей точки зрения, это вопрос об изменении подхода к лечению заболевания. Ограничением данного исследования является небольшое число наблюдений с доказанной формой ЭКХ, сочетающейся с другими проявлениями СФО, и отсутствие опыта лечения данной формы с использованием малоинвазивных методов лечения. Несмотря на это, представленная работа позволяет изменить взгляд на течение заболевания и, как следствие, обоснованно отдать предпочтение неэксцизионным малоинвазивным методам лечения этой категории больных.

Литература / References

1. *Ассоциация колопроктологов России.* Эпителиальный копчиковый ход: Клинические рекомендации Минздрава РФ. 2022. [*Association of Coloproctologists of Russia.* Epithelial coccygeal passage: Clinical guidelines of Ministry of Healthcare of the Russian Federation. 2022. (In Russ.)]. URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/192_2
2. *Johnson E.K., Vogel J.D., Cowan M.L., Feingold D.L., Steele S.R., Clinical Practice Guidelines Committee of the American Society of Colon and Rectal Surgeon.* The American Society of Colon and Rectal Surgeons' Clinical Practice Guidelines for the Management of Pilonidal Disease. *Dis Colon Rectum.* 2019;62(2):146–57. DOI: 10.1097/DCR.0000000000001237
3. *Al-Khamis A., McCallum I., King P.M., Bruce J.* Healing by primary versus secondary intention after surgical treatment for pilonidal sinus. *Cochrane Database Syst Rev.* 2010;2010(1):CD006213. DOI: 10.1002/14651858.CD006213.pub3
4. *Plewig G., Kligman A.M.* Acne: Morphogenesis and treatment. Berlin: Springer-Verlag; 1975;192–3.
5. *Saunte D.M.L., Jemec G.B.E.* Hidradenitis suppurativa: Advances in diagnosis and treatment. *JAMA.* 2017;318(20):2019–32. DOI: 10.1001/jama.2017.16691
6. *Yang K., Shi M., Fu C., Huo R.* Comprehensive treatment of severe follicular occlusion triad: A case report. *Clin Cosmet Investig Dermatol.* 2022;15:541–6. DOI: 10.2147/CCID.S351522
7. *Garg A., Kirby J.S., Lavian J., Lin G., Strunk A.* Sex- and age-adjusted population analysis of prevalence estimates for hidradenitis suppurativa in the United States. *JAMA Dermatol.* 2017;153(8):760–4. DOI: 10.1001/jamadermatol.2017.0201
8. *Humphries A.E., Duncan J.E.* Evaluation and management of pilonidal disease. *Surg Clin North Am.* 2010;90(1):113–24. DOI: 10.1016/j.suc.2009.09.006
9. *Vasanth V., Chandrashekar B.S.* Follicular occlusion tetrad. *Indian Dermatol Online J.* 2014;5(4):491–3. DOI: 10.4103/2229-5178.142517

10. *Галлямова Ю.А., Кравченко А.С.* Гидраденит супаратива / акне инверса. Критерии диагностики, современная терапия. *РМЖ*. 2022;8:43–7. [*Gallyamova Yu.A., Kravchenko A.S.* Hidradenitis suppurativa (acne inversa). Diagnostic criteria, modern therapy. *RMJ*. 2022;8:43–7. (In Russ.)].
11. *Pesce A., Capuzzo G., Cammisuli B., Musumeci M.L., Micali G.* Pilonidal disease, hidradenitis suppurativa and follicular occlusion syndrome: A diagnostic challenge. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2018;22(15):47556. DOI: 10.26355/eurrev_201808_15606
12. *Масюкова С.А., Мордовцева В.В., Губанова Е.И., Ильина И.В., Санакоева Э.Г., Алиева З.А. и др.* Hydradenitis suppurativa: клиника и диагностика (часть 2). *Российский журнал кожных и венерических болезней*. 2016;19(3):154–8. [*Masyukova S.A., Mordovtseva V.V., Gubanova E.I., Ilina I.V., Sanakoeva E.G., Alieva Z.A., et al.* Hidradenitis suppurativa: Clinic and diagnostics (Part 2). *Russian Journal of Skin and Venereal Diseases*. 2016;19(3):154–8. (In Russ.)]. DOI: 10.18821/1560-9588-2016-19-3-154-158
13. *Thompson M.R., Senapati A., Kitchen P.R.* Pilonidal sinus disease. In: Givel J.C.R., Mortensen N., Roche B. (eds). Anorectal and colonic diseases. A practical guide to their management. 3rd ed. 2010;373–86.
14. *Куляпин А.В., Сахаутдинов В.Г.* О причине нагноения эпителиальных копчиковых ходов и выбора оптимального метода хирургического вмешательства. *Актуальные вопросы проктологии*: *Тезисы докладов Всесоюзной конференции*. Киев – М., 1989:125–6. [*Kulyapin A.V., Sahautdinov V.G.* About the cause of festering epithelial coccygeal passages and choice of optimal method of surgical intervention. *Aktual'nye voprosy proktologii*: *Tezisy dokladov Vsesoyuznoy konferentsii*. Kiev – Moscow, 1989:125–6. (In Russ.)].
15. *Pillsbury D.M., Shelley W.B., Kligman A.M.* Dermatology. *Annu Rev Med*. 1954;5:363–88. DOI: 10.1146/annurev.me.05.020154.002051
16. *Ingram J.R., Piguet V.* Phenotypic heterogeneity in hidradenitis suppurativa (acne inversa): Classification is an essential step toward personalized therapy. *J Invest Dermatol*. 2013;133(6):1453–6. DOI: 10.1038/jid.2012.476
17. *Fox S.* The origin of pilonidal sinus. *Surg Gynecol Obstet*. 1935;60:137–49.
18. *Ривкин В.Л.* Эпителиальный копчиковый ход – рудиментарный остаток хвоста, причина крестцово-копчиковых нагноений. *Наука и мир*. 2015;9-1(25):127–8. [*Rivkin V.L.* Pilonidal cyst, rudimentary rest of the tail, the reason of sacrococcygeal purulence. *Science and World*. 2015;9-1(25):127–8. (In Russ.)].
19. *Sluckin T.C., Hazen S.J.A., Smeenk R.M., Schouten R.* Sinus laser-assisted closure (SiLaC®) for pilonidal disease: Results of a multicentre cohort study. *Tech Coloproctol*. 2022;26(2):135–41. DOI: 10.1007/s10151-021-02550-4
20. *Harju J., Söderlund F., Yrjönen A., Santos A., Hermunen K.* Pilonidal disease treatment by radial laser surgery (FiLaC™): The first Finnish experience. *Scand J Surg*. 2021;110(4):520–3. DOI: 10.1177/1457496920975610
21. *Garg P., Garg M., Gupta V., Mehta S.K., Lakhtaria P.* Laying open (deroofing) and curettage under local anesthesia for pilonidal disease: An outpatient procedure. *World J Gastrointest Surg*. 2015;7(9):214–8. DOI: 10.4240/wjgs.v7.i9.214
22. *Масюкова С.А., Мордовцева В.В., Ильина И.В., Санакоева Э.Г., Алиева З.А., Гребенюк Д.В. и др.* Hydradenitis suppurativa: этиология, патогенез и лечение (часть 1). *Российский журнал кожных и венерических болезней*. 2016;19(1):23–6. [*Masyukova S.A., Mordovtseva V.V., Ilina I.V., Sanakoeva E.G., Alieva Z.A., Grebenyuk D.V., et al.* Hydradenitis suppurativa: Etiology, pathogenesis and treatment (Part 1). *Russian Journal of Skin and Venereal Diseases*. 2016;19(1):23–6. (In Russ.)]. DOI: 10.18821/1560-9588-2016-19-1-23-26

Сведения об авторах

Шлык Дарья Дмитриевна – кандидат медицинских наук, доцент кафедры хирургии 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: shlikdarya@gmail.com;
119435, г. Москва, ул. Погодинская, 1, стр. 1.
ORCID: https://orcid.org/0000-0002-9232-6520

Пикуза Мария Николаевна – ординатор кафедры хирургии 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: Mashenka_pikuza@mail.ru;
119435, г. Москва, ул. Погодинская, 1, стр. 1.
ORCID: https://orcid.org/0000-0002-2680-9372

Киценко Юрий Евгеньевич* – кандидат медицинских наук, доцент кафедры хирургии 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: yury@kitsenko.ru;
119435, г. Москва, ул. Погодинская, 1, стр. 1.
ORCID: https://orcid.org/0000-0002-4415-6141

Information about the authors

Daria D. Shlyk – Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Surgery, N.V. Sklifosovskiy Institute of Clinical Medicine, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).
Contact information: shlikdarya@gmail.com;
119435, Moscow, Pogodinskaya str., 1, build. 1.
ORCID: https://orcid.org/0000-0002-9232-6520

Maria N Pikuza – Resident of the Department of Surgery, N.V. Sklifosovskiy Institute of Clinical Medicine, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).
Contact information: Mashenka_pikuza@mail.ru;
119435, Moscow, Pogodinskaya str., 1, build. 1.
ORCID: https://orcid.org/0000-0002-2680-9372

Yuri E. Kitsenko* – Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Surgery, N.V. Sklifosovskiy Institute of Clinical Medicine, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).
Contact information: yury@kitsenko.ru;
119435, Moscow, Pogodinskaya str., 1, build. 1.
ORCID: https://orcid.org/0000-0002-4415-6141

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

Пирогова Анна Сергеевна — аспирант кафедры кожных и венерологических болезней им. В.А. Рахманова 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: annese@mail.ru;
119435, г. Москва, ул. Большая Пироговская, 4, стр. 1.
ORCID: https://orcid.org/0000-0002-2246-1321

Anna S. Pirogova — Postgraduate of the Department of Skin and Venereal Diseases, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).
Contact information: annese@mail.ru
119435, Moscow, Bolshaya Pirogovskaya str., 4, build. 1.
ORCID: https://orcid.org/0000-0002-2246-1321

Парамонова Нина Борисовна — кандидат медицинских наук, доцент Института клинической морфологии и цифровой патологии ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет).
Контактная информация: paramonova_n_b@staff.sechenov.ru;
119435, г. Москва, Абрикосовский пер., 1.
ORCID: https://orcid.org/0000-0001-5380-7113

Nina B. Paramonova — Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Institute of Clinical Morphology and Digital Pathology, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).
Contact information: paramonova_n_b@staff.sechenov.ru;
119435, Moscow, Abrikosovsky lane, 1.
ORCID: https://orcid.org/0000-0001-5380-7113

Рзаев Рамин Теймурхан оглы — кандидат медицинских наук, врач-рентгенолог отделения лучевой диагностики Университетской клинической больницы № 2 ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет).
Контактная информация: ramin-rz@mail.ru;
119435, г. Москва, ул. Погодинская, 1, стр. 1.
ORCID: https://orcid.org/0000-0002-6005-6247

Ramin T. Rzaev — Cand. Sci. (Med.), Radiologist at the Department of Radiation Diagnostics, the University Clinical Hospital No. 2, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).
Contact information: ramin-rz@mail.ru;
119435, Moscow, Pogodinskaya str., 1, build. 1.
ORCID: https://orcid.org/0000-0002-6005-6247

Теплюк Наталия Павловна — доктор медицинских наук, профессор кафедры кожных и венерологических болезней им. В.А. Рахманова 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: teplyukn@gmail.com;
119435, г. Москва, ул. Большая Пироговская, 4, стр. 1.
ORCID: https://orcid.org/0000-0002-5800-4800

Natalia P. Teplyuk — Dr. Sci. (Med.), Professor of the Department of Skin and Venereal Diseases, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).
Contact information: teplyukn@gmail.com;
119435, Moscow, Bolshaya Pirogovskaya str., 4, build. 1.
ORCID: https://orcid.org/0000-0002-5800-4800

Царьков Петр Владимирович — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой хирургии 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: tsarkov@kkmx.ru;
119435, г. Москва, ул. Погодинская, 1, стр. 1.
ORCID: https://orcid.org/0000-0002-7134-6821

Petr V. Tsarkov — Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Surgery, N.V. Sklifosovskiy Institute of Clinical Medicine, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).
Contact information: tsarkov@kkmx.ru;
119435, Moscow, Pogodinskaya str., 1, build. 1.
ORCID: https://orcid.org/0000-0002-7134-6821

Поступила: 16.05.2023 Принята: 04.06.2023 Опубликована: 29.12.2023
Submitted: 16.05.2023 Accepted: 04.06.2023 Published: 29.12.2023

https://doi.org/10.22416/1382-4376-2023-33-6-53-64
UDC 617.559-007.253.02:616.594.1-002

CC BY NC ND

Follicular Occlusion Syndrome — a Possible Option of Follicular-Retension Origin of Pilonidal Sinus

Daria D. Shlyk, Maria N. Pikuza, Yuri E. Kitsenko*, Anna S. Pirogova, Nina B. Paramonova, Ramin T. Rzaev, Natalia P. Teplyuk, Petr V. Tsarkov

I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University)

Aim: to analyze and evaluate the clinical and morphological manifestations of pilonidal sinus disease (PSD) as a part of follicular occlusion syndrome (FOS).
Materials and methods. In the Clinic of Coloproctology and Minimally Invasive Surgery, 80 patients with PSD underwent surgeries from November 2018 to December 2019: 62 (77.5 %) patients — with primary PSD, 18 (22.5 %) — with recurrence of the disease.
Results. There were 80 patients, 6 patients (9.7 %) with primary and one (5.6 %) patient with recurrent cyst had concomitant manifestations of follicular occlusion syndrome. Thus, the frequency of combination of PSD with other variants of FOS course amounted to 8.8 %. Hidradenitis suppurativa of axillary and inguinal areas was found in 5 out of 7 patients. Acne conglobata, as one of the components of FOS, was noted in three patients. Dissecting cellulitis of the scalp was diagnosed in one patient. Follicular occlusion triad was observed in two patients. Follicular occlusion tetrad was not noted in any observation. All patients were treated with excision of the pilonidal sinus disease with local tissue-plasty of the defect. At present, no recurrences have been noted in any of the cases, and the mean follow-up time was 14 ± 5.6 months (6–27 months). PSD as a manifestation of follicular occlusion syndrome is characterized by a more cranial and more superficial location of the cavity in the sacrococcygeal region. According to the data of histologic examination of patients with FOS, the morphologic picture is identical with patients with isolated PSD. All patients with confirmed FOS have received pathogenetic local and conservative therapy. After the therapy remission of combined diseases is noted.
Conclusion. Deroofing of the lining of the cavity, often used in dermatologic practice, along with complex treatment within the framework of multidisciplinary (together with a dermatologist) management of patients with FOS, looks promising.
Keywords: follicular occlusion syndrome, epithelial coccygeal tract, colorectal surgery, dermatovenerology
Conflict of interest: the authors declare that there is no conflict of interest.

For citation: Shlyk D.D., Pikuza M.N., Kitsenko Yu.E., Pirogova A.S., Paramonova N.B., Rzaev R.T., Teplyuk N.P., Tsar'kov P.V. Follicular Occlusion Syndrome — A Possible Option of Follicular-Retension Origin of Pilonidal Sinus. Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology. 2023;33(6):53–64. https://doi. org/10.22416/1382-4376-2023-33-6-53-64

Синдром фолликулярной окклюзии — возможный вариант фолликулярно-ретенционного происхождения эпителиального копчикового хода

Д.Д. Шлык, М.Н. Пикуза, Ю.Е. Киценко*, А.С. Пирогова, Н.Б. Парамонова, Р.Т. Рзаев, Н.П. Теплюк, П.В. Царьков

ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский университет)

Цель исследования: анализ и оценка клинико-морфологических проявлений эпителиального копчикового хода (ЭКХ) как одного из проявлений синдрома фолликулярной окклюзии (СФО).
Материалы и методы. В Клинике колопроктологии и малоинвазивной хирургии в период наблюдения с ноября 2018 по декабрь 2019 г. были прооперированы 80 пациентов с диагнозом ЭКХ, из них 62 (77,5 %) обратились в клинику с первичным ЭКХ и 18 (22,5 %) — с рецидивом заболевания.
Результаты. Из 80 наблюдений у 6 (9,7 %) пациентов с первичным и у одного (5,6 %) пациента с рецидивным ЭКХ определялись сопутствующие проявления синдрома фолликулярной окклюзии. Таким образом, частота сочетания ЭКХ с другими вариантами течения СФО составила 8,8 %. У 5 из 7 пациентов встречался гнойный гидраденит подмышечных и паховых областей. Конглобатные акне как один из компонентов СФО отмечены у трех пациентов. Рассекающий целлюлит волосистой части головы диагностирован у одного пациента.

Триада фолликулярной окклюзии наблюдалась у двух пациентов. Тетрада фолликулярной окклюзии не была отмечена ни в одном наблюдении. Всем пациентам проведено лечение в объеме иссечения эпителиального копчикового хода с пластикой дефекта местными тканями. В настоящее время ни в одном наблюдении рецидивов не отмечено, среднее время наблюдения составляет 14,0 ± 5,6 мес. (6–27 мес.). ЭКХ как проявление СФО характеризуется более краниальным и более поверхностным расположением полости в клетчатке крестцово-копчиковой области. По данным гистологического исследования у пациентов с подтвержденным СФО морфологическая картина идентична с пациентами, у которых ЭКХ наблюдался изолированно. Всем пациентам с подтвержденным СФО назначена патогенетическая местная и консервативная терапия. На фоне проведенной терапии отмечается ремиссия сочетанных заболеваний.

Заключение. Наряду с комплексным лечением в рамках междисциплинарного (совместно с дерматологом) ведения пациентов с диагнозом СФО перспективным направлением выглядит применение более щадящих по объему вмешательств, направленных на разрушение эпителиальной выстилки полости и часто используемых в дерматологической практике.

Ключевые слова: синдром фолликулярной окклюзии, эпителиальный копчиковый ход, колоректальная хирургия, дерматовенерология

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования: Шлык Д.Д., Пикуза М.Н., Киценко Ю.Е., Пирогова А.С., Парамонова Н.Б., Рзаев Р.Т., Теплюк Н.П., Царьков П.В. Синдром фолликулярной окклюзии — возможный вариант фолликулярно-ретенционного происхождения ЭКХ. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2023;33(6):53–64. https://doi.org/10.22416/1382-4376-2023-33-6-53-64

Pilonidal sinus disease or pilonidal cyst is the fourth most common disease among inpatient stays in a coloproctological unit. Today the gold-standard treatment is surgical excision of the cavity followed by closure of the wound with sutures [1–3]. According to studies pilonidal disease can be seen in combination with hidradenitis suppurativa in 35 % of cases [4]. Therefore, hidradenitis suppurativa in combination with acne conglobata and dissecting cellulitis of the scalp represent follicular occlusion syndrome [5]. The basis of the pathogenesis of these diseases, including pilonidal, from the dermatovenerologists' point of view, is occlusion of the hair follicle, followed by local inflammation in the dermis and subcutaneous fat [6, 7].

Follicular occlusion syndrome (FOS) includes four separate diseases: hidradenitis suppurativa, acne conglobata, dissecting cellulitis of the scalp, and pilonidal disease. These diseases can occur either isolated or combined with each other making up follicular occlusion dyad, triad, or tetrad [8]. Despite different localization all skin manifestations are characterized by similar pathological characteristics [9]. The most common manifestation of FOS is acne conglobata, which in approximately 50 % of patients coexists with hidradenitis suppurativa, in 35 % — with pilonidal sinus disease and in 6–8 % — with dissecting cellulitis [12]. Four of these diseases together are seen extremely rare [9–11].

In addition to the natural difficulties associated with the diagnosis and subsequent treatment of FOS caused by the fact that these diseases belong to different medical specialties, the question of their joint treatment inevitably arises. In addition, it would be appropriate to search for answers to such questions as the effectiveness of traditional methods of treating pilonidal sinus disease when it coexists with dermatological manifestations of FOS and the possibility of using traditional methods of surgical treatment of dermatological manifestations of the syndrome in the practice of treating pilonidal cysts.

Materials and methods

Eighty patients with pilonidal disease had been operated in the Clinic of Coloproctology and Minimally Invasive Surgery from November 2018 to December 2019, of those 62 (77.5 %) — with primary pilonidal disease and 18 (22.5 %) — with a recurrent cyst. The average age of the patients was 28.0 ± 3.8 years.

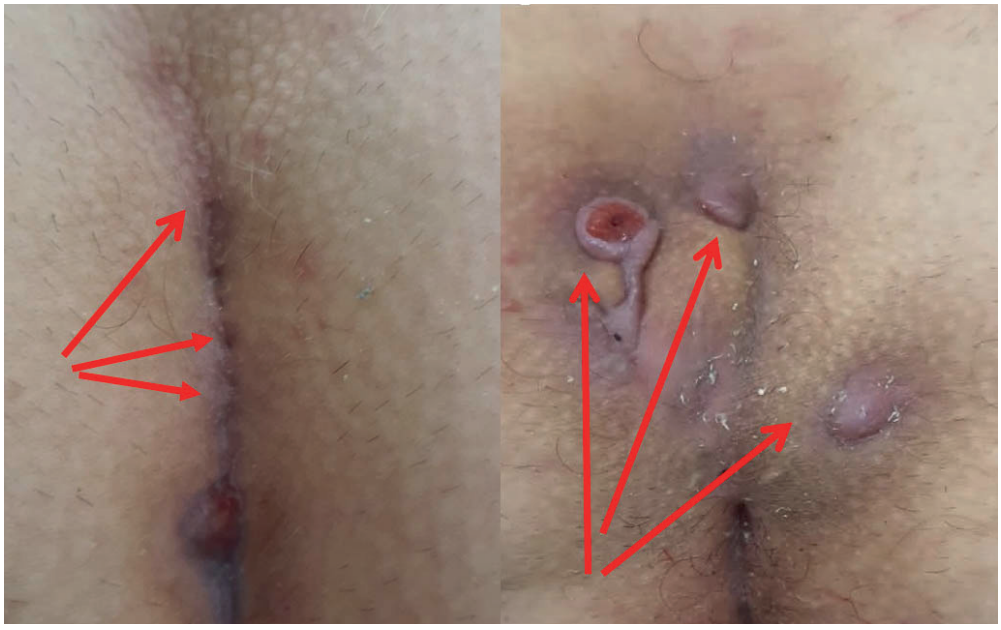
Clinical picture

The clinical picture in all cases of primary pilonidal disease was the appearance of mucoid or purulent drainage from primary and secondary openings located in the sacrococcygeal region, mainly in the projection of the natal cleft.

The appearance of secondary orifices, localized at some distance from the gluteal cleft, indicates the periodical exacerbations with the appearance of a painful induration on the skin with subsequent release of purulent discharge (abscess) and general improvement of the patient's condition.

Out of 80 observations, 6 (9.7 %) patients with primary and one (5.6 %) patient with recurrent pilonidal disease had concomitant manifestations of follicular occlusion syndrome (Table). Thus, the frequency of pilonidal sinus disease coexisting with other variants of FOS was 8.8 %.

In 5 out of 7 patients hidradenitis suppurativa of axillary and inguinal areas was identified, with



A B

Figure 1. Clinical variations of pilonidal sinus: A — primary pilonidal sinus disease (arrows indicate primary orifices); B — recurrent pilonidal sinus disease with secondary orifices and leaks (arrows indicate secondary orifices located lateral to the natal cleft)

Рисунок 1. Возможные клинические варианты ЭКХ: А — первичный эпителиальный копчиковый ход (стрелками указаны первичные отверстия); В — эпителиальный копчиковый ход с множественными вторичными отверстиями и затеками (стрелками указаны вторичные отверстия, расположенные латеральнее межъягодичной складки)

which patients had previously sought emergency help in a surgical hospital (Fig. 2, 3). Three patients had previously undergone surgery with incision and drainage for acute lesions of hidradenitis suppurativa. Two patients were prescribed systemic antibacterial and symptomatic therapy by a dermatologist. Patients noted a clinically significant improvement in their condition during treatment in the form of decrease in pain and the amount of discharge. Acne conglobata, as one of the components of FOS, was noted in three patients (Fig. 4). Dissecting cellulitis of the scalp was diagnosed in one patient (Fig. 5).

Diagnostics

On the ultrasound examination of the sacrococcygeal region soft tissues (Fig. 6) pilonidal sinus is a hypoechoic cavity located directly under the skin, with hyperechoic inclusions (hair). The cavity is connected to the skin through sinus tracts opening with primary and secondary opening(s). The boundaries of the cavity are well-defined, without increased blood flow during doppler imaging.

In case of secondary pits patients are recommended to undergo pelvic magnetic resonance imaging (MRI) with intravenous contrast to exclude additional leakage, as well as differentiate with anorectal fistula and presacral cyst.

On MRI pilonidal sinus can be visualized as an elongated tubular structure with a hypointense signal on a T2-weighted image with the presence of a cavity with a fibrous capsule located in the projection of the intergluteal fold directly under the skin in the subcutaneous tissue, which drains to the skin surface through sinus tracts (Fig. 7).

Treatment

Follicular occlusion syndrome was most often observed as the combination of hidradenitis suppurativa and pilonidal sinus disease. In turn follicular occlusion triad was indicated in two patients. Follicular occlusion tetrad was not observed (Table).

The extent of surgical treatment for all patients was excision of the pilonidal sinus, followed by closure of the resulting defect with local tissues by lateral displacement of the wound from the median intergluteal fold using Bascom II procedure (Fig. 8).

Postoperative period

Dressings with antiseptic solutions, antibacterial and symptomatic therapy were carried out daily in the postoperative period. One patient had

Table. Comparative characteristics of patients with follicular occlusion syndrome and pilonidal sinus disease
Таблица. Сравнительная характеристика пациентов с синдром фолликулярной окклюзии и ЭКХ

Criteria ***Критерии***	**Patients / *Пациенты***						
	С., 2019	**Г., 2019**	**С., 2020**	**П., 2020**	**Ч., 2021**	**В., 2022**	**Д., 2022**
Age, years *Возраст, годы*	24	43	29	32	28	51	44
Diagnosis before surgery *Диагноз до операции*	Recurrence / *Рецидив*	Primary pilonidal sinus / *Первичный ЭКХ*					
Manifestation of follicular occlusion syndrome *Проявления СФО:*							
- acne conglobata - *конглобатные акне*	+	–	–	+	–	+	–
- hidradenitis suppurativa (HS) - *гнойный гидраденит (ГГ)*	+	+	+	–	+	–	+
- dissecting cellulitis - *рассекающий целлюлит*	–	–	–	+	–	–	–
- pilonidal cyst - *пилонидальная киста*	+	+	+	+	+	+	+
HS Hurley stages *Стадия ГГ по Hurley*	II	I	I		III		II
HS surgical treatment *Хирургическое лечение ГГ*	–	–	+		+		+
Histological examination after excision of pilonidal sinus *Гистологическое исследование после иссечения ЭКХ*	Granulation tissue *Грануляционная ткань*	Cavity lined with keratinized stratified squamous epithelium. In the dermis, single sebaceous and sweat glands, as well as hair follicles, are identified. Focal scanty inflammatory infiltration, represented by lymphohistocytic elements *Полость, выстланная многослойным плоским ороговевающим эпителием. В дерме определяются единичные сальные и потовые железы, а также волосяные фолликулы. Очаговая скудная воспалительная инфильтрация, представленная лимфо-гистоцитарными элементами*					
Contacting a dermatovenerologist and carrying out conservative treatment of HS after surgical treatment of pilonidal sinus *Обращение к дерматовенерологу и проведение консервативного лечения ГГ после хирургического лечения ЭКХ*	+	+	+		–		–
Recurrence of pilonidal sinus after surgical treatment *Рецидив ЭКХ после хирургического лечения*	–	–	–	–	–	–	–

a divergence of the lower third of the wound on the seventh day after surgery, which was associated with recommended physical activity disorder.

In other patients no complications from the postoperative wound were noted. Suture removal terms were 13.0 ± 2.8 days.

Morphologic study of specimen

It was shown by morphologic study of specimen of primary PSD that the structure located in the subcutaneous fat tissue was represented by a cleft cavity with multilayer squamous keratinizing epithelium of different thickness with the presence of areas of necrobiosis and necrosis of epitheliocytes (Fig. 9). A thin layer of granulation tissue with scattered and focal weak, in some places moderately expressed infiltration by polymorphonuclear leukocytes with admixture of lymphocytes, plasma cells and macrophages were also determined. Hair rods and their fragments



A B

Figure 2. Hidradenitis suppurativa of the left inguinal and pubic region, Hurley stage II (medium severity): A — acute stage (limited not connected sinus tracts with purulent discharge); B — status localis after 1 month of conservative therapy (decrease the volume of purulent discharge, severity of inflammation, subcutaneous sinus tracts remain)

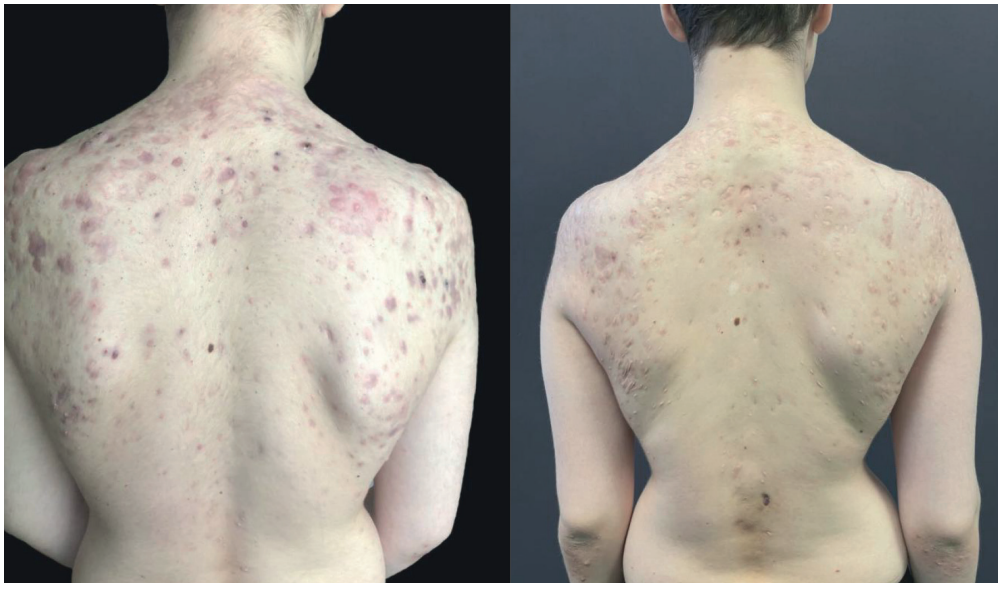
Рисунок 2. Гнойный гидраденит левой паховой и лобковой областей, стадия II по Hurley (средняя степень тяжести): А — стадия обострения (отмечаются не взаимосвязанные между собой подкожные свищевые ходы с гнойным отделяемым, воспалительные узлы); В — локальный статус через 1 месяц комбинированной терапии (отмечается уменьшение объема гнойного отделяемого, выраженности воспаления, подкожные свищевые ходы сохраняются)



A B

Figure 3. Hidradenitis suppurativa of the right axillary region, Hurley stage II (medium severity): A — acute stage (a single subcutaneous sinus tract); B — status localis 12 months after conservative therapy (decrease of inflammatory changes, atrophic scar at the site of subcutaneous sinus tract)

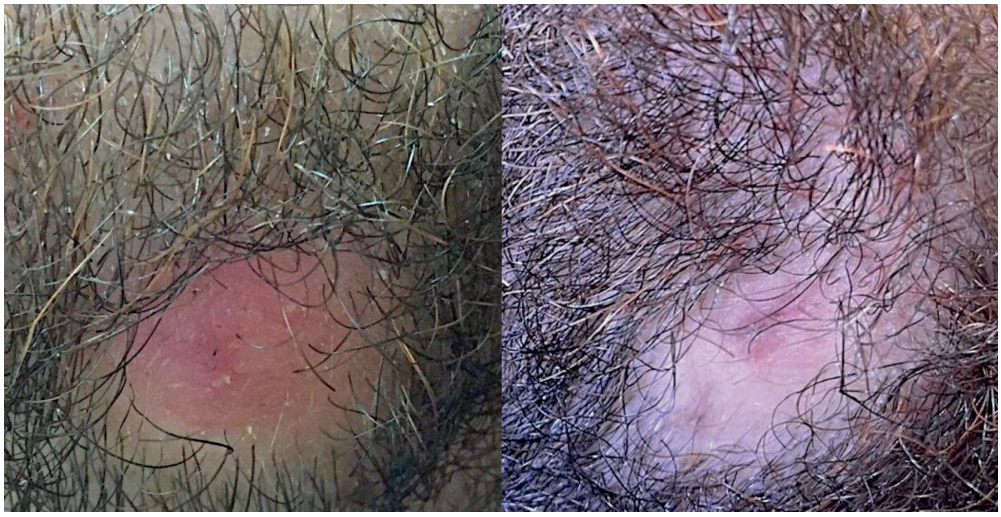
Рисунок 3. Гнойный гидраденит правой подмышечной области, стадия II по Hurley (средняя степень тяжести): А — стадия обострения (отмечается наличие единичного подкожного свищевого хода и патогномоничного для заболевания шнуровидного рубца); В — локальный статус через 12 месяцев комбинированной терапии (отмечается уменьшение воспалительных изменений, атрофический рубец на месте подкожного свищевого хода)



A B

Figure 4. Acne conglobata: A — acute stage (multiple inflammatory nodules, open comedones, status before therapy); B — status localis 6 months after conservative therapy (multiple atrophic scars in the treatment outcome, single remaining inflammatory elements, dynamic monitoring of the patient continues)

Рисунок 4. Конглобатные акне: А — стадия обострения (отмечаются многочисленные воспалительные узлы, открытые комедоны, состояние до начала терапии); В — локальный статус через 6 месяцев комбинированной терапии (множественные атрофические рубцы в исходе лечения, единичные сохранившиеся воспалительные элементы, динамическое наблюдение за пациентом продолжается)



A B

Figure 5. Dissecting cellulitis (Hoffman's perifolliculitis capitis abscedens et suffodiens) of the scalp: A — before treatment (focal hair loss in the area where the inflammatory nodule is located); B — status localis 1 month after conservative therapy (reduction of erythema and inflammation expression, partial resumption of hair growth)

Рисунок 5. Рассекающий целлюлит (абсцедирующий и подрывающий фолликулит и перифолликулит Гоффмана) области бороды: А — до начала лечения (очаговая потеря волос в зоне расположения воспалительного узла); В — локальный статус через 1 месяц на фоне комбинированной терапии (уменьшение выраженности эритемы и воспаления, частичное возобновление роста волос)

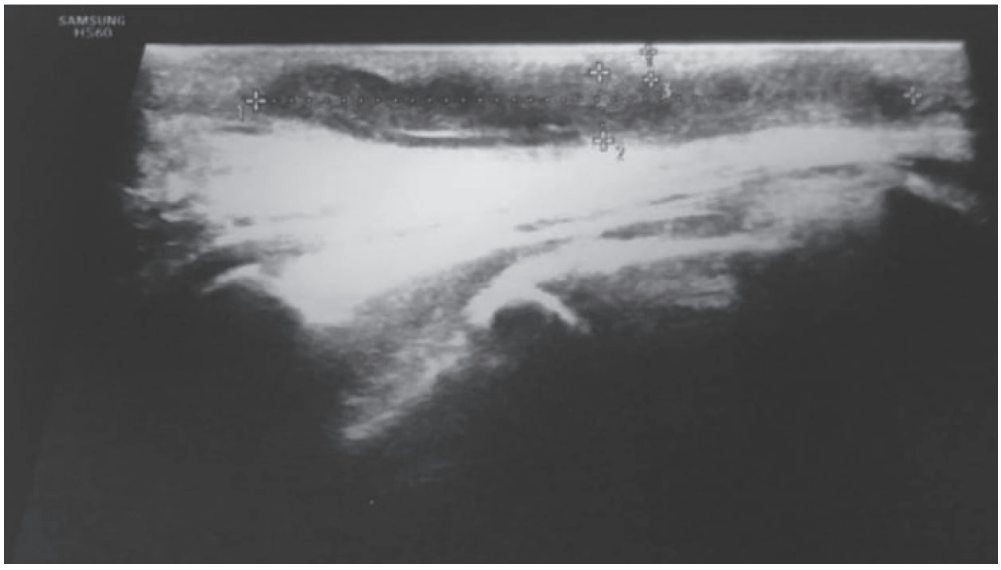
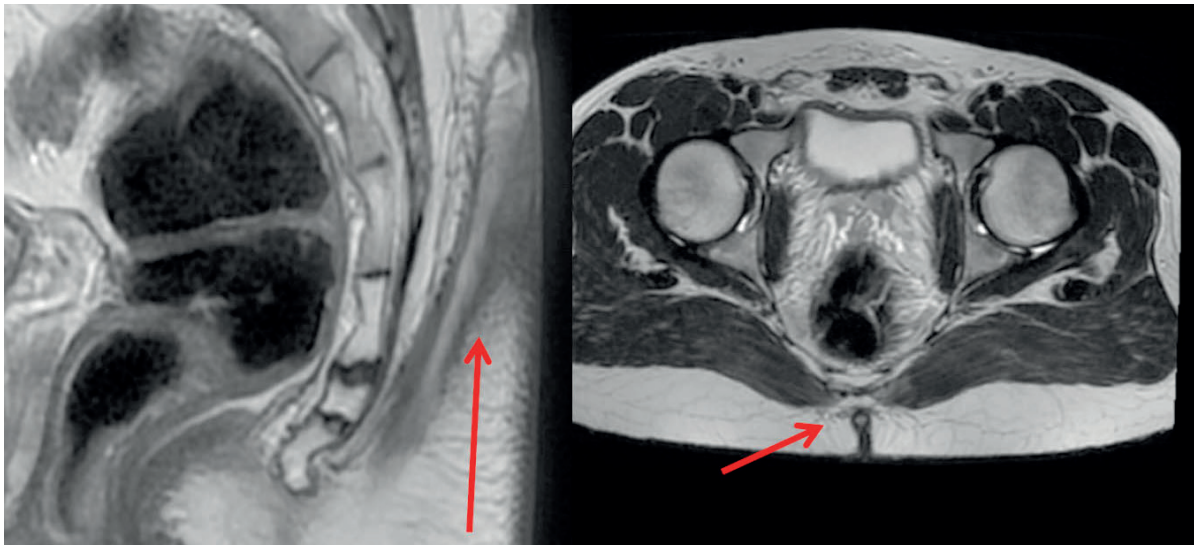


Figure 6. Cavity of pilonidal sinus according to ultrasound

Рисунок 6. Полость ЭКХ по данным ультразвукового исследования



A B

Figure 7. Magnetic resonance imaging of the pelvic organs with intravenous contrast: A — sagittal view T2-weighted image (the arrow indicates the cavity. A layer of subcutaneous fatty tissue was preserved between the cavity and sacral fascia); B — axial view T2-weighted image (arrow indicates cavity)

Рисунок 7. МРТ органов малого таза с внутривенным контрастированием: А — сагиттальная проекция Т2-ВИ (стрелкой указана полость ЭКХ. Между полостью и крестцовой фасцией сохранена прослойка подкожно-жировой клетчатки); В — аксиальная проекция Т2-ВИ (стрелкой указана полость ЭКХ)

were found in the lumen of the cavity in 4 out of 6 patients, besides, hair follicles were visualized in the walls of the cyst. Moderate hyperemia of vessels, focal edema, focal perivascular lymphohistiocytic infiltration were observed in the preserved dermal tissue adjacent to the PSD. The recurrent cavity lining over a large length was represented by a wide layer of granulation tissue, represented by newly formed hyperemic vessels with hydropic walls, located in the hydropic

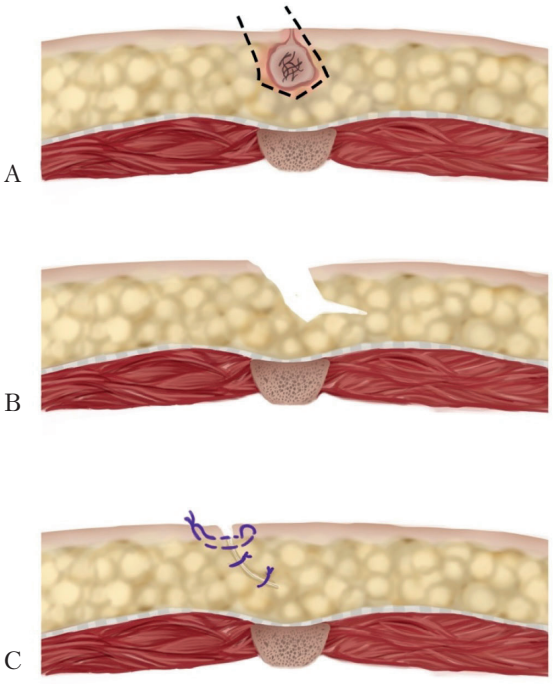


Figure 8. Operation scheme: A — the border of cavity resection is indicated by the dotted line; B — mobilized cutaneus-subcutaneus flap formed to close the defect formed after excision laterally the natal cleft; C — layer-by-layer sutured wound

Рисунок 8. Схема операции: А — пунктирной линией обозначена граница резекции полости ЭКХ; В — мобилизованный кожно-подкожный лоскут, сформированный с целью закрытия образовавшегося дефекта после иссечения; С — послойно ушитая рана

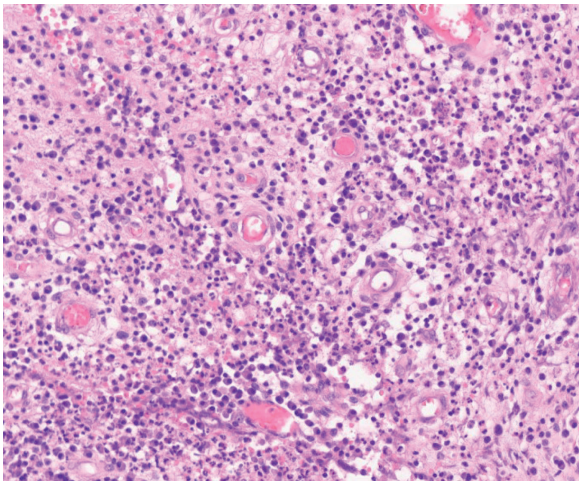


Figure 10. Recurrent pilonidal sinus disease. Granulation tissue. Hematoxylin and eosin staining, × 400

Рисунок 10. Рисунок 10. ЭКХ, рецидив заболевания. Грануляционная ткань. Окраска гематоксилином и эозином, × 400

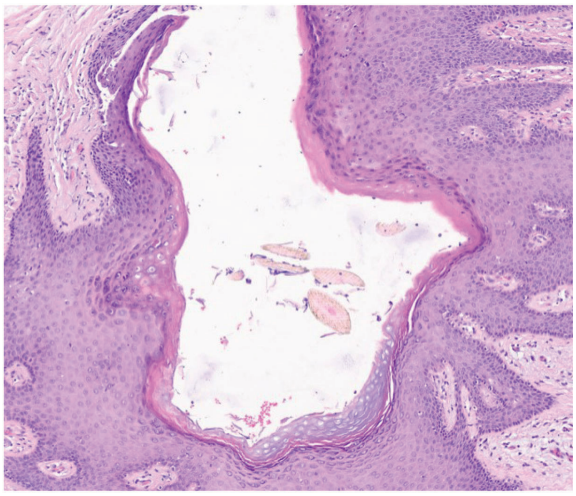


Figure 9. Primary pilonidal sinus with multi-layered squamous keratinous epithelium lining (hair rods are detected in the cavity). Hematoxylin and eosin staining, × 200

Рисунок 9. Первичный ЭКХ с выстилкой из многослойного плоского ороговевающего эпителия (в полости определяются волосяные стержни). Окраска гематоксилином и эозином, × 200

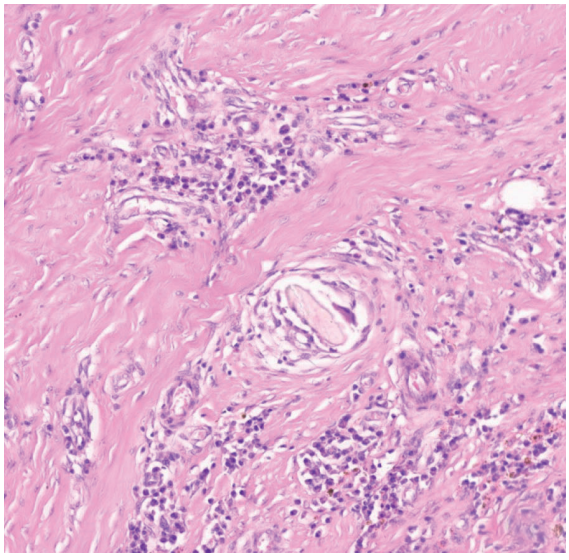


Figure 11. Recurrent pilonidal sinus disease. Site of sclerosis of pilonidal sinus, wall with a "walled" hair shaft; focal lympho-macrophage infiltration with the presence of giant multinucleated cells of foreign body resorption. Hematoxylin and eosin staining, × 200

Рисунок 11. ЭКХ, рецидив заболевания. Участок склероза стенки ЭКХ с «замурованным» волосяным стержнем; очаговая лимфо-макрофагальная инфильтрация с наличием гигантских многоядерных клеток рассасывания инородных тел. Окраска гематоксилином и эозином, × 200

interstitial substance with abundant, predominantly diffuse lympho-plasmacytic infiltration with admixture of polymorphonuclear leukocytes and macrophages (Fig. 10, 11).

Long-term results

Currently, no recurrence have been noted in any observation; the average follow-up time is 14.0 ± 5.6 months (6–27 months). All patients lead an active lifestyle. During control examinations of the sacral region in all patients complete healing of the wound was determined without signs of relapse. In patients with concomitant manifestations of FOS on complex local and systemic conservative treatment under the supervision of dermatologist positive dynamics are observed including life quality improvement and long-term remission.

Discussion

In 1980, J. Bascom proposed the follicular-retention theory of the origin of the pilonidal sinus disease, which currently prevails in Western countries [13, 14]. According to this theory, the first link in the occurrence of PSD is acute purulent folliculitis, which is a "primary abscess" with minimal clinical manifestations. The appearance of fistulous outside the gluteal cleft is considered as a "secondary abscess" as a manifestation of trichogenic-pompous mechanism. Nine years later, A.V. Kulyapin described the results of histologic examination of PSD after excision and showed the obvious similarity of pilonidal disease with hidradenitis suppurativa in his thesis [14].

To be fair, it should be noted that a few years earlier, in 1975, G. Plewig, based on the similarity of pathologic manifestations, joined pilonidal disease to the triad of follicular occlusion syndrome, which at that time included hidradenitis suppurativa, acne conglobate, and dissecting cellulitis of the scalp [4, 15]. All these nosologic units can be seen alone and in combination with each other. Follicular occlusion triad has often been described in the literature, but references to the follicular occlusion tetrad which includes pilonidal sinus are found only in case reports [9, 10]. This can be explained due to the rarity of the combination of all four diseases and by the possibly of inadequate examination of the patient's skin in the sacrococcygeal region at a dermatologist's appointment and of the back, axillary and scalp regions by a coloproctologist. The last factor of follicular occlusion syndrome underdiagnosis is the lack of awareness among proctologists, surgeons specialized in purulent diseases and dermatologists who encounter each of these illnesses in their practice that the combination of follicular occlusion diseases is syndromic in nature and requires a multidisciplinary approach.

This is also important because within the framework of follicular occlusion syndrome development of these diseases, including pilonidal disease, is considered as a disruption of the pilosebaceous complex due to occlusion in the infundibulum of the hair follicle [5–7]. Subsequently, these processes lead to inflammation of the pilosebaceous unit, sinus tracts and abscesses formation and destruction of the sweat and sebaceous glands structure. The presence of opportunistic pathogens and biofilm formation provide a stronger and longer-lasting inflammatory response [7, 10]. According to some authors, dysregulation of the innate and acquired immunity also plays an important role in the development of pilonidal disease [16].

In contrast to the views of western colleagues, domestic surgeons give priority to the disorders of embryogenesis in pilonidal disease occurrence [14, 17, 18]. Indeed, pilonidal disease alone is usually located quite deep, connected to the anococcygeal ligament and has no more than 2–3 orifices located in the intergluteal cleft, which probably confirms the theory of disembryogenesis.

However, more and more often there are patients with pilonidal disease and follicular occlusion syndrome which are distinguished by a more superficial location of the pilonidal sinuses, several primary openings and, often, the presence of one or two secondary orifices located outside the intergluteal cleft. Despite the difference in location and probably origin, in all cases pilonidal disease has a similar morphological picture. Having analyzed the histological picture of removed coccygeal cavity, both in the pilonidal disease alone and as a part of follicular occlusion syndrome we can say that in all six observations the cavity of the primary pilonidal disease is lined with keratinized stratified squamous epithelium, which indirectly confirms the acquired theory of disease development. In inflammatory stages foci of necrosis and granulation tissue are observed in microslides, and the cavity almost always contains hair that are not attached to the epithelial lining. It is worth noting that despite an identical morphological picture, the clinical picture of pilonidal disease alone and pilonidal disease in follicular occlusion syndrome is different. The isolated congenital pilonidal disease is characterized by the presence of one or two primary orifices, which are located in the lower third of the intergluteal cleft, quite close to the anus.

According to MRI in most cases, "fixation" of the formed cavity to the coccygeal vertebrae is registered, defined in the form of heavy structures of hypointense MR signal on T2-VI, which is characteristic of fibrous tissue. If the formation of PSD is considered as an "acquired" form of the disease against the background of other manifestations of FOS, the primary orifice is located in the gluteal cleft more proximally or at a greater distance from the anus than in congenital PSD. From our

perspective, minimally invasive techniques such as laser destruction of pilonidal cyst (SiLaC) [19, 20], deroofing and curettage (LOCULA) [21] should be considered as the "operation of choice". These procedures involve local destruction of the lining with desquamation of the multilayer squamous keratinizing epithelium and do not involve extensive excision of the surrounding and underlying tissues, making the treatment of PSD a "one-day surgery" or "lunch break surgery".

At the same time, in dermatological practice, treatment of follicular occlusion syndrome is based on the use of symptomatic, antibacterial and pathogenetic therapy, and in the case of severe forms it comes to the use of immunosuppressive and genetically engineered biological agents [5, 8, 9, 11, 22]. Based on this, we suggest that an integrated approach to the treatment of patients with follicular occlusion syndrome including minimally invasive surgery for pilonidal disease and systemic drug therapy for combined nosologic units, can significantly shorten the postoperative period, reduce the number of recurrence, and improve the quality of life of such patients.

Conclusion

The presented observations suggest that under the nosologic unit "pilonidal sinus disease" two different forms of this disease are hidden with an identical morphological picture. And it is not just a matter of creating a new classification system. From our point of view, this is a question of changing the approach to treating this disease. The limitation of this study is a small number of observations with a proven form of pilonidal disease combined with other manifestations of follicular occlusion syndrome and the lack of experience in treating this form using minimally invasive treatment methods. Despite this, the presented work makes it possible to change the view on the disease course and, as a result, to reasonably give preference to non-excisional, minimally invasive methods of treating this category of patients.

References / Литература

1. *Ассоциация колопроктологов России.* Эпителиальный копчиковый ход: Клинические рекомендации Минздрава РФ. 2022. [*Association of Coloproctologists of Russia.* Epithelial coccygeal passage: Clinical guidelines of Ministry of Healthcare of the Russian Federation. 2022. (In Russ.)]. URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/192_2
2. *Johnson E.K., Vogel J.D., Cowan M.L., Feingold D.L., Steele S.R., Clinical Practice Guidelines Committee of the American Society of Colon and Rectal Surgeon.* The American Society of Colon and Rectal Surgeons' Clinical Practice Guidelines for the Management of Pilonidal Disease. *Dis Colon Rectum.* 2019;62(2):146–57. DOI: 10.1097/DCR.0000000000001237
3. *Al-Khamis A., McCallum I., King P.M., Bruce J.* Healing by primary versus secondary intention after surgical treatment for pilonidal sinus. *Cochrane Database Syst Rev.* 2010;2010(1):CD006213. DOI: 10.1002/14651858.CD006213.pub3
4. *Plewig G., Kligman A.M.* Acne: Morphogenesis and treatment. Berlin: Springer-Verlag; 1975;192–3.
5. *Saunte D.M.L., Jemec G.B.E.* Hidradenitis suppurativa: Advances in diagnosis and treatment. *JAMA.* 2017;318(20):2019–32. DOI: 10.1001/jama.2017.16691
6. *Yang K., Shi M., Fu C., Huo R.* Comprehensive treatment of severe follicular occlusion triad: A case report. *Clin Cosmet Investig Dermatol.* 2022;15:541–6. DOI: 10.2147/CCID.S351522
7. *Garg A., Kirby J.S., Lavian J., Lin G., Strunk A.* Sex- and age-adjusted population analysis of prevalence estimates for hidradenitis suppurativa in the United States. *JAMA Dermatol.* 2017;153(8):760–4. DOI: 10.1001/jamadermatol.2017.0201
8. *Humphries A.E., Duncan J.E.* Evaluation and management of pilonidal disease. *Surg Clin North Am.* 2010;90(1):113–24. DOI: 10.1016/j.suc.2009.09.006
9. *Vasanth V., Chandrashekar B.S.* Follicular occlusion tetrad. *Indian Dermatol Online J.* 2014;5(4):491–3. DOI: 10.4103/2229-5178.142517
10. *Галлямова Ю.А., Кравченко А.С.* Гидраденит супаратива / акне инверса. Критерии диагностики, современная терапия. *РМЖ.* 2022;8:43–7. [*Gallyamova Yu.A., Kravchenko A.S.* Hidradenitis suppurativa (acne inversa). Diagnostic criteria, modern therapy. *RMJ.* 2022;8:43–7. (In Russ.)].
11. *Pesce A., Capuzzo G., Cammisuli B., Musumeci M.L., Micali G.* Pilonidal disease, hidradenitis suppurativa and follicular occlusion syndrome: A diagnostic challenge. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2018;22(15):47556. DOI: 10.26355/eurrev_201808_15606
12. *Масюкова С.А., Мордовцева В.В., Губанова Е.И., Ильина И.В., Санакоева Э.Г., Алиева З.А. и др.* Hydradenitis suppurativa: клиника и диагностика (часть 2). *Российский журнал кожных и венерических болезней.* 2016;19(3):154–8. [*Masyukova S.A., Mordovtseva V.V., Gubanova E.I., Ilina I.V., Sanakoeva E.G., Alieva Z.A., et al.* Hidradenitis suppurativa: Clinic and diagnostics (Part 2). *Russian Journal of Skin and Venereal Diseases.* 2016;19(3):154–8. (In Russ.)]. DOI: 10.18821/1560-9588-2016-19-3-154-158
13. *Thompson M.R., Senapati A., Kitchen P.R.* Pilonidal sinus disease. In: Givel J.C.R., Mortensen N., Roche B. (eds). Anorectal and colonic diseases. A practical guide to their management. 3rd ed. 2010;373–86.
14. *Кулапин А.В., Сахаутдинов В.Г.* О причине нагноения эпителиальных копчиковых ходов и выбора оптимального метода хирургического вмешательства. *Актуальные вопросы проктологии: Тезисы докладов Всесоюзной конференции.* Киев – М., 1989:125–6. [*Kulyapin A.V., Sahautdinov V.G.* About the cause of festering epithelial coccygeal passages and choice of optimal method of surgical intervention. *Aktual'nye voprosy proktologii: Tezisy dokladov Vsesoyuznoy konferentsii.* Kiev – Moscow, 1989:125–6. (In Russ.)].
15. *Pillsbury D.M., Shelley W.B., Kligman A.M.* Dermatology. *Annu Rev Med.* 1954;5:363–88. DOI: 10.1146/annurev.me.05.020154.002051
16. *Ingram J.R., Piguet V.* Phenotypic heterogeneity in hidradenitis suppurativa (acne inversa): Classification is an essential step toward personalized therapy. *J Invest Dermatol.* 2013;133(6):1453–6. DOI: 10.1038/jid.2012.476
17. *Fox S.* The origin of pilonidal sinus. *Surg Gynecol Obstet.* 1935;60:137–49.
18. *Ривкин В.Л.* Эпителиальный копчиковый ход – рудиментарный остаток хвоста, причина крестцово-копчиковых нагноений. *Наука и мир.* 2015;9-1(25):127–8. [*Rivkin V.L.* Pilonidal cyst, rudimentary

rest of the tail, the reason of sacrococcygeal purulence. *Science and World*. 2015;9-1(25):127–8. (In Russ.)].
19. *Sluckin T.C., Hazen S.J.A., Smeenk R.M., Schouten R.* Sinus laser-assisted closure (SiLaC®) for pilonidal disease: Results of a multicentre cohort study. *Tech Coloproctol*. 2022;26(2):135–41. DOI: 10.1007/s10151-021-02550-4
20. *Harju J., Söderlund F., Yrjönen A., Santos A., Hermunen K.* Pilonidal disease treatment by radial laser surgery (FiLaC™): The first Finnish experience. *Scand J Surg*. 2021;110(4):520–3. DOI: 10.1177/1457496920975610
21. *Garg P., Garg M., Gupta V., Mehta S.K., Lakhtaria P.* Laying open (deroofing) and curettage under local anesthesia for pilonidal disease: An outpatient procedure. *World J Gastrointest Surg*. 2015;7(9):214–8. DOI: 10.4240/wjgs.v7.i9.214
22. *Масюкова С.А., Мордовцева В.В., Ильина И.В., Санакоева Э.Г., Алиева З.А., Гребенюк Д.В. и др.* Hydradenitis suppurativa: этиология, патогенез и лечение (часть 1). *Российский журнал кожных и венерических болезней*. 2016;19(1):23–6. [*Masyukova S.A., Mordovtseva V.V., Ilina I.V., Sanakoeva E.G., Alieva Z.A., Grebenyuk D.V., et al*. Hydradenitis suppurativa: Etiology, pathogenesis and treatment (Part 1). *Russian Journal of Skin and Venereal Diseases*. 2016;19(1):23–6. (In Russ.)]. DOI: 10.18821/1560-9588-2016-19-1-23-26

Information about the authors

Daria D. Shlyk — Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Surgery, N.V. Sklifosovskiy Institute of Clinical Medicine, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).
Contact information: shlikdarya@gmail.com;
119435, Moscow, Pogodinskaya str., 1, build. 1.
ORCID: https://orcid.org/0000-0002-9232-6520

Maria N Pikuza — Resident of the Department of Surgery, N.V. Sklifosovskiy Institute of Clinical Medicine, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).
Contact information: Mashenka_pikuza@mail.ru;
119435, Moscow, Pogodinskaya str., 1, build. 1.
ORCID: https://orcid.org/0000-0002-2680-9372

Yuri E. Kitsenko* — Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Surgery, N.V. Sklifosovskiy Institute of Clinical Medicine, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).
Contact information: yury@kitsenko.ru;
119435, Moscow, Pogodinskaya str., 1, build. 1.
ORCID: https://orcid.org/0000-0002-4415-6141

Anna S. Pirogova — Postgraduate of the Department of Skin and Venereal Diseases, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).
Contact information: annese@mail.ru
119435, Moscow, Bolshaya Pirogovskaya str., 4, build. 1.
ORCID: https://orcid.org/0000-0002-2246-1321

Nina B. Paramonova — Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Institute of Clinical Morphology and Digital Pathology, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).
Contact information: paramonova_n_b@staff.sechenov.ru;
119435, Moscow, Abrikosovsky lane, 1.
ORCID: https://orcid.org/0000-0001-5380-7113

Сведения об авторах

Шлык Дарья Дмитриевна — кандидат медицинских наук, доцент кафедры хирургии 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: shlikdarya@gmail.com;
119435, г. Москва, ул. Погодинская, 1, стр. 1.
ORCID: https://orcid.org/0000-0002-9232-6520

Пикуза Мария Николаевна — ординатор кафедры хирургии 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: Mashenka_pikuza@mail.ru;
119435, г. Москва, ул. Погодинская, 1, стр. 1.
ORCID: https://orcid.org/0000-0002-2680-9372

Киценко Юрий Евгеньевич* — кандидат медицинских наук, доцент кафедры хирургии 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: yury@kitsenko.ru;
119435, г. Москва, ул. Погодинская, 1, стр. 1.
ORCID: https://orcid.org/0000-0002-4415-6141

Пирогова Анна Сергеевна — аспирант кафедры кожных и венерологических болезней им. В.А. Рахманова 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: annese@mail.ru;
119435, г. Москва, ул. Большая Пироговская, 4, стр. 1.
ORCID: https://orcid.org/0000-0002-2246-1321

Парамонова Нина Борисовна — кандидат медицинских наук, доцент Института клинической морфологии и цифровой патологии ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет).
Контактная информация: paramonova_n_b@staff.sechenov.ru;
119435, г. Москва, Абрикосовский пер., 1.
ORCID: https://orcid.org/0000-0001-5380-7113

* Corresponding author / Автор, ответственный за переписку

Ramin T. Rzaev — Cand. Sci. (Med.), Radiologist at the Department of Radiation Diagnostics, the University Clinical Hospital No. 2, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).
Contact information: ramin-rz@mail.ru;
119435, Moscow, Pogodinskaya str., 1, build. 1.
ORCID: https://orcid.org/0000-0002-6005-6247

Рзаев Рамин Теймурхан оглы — кандидат медицинских наук, врач-рентгенолог отделения лучевой диагностики Университетской клинической больницы № 2 ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет).
Контактная информация: ramin-rz@mail.ru;
119435, г. Москва, ул. Погодинская, 1, стр. 1.
ORCID: https://orcid.org/0000-0002-6005-6247

Natalia P. Teplyuk — Dr. Sci. (Med.), Professor of the Department of Skin and Venereal Diseases, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).
Contact information: teplyukn@gmail.com;
119435, Moscow, Bolshaya Pirogovskaya str., 4, build. 1.
ORCID: https://orcid.org/0000-0002-5800-4800

Теплюк Наталия Павловна — доктор медицинских наук, профессор кафедры кожных и венерологических болезней им. В.А. Рахманова 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: teplyukn@gmail.com;
119435, г. Москва, ул. Большая Пироговская, 4, стр. 1.
ORCID: https://orcid.org/0000-0002-5800-4800

Petr V. Tsarkov — Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Surgery, N.V. Sklifosovskiy Institute of Clinical Medicine, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).
Contact information: tsarkov@kkmx.ru;
119435, Moscow, Pogodinskaya str., 1, build. 1.
ORCID: https://orcid.org/0000-0002-7134-6821

Царьков Петр Владимирович — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой хирургии 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: tsarkov@kkmx.ru;
119435, г. Москва, ул. Погодинская, 1, стр. 1.
ORCID: https://orcid.org/0000-0002-7134-6821

Submitted: 16.05.2023 Accepted: 04.06.2023 Published: 29.12.2023
Поступила: 16.05.2023 Принята: 04.06.2023 Опубликована: 29.12.2023

https://doi.org/10.22416/1382-4376-2023-33-6-65-80
УДК 616.98:578.834.11+ 616.36-004-036

CC BY NC ND

Влияние новой коронавирусной инфекции на течение и прогноз цирроза печени

А.Г. Исмаилова*, Р.В. Масленников, М.С. Жаркова, 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: изучение влияния COVID-19 на течение и прогноз цирроза печени.
Материалы и методы. В данное когортное исследование были включены пациенты с циррозом печени, проходившие медицинское обследование в период с сентября 2019 по март 2020 г. Было определено, кто из этих пациентов был инфицирован COVID-19, умер от COVID-19 или осложнений цирроза печени в течение периода наблюдения (с апреля 2020 по сентябрь 2021 г.). Далее в сентябре — декабре 2021 г. было проведено повторное медицинское обследование включенных выживших пациентов.
Результаты. Среди 226 включенных пациентов у 57 был выявлен COVID-19, в том числе 19 пациентов умерли от этой болезни. Острая на фоне хронической печеночная недостаточность (ОХПН) развилась у 16 (28,1 %) пациентов с циррозом печени и COVID-19, 13 (81,3 %) из которых умерли. Один из выживших после COVID-19 пациентов в итоге умер от декомпенсации функции печени. Двадцать пациентов, у которых не было COVID-19, умерли от осложнений цирроза печени (ОХПН) в течение периода наблюдения. Уровень смертности у пациентов, инфицированных COVID-19, был выше, чем у не перенесших это заболевание (35,1 % vs. 14,2 %; $p = 0{,}001$). COVID-19 был независимым фактором риска смерти у пациентов с циррозом печени. Специфических для поражения печени факторов, предрасполагающих к заражению COVID-19, выявлено не было. Более значительные нарушения функции печени при медицинском обследовании перед пандемией были фактором риска смерти пациентов, переболевших COVID-19. Пациенты, умершие от COVID-19, имели состояние функции печени при медицинском обследовании перед пандемией лучше, чем пациенты, которые умерли от осложнений цирроза печени в течение периода наблюдения. Смертность из-за декомпенсации функции печени, частота декомпенсации печени и кровотечений из варикозно расширенных вен пищевода в течение периода наблюдения существенно не отличались между пациентами, выздоровевшими от COVID-19, и пациентами с циррозом печени, у которые не переносили эту инфекцию. Среди выживших не выявлено значимой разницы в значении основных показателей функции печени между пациентами, перенесшими и не перенесшими COVID-19, за исключением протромбинового индекса, который был выше у пациентов после COVID-19.
Заключение. COVID-19 ухудшает прогноз пациентов с циррозом печени, но не оказывает существенного влияния на течение цирроза печени после выздоровления от этой инфекции.
Ключевые слова: COVID-19, SARS-CoV-2, коронавирус, печень, цирроз печени, прогноз
Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования: Исмаилова А.Г., Масленников Р.В., Жаркова М.С., Ивашкин В.Т. Влияние новой коронавирусной инфекции на течение и прогноз цирроза печени. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2023;33(6):65–80. https://doi.org/10.22416/1382-4376-2023-33-6-65-80

Impact of Novel Coronavirus Infection on the Course and Prognosis of Cirrhosis

Albina G. Ismailova*, Roman V. Maslennikov, Maria S. Zharkova, Vladimir T. Ivashkin

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

Aim: to investigate the impact of COVID-19 on the course and prognosis of cirrhosis.
Materials and methods. This was a cohort study in patients with cirrhosis. We included patients with cirrhosis who underwent a medical examination at our center between September 2019 and March 2020. We determined which of these patients were infected with COVID-19, died of COVID-19, or died of cirrhosis complications within the follow-up period from April 2020 to September 2021. Thereafter, we conducted a second medical examination of these surviving patients with cirrhosis in September to December 2021.
Results. Among the 226 patients included in the study, 57 had COVID-19, among which 19 patients who died of the disease. Acute-on-chronic liver failure (ACLF) developed in 16 (28.1 %) patients with cirrhosis and COVID-19, 13 (81.3 %) of whom died. One of the COVID-19 survivors eventually died of liver decompensation. Twenty patients who did not have COVID-19 died of complications of cirrhosis (ACLF) during the follow-up period. The mortality rate in

patients who were infected with COVID-19 was higher than that in patients who were not infected (35.1 % vs. 14.2 %; $p = 0.001$). COVID-19 was an independent risk factor for death in patients with cirrhosis. No liver-specific factors predisposing to COVID-19 infection were identified. A more impaired liver function in the pre-pandemic medical examination was a predisposing factor for death in patients who had COVID-19. Patients who died of COVID-19 had better liver function in the pre-pandemic medical examination than patients without COVID-19 who died of complications of cirrhosis during the follow-up period. The liver-related mortality rate and the incidence of liver decompensation or bleeding from esophageal varices during the follow-up period were not significantly different between patients who recovered from COVID-19 and patients with cirrhosis who did not have COVID-19. Among the analyzed survivors, no significant changes were found in the main indicators of liver function after the follow-up period between patients with and without COVID-19, except for the prothrombin index, which was higher in patients after COVID-19.
Conclusion. COVID-19 worsens the prognosis of patients with cirrhosis but does not substantially affect the course of cirrhosis after the recovery from this infection.
Keywords: COVID-19, SARS-CoV-2, coronavirus, liver, cirrhosis, prognosis
Conflict of interest: the authors declare that there is no conflict of interest.

For citation: Ismailova A.G., Maslennikov R.V., Zharkova M.S., Ivashkin V.T. Impact of Novel Coronavirus Infection on the Course and Prognosis of Cirrhosis. Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology. 2023;33(6):65–80. https://doi.org/10.22416/1382-4376-2023-33-6-65-80

Введение

Цирроз печени является фактором риска неблагоприятного течения коронавирусной болезни (COVID-19). Пациенты с циррозом чаще нуждаются в госпитализации, имеют тяжелое течение заболевания [1] и плохой прогноз [2–6]. Печень является одной из мишеней COVID-19, что приводит к развитию в ней воспаления, тромбозов, васкулита, лекарственных и других повреждений [7–11]. По данным метаанализа, изменения результатов биохимических тестов печени наблюдались почти у 50 % пациентов с COVID-19 в общей популяции и были связаны с более тяжелым течением заболевания и более высоким риском смерти [12]. Клетки печени при циррозе печени экспрессируют больше рецепторов к коронавирусу тяжелого острого респираторного синдрома 2 (SARS-CoV-2), чем нормальные клетки печени, и это более выражено при декомпенсированном циррозе печени, чем при компенсированном течении заболевания [13]. Эти рецепторы экспрессируются в больших количествах в клетках – предшественниках гепатоцитов, ответственных за регенерацию печени при циррозе печени [14]. Уровень смертности пациентов с циррозом печени во время пандемии COVID-19 повысился [15]. Предыдущее исследование не выявило существенной разницы в смертности между госпитализированными пациентами с циррозом печени, инфицированными и неинфицированными SARS-CoV-2; однако в этом исследовании были проанализированы только 37 пациентов с этой сочетанной патологией [16]. И наоборот, анализ смертности в течение первых 2,5 мес. пандемии среди ветеранов США с циррозом печени показал, что уровень смертности был выше у пациентов, инфицированных COVID-19, чем у тех, кто не был заражен [17]. Таким образом, влияние COVID-19 на общий прогноз пациентов с циррозом печени остается неясным.

Цель исследования: оценить, как COVID-19 влияет на течение и прогноз пациентов с циррозом печени во время длительного наблюдения.

Материалы и методы

Данное когортное исследование было одобрено локальным этическим комитетом Сеченовского Университета (Протокол № 20-21 от 18.11.21 г.) и проведено в соответствии с Хельсинкской декларацией Всемирной медицинской ассоциации.

В исследование были включены пациенты с циррозом печени, проживающие в Москве, которые прошли медицинское обследование в Клинике внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии Сеченовского Университета в период с сентября 2019 по март 2020 г. (до пандемии), не были реципиентами трансплантата печени и были живы по состоянию на 1 апреля 2020 г. (начало пандемии COVID-19 в России). Пациенты были разделены на две группы: те, кто был инфицирован COVID-19 в период наблюдения (с апреля 2020 по сентябрь 2021 г.), и те, кто не переболел данной инфекцией.

Диагноз цирроза печени устанавливался на основании данных биопсии или совокупности клинических, лабораторных и инструментальных данных. Все пациенты получали стандартное лечение цирроза печени в зависимости от его этиологии и осложнений [18, 19].

Случай COVID-19 определялся как положительный результат ПЦР на SARS-CoV-2 в образцах мазков из ротоглотки или носоглотки при наличии симптомов COVID-19 (например, лихорадка, слабость, кашель, одышка, аносмия или агевзия).

Первичной конечной точкой была смерть от всех причин в течение периода наблюдения. Вторичными исходами были частота декомпенсации функции печени или кровотечений из варикозно расширенных вен пищевода в период наблюдения и изменения показателей функции

печени в течение периода наблюдения (первая точка — сентябрь 2019 г. — март 2020 г.; вторая точка — сентябрь — декабрь 2021 г.) у выживших пациентов.

Данные о случаях заболевания COVID-19, смерти пациентов и ее причинах, а также осложнениях цирроза печени были получены из Единой медицинской информационно-аналитической системы (ЕМИАС), собирающей практически всю медицинскую информацию жителей Москвы.

Статистический анализ. Статистический анализ проводился с помощью программного обеспечения Statistica 10 (StatSoft Inc., США). Данные были представлены в виде медианы и интерквартильного интервала. Разницу между непрерывными переменными оценивали с помощью критерия Манна — Уитни. Точный критерий Фишера использовался для оценки разницы между категориальными переменными. Выживаемость оценивали с использованием кривых Каплана — Мейера и теста Кокса. Для оценки влияния факторов на выживаемость пациентов и соотношения рисков (ОР) использовалась регрессионная модель Кокса. Различия считали статистически значимыми при $p \leq 0,05$.

Результаты

Среди 226 пациентов с циррозом печени, включенных в исследование, 57 чел. заразились COVID-19 в течение периода наблюдения. Из этих пациентов 19 чел. умерли от осложнений COVID-19, 1 — от декомпенсации печени, возникшей после выздоровления от COVID-19. Среди 169 пациентов с циррозом печени, у которых не было COVID-19, 24 чел. умерли за период наблюдения (рис. 1, табл. 1): 20 чел. — от острой инфекции на фоне хронической печеночной недостаточности (ОХПН), двое — от осложнений сопутствующего злокачественного заболевания, один — от сердечной недостаточности, и один — от алкогольной интоксикации. Смертность была выше у пациентов, инфицированных COVID-19, чем у тех, кто не перенес эту инфекцию (35,1 % vs. 14,2 %; $p = 0,001$), причем это было справедливо для пациентов как с компенсированной (класс А по Чайлду — Пью; 23,3 % vs. 4,5 %; $p = 0,006$), так и с декомпенсированной формой заболевания (класс В или С по Чайлду — Пью; 44,4 % vs. 24,7 %; $p = 0,046$) на момент осмотра до пандемии. COVID-19 был независимым фактором смерти у пациентов с циррозом печени (табл. 2).

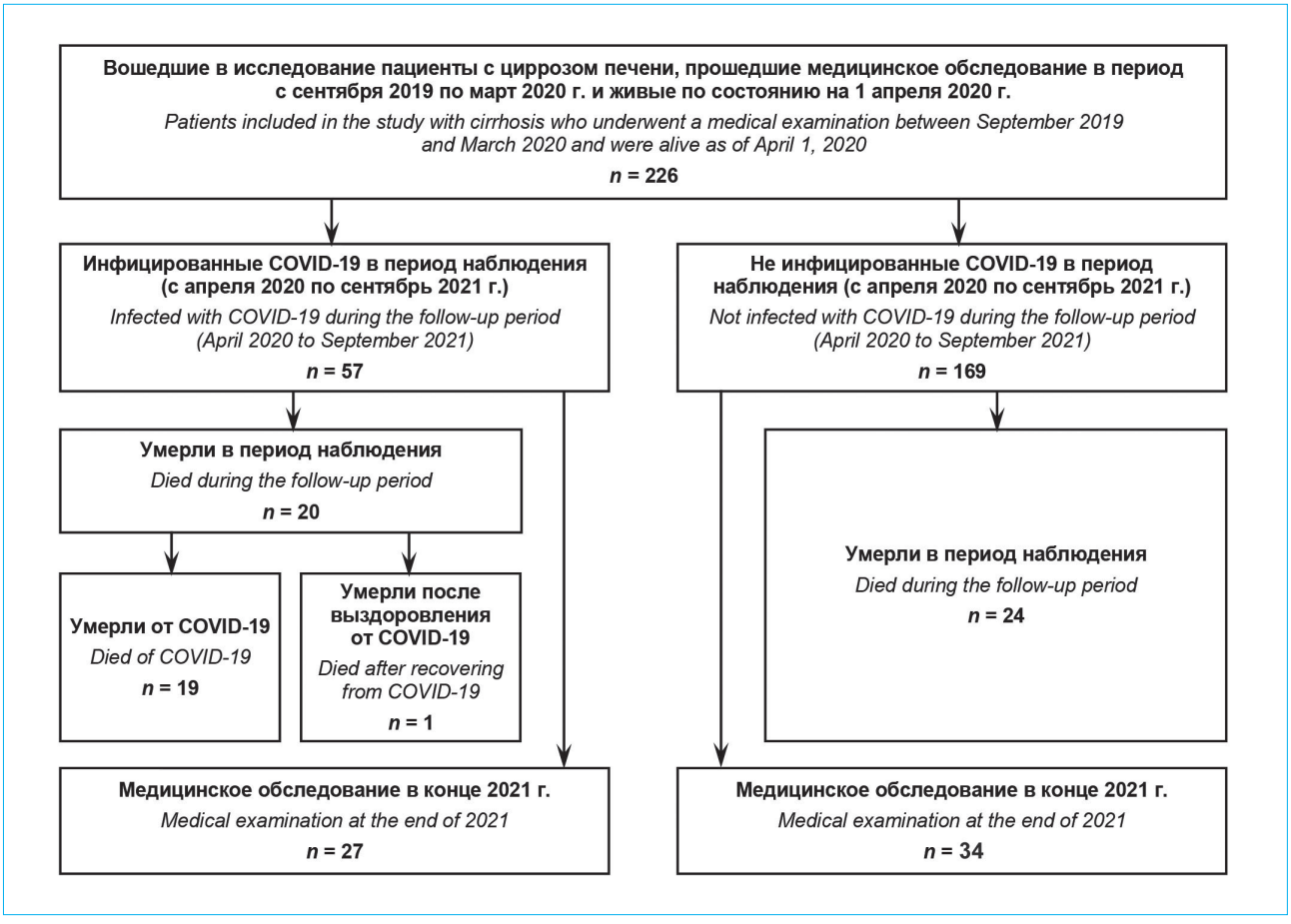


Рисунок 1. Потоковая диаграмма исследования

Figure 1. Study flowchart

Таблица 1. Основные показатели функции печени у больных циррозом печени при медицинском обследовании до пандемии

Table 1. Main indicators of liver function in patients with cirrhosis in the pre-pandemic medical examination

Показатель / *Parameter*	**Группа COVID-19 *COVID-19 group* (n = 57)**	**Группа без COVID-19 *Non-COVID group* (n = 169)**	***p***
Возраст, лет *Age, years*	59 [52–68]	56 [46–64]	0,029
Индекс массы тела, кг/м^2 *Body mass index, kg/m^2*	28,1 [25,2–34,0]	27,0 [22,8–30,2]	0,164
Мужчины/Женщины *Males/Females*	27/30	74/95	0,375
Этиология цирроза, *n* (%) *Etiology of cirrhosis, n (%)*			
алкогольная болезнь печени *alcoholic liver disease*	23 (40,4 %)	63 (37,3 %)	> 0,050
метаболически-ассоциированная болезнь печени *metabolically associated fatty liver disease*	2 (3,5 %)	8 (4,7 %)	
аутоиммунный гепатит *autoimmune hepatitis*	2 (3,5 %)	7 (4,1 %)	
первичный билиарный холангит *primary biliary cholangitis*	4 (7,0 %)	16 (9,5 %)	
первичный склерозирующий холангит *primary sclerosing cholangitis*	3 (5,3 %)	3 (1,8 %)	
вирусный гепатит В *HBV*	1 (1,8 %)	7 (4,1 %)	
вирусный гепатит С *HCV*	15 (26,3 %)	34 (20,1 %)	
смешанная *mixed*	5 (8,8 %)	26 (15,4 %)	
другая и неизвестная *other and unkown*	2 (3,5 %)	5 (3,0 %)	
Шкала Чайлда — Пью *Child — Pugh Score*	6 [5–9]	6 [5–9]	0,756
Классы по шкале Чайлда — Пью, A/B+C, *n* *Class according to Child — Pugh Scale, A/B + C, n*	30/16 + 11	88/45 + 36	0,532
Сахарный диабет, *n* (%) *Diabetes mellitus, n (%)*	18 (31,6 %)	30 (17,8 %)	0,024
Злокачественные образования, *n* (%) *Malignant neoplasms, n (%)*	2 (3,5 %)	10 (5,9 %)	0,378
Хроническая обструктивная болезнь легких, *n* (%) *Chronic obstructive pulmonary disease, n (%)*	2 (3,5 %)	7 (4,1 %)	0,594
Бронхиальная астма, *n* (%) *Bronchial asthma, n (%)*	1 (1,8 %)	4 (2,4 %)	0,628
Варикозное расширение вен пищевода (степень 1), *n* (%) *Esophageal varices (Grade 1), n (%)*	15 (26,3 %)	57 (33,7 %)	0,192
Варикозное расширение вен пищевода (степень 2–3), *n* (%) *Esophageal varices (Grade 2–3), n (%)*	22 (38,8 %)	46 (27,2 %)	0,075
Лигирование вен пищевода, *n* (%) *Ligation of esophageal varices, n (%)*	10 (17,5 %)	27 (16,0 %)	0,463
Кровотечение из вен пищевода в анамнезе, *n* (%) *History of bleeding from esophageal varices, n (%)*	3 (5,3 %)	18 (10,7 %)	0,173
Минимальная печеночная энцефалопатия, *n* (%) *Minimal hepatic encephalopathy, n (%)*	9 (15,8 %)	23 (13,6 %)	0,415
Явная печеночная энцефалопатия (степень 1–2), *n* (%) *Overt hepatic encephalopathy (Grade 1–2), n (%)*	16 (28,1 %)	43 (25,4 %)	0,409
Асцит, *n* (%) *Ascites, n (%)*	24 (42,1 %)	72 (42,4 %)	0,537

Продолжение таблицы 1. Основные показатели функции печени у больных циррозом печени при медицинском обследовании до пандемии

Continuation of Table 1. Main indicators of liver function in patients with cirrhosis in the pre-pandemic medical examination

Асцит (степень 1), *n* (%) *Ascites (Grade 1), n (%)*	13 (22,8 %)	39 (23,1 %)	0,562
Асцит (степень 2–3), *n* (%) *Ascites (Grade 2–3), n (%)*	11 (19,3 %)	33 (19,5 %)	0,569
Эритроциты, × 10^{12} кл./л *Red blood cells, 10^{12} cell/L*	4,1 [3,8–4,6]	4,2 [3,7–4,8]	0,838
Нейтрофилы, × 10^{9} кл./л *Neutrophils, × 10^{9} cell/L*	2,6 [1,8–3,6]	2,9 [2,0–4,0]	0,146
Лимфоциты, × 10^{9} кл./л *Lymphocytes, × 10^{9} cell/L*	1,3 [0,9–1,9]	1,2 [0,9–1,9]	0,765
Тромбоциты, × 10^{9} кл./л *Platelets, × 10^{9} cell/L*	114 [66–145]	109 [73–162]	0,580
Общий белок, г/л *Serum total protein, g/L*	71,9 [68,5–76,2]	73,5 [67,7–76,9]	0,552
Альбумин, г/л *Serum albumin, g/L*	37,0 [33,3–39,9]	37,9 [32,3–41,6]	0,300
Общий билирубин, мкмоль/л *Serum total bilirubin, μmol/L*	28,3 [17,5–41,4]	25,9 [16,9–45,8]	0,966
Прямой билирубин, мкмоль/л *Serum direct bilirubin, μmol/L*	11,1 [6,1–16,6]	8,9 [5,7–21,7]	0,700
Протромбиновый индекс, % *Prothrombin index, %*	74 [62–84]	75 [61–83]	0,876
Фибриноген, г/л *Fibrinogen, g/L*	3,0 [2,2–3,7]	2,8 [2,2–3,4]	0,241
Креатинин, мкмоль/л *Serum creatinine, μmol/L*	80 [68–96]	80 [70–94]	0,939
Железо, мкмоль/л *Serum iron, μmol/L*	18,0 [11,4–23,9]	17,8 [12,1–26,5]	0,465
Аланинаминотрансфераза, МЕ/л *Alanine aminotransferase, U/L*	34 [22–50]	40 [25–56]	0,296
Аспартатаминотрансфераза, МЕ/л *Aspartate aminotransferase, U/L*	43 [33–70]	50 [34–81]	0,219
Гамма-глутамилтрансфераза, МЕ/л *Gamma glutamyl transferase, U/L*	71 [33–165]	87 [35–204]	0,460
Щелочная фосфатаза, МЕ/л *Alkaline phosphatase, U/L*	244 [202–372]	270 [193–384]	0,947
Холинэстераза, МЕ/л *Cholinesterase, U/L*	5118 [3203–6947]	5090 [3116–7176]	0,983
Длина селезенки, см *Splenic length, cm*	14,2 [13,2–16,6]	13,9 [11,7–16,0]	0,147

Примечание: * (здесь и далее в таблице) – в квадратных скобках приведен межквартильный размах.

Note: * (hereinafter in the table), interquartile range is given in square brackets.

Течение COVID-19 протекало в легкой форме у 20 (35,1 %) пациентов с циррозом, в средней степени – у 12 (21,1 %) и в тяжелой форме – у 25 (43,8 %). Тридцати трем (57,9 %) пациентам с циррозом печени, перенесшим COVID-19, потребовалась госпитализация, в том числе 20 (35,1 %) – в отделение интенсивной терапии. Треть группы пациентов с циррозом печени и COVID-19 нуждалась в искусственной вентиляции легких (все с последующим летальным исходом). Наиболее распространенными симптомами COVID-19 у пациентов с циррозом были лихорадка, одышка и сухой кашель. Предельные (максимальные или минимальные) значения лабораторных показателей у больных циррозом печени и COVID-19 представлены в таблице 3. Среди больных циррозом печени с COVID-19 тромбоэмболия легочной артерии возникла у двух (3,5 %) пациентов, гепаторенальный синдром – у двух (3,5 %), кровотечение из варикозно расширенных вен пищевода – у двух (3,5 %), системная бактериальная инфекция (при обнаружении возбудителя в крови) – у пяти (8,8 %) больных. ОХПН развилась у 16 (28,1 %) пациентов с циррозом печени и COVID-19, 13 (81,3 %) из них умерли. Среди пациентов с циррозом печени, умерших

Таблица 2. Предикторы смерти больных циррозом печени за период наблюдения
Table 2. Predictors of death in patients with liver cirrhosis during the observation period

Предиктор / *Factor*	***p***	**Относительный риск *Hazard ration***
COVID-19	0,024	2,11 (95 % ДИ: 1,10–4,05)
Возраст / *Age*	0,002	1,05 (95 % ДИ: 1,02–1,09)
Сахарный диабет / *Diabetes mellitus*	0,209	
Злокачественное новообразование / *Malignant neoplasm*	0,007	4,44 (95 % ДИ: 1,50–13,2)
Данные медицинского осмотра до пандемии / *Pre-pandemic medical examination data*		
Альбумин / *Serum albumin*	0,364	
Общий билирубин / *Total serum bilirubin*	0,503	
Протромбиновый индекс / *Prothrombin index*	0,171	
Аланинаминотрансфераза / *Alanine aminotransferase*	0,863	
Аспартатаминотрансфераза / *Aspartate aminotransferase*	0,863	
Печеночная энцефалопатия / *Hepatic encephalopathy*	0,289	
Степень асцита / *Ascites grade*	0,002	1,80 (95 % ДИ: 1,25–2,58)

Таблица 3. Симптомы COVID-19 и минимальные/максимальные лабораторные показатели во время COVID-19 у пациентов с циррозом печени (n = 57)
Table 3. Symptoms of COVID-19 and minimum/maximum laboratory values during COVID-19 infection in patients with cirrhosis (n = 57)

Симптомы / *Symptoms*		**Количество пациентов, *n* (%) *Number of patients, n (%)***
Лихорадка / *Fever*		57 (100,0 %)
Сухой кашель / *Dry cough*		28 (49,1 %)
Кашель с мокротой / *Cough with sputum*		8 (14,0 %)
Насморк / *Rhinorrhea*		7 (12,3 %)
Боль в горле / *Sore throat*		9 (15,8 %)
Одышка / *Shortness of breath*		25 (43,9 %)
Потеря обоняния / A*nosmia*		3 (5,3 %)
Потеря вкуса / *Ageusia*		2 (3,5 %)
Диарея / *Diarrhea*		2 (3,5 %)
Показатель / *Parameter*	**Количество пациентов *Number of patients***	**Минимальные значения лабораторных показателей во время COVID-19* *Minimum laboratory valuesduring having COVID-19****
Гемоглобин, г/л *Hemoglobin, g/L*	33	108 [95–125]
Лимфоциты, × 10^9 кл./л *Lymphocytes, × 10^9 cell/L*	31	0,5 [0,3–1,0]
Тромбоциты, × 10^9 кл./л *Platelets, × 10^9 cell/L*	33	67 [32–90]
Общий белок, г/л *Serum total protein, g/L*	23	56,5 [48,0–64,8]
Альбумин, г/л *Serum albumin, g/L*	18	26,5 [23,0–30,0]
Нейтрофилы, × 10^9 кл./л *Neutrophils, × 10^9 cell/L*	31	4,4 [2,2–9,9]
С-реактивный белок, мг/л *C-reactive protein, mg/L*	31	32,0 [13,5–100,0]
Аланинаминотрансфераза, МЕ/л *Alanine aminotransferase, U/L*	33	43 [25–54]
Аспартатаминотрансфераза, МЕ/л *Aspartate aminotransferase, U/L*	33	73 [43–97]
Гамма-глутамилтрансфераза, МЕ/л *Gamma glutamyl transferase, U/L*	8	66 [32–99]
Щелочная фосфатаза, МЕ/л *Alkaline phosphatase, U/L*	13	109 [93–188]

Продолжение таблицы 3. Симптомы COVID-19 и минимальные/максимальные лабораторные показатели во время COVID-19 у пациентов с циррозом печени (n = 57)

Continuation of Table 3. Symptoms of COVID-19 and minimum/maximum laboratory values during COVID-19 infection in patients with cirrhosis (n = 57)

Креатинин, мкмоль/л *Serum creatinine, μmol/L*	33	100 [71–132]
Общий билирубин, мкмоль/л *Total serum bilirubin, μmol/L*	27	55,2 [15,0–83,0]
Фибриноген, г/л *Fibrinogen, g/L*	21	3,7 [2,5–4,6]
D-димер, нг/мл *D-dimer, ng/mL*	18	1288 [745–3865]
Лактатдегидрогеназа, МЕ/л *Lactate dehydrogenase, U/L*	15	750 [329–1314]

Примечание: * (здесь и далее в таблице) — в квадратных скобках приведен межквартильный размах.

Note: * (hereinafter in the table), interquartile range is given in square brackets.

от COVID-19, те, у кого развился ОХПН, составили 64,8 %.

Пациенты с COVID-19 чаще имели сахарный диабет и были старше, чем те, кто не болел COVID-19. Достоверных различий по другим сопутствующим заболеваниям и результатам функциональных тестов печени при медицинском обследовании до пандемии между пациентами с циррозом печени, которые заразились COVID-19, и теми, кто не заразился этой инфекцией, выявлено не было (табл. 1).

Пациенты с циррозом печени, умершие от COVID-19, при медицинском обследовании перед пандемией имели более низкое количество эритроцитов и содержание в сыворотке альбумина и холинэстеразы, а также более высокие сывороточные уровни прямого билирубина, аспартатаминотрансферазы и гамма-глутамилтранспептидазы, более высокие баллы по шкале Чайлда — Пью, выше степень асцита, чем выжившие после COVID-19 в конце периода наблюдения (из этого анализа был исключен единственный пациент, умерший от декомпенсации цирроза печени после выздоровления от COVID-19) (табл. 4). Среди этих результатов только снижение уровня сывороточного альбумина было независимым предиктором смерти от COVID-19 (p = 0,017; относительный риск (ОР) = 0,92; 95%-ный доверительный интервал (95 % ДИ): 0,86–0,98). Смертность у пациентов с COVID-19, у которых при медицинском осмотре до пандемии была выявлена гипоальбуминемия, составила 52,9 %, тогда как у пациентов с нормальным уровнем альбумина она составила лишь 25,0 % (p = 0,042). Более того, у всех пациентов, которые имели нормальный уровень альбумина во время медицинского обследования до пандемии и умерли от COVID-19, перед смертью развилась гипоальбуминемия. Напротив, среди пациентов с нормальным исходным уровнем альбумина, выздоровевших от COVID-19, только у одного пациента наблюдалась гипоальбуминемия во время инфекции COVID-19.

Пациенты с циррозом печени, умершие от COVID-19 в течение периода наблюдения, имели лучшую функцию печени согласно шкале Чайлда — Пью при медицинском обследовании перед пандемией, чем те, кто умер от осложнений цирроза печени в тот же период (табл. 5).

Уровень смертности от осложнений цирроза печени (7,2 % vs. 4,2 % на пациенто-лет; p = 0,509), частота декомпенсации функции печени (0,26 vs. 0,24 на пациенто-лет; p = 0,497) и частота кровотечений из варикозно расширенных вен пищевода (0,00 vs. 0,08 на пациенто-лет; p = 0,192) в течение периода наблюдения существенно не отличались между пациентами, выздоровевшими от COVID-19, и пациентами с циррозом печени, у которых не было COVID-19.

Мы пригласили всех выживших пациентов пройти экспресс медицинское обследование в сентябре 2021 г. На наше приглашение откликнулись 27 пациентов, выздоровевших от COVID-19 (группа пост-COVID-19; характеристики COVID-19 у этих пациентов представлены в таблице 6) и 34 пациента, у которых не было COVID-19 (группа не-COVID-19). Остальные пациенты отказались из-за страха заражения COVID-19 или по другим причинам. Достоверных различий между этими группами пациентов по полу, возрасту, этиологии цирроза печени и значениям показателей функции печени при медицинском обследовании до пандемии не наблюдалось (табл. 7). Временной интервал между двумя медицинскими осмотрами составил 23,8 [22,1–25,8] мес. в группе пост-COVID-19 и 23,2 [19,4–24,5] мес. — в группе не-Covid-19 (p = 0,068). Второй медицинский осмотр проводился в среднем через 8,4 [3,1–13,3] мес. после заражения COVID-19 в группе пост-COVID-19. На момент второго медицинского осмотра (конец 2021 г.) анализ показателей функции печени не выявил достоверных различий между группами пост- и не-COVID-19, за исключением протромбинового индекса, который был выше в группе пост-COVID-19, чем в группе не-COVID-19 (табл. 7).

Таблица 4. Основные показатели функции печени во время медицинского обследования до пандемии у пациентов с циррозом, в дальнейшем умерших от COVID-19 или выживших после COVID-19

Table 4. Main liver function tests during pre-pandemic medical examination in patients with cirrhosis who subsequently died from COVID-19 or survived COVID-19

Показатель / *Parameter*	**Умерли от COVID-19** ***Died from COVID-19*** **(*n* = 19)**	**Выжили после COVID-19** ***Survivors of COVID-19*** **(*n* = 37)**	***p***
Возраст, лет *Age, years*	63 [57–71]*	59 [49–67]	0,113
Индекс массы тела, кг/м² *Body mass index, kg/m²*	28,0 [24,8–30,1]	28,2 [25,5–34,0]	0,644
Мужчины/Женщины *Males/Females*	11/8	19/18	0,390
Этиология цирроза, *n* (%) *Etiology of cirrhosis, n (%)*			
алкогольная болезнь печени *alcoholic liver disease*	8 (42,1 %)	14 (37,8 %)	> 0,050
метаболически-ассоциированная болезнь печени *metabolically associated fatty liver disease*	0	2 (5,4 %)	
аутоиммунный гепатит *autoimmune hepatitis*	0	2 (5,4 %)	
первичный билиарный холангит *primary biliary cholangitis*	3 (15,8 %)	1 (2,7 %)	
первичный склерозирующий холангит *primary sclerosing cholangitis*	2 (10,5 %)	1 (2,7 %)	
вирусный гепатит В *HBV*	0	1 (2,7 %)	
вирусный гепатит С *HCV*	3 (15,8 %)	12 (32,4 %)	
смешанная *mixed*	2 (10,5 %)	3 (8,1 %)	
другая и неизвестная *other and unkown*	1 (5,3 %)	1 (2,7 %)	
Шкала Чайлда — Пью *Child — Pugh Score*	8 [6–10]	6 [5–7]	0,015
Классы по шкале Чайлда — Пью, A/B + C, *n* *Class according to Child — Pugh Scale, A/B + C, n*	7/5 + 7	22/11 + 4	0,093
Сахарный диабет, *n* (%) *Diabetes mellitus, n (%)*	6 (31,6 %)	12 (32,4 %)	0,598
Злокачественные образования, *n* (%) *Malignant neoplasms, n (%)*	1 (5,3 %)	1 (2,7 %)	0,568
Хроническая обструктивная болезнь легких, *n* (%) *Chronic obstructive pulmonary disease, n (%)*	1 (5,3 %)	1 (2,7 %)	0,568
Бронхиальная астма, *n* (%) *Bronchial asthma, n (%)*	0	1 (2,7 %)	0,661
Варикозное расширение вен пищевода (степень 1), *n* (%) *Esophageal varices (Grade 1), n (%)*	6 (31,6 %)	9 (24,3 %)	0,391
Варикозное расширение вен пищевода (степень 2–3), *n* (%) *Esophageal varices (Grade 2–3), n (%)*	7 (36,8 %)	15 (40,5 %)	0,511
Лигирование вен пищевода, *n* (%) *Ligation of esophageal varices, n (%)*	6 (31,6 %)	4 (10,8 %)	0,063
Кровотечение из вен пищевода в анамнезе, *n* (%) *History of bleeding from esophageal varices, n (%)*	0	3 (8,1 %)	0,280
Минимальная печеночная энцефалопатия, *n* (%) *Minimal hepatic encephalopathy, n (%)*	5 (26,3 %)	4 (10,8 %)	0,134
Явная печеночная энцефалопатия (степень 1–2), *n* (%) *Overt hepatic encephalopathy (Grade 1–2), n (%)*	5 (26,3 %)	10 (27,0 %)	0,609

Продолжение таблицы 4. Основные показатели функции печени во время медицинского обследования до пандемии у пациентов с циррозом, в дальнейшем умерших от COVID-19 или выживших после COVID-19

Continuation of Table 4. Main liver function tests during pre-pandemic medical examination in patients with cirrhosis who subsequently died from COVID-19 or survived COVID-19

Асцит, *n* (%) *Ascites, n (%)*	11 (57,9 %)	13 (35,1 %)	0,090
Асцит (степень 1), *n* (%) *Ascites (Grade 1), n (%)*	4 (21,0 %)	9 (24,3 %)	0,532
Асцит (степень 2–3), *n* (%) *Ascites (Grade 2–3), n (%)*	7 (36,8 %)	4 (10,8 %)	0,027
Эритроциты, $\times 10^{12}$ кл./л *Red blood cells, $\times 10^{12}$ cell/L*	3,9 [3,2–4,1]	4,4 [3,9–4,8]	0,010
Нейтрофилы, $\times 10^{9}$ кл./л *Neutrophils, $\times 10^{9}$ cell/L*	2,4 [2,0–3,5]	2,6 [1,4–3,6]	0,675
Лимфоциты, $\times 10^{9}$ кл./л *Lymphocytes, $\times 10^{9}$ cell/L*	1,2 [0,8–1,6]	1,3 [1,0–1,9]	0,499
Тромбоциты, $\times 10^{9}$ кл./л *Platelets, $\times 10^{9}$ cell/L*	119 [80–159]	102 [64–144]	0,446
Общий белок, г/л *Serum total protein, g/L*	73,3 [65,2–77,4]	71,7 [68,5–74,9]	0,484
Альбумин, г/л *Serum albumin, g/L*	35,7 [31,2–36,3]	38,3 [35,6–41,8]	0,014
Общий билирубин, мкмоль/л *Serum total bilirubin, μmol/L*	32,7 [22,6–55,6]	26,2 [14,8–35,0]	0,098
Прямой билирубин, мкмоль/л *Serum direct bilirubin, μmol/L*	13,9 [10,0–26,9]	9,5 [6,0–14,2]	0,036
Протромбиновый индекс, % *Prothrombin index, %*	70 [54–87]	74 [68–83]	0,530
Фибриноген, г/л *Fibrinogen, g/L*	3,1 [2,1–3,7]	2,9 [2,2–3,5]	0,990
Креатинин, мкмоль/л *Serum creatinine, μmol/L*	82 [68–88]	78 [68–101]	0,726
Железо, мкмоль/л *Serum iron, μmol/L*	19,2 [12,1–24,2]	17,2 [10,6–23,3]	0,418
Аланинаминотрансфераза, МЕ/л *Alanine aminotransferase, U/L*	43 [25–59]	30 [22–41]	0,109
Аспартатаминотрансфераза, МЕ/л *Aspartate aminotransferase, U/L*	60 [42–99]	39 [33–55]	0,029
Гамма-глутамилтрансфераза, МЕ/л *Gamma glutamyl transferase, U/L*	121 [68–225]	48 [32–110]	0,043
Щелочная фосфатаза, МЕ/л *Alkaline phosphatase, U/L*	268 [223–562]	242 [192–334]	0,110
Холинэстераза, МЕ/л *Cholinesterase, U/L*	3200 [2962–3951]	5708 [4606–7031]	0,003
Длина селезенки, см *Splenic length, cm*	14,5 [13,1–15,2]	14,0 [13,5–17,0]	0,882

Примечание: * (здесь и далее в таблице) – в квадратных скобках приведен межквартильный размах.
Note: * (hereinafter in the table), interquartile range is given in square brackets.

Обсуждение

Наличие цирроза печени является одним из предикторов неблагоприятного течения COVID-19 [1, 2]. Однако и сам по себе COVID-19 ухудшает функцию печени, что также представляет собой фактор неблагоприятного прогноза даже у лиц без предшествующего поражения печени [7–11]. Таким образом, исследование функции печени у пациентов с циррозом при COVID-19, проводившееся в предыдущих исследованиях [2–6], не может установить состояние функции печени до инфицирования, поскольку оно уже было изменено данной инфекцией. То есть используя результаты предыдущих исследований было невозможно провести анализ, кáк ранее существовавшая дисфункция печени, связанная с ее циррозом, ассоциирована с риском заражения COVID-19 и вероятностью смерти от этого заболевания. Решение этого вопроса было одной из целей нашего исследования.

Таблица 5. Основные показатели функции печени при медицинском обследовании до пандемии у пациентов, впоследствии умерших от COVID-19 и от осложнений цирроза печени

Table 5. Main liver function tests during pre-pandemic medical examination in patients who subsequently died from COVID-19 and in those who died from complications of cirrhosis

Показатель/ *Parameter*	**Умерли от COVID-19 *Died from COVID-19* (n = 19)**	**Умерли от осложнений цирроза *Died from cirrhosis complications* (n = 20)**	***p***
Возраст, лет *Age, years*	63 [57–71]*	67 [58–74]	0,967
Индекс массы тела, кг/м^2 *Body mass index, kg/m^2*	28,0 [24,8–30,1]	26,4 [23,9–28,1]	0,470
Мужчины/Женщины *Males/Females*	11/8	11/9	0,556
Этиология цирроза, *n* (%) *Etiology of cirrhosis, n (%)*			
алкогольная болезнь печени *alcoholic liver disease*	8 (42,1 %)	14 (70,0 %)	> 0,050
метаболически-ассоциированная болезнь печени *metabolically associated fatty liver disease*	0	1 (5,0 %)	
аутоиммунный гепатит *autoimmune hepatitis*	0	0	
первичный билиарный холангит *primary biliary cholangitis*	3 (15,8 %)	3 (15,0 %)	
первичный склерозирующий холангит *primary sclerosing cholangitis*	2 (10,5 %)	0	
Вирусный гепатит В *HBV*	0	0	
Вирусный гепатит С *HCV*	3 (15,8 %)	0	
смешанная *mixed*	2 (10,5 %)	2 (10,0 %)	
другая и неизвестная *other and unkown*	1 (5,3 %)	0	
Шкала Чайлда — Пью *Child — Pugh Score*	8 [6–10]	10 [8–11]	0,035
Классы по шкале Чайлда — Пью, A/B + C, *n* *Class according to Child — Pugh Scale, A/B + C, n*	7/5 + 7	1/6 + 13	0,018
Сахарный диабет, *n* (%) *Diabetes mellitus, n (%)*	6 (31,6 %)	5 (25,0 %)	0,460
Злокачественные образования, *n* (%) *Malignant neoplasms, n (%)*	1 (5,3 %)	2 (10,0 %)	0,520
Хроническая обструктивная болезнь легких, *n* (%) *Chronic obstructive pulmonary disease, n (%)*	1 (5,3 %)	3 (15,0 %)	0,322
Бронхиальная астма, *n* (%) *Bronchial asthma, n (%)*	0	0	–
Варикозное расширение вен пищевода (степень 1), *n* (%) *Esophageal varices (Grade 1), n (%)*	6 (31,6 %)	6 (30,0 %)	0,594
Варикозное расширение вен пищевода (степень 2–3), *n* (%) *Esophageal varices (Grade 2–3), n (%)*	7 (36,8 %)	9 (45,0 %)	0,424
Лигирование вен пищевода, *n* (%) *Ligation of esophageal varices, n (%)*	6 (31,6 %)	2 (10,0 %)	0,101
Кровотечение из вен пищевода в анамнезе, *n* (%) *History of bleeding from esophageal varices, n (%)*	0	1 (5,0 %)	0,513
Минимальная печеночная энцефалопатия, *n* (%) *Minimal hepatic encephalopathy, n (%)*	5 (26,3 %)	2 (10,0 %)	0,182
Явная печеночная энцефалопатия (степень 1–2), *n* (%) *Overt hepatic encephalopathy (Grade 1–2), n (%)*	5 (26,3 %)	11 (55,0 %)	0,067

Продолжение таблицы 5. Основные показатели функции печени при медицинском обследовании до пандемии у пациентов, впоследствии умерших от COVID-19 и от осложнений цирроза печени

Continuation of Table 5. Main liver function tests during pre-pandemic medical examination in patients who subsequently died from COVID-19 and in those who died from complications of cirrhosis

Асцит, *n* (%) *Ascites, n (%)*	11 (57,9 %)	17 (85,0 %)	0,063
Асцит (степень 1), *n* (%) *Ascites (Grade 1), n (%)*	4 (21,0 %)	5 (25,0 %)	0,535
Асцит (степень 2–3), *n* (%) *Ascites (Grade 2–3), n (%)*	7 (36,8 %)	12 (60,0 %)	0,130
Эритроциты, $\times 10^{12}$ кл./л *Red blood cells, $\times 10^{12}$ cell/L*	3,9 [3,2–4,1]	3,7 [3,2–4,2]	0,729
Нейтрофилы, $\times 10^{9}$ кл./л *Neutrophils, $\times 10^{9}$ cell/L*	2,4 [2,0–3,5]*	3,2 [2,4–3,9]*	0,244
Лимфоциты, $\times 10^{9}$ кл./л *Lymphocytes, $\times 10^{9}$ cell/L*	1,2 [0,8–1,6]	1,1 [0,8–1,6]	0,752
Тромбоциты, $\times 10^{9}$ кл./л *Platelets, $\times 10^{9}$ cell/L*	119 [80–159]	99 [62–145]*	0,341
Общий белок, г/л *Serum total protein, g/L*	73,3 [65,2–77,4]	67,9 [62,2–75,1]	0,105
Альбумин, г/л *Serum albumin, g/L*	35,7 [31,2–36,3]*	31,5 [27,0–36,1]	0,377
Общий билирубин, мкмоль/л *Serum total bilirubin, μmol/L*	32,7 [22,6–55,6]	54,9 [32,9–95,9]	0,021
Прямой билирубин, мкмоль/л *Serum direct bilirubin, μmol/L*	13,9 [10,0–26,9]	22,4 [15,6–41,4]	0,028
Протромбиновый индекс, % *Prothrombin index, %*	70 [54–87]*	57 [53–67]*	0,143
Фибриноген, г/л *Fibrinogen, g/L*	3,1 [2,1–3,7]	2,3 [1,6–3,0]	0,049
Креатинин, мкмоль/л *Serum creatinine, μmol/L*	82 [68–88]	84 [69–97]	0,593
Глюкоза, моль/л *Glucose, mmol/L*	4,8 [4,5–5,9]	5,3 [4,7–6,8]	0,379
Железо, мкмоль/л *Serum iron, μmol/L*	19,2 [12,1–24,2]	21,7 [14,2–26,7]	0,471
Аланинаминотрансфераза, МЕ/л *Alanine aminotransferase, U/L*	43 [25–59]	33 [24–54]	0,624
Аспартатаминотрансфераза, МЕ/л *Aspartate aminotransferase, U/L*	60 [42–99]	75 [40–99]	0,728
Гамма-глутамилтрансфераза, МЕ/л *Gamma glutamyl transferase, U/L*	121 [68–225]	121 [47–392]	0,729
Щелочная фосфатаза, МЕ/л *Alkaline phosphatase, U/L*	268 [223–562]	338 [258–512]	0,613
Холинэстераза, МЕ/л *Cholinesterase, U/L*	3200 [2962–3951]	2742 [2474–4151]	0,633
Длина селезенки, см *Splenic length, cm*	14,5 [13,1–15,2]	14,8 [128,8–16,0]	0,764

Примечание: * (здесь и далее в таблице) – в квадратных скобках приведен межквартильный размах.
Note: * (hereinafter in the table), interquartile range is given in square brackets.

В идеале для оценки функции печени у пациентов с циррозом следовало бы учитывать данные, полученные непосредственно перед началом заболевания COVID-19; однако в большинстве случаев сделать это было невозможно. Поэтому мы собрали данные пациентов, прошедших медицинское обследование в нашей клинике за 7 месяцев до начала пандемии, и наблюдали за этими пациентами в течение трех основных волн COVID-19 в Москве.

Мы не обнаружили биомаркеров функции печени, которые предрасполагали бы к заражению COVID-19.

COVID-19 у пациентов с циррозом печени часто протекал тяжело и ассоциировался с высоким уровнем смертности, как это было описано в предыдущих исследованиях [2–4]. Среди показателей дисфункции печени, связанной с циррозом, в нашем исследовании только гипоальбуминемия была

Таблица 6. Симптомы COVID-19 и минимальные/максимальные значения лабораторных показателей при инфекции COVID-19 у пациентов с циррозом печени, функция печени которых была оценена после перенесенного COVID-19 (n = 27)

Table 6. Symptoms of COVID-19 and minimum/maximum laboratory values during COVID-19 infection in patients with cirrhosis who recovered from COVID-19 and in whom changes in liver function values were assessed in the study (n = 27)

Течение COVID-19 / *Course of COVID-19*	
Легкое течение / *Mild course*	14 (51,9 %)
Средней тяжести / *Moderate course*	8 (29,6 %)
Тяжелое течение / *Severe course*	5 (18,5 %)
Госпитализация / *Hospitalization*	11 (40,7 %)
Госпитализация в отделение интенсивной терапии *Admission in the intensive care unit*	1 (3,7 %)
Потребность в ИВЛ / *Mechanical ventilation*	0
Острая на фоне хронической печеночная недостаточность Acute-on-chronic liver failure	2 (7,4 %)
Симптомы / *Symptoms*	
Лихорадка / *Fever*	
Сухой кашель / *Dry cough*	15 (55,6 %)
Кашель с мокротой / *Cough with sputum*	4 (14,8 %)
Насморк / *Rhinorrhea*	6 (22,2 %)
Боль в горле / *Sore throat*	6 (22,2 %)
Одышка / *Shortness of breath*	9 (33,3 %)
Потеря обоняния / *Anosmia*	3 (11,1 %)
Потеря вкуса / *Ageusia*	2 (7,4 %)
Диарея / *Diarrhea*	1 (3,7 %)
Минимальные значения лабораторных показателей во время COVID-19* *Minimum laboratory valuesduring having COVID-19**	
Гемоглобин, г/л *Hemoglobin, g/L*	113 [96–132]
Лимфоциты, $\times 10^9$ кл./л *Lymphocytes, $\times 10^9$ cell/L*	0,6 [0,4–0,8]
Тромбоциты, $\times 10^9$ кл./л *Platelets, $\times 10^9$ cell/L*	74 [41–93]
Общий белок, г/л *Serum total protein, g/L*	59 [57–69]
Альбумин, г/л *Serum albumin, g/L*	30 [30–34]
Максимальные значения лабораторных показателей во время COVID-19 *Maximum laboratory valuesduring having COVID-19*	
Нейтрофилы, $\times 10^9$ кл./л *Neutrophils, $\times 10^9$ cell/L*	2,5 [1,7–6,8]
С-реактивный белок, мг/л *C-reactive protein, mg/L*	20 [11–29]
Аланинаминотрансфераза, МЕ/л *Alanine aminotransferase, U/L*	27 [22–44]
Аспартатаминотрансфераза, МЕ/л *Aspartate aminotransferase, U/L*	43 [36–63]
Креатинин, мкмоль/л *Serum creatinine, μmol/L*	82 [63–99]
Общий билирубин, мкмоль/л *Total serum bilirubin, μmol/L*	15 [14–34]

Примечание: * (здесь и далее в таблице) – в квадратных скобках приведен межквартильный размах.

Note: * (hereinafter in the table), interquartile range is given in square brackets.

Таблица 7. Сравнение значений основных показателей функции печени у больных циррозом печени до пандемии и в конце 2021 г.

Table 7. Changes in the values of the main indicators of liver function in patients with cirrhosis between the pre-pandemic medical examination and the examination at the end of 2021

Показатель / *Parameter*	**Пациенты с циррозом, которые пережили COVID-19 *Patients with cirrhosis who survived after COVID-19* (*n* = 27)**		**Пациенты с циррозом, которые не имели COVID-19 *Patients with cirrhosis who did not have COVID-19* (*n* = 34)**		***p* (разница между группами перед пандемией) *(difference between the groups at the PPME)***	***p* (разница между группами на конец 2021 г.) *(difference between the groups at the E2021)***
	ДО *PPME*	**К2021 *E2021***	**ДО *PPME***	**К2021 *E2021***		
Шкала Чайлда — Пью *Child — Pugh Score*	5 [5–7]*	6 [5–7]	6 [5–8]	6 [5–8]	0,542	0,495
Классы по шкале Чайлда — Пью, A/B + C, *n* Class according to *Child — Pugh Scale, A/B + C, n*	18/7 + 2	19/8 + 0	18/10 + 6	19/12 + 3	0,206	0,186
Печеночная энцефалопатия, *n* (%) *Hepatic encephalopathy, n (%)*	8 (29,6 %)	8 (29,6 %)	15 (44,1 %)	13 (38,2 %)	0,186	0,403
Асцит, *n* (%) *Ascites, n (%)*	8 (29,6 %)	8 (29,6 %)	17 (50,0 %)	17 (50,0 %)	0,089	0,089
Асцит (степень 1), *n* (%) *Ascites (Grade 1), n (%)*	7 (25,9 %)	6 (22,2 %)	13 (38,2 %)	8 (23,5 %)	0,230	0,617
Асцит (степень 2–3), *n* (%) *Ascites (Grade 2–3), n (%)*	1 (3,7 %)	2 (7,4 %)	4 (11,8 %)	9 (26,5 %)	0,231	0,053
Общий белок, г/л *Serum total protein, g/L*	72 [69–76]	69 [67–75]	72 [68–76]	69 [65–72]	0,561	0,518
Альбумин, г/л *Serum albumin, g/L*	39 [36–42]	38 [35–43]	38 [32–41]	38 [32–44]	0,459	0,947
Общий билирубин, мкмоль/л *Serum total bilirubin, umol/L*	25 [15–31]	23 [14–29]	20 [14–47]	22 [15–36]	0,647	0,994
Прямой билирубин, мкмоль/л *Serum direct bilirubin, umol/L*	7 [6–12]	7 [5–13]	7 [5–19]	7 [4–12]	0,777	0,650
Протромбиновый индекс, % *Prothrombin index, %*	75 [68–84]	82 [76–86]	71 [62–83]	68 [59–82]	0,313	0,003
Креатинин, мкмоль/л *Serum creatinine, umol/L*	82 [67–102]	82 [63–93]	81 [69–96]	84 [67–98]	0,908	0,403
Аланинаминотрансфераза, МЕ/л *Alanine aminotransferase, U/L*	34 [25–44]	31 [22–52]	42 [27–51]	22 [19–32]	0,278	0,053
Аспартатаминотрансфераза, МЕ/л *Aspartate aminotransferase, U/L*	39 [33–62]	42 [28–53]	54 [36–89]	34 [29–41]	0,061	0,467
Длина селезенки, см *Splenic length, cm*	13,9 [12,9–16,0]	14,2 [12,8–16,5]	14,9 [12,9–16,7]	15,0 [12,0–17,0]	0,453	0,935
Общая информация об анализируемых пациентах по группам *General information about analyzed patients by groups*						
Возраст, лет *Age, years*	59 [51–67]		57 [44–67]		0,228	
Мужчины/Женщины *Males/Females*	13/14		11/23		0,161	

Продолжение таблицы 7. Сравнение значений основных показателей функции печени у больных циррозом печени до пандемии и в конце 2021 г.

Continuation of Table 7. Changes in the values of the main indicators of liver function in patients with cirrhosis between the pre-pandemic medical examination and the examination at the end of 2021

Этиология цирроза, *n* (%) *Etiology of cirrhosis, n (%)*			
алкогольная болезнь печени *alcoholic liver disease*	7 (25,9 %)	10 (29,4 %)	>0,050
метаболически-ассоциированная болезнь печени *metabolically associated fatty liver disease*	2 (7,4 %)	1 (2,9 %)	
аутоиммунный гепатит *autoimmune hepatitis*	2 (7,4 %)	0	
первичный билиарный холангит *primary biliary cholangitis*	1 (3,7 %)	5 (14,7 %)	
первичный склерозирующий холангит *primary sclerosing cholangitis*	1 (3,7 %)	0	
вирусный гепатит В *HBV*	1 (3,7 %)	0	
вирусный гепатит С *HCV*	10 (37,0 %)	8 (23,5 %)	
смешанная *mixed*	3 (11,1 %)	6 (17,6 %)	
другая и неизвестная *other and unkown*	0	4 (11,8 %)	
Сахарный диабет, *n* (%) *Diabetes mellitus, n (%)*	10 (37,0 %)	6 (17,6 %)	0,079
Злокачественные образования, *n* (%) *Malignant neoplasms, n (%)*	1 (3,7 %)	0	0,443

Примечание: ДО — до пандемии; К2021 — в конце 2021 г.; * (здесь и далее в таблице) — в квадратных скобках приведен интерквантильный интервал.

Note: PPME — pre-pandemic medical examination; E2021 — at the end of 2021; * (hereinafter in the table), interquartile range is given in square brackets.

независимым предиктором смерти от COVID-19. В другом исследовании пациенты без цирроза печени, у которых на момент госпитализации по поводу COVID-19 была гипоальбуминемия, имели плохой прогноз [20]. В нашей работе у всех пациентов, которые имели нормальный уровень альбумина во время медицинского обследования до пандемии и умерли от COVID-19, перед смертью развилась гипоальбуминемия. Напротив, среди пациентов с нормальным исходным уровнем альбумина, выздоровевших от COVID-19, только у одного пациента во время инфекции COVID-19 развилась гипоальбуминемия. Предыдущие исследования показали, что альбумин может связывать и нейтрализовать шиповый белок коронавируса [20] и подавлять экспрессию ACE2 (целевого рецептора COVID-19) [21]. Поэтому дефицит циркулирующего альбумина у пациентов с циррозом печени класса В и С по Чайлду — Пью и снижение способности печени образовывать новые молекулы альбумина взамен тех, которые используются для нейтрализации белков коронавируса, у пациентов с циррозом печени класса А по Чайлду — Пью может обуславливать высокий уровень смертности у пациентов с циррозом печени, инфицированных COVID-19.

В нашем исследовании функция печени до пандемии была лучше у пациентов, умерших от COVID-19, чем у тех, кто умер от осложнений цирроза печени. Установлено, что инфекция COVID-19 является независимым фактором риска смерти у пациентов с циррозом печени. Таким образом, COVID-19 является важной причиной смерти пациентов с циррозом печени, которые могли бы иметь больше шансов на выживание без пандемии.

Предыдущее исследование показало, что не было существенной разницы в прогнозе между госпитализированными пациентами с циррозом печени с COVID-19 и без него [16]. Однако сама госпитализация больного с циррозом печени

связана с плохим прогнозом. В нашем исследовании мы оценивали всех пациентов с циррозом печени, как госпитализированных, так и негоспитализированных. Прогноз пациентов с циррозом печени, заразившихся COVID-19, в данном случае был значительно хуже, чем у тех, у кого его не было.

Наше исследование показало, что COVID-19 ухудшает прогноз пациентов с циррозом печени, и что гипоальбуминемия является основным предиктором смерти у этих пациентов. Это согласуется с ранее опубликованными данными [2–6]. Однако, в отличие от предыдущих исследований, мы оценили влияние исходной (до пандемии COVID-19) функции печени у пациентов с циррозом на исход заболевания COVID-19, что является одной из сильных сторон нашего исследования.

Второе преимущество заключается в том, что это первое исследование, оценивающее, как COVID-19 влияет на функцию печени у выживших пациентов с циррозом печени. Мы обнаружили, что COVID-19 после выздоровления от этой инфекции не оказал существенного влияния на большинство показателей функции печени, за исключением протромбинового индекса, который был выше у пациентов, перенесших инфекцию. Это может быть проявлением прокоагулянтного статуса, который наблюдается при COVID-19 [22] и пост-COVID-19-синдроме [23].

Ограничением этого исследования было то, что мы не смогли обследовать всех выживших пациентов в конце периода наблюдения, поскольку многие из них отказались посещать нашу клинику из-за боязни заражения COVID-19 или по другим причинам. Тем не менее нам удалось собрать данные у достаточно большой гомогенной группы пациентов.

Заключение

COVID-19 ухудшает прогноз пациентов с циррозом печени, но не оказывает существенного влияния на течение этого заболевания после выздоровления от данной инфекции. Снижение способности печени образовывать альбумин может быть основной причиной повышенной смертности от COVID-19 у пациентов с циррозом печени.

Литература / References

1. *Simon T.G., Hagström H., Sharma R., Söderling J., Roelstraete B., Larsson E., et al.* Risk of severe COVID-19 and mortality in patients with established chronic liver disease: A nationwide matched cohort study. *BMC Gastroenterol*. 2021;21(1):439. DOI: 10.1186/s12876-021-02017-8
2. *Elhence A., Vaishnav M., Biswas S., Anand A., Gunjan D., Kedia S., et al.* Predictors of in-hospital outcomes in patients with cirrhosis and Coronavirus disease-2019. *J Clin Exp Hepatol*. 2021;12(3):876–86. DOI: 10.1016/j.jceh.2021.10.014
3. *Middleton P., Hsu C., Lythgoe M.P.* Clinical outcomes in COVID-19 and cirrhosis: A systematic review and meta-analysis of observational studies. *BMJ Open Gastroenterol*. 2021;8(1):e000739. DOI: 10.1136/bmjgast-2021-000739
4. *Ge J., Pletcher M.J., Lai J.C.; N3C Consortium.* Outcomes of SARS-CoV-2 infection in patients with chronic liver disease and cirrhosis: A National COVID Cohort Collaborative study. *Gastroenterology*. 2021;161(5):1487–501. DOI: 10.1053/j.gastro.2021.07.010
5. *Xiao Y., Wu D., Shi X., Liu S., Hu X., Zhou C., et al.* High Child – Pugh and CRUB65 scores predict mortality of decompensated cirrhosis patients with COVID-19: A 23-center, retrospective study. *Virulence*. 2021;12(1):1199–208. DOI: 10.1080/21505594.2021.1909894
6. *Bajaj J.S., Garcia-Tsao G., Wong F., Biggins S.W., Kamath P.S., McGeorge S., et al.* Cirrhosis is associated with high mortality and readmissions over 90 days regardless of COVID-19: A multicenter cohort. *Liver Transpl*. 2021;27(9):1343–7. DOI: 10.1002/lt.25981
7. *Gaspar R., Castelo Branco C., Macedo G.* Liver and COVID-19: From care of patients with liver diseases to liver injury. *World J Hepatol*. 2021;13(10):1367–77. DOI: 10.4254/wjh.v13.i10.1367
8. *Vairappan B., Wright G., Corrigal D., Ts R.* Liver injury in COVID-19: A direct hit or collateral damage? *Infect Disord Drug Targets*. 2022;22(1):e130921196417. DOI: 10.2174/1871526521666210913110500
9. *Su Y.J., Chang C.W., Chen M.J., Lai Y.C.* Impact of COVID-19 on liver. *World J Clin Cases*. 2021;9(27):7998–8007. DOI: 10.12998/wjcc.v9.i27.7998
10. *Mikolasevic I., Bozic D., Pavić T., Ruzic A., Hauser G., Radic M., et al.* Liver disease in the era of COVID-19: Is the worst yet to come? *World J Gastroenterol*. 2021;27(36):6039–52. DOI: 10.3748/wjg.v27.i36.6039
11. *Gracia-Ramos A.E., Jaquez-Quintana J.O., Contreras-Omaña R., Auron M.* Liver dysfunction and SARS-CoV-2 infection. *World J Gastroenterol*. 2021;27(26):3951–70. DOI: 10.3748/wjg.v27.i26.3951
12. *Del Zompo F., De Siena M., Ianiro G., Gasbarrini A., Pompili M., Ponziani F.R.* Prevalence of liver injury and correlation with clinical outcomes in patients with COVID-19: Systematic review with meta-analysis. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2020;24(24):13072–88. DOI: 10.26355/eurrev_202012_24215
13. *Limon-De La Rosa N., Cervantes-Alvarez E., Navarro-Alvarez N.* Increased hepatic expression of SARS-CoV-2 entry points and proinflammatory cytokines in cirrhosis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2022;20(1):239–41.e3. DOI: 10.1016/j.cgh.2021.08.053
14. *Seow J.J.W., Pai R., Mishra A., Shepherdson E., Lim T.K.H., Goh B.K.P.* Single-cell RNA-seq reveals angiotensin-converting enzyme 2 and transmembrane serine protease 2 expression in TROP2+ liver progenitor cells: Implications in Coronavirus Disease 2019-associated liver dysfunction. *Front Med (Lausanne)*. 2021;8:603374. DOI: 10.3389/fmed.2021.603374
15. *Kim D., Bonham C.A., Konyn P., Cholankeril G., Ahmed A.* Mortality trends in chronic liver disease and cirrhosis in the United States, before and during COVID-19 pandemic. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2021;19(12):2664–6. DOI: 10.1016/j.cgh.2021.07.009
16. *Bajaj J.S., Garcia-Tsao G., Biggins S.W., Kamath P.S., Wong F., McGeorge S., et al.* Comparison of mortality risk in patients with cirrhosis and COVID-19 compared with patients with cirrhosis alone and COVID-19 alone: Multicentre matched cohort. *Gut*. 2021;70(3):531–6. DOI: 10.1136/gutjnl-2020-322118
17. *Ioannou G.N., Liang P.S., Locke E., Green P., Berry K., O'Hare A.M., et al.* Cirrhosis and severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 infection in US veterans: Risk of infection, hospitalization, ventilation, and mortality. *Hepatology*. 2021;74(1):322–35. DOI: 10.1002/hep.31649
18. *European Association for the Study of the Liver.* EASL Clinical Practice Guidelines for the management of patients

with decompensated cirrhosis. *J Hepatol*. 2018;69(2):406–60. DOI: 10.1016/j.jhep.2018.03.024
19. *Yoshiji H., Nagoshi S., Akahane T., Asaoka Y., Ueno Y., Ogawa K., et al.* Evidence-based clinical practice guidelines for Liver Cirrhosis 2020. *J Gastroenterol*. 2021;56(7):593–619. DOI: 10.1007/s00535-021-01788-x
20. *Zekri-Nechar K., Zamorano-León J.J., Segura-Fragoso A., Alcaide J.R., Reche C., Andrés-Castillo A., et al.* Albumin binds COVID-19 spike 1 subunit and predicts in-hospital survival of infected patients-possible alteration by glucose. *J Clin Med*. 2022;11(3):587. DOI: 10.3390/jcm11030587
21. *Rabbani G., Ahn S.N.* Review: Roles of human serum albumin in prediction, diagnoses and treatment of COVID-19. *Int J Biol Macromol*. 2021;193 (Pt A):948–55. DOI: 10.1016/j.ijbiomac.2021.10.095
22. *Hadid T., Kafri Z., Al-Katib A.* Coagulation and anticoagulation in COVID-19. *Blood Rev*. 2021;47:100761. DOI: 10.1016/j.blre.2020.100761
23. *Visco V., Vitale C., Rispoli A., Izzo C., Virtuoso N., Ferruzzi G.J., et al.* Post-COVID-19 syndrome: Involvement and interactions between respiratory, cardiovascular and nervous systems. *J Clin Med*. 2022;11(3):524. DOI: 10.3390/jcm11030524

Сведения об авторах

Исмаилова Альбина Геннадьевна* — ординатор кафедры пропедевтики внутренних болезней лечебного факультета гастроэнтерологии и гепатологии ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский университет).
Контактная информация: exalay@mail.ru;
119435, г. Москва, ул. Погодинская, 1, стр. 1.
ORCID: https://orcid.org/0000-0001-6835-4882

Масленников Роман Вячеславович — кандидат медицинских наук, ассистент кафедры пропедевтики внутренних болезней лечебного факультета гастроэнтерологии и гепатологии ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский 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

Жаркова Мария Сергеевна — кандидат медицинских наук, заведующая отделением гепатологии Клиники пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии, гепатологии им. В.Х. Василенко ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный университет им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет) Министерства здравоохранения Российской Федерации.
Контактная информация: zharkovamaria@mail.ru;
119435, г. Москва, ул. Погодинская, 1, стр. 1.
ORCID: https://orcid.org/0000-0001-5939-1032

Ивашкин Владимир Трофимович — доктор медицинских наук, профессор, академик РАН, заведующий кафедрой 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: 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

Albina G. Ismailova* — Resident Physician, Department of Internal Disease, Gastroenterology and Hepatology, Faculty of Medicine, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).
Contact information: exalay@mail.ru;
19435, Moscow, Pogodinskaya str., 1, build. 1.
ORCID: https://orcid.org/0000-0001-6835-4882

Roman V. Maslennikov — Cand. Sci. (Med.), Teaching Assistant of the Department of Internal Disease, Gastroenterology and Hepatology, Faculty of Medicine, 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

Maria S. Zharkova — Cand. Sci. (Med.), Head of the Department of Hepatology, Clinic of Internal Disease, Gastroenterology and Hepatology named after V.Kh. Vasilenko, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).
Contact information: zharkovamaria@mail.ru;
119435, Moscow, Pogodinskaya str., 1, build. 1.
ORCID: https://orcid.org/0000-0001-5939-1032

Vladimir T. Ivashkin — Dr. Sci. (Med.), Professor, Full Member of the Russian Academy of Sciences, Head of the Department of Internal Disease, Gastroenterology and Hepatology, I.M. Sechenov First Moscow State Medical 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: 31.05.2023 Принята: 23.06.2023 Опубликована: 29.12.2023
Submitted: 31.05.2023 Accepted: 23.06.2023 Published: 29.12.2023

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

https://doi.org/10.22416/1382-4376-2023-33-6-65-80
UDC 616.98:578.834.11+ 616.36-004-036

Impact of Novel Coronavirus Infection on the Course and Prognosis of Cirrhosis

Albina G. Ismailova*, Roman V. Maslennikov, Maria S. Zharkova, Vladimir T. Ivashkin

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

Aim: to investigate the impact of COVID-19 on the course and prognosis of cirrhosis.
Materials and methods. This was a cohort study in patients with cirrhosis. We included patients with cirrhosis who underwent a medical examination at our center between September 2019 and March 2020. We determined which of these patients were infected with COVID-19, died of COVID-19, or died of cirrhosis complications within the follow-up period from April 2020 to September 2021. Thereafter, we conducted a second medical examination of these surviving patients with cirrhosis in September to December 2021.
Results. Among the 226 patients included in the study, 57 had COVID-19, among which 19 patients who died of the disease. Acute-on-chronic liver failure (ACLF) developed in 16 (28.1 %) patients with cirrhosis and COVID-19, 13 (81.3 %) of whom died. One of the COVID-19 survivors eventually died of liver decompensation. Twenty patients who did not have COVID-19 died of complications of cirrhosis (ACLF) during the follow-up period. The mortality rate in patients who were infected with COVID-19 was higher than that in patients who were not infected (35.1 % vs. 14.2 %; $p = 0.001$). COVID-19 was an independent risk factor for death in patients with cirrhosis. No liver-specific factors predisposing to COVID-19 infection were identified. A more impaired liver function in the pre-pandemic medical examination was a predisposing factor for death in patients who had COVID-19. Patients who died of COVID-19 had better liver function in the pre-pandemic medical examination than patients without COVID-19 who died of complications of cirrhosis during the follow-up period. The liver-related mortality rate and the incidence of liver decompensation or bleeding from esophageal varices during the follow-up period were not significantly different between patients who recovered from COVID-19 and patients with cirrhosis who did not have COVID-19. Among the analyzed survivors, no significant changes were found in the main indicators of liver function after the follow-up period between patients with and without COVID-19, except for the prothrombin index, which was higher in patients after COVID-19.
Conclusion. COVID-19 worsens the prognosis of patients with cirrhosis but does not substantially affect the course of cirrhosis after the recovery from this infection.
Keywords: COVID-19, SARS-CoV-2, coronavirus, liver, cirrhosis, prognosis
Conflict of interest: the authors declare that there is no conflict of interest.

For citation: Ismailova A.G., Maslennikov R.V., Zharkova M.S., Ivashkin V.T. Impact of Novel Coronavirus Infection on the Course and Prognosis of Cirrhosis. Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology. 2023;33(6):65–80. https://doi.org/10.22416/1382-4376-2023-33-6-65-80

Влияние новой коронавирусной инфекции на течение и прогноз цирроза печени

А.Г. Исмаилова*, Р.В. Масленников, М.С. Жаркова, 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: изучение влияния COVID-19 на течение и прогноз цирроза печени.
Материалы и методы. В данное когортное исследование были включены пациенты с циррозом печени, проходившие медицинское обследование в период с сентября 2019 по март 2020 г. Было определено, кто из этих пациентов был инфицирован COVID-19, умер от COVID-19 или осложнений цирроза печени в течение периода наблюдения (с апреля 2020 по сентябрь 2021 г.). Далее в сентябре — декабре 2021 г. было проведено повторное медицинское обследование включенных выживших пациентов.
Результаты. Среди 226 включенных пациентов у 57 был выявлен COVID-19, в том числе 19 пациентов умерли от этой болезни. Острая на фоне хронической печеночная недостаточность (ОХПН) развилась у 16 (28,1 %) пациентов с циррозом печени и COVID-19, 13 (81,3 %) из которых умерли. Один из выживших после COVID-19 пациентов в итоге умер от декомпенсации функции печени. Двадцать пациентов, у которых не было COVID-19, умерли от осложнений цирроза печени (ОХПН) в течение периода наблюдения. Уровень смертности у пациентов, инфицированных COVID-19, был выше, чем у не перенесших это заболевание (35,1 % vs. 14,2 %;

p = 0,001). COVID-19 был независимым фактором риска смерти у пациентов с циррозом печени. Специфических для поражения печени факторов, предрасполагающих к заражению COVID-19, выявлено не было. Более значительные нарушения функции печени при медицинском обследовании перед пандемией были фактором риска смерти пациентов, переболевших COVID-19. Пациенты, умершие от COVID-19, имели состояние функции печени при медицинском обследовании перед пандемией лучше, чем пациенты, которые умерли от осложнений цирроза печени в течение периода наблюдения. Смертность из-за декомпенсации функции печени, частота декомпенсации печени и кровотечений из варикозно расширенных вен пищевода в течение периода наблюдения существенно не отличались между пациентами, выздоровевшими от COVID-19, и пациентами с циррозом печени, у которые не переносили эту инфекцию. Среди выживших не выявлено значимой разницы в значении основных показателей функции печени между пациентами, перенесшими и не перенесшими COVID-19, за исключением протромбинового индекса, который был выше у пациентов после COVID-19.
Заключение. COVID-19 ухудшает прогноз пациентов с циррозом печени, но не оказывает существенного влияния на течение цирроза печени после выздоровления от этой инфекции.
Ключевые слова: COVID-19, SARS-CoV-2, коронавирус, печень, цирроз печени, прогноз
Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования: Исмаилова А.Г., Масленников Р.В., Жаркова М.С., Ивашкин В.Т. Влияние новой коронавирусной инфекции на течение и прогноз цирроза печени. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2023;33(6):65–80. https://doi.org/10.22416/1382-4376-2023-33-6-65-80

Introduction

Cirrhosis is a risk factor for an unfavorable course of coronavirus disease (COVID-19). Patients with cirrhosis are more likely to have a severe course of the disease, to be hospitalized [1], and to have a poor prognosis [2–6]. The liver is one of the targets of COVID-19, resulting in the development of inflammation, thrombosis, vasculitis, and drug-induced and other damage to the organ [7–11]. According to a meta-analysis study, alterations in the results of biochemical liver tests were observed in almost 50 % of patients with COVID-19 in the general population and were associated with more severe disease and a higher risk of death [12]. Liver cells express more receptors for severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) in cirrhosis than normal liver cells, and this is more pronounced in decompensated cirrhosis than in compensated cirrhosis [13]. These receptors were reported to be expressed in large amounts in hepatocyte progenitor cells responsible for liver regeneration in cirrhosis [14]. The mortality rate of patients with cirrhosis has increased during the COVID-19 pandemic [15]. A previous study reported no significant difference in mortality between COVID-19-infected and uninfected hospitalized patients with cirrhosis; however, only 37 patients with COVID-19 and cirrhosis were analyzed in this study [16]. Conversely, an analysis of mortality during the first 2.5 months of the pandemic among US veterans with cirrhosis showed that the mortality rate was higher in patients who were infected with COVID-19 than in those who were not infected [17]. Thus, the impact of COVID-19 on the overall prognosis of patients with cirrhosis remains unclear.

The aim of the study: to assess how COVID-19 affects the course and prognosis of a general cohort of patients with cirrhosis during a long-term follow-up.

Materials and methods

This cohort study was approved by the ethics committee of Sechenov University (Protocol No. 20-21 dated 18.11.2021) and was conducted in accordance with the Helsinki Declaration of the World Medical Association.

This study included patients with cirrhosis who were residents of Moscow; underwent a medical examination at the Clinic for Internal Diseases, Gastroenterology, and Hepatology of Sechenov University between September 2019 and March 2020 (before the pandemic); were not liver transplant recipients; and were alive as of April 1, 2020 (the beginning of the COVID-19 pandemic in Russia). The patients were divided into two cohorts: those who were infected with COVID-19 during the follow-up period (April 2020 to September 2021) and those who were not infected.

The diagnosis of cirrhosis was established on the basis of biopsy findings or a combination of clinical, laboratory, and instrumental findings. All patients received standard-of-care treatment for cirrhosis according to etiology and complications [18, 19].

A COVID-19 case was defined as a positive PCR test result for SARS-CoV-2 in oropharyngeal or nasopharyngeal swab samples and the presence of symptoms or signs of COVID-19 (e. g., fever, weakness, cough, shortness of breath, anosmia, and ageusia).

The primary outcome was death from all causes during the follow-up period. The secondary outcomes were the incidence of liver decompensation or bleeding from esophageal varices during the observation period and changes in liver function indicators (e. g., Child — Pugh Score) during the observation period (first observation point — between September 2019 and March 2020; second observation point — between September and December 2021) in surviving patients.

Data on COVID-19 cases, patient death and its cause, and complications of cirrhosis were obtained from the Unified Medical Information and Analytical System, which collects almost all medical information of Moscow residents.

Statistical analysis was performed with STATISTICA 10 software (StatSoft Inc., USA). The data were represented as median [interquartile range]. The difference between continuous variables was assessed with Mann — Whitney test. Fisher's exact test was used to assess the difference between categorical variables. Survival was assessed using the Kaplan — Meier estimator and Cox test. A Cox regression model was used to assess the influence of factors on patient survival and hazard ratio (HR). P-value ≤ 0.05 was considered significant.

Results

Among the 226 patients with cirrhosis included in the study, 57 were infected with COVID-19 during the follow-up period. Of these patients, 19 died of COVID-19 and one died of liver decompensation that occurred after recovering from COVID-19. Among 169 patients with cirrhosis who did not have COVID-19, 24 died during the follow-up period (Fig. 1, Table 1): 20 died of acute-on-chronic liver failure (ACLF), two died of complications of concomitant cancer, one patient died of heart failure, and one person died of alcohol intoxication. The mortality rate was higher in patients who were infected with COVID-19 than in those who were not (35.1 % vs. 14.2 %; $p = 0.001$). This was true for patients with compensated (Child — Pugh Class A; 23.3 % vs. 4.5 %; p = 0.006) and decompensated (Child — Pugh Class B or C; 44.4 % vs. 24.7 %; $p = 0.046$) cirrhosis in the pre-pandemic medical examination.

COVID-19 was an independent determinant of death in patients with cirrhosis (Table 2).

Among patients with cirrhosis, COVID-19 was mild in 20 (35.1 %) cases, moderate — in 12 (21.1 %) cases, and severe — in 25 (43.8 %) cases. Of patients with cirrhosis who had COVID-19, 33 (57.9 %) required hospitalization, including 20 (35.1 %) who needed intensive care unit admission. A third of group of patients with cirrhosis who had COVID-19 required mechanical ventilation, and all these patients died. The most common COVID-19 symptoms were fever, shortness of

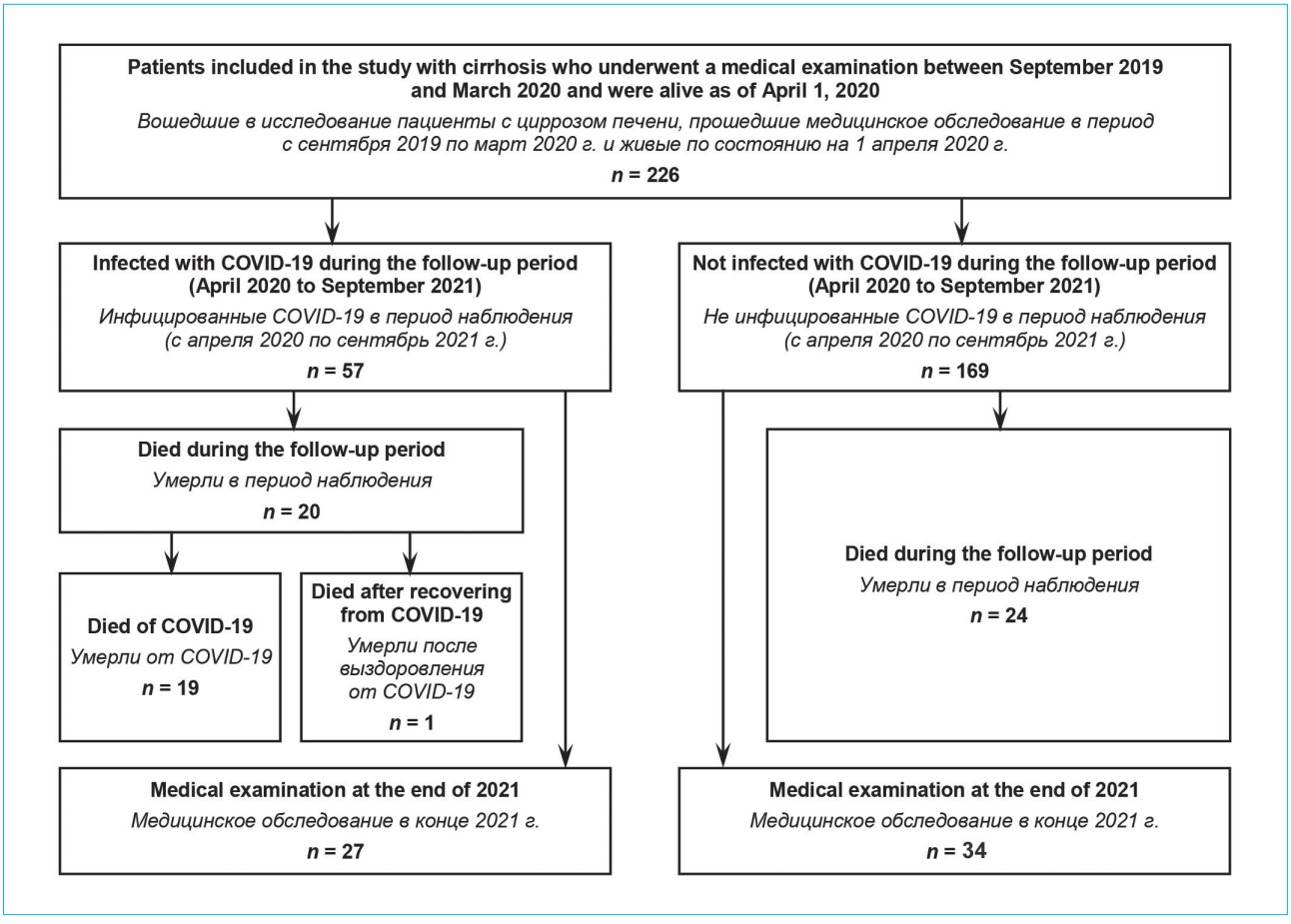


Figure 1. Study flowchart

Рисунок 1. Потоковая диаграмма исследования

Table 1. Main indicators of liver function in patients with cirrhosis in the pre-pandemic medical examination

Таблица 1. Основные показатели функции печени у больных циррозом печени при медицинском обследовании до пандемии

Parameter / *Показатель*	**COVID-19 group *Группа COVID-19* (*n* = 57)**	**Non-COVID group *Группа без COVID-19* (*n* = 169)**	***p***
Age, years *Возраст, лет*	59 [52–68]	56 [46–64]	0.029
Body mass index, kg/m^2 *Индекс массы тела, кг/м^2*	28.1 [25.2–34.0]	27.0 [22.8–30.2]	0.164
Males/Females *Мужчины/Женщины*	27/30	74/95	0.375
Etiology of cirrhosis, *n* (%) *Этиология цирроза, n (%)*			
alcoholic liver disease *алкогольная болезнь печени*	23 (40.4 %)	63 (37.3 %)	> 0.050
metabolically associated fatty liver disease *метаболически-ассоциированная болезнь печени*	2 (3.5 %)	8 (4.7 %)	
autoimmune hepatitis *аутоиммунный гепатит*	2 (3.5 %)	7 (4.1 %)	
primary biliary cholangitis *первичный билиарный холангит*	4 (7.0 %)	16 (9.5 %)	
primary sclerosing cholangitis *первичный склерозирующий холангит*	3 (5.3 %)	3 (1.8 %)	
HBV *вирусный гепатит B*	1 (1.8 %)	7 (4.1 %)	
HCV *вирусный гепатит C*	15 (26.3 %)	34 (20.1 %)	
mixed *смешанная*	5 (8.8 %)	26 (15.4 %)	
other and unkown *другая и неизвестная*	2 (3.5 %)	5 (3.0 %)	
Child — Pugh Score *Шкала Чайлда — Пью*	6 [5–9]	6 [5–9]	0.756
Class according to Child — Pugh Scale, A/B + C, *n* *Классы по шкале Чайлда — Пью, A/B+C, n*	30/16 + 11	88/45 + 36	0.532
Diabetes mellitus, *n* (%) *Сахарный диабет, n (%)*	18 (31.6 %)	30 (17.8 %)	0.024
Malignant neoplasms, *n* (%) *Злокачественные образования, n (%)*	2 (3.5 %)	10 (5.9 %)	0.378
Chronic obstructive pulmonary disease, *n* (%) *Хроническая обструктивная болезнь легких, n (%)*	2 (3.5 %)	7 (4.1 %)	0.594
Bronchial asthma, *n* (%) *Бронхиальная астма, n (%)*	1 (1.8 %)	4 (2.4 %)	0.628
Esophageal varices (Grade 1), *n* (%) *Варикозное расширение вен пищевода (степень 1), n (%)*	15 (26.3 %)	57 (33.7 %)	0.192
Esophageal varices (Grade 2–3), *n* (%) *Варикозное расширение вен пищевода (степень 2–3), n (%)*	22 (38.8 %)	46 (27.2 %)	0.075
Ligation of esophageal varices, *n* (%) *Лигирование вен пищевода, n (%)*	10 (17.5 %)	27 (16.0 %)	0.463
History of bleeding from esophageal varices, *n* (%) *Кровотечение из вен пищевода в анамнезе, n (%)*	3 (5.3 %)	18 (10.7 %)	0.173
Minimal hepatic encephalopathy, *n* (%) *Минимальная печеночная энцефалопатия, n (%)*	9 (15.8 %)	23 (13.6 %)	0.415
Overt hepatic encephalopathy (Grade 1–2), *n* (%) *Явная печеночная энцефалопатия (степень 1–2), n (%)*	16 (28.1 %)	43 (25.4 %)	0.409

Continuation of Table 1. Main indicators of liver function in patients with cirrhosis in the pre-pandemic medical examination

Продолжение таблицы 1. Основные показатели функции печени у больных циррозом печени при медицинском обследовании до пандемии

Ascites, *n* (%) *Асцит, n (%)*	24 (42.1 %)	72 (42.4 %)	0.537
Ascites (Grade 1), *n* (%) *Асцит (степень 1), n (%)*	13 (22.8 %)	39 (23.1 %)	0.562
Ascites (Grade 2–3), *n* (%) *Асцит (степень 2–3), n (%)*	11 (19.3 %)	33 (19.5 %)	0.569
Red blood cells, $\times 10^{12}$ cell/L *Эритроциты, $\times 10^{12}$ кл./л*	4.1 [3.8–4.6]	4.2 [3.7–4.8]	0.838
Neutrophils, $\times 10^{9}$ cell/L *Нейтрофилы, $\times 10^{9}$ кл./л*	2.6 [1.8–3.6]	2.9 [2.0–4.0]	0.146
Lymphocytes, $\times 10^{9}$ cell/L *Лимфоциты, $\times 10^{9}$ кл./л*	1.3 [0.9–1.9]	1.2 [0.9–1.9]	0.765
Platelets, $\times 10^{9}$ cell/L *Тромбоциты, $\times 10^{9}$ кл./л*	114 [66–145]	109 [73–162]	0.580
Serum total protein, g/L *Общий белок, г/л*	71.9 [68.5–76.2]	73.5 [67.7–76.9]	0.552
Serum albumin, g/L *Альбумин, г/л*	37.0 [33.3–39.9]	37.9 [32.3–41.6]	0.300
Serum total bilirubin, μmol/L *Общий билирубин, мкмоль/л*	28.3 [17.5–41.4]	25.9 [16.9–45.8]	0.966
Serum direct bilirubin, μmol/L *Прямой билирубин, мкмоль/л*	11.1 [6.1–16.6]	8.9 [5.7–21.7]	0.700
Prothrombin index, % *Протромбиновый индекс, %*	74 [62–84]	75 [61–83]	0.876
Fibrinogen, g/L *Фибриноген, г/л*	3.0 [2.2–3.7]	2.8 [2.2–3.4]	0.241
Serum creatinine, μmol/L *Креатинин, мкмоль/л*	80 [68–96]	80 [70–94]	0.939
Serum iron, μmol/L *Железо, мкмоль/л*	18.0 [11.4–23.9]	17.8 [12.1–26.5]	0.465
Alanine aminotransferase, U/L *Аланинаминотрансфераза, МЕ/л*	34 [22–50]	40 [25–56]	0.296
Aspartate aminotransferase, U/L Аспартатаминотрансфераза, МЕ/л	43 [33–70]	50 [34–81]	0.219
Gamma glutamyl transferase, U/L *Гамма-глутамилтрансфераза, МЕ/л*	71 [33–165]	87 [35–204]	0.460
Alkaline phosphatase, U/L *Щелочная фосфатаза, МЕ/л*	244 [202–372]	270 [193–384]	0.947
Cholinesterase, U/L *Холинэстераза, МЕ/л*	5118 [3203–6947]	5090 [3116–7176]	0.983
Splenic length, cm *Длина селезенки, см*	14.2 [13.2–16.6]	13.9 [11.7–16.0]	0.147

Note: * (hereinafter in the table), interquartile range is given in square brackets.

Примечание: * (здесь и далее в таблице) – в квадратных скобках приведен межквартильный размах.

breath, and dry cough. The extreme (maximum or minimum) values of laboratory parameters in patients with cirrhosis and COVID-19 are shown in Table 3. Among patients with cirrhosis who had COVID-19, pulmonary embolism occurred in two (3.5 %) patients, hepatorenal syndrome – in 2 (3.5 %), bleeding from esophageal varices – in 2 (3.5 %), and systemic bacterial infection (with the pathogen detected in blood) – in 5 (8.8 %) patients. ACLF developed in 16 (28.1 %) patients with cirrhosis and COVID-19, 13 (81.3 %) of whom died. Among patients with cirrhosis who died of COVID-19, those who developed ACLF accounted for 64.8 %.

Patients with cirrhosis who were infected with COVID-19 were more likely to have diabetes and to be older than those who were not. No significant differences were found in other comorbidities and in the results of liver function tests in the pre-pandemic medical examination between patients with cirrhosis who had COVID-19 and those who did not have COVID-19 (Table 1).

Patients with cirrhosis who died of COVID-19 had lower RBC count and serum albumin and

Table 2. Predictors of death in patients with liver cirrhosis during the observation period
Таблица 2. Предикторы смерти больных циррозом печени за период наблюдения

Factor / *Предиктор*	***p***	**Hazard ration *Относительный риск***
COVID-19	0.024	2.11 (95 % CI: 1.10–4.05)
Age / *Возраст*	0.002	1.05 (95 % CI: 1.02–1.09)
Diabetes mellitus / *Сахарный диабет*	0.209	
Malignant neoplasm / *Злокачественное новообразование*	0.007	4.44 (95 % CI: 1.50–13.2)
Pre-pandemic medical examination data / *Данные медицинского осмотра до пандемии*		
Serum albumin / *Альбумин*	0.364	
Total serum bilirubin / *Общий билирубин*	0.503	
Prothrombin index / *Протромбиновый индекс*	0.171	
Alanine aminotransferase / *Аланинаминотрансфераза*	0.863	
Aspartate aminotransferase / *Аспартатаминотрансфераза*	0.863	
Hepatic encephalopathy / *Печеночная энцефалопатия*	0.289	
Ascites grade / *Степень асцита*	0.002	1.80 (95 % CI: 1.25–2.58)

Table 3. Symptoms of COVID-19 and minimum/maximum laboratory values during COVID-19 infection in patients with cirrhosis (n = 57)
Таблица 3. Симптомы COVID-19 и минимальные/максимальные лабораторные показатели во время COVID-19 у пациентов с циррозом печени (n = 57)

Symptoms / *Симптомы*		**Number of patients, *n* (%) *Количество пациентов, n (%)***
Fever / *Лихорадка*		57 (100.0 %)
Dry cough / *Сухой кашель*		28 (49.1 %)
Cough with sputum / *Кашель с мокротой*		8 (14.0 %)
Rhinorrhea / *Насморк*		7 (12.3 %)
Sore throat / *Боль в горле*		9 (15.8 %)
Shortness of breath / *Одышка*		25 (43.9 %)
Anosmia / *Потеря обоняния*		3 (5.3 %)
Ageusia / *Потеря вкуса*		2 (3.5 %)
Diarrhea / *Диарея*		2 (3.5 %)
Parameter / *Показатель*	**Number of patients *Количество пациентов***	**Minimum laboratory valuesduring having COVID-19* *Минимальные значения лабораторных показателей во время COVID-19****
Gamma glutamyl transferase, U/L *Гамма-глутамилтрансфераза, МЕ/л*	33	108 [95–125]
Lymphocytes, × 10^9 cell/L *Лимфоциты, × 10^9 кл./л*	31	0.5 [0.3–1.0]
Platelets, × 10^9 cell/L *Тромбоциты, × 10^9 кл./л*	33	67 [32–90]
Serum total protein, g/L *Общий белок, г/л*	23	56.5 [48.0–64.8]
Serum albumin, g/L *Альбумин, г/л*	18	26.5 [23.0–30.0]
Neutrophils, × 10^9 cell/L *Нейтрофилы, × 10^9 кл./л*	31	4.4 [2.2–9.9]
C-reactive protein, mg/L *С-реактивный белок, мг/л*	31	32.0 [13.5–100.0]
Alanine aminotransferase, U/L *Аланинаминотрансфераза, МЕ/л*	33	43 [25–54]
Aspartate aminotransferase, U/L *Аспартатаминотрансфераза, МЕ/л*	33	73 [43–97]
Gamma glutamyl transferase, U/L *Гамма-глутамилтрансфераза, МЕ/л*	8	66 [32–99]
Щелочная фосфатаза, МЕ/л Alkaline phosphatase, U/L	13	109 [93–188]

Continuation of Table 3. Symptoms of COVID-19 and minimum/maximum laboratory values during COVID-19 infection in patients with cirrhosis (n = 57)

Продолжение таблицы 3. Симптомы COVID-19 и минимальные/максимальные лабораторные показатели во время COVID-19 у пациентов с циррозом печени (n = 57)

Serum creatinine, μmol/L *Креатинин, мкмоль/л*	33	100 [71–132]
Total serum bilirubin, μmol/L *Общий билирубин, мкмоль/л*	27	55.2 [15.0–83.0]
Fibrinogen, g/L *Фибриноген, г/л*	21	3.7 [2.5–4.6]
D-dimer, ng/mL *D-димер, нг/мл*	18	1288 [745–3865]
Lactate dehydrogenase, U/L *Лактатдегидрогеназа, МЕ/л*	15	750 [329–1314]

Note: * (hereinafter in the table), interquartile range is given in square brackets.

Примечание: * (здесь и далее в таблице) – в квадратных скобках приведен межквартильный размах.

cholinesterase levels; higher serum levels of direct bilirubin, aspartate aminotransferase, and gamma-glutamyl transpeptidase; higher Child – Pugh scores; and more severe ascites in the pre-pandemic medical examination than those who were alive after COVID-19 at the end of the follow-up period (the only patient who died of cirrhosis decompensation after recovering from COVID-19 was excluded from this analysis) (Table 4). Among these results, only a reduced serum albumin level was an independent predictor of death from COVID-19 (HR = 0.92; 95 % CI: 0.86–0.98; p = 0.017). The mortality rate in patients with COVID-19 who had hypoalbuminemia in the pre-pandemic medical examination was 52.9 %, whereas it was only 25.0 % in those with normal albumin levels (p = 0.042). Moreover, all patients who had normal albumin levels during the pre-pandemic medical examination and died of COVID-19 developed hypoalbuminemia before death. In contrast, among patients with normal baseline albumin levels who recovered from COVID-19, only one patient had hypoalbuminemia during the COVID-19 infection.

Patients with cirrhosis who died of COVID-19 during the follow-up period had better liver function (based on the Child – Pugh scale) in the pre-pandemic medical examination than those who died of cirrhosis complications during the same period (Table 5).

The liver-related mortality rate (7.2 % vs. 4.2 % per patient-years; p = 0.509), incidence of liver decompensation (0.26 vs. 0.24 per patient-years; p = 0.497), and incidence of bleeding from esophageal varices (0.00 vs. 0.08 per patient-years; p = 0.192) during the follow-up period were not significantly different between patients who recovered from COVID-19 and patients with cirrhosis who did not have COVID-19.

We invited all surviving patients to attend an express medical examination in September 2021. Among them, 27 patients who recovered from COVID-19 (post-COVID-19 group; the characteristics of COVID-19 in these patients are presented in Table 6) and 34 patients who did not have COVID-19 (non-COVID-19 group) responded to the invitation. The rest of the patients declined owing to fear of COVID-19 infection or for other reasons. No significant differences between these groups of patients were observed in sex distribution, age, etiology of cirrhosis, and values of liver function indicators in the pre-pandemic medical examination (Table 7). The time interval between the two medical examinations was 23.8 [22.1–25.8] months in the post-COVID-19 group and 23.2 [19.4–24.5] months in the non-COVID-19 group (p = 0.068). The second medical examination was performed at an average of 8.4 [3.1–13.3] months after COVID-19 infection in the post-COVID-19 group. At the time of the second medical examination (end of 2021), the indicators of liver function showed no significant differences between the post-COVID-19 and non-COVID-19 groups, except for the prothrombin index, which was higher in the post-COVID-19 group than in the non-COVID-19 group (Table 7).

Discussion

The presence of cirrhosis is a predisposing factor for an unfavorable course of COVID-19 [1]. Several factors have been found to predict death in patients with cirrhosis who had COVID-19, including poor liver function [2]. However, COVID-19 itself impairs liver function and this liver dysfunction is associated with a poor prognosis even in patients without pre-existing liver disease [7–11]. Thus, the examination of liver function in patients with cirrhosis who had been infected with COVID-19, as performed in previous studies [2–6], cannot establish the liver function status before COVID-19, as it has already been altered by the infection. Thus, previous studies have not analyzed how pre-existing

Table 4. Main liver function tests during pre-pandemic medical examination in patients with cirrhosis who subsequently died from COVID-19 or survived COVID-19

Таблица 4. Основные показатели функции печени во время медицинского обследования до пандемии у пациентов с циррозом, в дальнейшем умерших от COVID-19 или выживших после COVID-19

Parameter / *Показатель*	**Died from COVID-19 *Умерли от COVID-19* (n = 19)**	**Survivors of COVID-19 *Выжили после COVID-19* (n = 37)**	***p***
Age, years *Возраст, лет*	63 [57–71]*	59 [49–67]	0.113
Body mass index, kg/m² *Индекс массы тела, кг/м²*	28.0 [24.8–30.1]	28.2 [25.5–34.0]	0.644
Males/Females *Мужчины/Женщины*	11/8	19/18	0.390
Etiology of cirrhosis, *n* (%) *Этиология цирроза, n (%)*			
alcoholic liver disease *алкогольная болезнь печени*	8 (42.1 %)	14 (37.8 %)	> 0.050
metabolically associated fatty liver disease *метаболически-ассоциированная болезнь печени*	0	2 (5.4 %)	
autoimmune hepatitis *аутоиммунный гепатит*	0	2 (5.4 %)	
primary biliary cholangitis *первичный билиарный холангит*	3 (15.8 %)	1 (2.7 %)	
primary sclerosing cholangitis *первичный склерозирующий холангит*	2 (10.5 %)	1 (2.7 %)	
HBV *вирусный гепатит B*	0	1 (2.7 %)	
HCV *вирусный гепатит C*	3 (15.8 %)	12 (32.4 %)	
mixed *смешанная*	2 (10.5 %)	3 (8.1 %)	
other and unkown *другая и неизвестная*	1 (5.3 %)	1 (2.7 %)	
Child — Pugh Score *Шкала Чайлда — Пью*	8 [6–10]	6 [5–7]	0.015
Class according to Child — Pugh Scale, A/B + C, *n* *Классы по шкале Чайлда — Пью, A/B + C, n*	7/5 + 7	22/11 + 4	0.093
Diabetes mellitus, *n* (%) *Сахарный диабет, n (%)*	6 (31.6 %)	12 (32.4 %)	0.598
Malignant neoplasms, *n* (%) *Злокачественные образования, n (%)*	1 (5.3 %)	1 (2.7 %)	0.568
Chronic obstructive pulmonary disease, *n* (%) *Хроническая обструктивная болезнь легких, n (%)*	1 (5.3 %)	1 (2.7 %)	0.568
Bronchial asthma, *n* (%) *Бронхиальная астма, n (%)*	0	1 (2.7 %)	0.661
Esophageal varices (Grade 1), n (%) *Варикозное расширение вен пищевода (степень 1), n (%)*	6 (31.6 %)	9 (24.3 %)	0.391
Esophageal varices (Grade 2–3), *n* (%) *Варикозное расширение вен пищевода (степень 2–3), n (%)*	7 (36.8 %)	15 (40.5 %)	0.511
Ligation of esophageal varices, *n* (%) *Лигирование вен пищевода, n (%)*	6 (31.6 %)	4 (10.8 %)	0.063
History of bleeding from esophageal varices, *n* (%) *Кровотечение из вен пищевода в анамнезе, n (%)*	0	3 (8.1 %)	0.280
Minimal hepatic encephalopathy, *n* (%) *Минимальная печеночная энцефалопатия, n (%)*	5 (26.3 %)	4 (10.8 %)	0.134
Overt hepatic encephalopathy (Grade 1–2), n (%) *Явная печеночная энцефалопатия (степень 1–2), n (%)*	5 (26.3 %)	10 (27.0 %)	0.609

Continuation of Table 4. Main liver function tests during pre-pandemic medical examination in patients with cirrhosis who subsequently died from COVID-19 or survived COVID-19

Продолжение таблицы 4. Основные показатели функции печени во время медицинского обследования до пандемии у пациентов с циррозом, в дальнейшем умерших от COVID-19 или выживших после COVID-19

Ascites, *n* (%) *Асцит, n (%)*	11 (57.9 %)	13 (35.1 %)	0.090
Ascites (Grade 1), *n* (%) *Асцит (степень 1), n (%)*	4 (21.0 %)	9 (24.3 %)	0.532
Ascites (Grade 2–3), *n* (%) *Асцит (степень 2–3), n (%)*	7 (36.8 %)	4 (10.8 %)	0.027
Red blood cells, × 10^{12} cell/L *Эритроциты, × 10^{12} кл./л*	3.9 [3.2–4.1]	4.4 [3.9–4.8]	0.010
Neutrophils, × 10^{9} cell/L *Нейтрофилы, × 10^{9} кл./л*	2.4 [2.0–3.5]	2.6 [1.4–3.6]	0.675
Lymphocytes, × 10^{9} cell/L *Лимфоциты, × 10^{9} кл./л*	1.2 [0.8–1.6]	1.3 [1.0–1.9]	0.499
Platelets, × 10^{9} cell/L *Тромбоциты, × 10^{9} кл./л*	119 [80–159]	102 [64–144]	0.446
Serum total protein, g/L *Общий белок, г/л*	73.3 [65.2–77.4]	71.7 [68.5–74.9]	0.484
Serum albumin, g/L *Альбумин, г/л*	35.7 [31.2–36.3]	38.3 [35.6–41.8]	0.014
Serum total bilirubin, μmol/L *Общий билирубин, мкмоль/л*	32.7 [22.6–55.6]	26.2 [14.8–35.0]	0.098
Serum direct bilirubin, μmol/L *Прямой билирубин, мкмоль/л*	13.9 [10.0–26.9]	9.5 [6.0–14.2]	0.036
Prothrombin index, % *Протромбиновый индекс, %*	70 [54–87]	74 [68–83]	0.530
Fibrinogen, g/L *Фибриноген, г/л*	3.1 [2.1–3.7]	2.9 [2.2–3.5]	0.990
Serum creatinine, μmol/L *Креатинин, мкмоль/л*	82 [68–88]	78 [68–101]	0.726
Serum iron, μmol/L *Железо, мкмоль/л*	19.2 [12.1–24.2]	17.2 [10.6–23.3]	0.418
Alanine aminotransferase, U/L *Аланинаминотрансфераза, МЕ/л*	43 [25–59]	30 [22–41]	0.109
Aspartate aminotransferase, U/L Аспартатаминотрансфераза, МЕ/л	60 [42–99]	39 [33–55]	0.029
Gamma glutamyl transferase, U/L *Гамма-глутамилтрансфераза, МЕ/л*	121 [68–225]	48 [32–110]	0.043
Alkaline phosphatase, U/L *Щелочная фосфатаза, МЕ/л*	268 [223–562]	242 [192–334]	0.110
Cholinesterase, U/L *Холинэстераза, МЕ/л*	3200 [2962–3951]	5708 [4606–7031]	0.003
Splenic length, cm *Длина селезенки, см*	14.5 [13.1–15.2]	14.0 [13.5–17.0]	0.882

Note: * (hereinafter in the table), interquartile range is given in square brackets.

Примечание: * (здесь и далее в таблице) – в квадратных скобках приведен межквартильный размах.

cirrhosis-associated liver dysfunction is associated with the risk of COVID-19 and the risk of death from this disease. Addressing this issue was one of the goals of our study.

Ideally, assessment of liver function in patients with cirrhosis would take into account data obtained immediately before the onset of COVID-19 disease; however, in most cases this was not possible. Therefore, we collected the data of patients who underwent a medical examination in our clinic 7 months before the onset of the pandemic and followed up these patients during the three main waves of COVID-19 in Moscow.

We found no liver-dependent factors predisposing to COVID-19 infection.

COVID-19 in patients with cirrhosis was often severe and associated with a high mortality rate, as described in previous studies [2–4]. Among the indicators of cirrhosis-related liver dysfunction, only decreased serum albumin level was an independent predictor of death from COVID-19 in our study. In another study, patients without cirrhosis who

Table 5. Main liver function tests during pre-pandemic medical examination in patients who subsequently died from COVID-19 and in those who died from complications of cirrhosis

Таблица 5. Основные показатели функции печени при медицинском обследовании до пандемии у пациентов, впоследствии умерших от COVID-19 и от осложнений цирроза печени

Parameter / *Показатель*	**Died from COVID-19 *Умерли от COVID-19* (n = 19)**	**Died from cirrhosis complications *Умерли от осложнений цирроза* (n = 20)**	***p***
Age, years *Возраст, лет*	63 [57–71]*	67 [58–74]	0.967
Body mass index, kg/m² *Индекс массы тела, кг/м²*	28.0 [24.8–30.1]	26.4 [23.9–28.1]	0.470
Males/Females *Мужчины/Женщины*	11/8	11/9	0.556
Etiology of cirrhosis, *n* (%) *Этиология цирроза, n (%)*			
alcoholic liver disease *алкогольная болезнь печени*	8 (42.1 %)	14 (70.0 %)	> 0.050
metabolically associated fatty liver disease *метаболически-ассоциированная болезнь печени*	0	1 (5.0 %)	
autoimmune hepatitis *первичный билиарный холангит*	0	0	
primary biliary cholangitis *первичный билиарный холангит*	3 (15.8 %)	3 (15.0 %)	
primary sclerosing cholangitis *первичный склерозирующий холангит*	2 (10.5 %)	0	
HBV *Вирусный гепатит B*	0	0	
HCV *Вирусный гепатит C*	3 (15.8 %)	0	
mixed *смешанная*	2 (10.5 %)	2 (10.0 %)	
other and unkown *другая и неизвестная*	1 (5.3 %)	0	
Child — Pugh Score *Шкала Чайлда — Пью*	8 [6–10]	10 [8–11]	0.035
Class according to Child — Pugh Scale, A/B + C, *n* *Классы по шкале Чайлда — Пью, A/B + C, n*	7/5 + 7	1/6 + 13	0.018
Diabetes mellitus, *n* (%) *Сахарный диабет, n (%)*	6 (31.6 %)	5 (25.0 %)	0.460
Malignant neoplasms, *n* (%) *Злокачественные образования, n (%)*	1 (5.3 %)	2 (10.0 %)	0.520
Chronic obstructive pulmonary disease, *n* (%) *Хроническая обструктивная болезнь легких, n (%)*	1 (5.3 %)	3 (15.0 %)	0.322
Bronchial asthma, *n* (%) *Бронхиальная астма, n (%)*	0	0	–
Esophageal varices (Grade 1), *n* (%) *Варикозное расширение вен пищевода (степень 1), n (%)*	6 (31.6 %)	6 (30.0 %)	0.594
Esophageal varices (Grade 2–3), *n* (%) *Варикозное расширение вен пищевода (степень 2–3), n (%)*	7 (36.8 %)	9 (45.0 %)	0.424
Ligation of esophageal varices, *n* (%) *Лигирование вен пищевода, n (%)*	6 (31.6 %)	2 (10.0 %)	0.101
History of bleeding from esophageal varices, *n* (%) *Кровотечение из вен пищевода в анамнезе, n (%)*	0	1 (5.0 %)	0.513
Minimal hepatic encephalopathy, *n* (%) *Минимальная печеночная энцефалопатия, n (%)*	5 (26.3 %)	2 (10.0 %)	0.182

Continuation of Table 5. Main liver function tests during pre-pandemic medical examination in patients who subsequently died from COVID-19 and in those who died from complications of cirrhosis

Продолжение таблицы 5. Основные показатели функции печени при медицинском обследовании до пандемии у пациентов, впоследствии умерших от COVID-19 и от осложнений цирроза печени

Ascites, *n* (%) *Асцит, n (%)*	11 (57.9 %)	17 (85.0 %)	0.063
Ascites (Grade 1), *n* (%) *Асцит (степень 1), n (%)*	4 (21.0 %)	5 (25.0 %)	0.535
Ascites (Grade 2–3), *n* (%) *Асцит (степень 2–3), n (%)*	7 (36.8 %)	12 (60.0 %)	0.130
Red blood cells, × 10^{12} cell/L *Эритроциты, × 10^{12} кл./л*	3.9 [3.2–4.1]	3.7 [3.2–4.2]	0.729
Neutrophils, × 10^{9} cell/L *Нейтрофилы, × 10^{9} кл./л*	2.4 [2.0–3.5]*	3.2 [2.4–3.9]*	0.244
Lymphocytes, × 10^{9} cell/L *Лимфоциты, × 10^{9} кл./л*	1.2 [0.8–1.6]	1.1 [0.8–1.6]	0.752
Platelets, × 10^{9} cell/L *Тромбоциты, × 10^{9} кл./л*	119 [80–159]	99 [62–145]*	0.341
Serum total protein, g/L *Общий белок, г/л*	73.3 [65.2–77.4]	67.9 [62.2–75.1]	0.105
Serum albumin, g/L *Альбумин, г/л*	35.7 [31.2–36.3]*	31.5 [27.0–36.1]	0.377
Serum total bilirubin, μmol/L *Общий билирубин, мкмоль/л*	32.7 [22.6–55.6]	54.9 [32.9–95.9]	0.021
Serum direct bilirubin, μmol/L *Прямой билирубин, мкмоль/л*	13.9 [10.0–26.9]	22.4 [15.6–41.4]	0.028
Prothrombin index, % *Протромбиновый индекс, %*	70 [54–87]*	57 [53–67]*	0.143
Fibrinogen, g/L *Фибриноген, г/л*	3.1 [2.1–3.7]	2.3 [1.6–3.0]	0.049
Serum creatinine, μmol/L *Креатинин, мкмоль/л*	82 [68–88]	84 [69–97]	0.593
Serum iron, μmol/L *Железо, мкмоль/л*	4.8 [4.5–5.9]	5.3 [4.7–6.8]	0.379
Alanine aminotransferase, U/L *Аланинаминотрансфераза, МЕ/л*	19.2 [12.1–24.2]	21.7 [14.2–26.7]	0.471
Aspartate aminotransferase, U/L Аспартатаминотрансфераза, МЕ/л	43 [25–59]	33 [24–54]	0.624
Gamma glutamyl transferase, U/L *Гамма-глутамилтрансфераза, МЕ/л*	60 [42–99]	75 [40–99]	0.728
Alkaline phosphatase, U/L *Щелочная фосфатаза, МЕ/л*	121 [68–225]	121 [47–392]	0.729
Cholinesterase, U/L *Холинэстераза, МЕ/л*	268 [223–562]	338 [258–512]	0.613
Splenic length, cm *Длина селезенки, см*	3200 [2962–3951]	2742 [2474–4151]	0.633
Длина селезенки, см *Splenic length, cm*	14.5 [13.1–15.2]	14.8 [128.8–16.0]	0.764

Note: * (hereinafter in the table), interquartile range is given in square brackets.

Примечание: * (здесь и далее в таблице) – в квадратных скобках приведен межквартильный размах.

had hypoalbuminemia at the time of hospitalization for COVID-19 had a poor prognosis [20]. In our study, all patients who had normal albumin levels during the pre-pandemic medical examination and died of COVID-19 developed hypoalbuminemia before death. In contrast, among patients with normal baseline albumin levels who recovered from COVID-19, only one patient developed hypoalbuminemia during the COVID-19 infection. Previous studies have reported that albumin can bind and neutralize the coronavirus spike protein [20] and downregulates the expression of ACE2 (the target receptor of COVID-19) [21]. The deficiency in circulating albumin in patients with Child – Pugh class B and C cirrhosis and the reduced ability of the liver to form new albumin molecules to replace those used to neutralize coronavirus proteins in patients with Child – Pugh class A cirrhosis are possible reasons for the high mortality rate in patients with cirrhosis who were infected with COVID-19.

Table 6. Symptoms of COVID-19 and minimum/maximum laboratory values during COVID-19 infection in patients with cirrhosis who recovered from COVID-19 and in whom changes in liver function values were assessed in the study (n = 27)

Таблица 6. Симптомы COVID-19 и минимальные/максимальные значения лабораторных показателей при инфекции COVID-19 у пациентов с циррозом печени, функция печени которых была оценена после перенесенного COVID-19 (n = 27)

Course of COVID-19 / *Течение COVID-19*	
Mild course / *Легкое течение*	14 (51.9 %)
Moderate course / *Средней тяжести*	8 (29.6 %)
Severe course / *Тяжелое течение*	5 (18.5 %)
Hospitalization / *Госпитализация*	11 (40.7 %)
Admission in the intensive care unit *Госпитализация в отделение интенсивной терапии*	1 (3.7 %)
Mechanical ventilation / *Потребность в ИВЛ*	0
Acute-on-chronic liver failure *Острая на фоне хронической печеночная недостаточность*	2 (7.4 %)
Symptoms / *Симптомы*	
Fever / *Лихорадка*	
Dry cough / *Сухой кашель*	15 (55.6 %)
Cough with sputum / *Кашель с мокротой*	4 (14.8 %)
Rhinorrhea / *Насморк*	6 (22.2 %)
Sore throat / *Боль в горле*	6 (22.2 %)
Shortness of breath / *Одышка*	9 (33.3 %)
Anosmia / *Потеря обоняния*	3 (11.1 %)
Ageusia / *Потеря вкуса*	2 (7.4 %)
Diarrhea / *Диарея*	1 (3.7 %)
Minimum laboratory valuesduring having COVID-19* *Минимальные значения лабораторных показателей во время COVID-19**	
Hemoglobin, g/L *Гемоглобин, г/л*	113 [96–132]
Lymphocytes, × 10^9 cell/L *Лимфоциты, × 10^9 кл./л*	0.6 [0.4–0.8]
Platelets, × 10^9 cell/L *Тромбоциты, × 10^9 кл./л*	74 [41–93]
Serum total protein, g/L *Общий белок, г/л*	59 [57–69]
Serum albumin, g/L *Альбумин, г/л*	30 [30–34]
Maximum laboratory valuesduring having COVID-19 *Максимальные значения лабораторных показателей во время COVID-19*	
Neutrophils, × 10^9 cell/L *Нейтрофилы, × 10^9 кл./л*	2.5 [1.7–6.8]
C-reactive protein, mg/L *С-реактивный белок, мг/л*	20 [11–29]
Alanine aminotransferase, U/L *Аланинаминотрансфераза, МЕ/л*	27 [22–44]
Aspartate aminotransferase, U/L *Аспартатаминотрансфераза, МЕ/л*	43 [36–63]
Serum creatinine, μmol/L *Креатинин, мкмоль/л*	82 [63–99]
Total serum bilirubin, μmol/L *Общий билирубин, мкмоль/л*	15 [14–34]

Note: * (hereinafter in the table), interquartile range is given in square brackets.

Примечание: * (здесь и далее в таблице) — в квадратных скобках приведен межквартильный размах.

Table 7. Changes in the values of the main indicators of liver function in patients with cirrhosis between the pre-pandemic medical examination and the examination at the end of 2021

Таблица 7. Сравнение значений основных показателей функции печени у больных циррозом печени до пандемии и в конце 2021 г.

Parameter / *Показатель*	**Patients with cirrhosis who survived after COVID-19 *Пациенты с циррозом, которые пережили COVID-19* (*n* = 27)**		**Patients with cirrhosis who did not have COVID-19 *Пациенты с циррозом, которые не имели COVID-19* (*n* = 34)**		***p* (difference between the groups at the PPME) *(разница между группами перед пандемией)***	***p* (difference between the groups at the E2021) *(разница между группами на конец 2021 г.)***
	PPME *ДО*	**E2021 *К2021***	**PPME *ДО***	**E2021 *К2021***		
Child — Pugh Score *Шкала Чайлда — Пью*	5 [5–7]*	6 [5–7]	6 [5–8]	6 [5–8]	0.542	0.495
Class according to Child — Pugh Scale, A/B + C, *n* *Классы по шкале Чайлда — Пью, A/B + C, n*	18/7 + 2	19/8 + 0	18/10 + 6	19/12 + 3	0.206	0.186
Hepatic encephalopathy, *n* (%) *Печеночная энцефалопатия, n (%)*	8 (29.6 %)	8 (29.6 %)	15 (44.1 %)	13 (38.2 %)	0.186	0.403
Ascites, *n* (%) *Асцит, n (%)*	8 (29.6 %)	8 (29.6 %)	17 (50.0 %)	17 (50.0 %)	0.089	0.089
Ascites (Grade 1), *n* (%) *Асцит (степень 1), n (%)*	7 (25.9 %)	6 (22.2 %)	13 (38.2 %)	8 (23.5 %)	0.230	0.617
Ascites (Grade 2–3), *n* (%) *Асцит (степень 2–3), n (%)*	1 (3.7 %)	2 (7.4 %)	4 (11.8 %)	9 (26.5 %)	0.231	0.053
Serum total protein, g/L *Общий белок, г/л*	72 [69–76]	69 [67–75]	72 [68–76]	69 [65–72]	0.561	0.518
Serum albumin, g/L *Альбумин, г/л*	39 [36–42]	38 [35–43]	38 [32–41]	38 [32–44]	0.459	0.947
Serum total bilirubin, umol/L *Общий билирубин, мкмоль/л*	25 [15–31]	23 [14–29]	20 [14–47]	22 [15–36]	0.647	0.994
Прямой билирубин, мкмоль/л *Serum direct bilirubin, umol/L*	7 [6–12]	7 [5–13]	7 [5–19]	7 [4–12]	0.777	0.650
Prothrombin index, % *Протромбиновый индекс, %*	75 [68–84]	82 [76–86]	71 [62–83]	68 [59–82]	0.313	0.003
Serum creatinine, umol/L *Креатинин, мкмоль/л*	82 [67–102]	82 [63–93]	81 [69–96]	84 [67–98]	0.908	0.403
Alanine aminotransferase, U/L *Аланинаминотрансфераза, МЕ/л*	34 [25–44]	31 [22–52]	42 [27–51]	22 [19–32]	0.278	0.053
Aspartate aminotransferase, U/L *Аспартатаминотрансфераза, МЕ/л*	39 [33–62]	42 [28–53]	54 [36–89]	34 [29–41]	0.061	0.467
Splenic length, cm *Длина селезенки, см*	13.9 [12.9–16.0]	14.2 [12.8–16.5]	14.9 [12.9–16.7]	15.0 [12.0–17.0]	0.453	0.935
General information about analyzed patients by groups *Общая информация об анализируемых пациентах по группам*						
Age, years *Возраст, лет*	59 [51–67]		57 [44–67]		0.228	
Males/Females *Мужчины/Женщины*	13/14		11/23		0.161	

Continuation of Table 7. Changes in the values of the main indicators of liver function in patients with cirrhosis between the pre-pandemic medical examination and the examination at the end of 2021

Продолжение таблицы 7. Сравнение значений основных показателей функции печени у больных циррозом печени до пандемии и в конце 2021 г.

Etiology of cirrhosis, *n* (%) *Этиология цирроза, n (%)*			
alcoholic liver disease *алкогольная болезнь печени*	7 (25.9 %)	10 (29.4 %)	>0.050
metabolically associated fatty liver disease *метаболически-ассоциированная болезнь печени*	2 (7.4 %)	1 (2.9 %)	
autoimmune hepatitis *аутоиммунный гепатит*	2 (7.4 %)	0	
primary biliary cholangitis *первичный билиарный холангит*	1 (3.7 %)	5 (14.7 %)	
primary sclerosing cholangitis *первичный склерозирующий холангит*	1 (3.7 %)	0	
HBV *вирусный гепатит B*	1 (3.7 %)	0	
HCV *вирусный гепатит C*	10 (37.0 %)	8 (23.5 %)	
mixed *смешанная*	3 (11.1 %)	6 (17.6 %)	
other and unkown *другая и неизвестная*	0	4 (11.8 %)	
Diabetes mellitus, *n* (%) *Сахарный диабет, n (%)*	10 (37.0 %)	6 (17.6 %)	0.079
Malignant neoplasms, *n* (%) *Злокачественные образования, n (%)*	1 (3.7 %)	0	0.443

Note: PPME — pre-pandemic medical examination; E2021 — an the end of 2021; * (hereinafter in the table), interquartile range is given in square brackets.

Примечание: ДО — до пандемии; К2021 — в конце 2021 г.; * (здесь и далее в таблице) — в квадратных скобках приведен интерквантильный интервал.

In our study, the pre-pandemic liver function was better in patients who died of COVID-19 than in those who died of complications of cirrhosis. COVID-19 infection was found to be an independent risk factor for death in patients with cirrhosis. Thus, COVID-19 is an important cause of death in patients with cirrhosis, who might have better survival chances without the pandemic.

A previous study showed that there was no significant difference in prognosis between hospitalized cirrhosis patients with and without COVID-19 [16]. However, the hospitalization of a patient with cirrhosis itself is associated with a poor prognosis. In our study, we evaluated all patients with cirrhosis, both hospitalized and non-hospitalized. The prognosis of cirrhosis patients with COVID-19 was significantly worse than that of those who did not have it in this case.

Our study showed that COVID-19 worsens the prognosis of patients with cirrhosis and that hypoalbuminemia is the main predictor of death in these patients. This is in agreement with previously published data [2–6]. However, in contrast to previous studies, we assessed the impact of baseline (before the COVID-19 pandemic) liver function in patients with cirrhosis on the outcome of COVID-19, which is one of the strengths of our study.

The second strength of our study is that it is the first study to assess how COVID-19 affects liver function in surviving patients with cirrhosis. We found that recovery from COVID-19 had no significant effect on most indicators of liver function, except for the prothrombin index, which was higher in patients who had the infection. This may be a manifestation of the procoagulant status that is observed in COVID-19 [22] and post-COVID-19 syndrome [23].

A limitation of this study was that we were unable to examine all surviving patients at the end of the follow-up period, as many of

them refused to visit our clinic owing to fear of COVID-19 infection or for other reasons. Nevertheless, we were able to collect data from sufficiently large groups of patients who showed no significant differences in the pre-pandemic levels of liver function indicators.

Conclusion

COVID-19 worsens the prognosis of patients with cirrhosis but does not substantially affect the course of cirrhosis after the recovery from this infection. The decreased ability of the liver to form albumin may be a major cause of increased mortality from COVID-19 in patients with cirrhosis.

References / Литература

1. *Simon T.G., Hagström H., Sharma R., Söderling J., Roelstraete B., Larsson E., et al.* Risk of severe COVID-19 and mortality in patients with established chronic liver disease: A nationwide matched cohort study. *BMC Gastroenterol*. 2021;21(1):439. DOI: 10.1186/s12876-021-02017-8
2. *Elhence A., Vaishnav M., Biswas S., Anand A., Gunjan D., Kedia S., et al.* Predictors of in-hospital outcomes in patients with cirrhosis and Coronavirus disease-2019. *J Clin Exp Hepatol*. 2021;12(3):876–86. DOI: 10.1016/j.jceh.2021.10.014
3. *Middleton P., Hsu C., Lythgoe M.P.* Clinical outcomes in COVID-19 and cirrhosis: A systematic review and meta-analysis of observational studies. *BMJ Open Gastroenterol*. 2021;8(1):e000739. DOI: 10.1136/bmjgast-2021-000739
4. *Ge J., Pletcher M.J., Lai J.C.; N3C Consortium.* Outcomes of SARS-CoV-2 infection in patients with chronic liver disease and cirrhosis: A National COVID Cohort Collaborative study. *Gastroenterology*. 2021;161(5):1487–501. DOI: 10.1053/j.gastro.2021.07.010
5. *Xiao Y., Wu D., Shi X., Liu S., Hu X., Zhou C., et al.* High Child – Pugh and CRUB65 scores predict mortality of decompensated cirrhosis patients with COVID-19: A 23-center, retrospective study. *Virulence*. 2021;12(1):1199–208. DOI: 10.1080/21505594.2021.1909894
6. *Bajaj J.S., Garcia-Tsao G., Wong F., Biggins S.W., Kamath P.S., McGeorge S., et al.* Cirrhosis is associated with high mortality and readmissions over 90 days regardless of COVID-19: A multicenter cohort. *Liver Transpl*. 2021;27(9):1343–7. DOI: 10.1002/lt.25981
7. *Gaspar R., Castelo Branco C., Macedo G.* Liver and COVID-19: From care of patients with liver diseases to liver injury. *World J Hepatol*. 2021;13(10):1367–77. DOI: 10.4254/wjh.v13.i10.1367
8. *Vairappan B., Wright G., Corrigal D., Ts R.* Liver injury in COVID-19: A direct hit or collateral damage? *Infect Disord Drug Targets*. 2022;22(1):e130921196417. DOI: 10.2174/1871526521666210913110500
9. *Su Y.J., Chang C.W., Chen M.J., Lai Y.C.* Impact of COVID-19 on liver. *World J Clin Cases*. 2021;9(27):7998–8007. DOI: 10.12998/wjcc.v9.i27.7998
10. *Mikolasevic I., Bozic D., Pavić T., Ruzic A., Hauser G., Radic M., et al.* Liver disease in the era of COVID-19: Is the worst yet to come? *World J Gastroenterol*. 2021;27(36):6039–52. DOI: 10.3748/wjg.v27.i36.6039
11. *Gracia-Ramos A.E., Jaquez-Quintana J.O., Contreras-Omaña R., Auron M.* Liver dysfunction and SARS-CoV-2 infection. *World J Gastroenterol*. 2021;27(26):3951–70. DOI: 10.3748/wjg.v27.i26.3951
12. *Del Zompo F., De Siena M., Ianiro G., Gasbarrini A., Pompili M., Ponziani F.R.* Prevalence of liver injury and correlation with clinical outcomes in patients with COVID-19: Systematic review with meta-analysis. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2020;24(24):13072–88. DOI: 10.26355/eurrev_202012_24215
13. *Limon-De La Rosa N., Cervantes-Alvarez E., Navarro-Alvarez N.* Increased hepatic expression of SARS-CoV-2 entry points and proinflammatory cytokines in cirrhosis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2022;20(1):239–41.e3. DOI: 10.1016/j.cgh.2021.08.053
14. *Seow J.J.W., Pai R., Mishra A., Shepherdson E., Lim T.K.H., Goh B.K.P.* Single-cell RNA-seq reveals angiotensin-converting enzyme 2 and transmembrane serine protease 2 expression in TROP2+ liver progenitor cells: Implications in Coronavirus Disease 2019-associated liver dysfunction. *Front Med (Lausanne)*. 2021;8:603374. DOI: 10.3389/fmed.2021.603374
15. *Kim D., Bonham C.A., Konyn P., Cholankeril G., Ahmed A.* Mortality trends in chronic liver disease and cirrhosis in the United States, before and during COVID-19 pandemic. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2021;19(12):2664–6. DOI: 10.1016/j.cgh.2021.07.009
16. *Bajaj J.S., Garcia-Tsao G., Biggins S.W., Kamath P.S., Wong F., McGeorge S., et al.* Comparison of mortality risk in patients with cirrhosis and COVID-19 compared with patients with cirrhosis alone and COVID-19 alone: Multicentre matched cohort. *Gut*. 2021;70(3):531–6. DOI: 10.1136/gutjnl-2020-322118
17. *Ioannou G.N., Liang P.S., Locke E., Green P., Berry K., O'Hare A.M., et al.* Cirrhosis and severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 infection in US veterans: Risk of infection, hospitalization, ventilation, and mortality. *Hepatology*. 2021;74(1):322–35. DOI: 10.1002/hep.31649
18. *European Association for the Study of the Liver.* EASL Clinical Practice Guidelines for the management of patients with decompensated cirrhosis. *J Hepatol*. 2018;69(2):406–60. DOI: 10.1016/j.jhep.2018.03.024
19. *Yoshiji H., Nagoshi S., Akahane T., Asaoka Y., Ueno Y., Ogawa K., et al.* Evidence-based clinical practice guidelines for Liver Cirrhosis 2020. *J Gastroenterol*. 2021;56(7):593–619. DOI: 10.1007/s00535-021-01788-x
20. *Zekri-Nechar K., Zamorano-León J.J., Segura-Fragoso A., Alcaide J.R., Reche C., Andrés-Castillo A., et al.* Albumin binds COVID-19 spike 1 subunit and predicts in-hospital survival of infected patients-possible alteration by glucose. *J Clin Med*. 2022;11(3):587. DOI: 10.3390/jcm11030587
21. *Rabbani G., Ahn S.N.* Review: Roles of human serum albumin in prediction, diagnoses and treatment of COVID-19. *Int J Biol Macromol*. 2021;193 (Pt A):948–55. DOI: 10.1016/j.ijbiomac.2021.10.095
22. *Hadid T., Kafri Z., Al-Katib A.* Coagulation and anticoagulation in COVID-19. *Blood Rev*. 2021;47:100761. DOI: 10.1016/j.blre.2020.100761
23. *Visco V., Vitale C., Rispoli A., Izzo C., Virtuoso N., Ferruzzi G.J., et al.* Post-COVID-19 syndrome: Involvement and interactions between respiratory, cardiovascular and nervous systems. *J Clin Med*. 2022;11(3):524. DOI: 10.3390/jcm11030524

Information about the authors

Albina G. Ismailova* — Resident Physician, Department of Internal Disease, Gastroenterology and Hepatology, Faculty of Medicine, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).
Contact information: exalay@mail.ru;
19435, Moscow, Pogodinskaya str., 1, build. 1.
ORCID: https://orcid.org/0000-0001-6835-4882

Roman V. Maslennikov — Cand. Sci. (Med.), Teaching Assistant of the Department of Internal Disease, Gastroenterology and Hepatology, Faculty of Medicine, 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

Maria S. Zharkova — Cand. Sci. (Med.), Head of the Department of Hepatology, Clinic of Internal Disease, Gastroenterology and Hepatology named after V.Kh. Vasilenko, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).
Contact information: zharkovamaria@mail.ru;
119435, Moscow, Pogodinskaya str., 1, build. 1.
ORCID: https://orcid.org/0000-0001-5939-1032

Vladimir T. Ivashkin — Dr. Sci. (Med.), Professor, Full Member of the Russian Academy of Sciences, Head of the Department of Internal Disease, Gastroenterology and Hepatology, I.M. Sechenov First Moscow State Medical 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

Исмаилова Альбина Геннадьевна* — ординатор кафедры пропедевтики внутренних болезней лечебного факультета гастроэнтерологии и гепатологии ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский университет).
Контактная информация: exalay@mail.ru;
119435, г. Москва, ул. Погодинская, 1, стр. 1.
ORCID: https://orcid.org/0000-0001-6835-4882

Масленников Роман Вячеславович — кандидат медицинских наук, ассистент кафедры пропедевтики внутренних болезней лечебного факультета гастроэнтерологии и гепатологии ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский 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

Жаркова Мария Сергеевна — кандидат медицинских наук, заведующая отделением гепатологии Клиники пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии, гепатологии им. В.Х. Василенко ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный университет им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет) Министерства здравоохранения Российской Федерации.
Контактная информация: zharkovamaria@mail.ru;
119435, г. Москва, ул. Погодинская, 1, стр. 1.
ORCID: https://orcid.org/0000-0001-5939-1032

Ивашкин Владимир Трофимович — доктор медицинских наук, профессор, академик РАН, заведующий кафедрой 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: ivashkin_v_t@staff.sechenov.ru;
119435, г. Москва, ул. Погодинская, 1, стр. 1.
ORCID: https://orcid.org/0000-0002-6815-6015

Submitted: 31.05.2023 Accepted: 23.06.2023 Published: 29.12.2023
Поступила: 31.05.2023 Принята: 23.06.2023 Опубликована: 29.12.2023

* Corresponding author / Автор, ответственный за переписку

https://doi.org/10.22416/1382-4376-2023-33-6-81-87
УДК 616.33-002.2-085:615.276

CC BY NC ND

Ребамипид при хроническом гастрите: эрадикационная терапия *H. pylori* и восстановление барьерной функции слизистой оболочки желудка

Т.Л. Лапина*, В.Т. Ивашкин

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

Цель исследования: представить доказательные данные обоснования назначения ребамипида при хроническом гастрите.
Основные положения. В экспериментальных и клинических исследованиях показано, что ребамипид повышает концентрацию простагландинов (простагландина Е2 и простациклина) и продукцию муцина, купирует воспаление и оксидативный стресс, регулирует апоптоз и аутофагию. Плейотропные эффекты ребамипида направлены на восстановление барьерной функции эпителия и могут быть реализованы при хроническом гастрите по разным показаниям. Ребамипид при добавлении к эрадикационной терапии *H. pylori* повышает ее эффективность и переносимость. При атрофическом гастрите длительное лечение ребамипидом привело к снижению степени атрофии и кишечной метаплазии. Доказана эффективность ребамипида при эрозивном гастрите, для лечения и профилактики поражения желудка и двенадцатиперстной кишки, ассоциированных с нестероидными противовоспалительными препаратами. Ребамипид купирует симптомы диспепсии при хроническом гастрите и при функциональной диспепсии.
Заключение. Назначение ребамипида при хроническом гастрите по разным показаниям обосновано с позиции доказательной медицины при эрадикационной терапии *H. pylori* и для восстановления барьерной функции слизистой оболочки.
Ключевые слова: хронический гастрит, *Helicobacter pylori*, ребамипид, эрадикационная терапия *H. pylori*, эрозивный гастрит, диспепсия
Конфликт интересов: публикация подготовлена при поддержке ПРО.МЕД.ЦС.

Для цитирования: Лапина Т.Л., Ивашкин В.Т. Ребамипид при хроническом гастрите: эрадикационная терапия *H. pylori* и восстановление барьерной функции слизистой оболочки желудка. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2023;33(6):81–87. https://doi.org/10.22416/1382-4376-2023-33-6-81-87

Rebamipide during chronic gastritis: *H. pylori* eradication therapy and restoration of gastric mucosa barrier function

Tatiana L. Lapina*, Vladimir T. Ivashkin

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

Aim: to present evidence justifying prescription of rebamipide during chronic gastritis.
Key points. Experimental and clinical studies have demonstrated that rebamipide increases concentration of prostaglandins (prostaglandin E2 and prostacyclin) and production of mucin, manages inflammation and oxidative stress, controls apoptosis and autophagy. Pleiotropic effects of rebamipide are aimed at restoration of epithelium barrier function and can be implemented during chronic gastritis for various indications. When added to the *H. pylori* eradication therapy, rebamipide increases its effectiveness and tolerability. During atrophic gastritis, long-term treatment with rebamipide has resulted in reduction of degree of atrophy and intestinal metaplasia. Effectiveness of rebamipide during erosive gastritis, for treatment and prevention of stomach and duodenum disorders associated with nonsteroidal anti-inflammatory drugs is proven. Rebamipide manages symptoms of dyspepsia during chronic gastritis and during functional dyspepsia.
Conclusion. Prescription of rebamipide during chronic gastritis for various indications is proved from the perspective of evidence-based medicine during *H. pylori* eradication therapy and for restoration of mucosa barrier function.
Keywords: chronic gastritis, *Helicobacter pylori,* rebamipide, *H. pylori* eradication therapy, erosive gastritis, dyspepsia
Conflict of interests: publication was prepared with the support of PRO.MED.CS.

For citation: Lapina T.L., Ivashkin V.T. Rebamipide During Chronic Gastritis: *H. pylori* Eradication Therapy and Restoration of Gastric Mucosa Barrier Function. Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology. 2023;33(6):81–87. https://doi.org/10.22416/1382-4376-2023-33-6-81-87

Введение

Диагноз хронического гастрита — один из самых частых в клинической практике. Например, в Москве в 2022 г. в структуре первичной заболеваемости органов пищеварения на диагнозы «гастрит» и «дуоденит» (К29) приходилось 16,5% (230,2 случая на 100 000 населения). Заболевание остается очень актуальным несмотря на снижение случаев впервые выявленного гастрита в Москве (за последние пять лет практически в 1,5 раза) [1].

Высокая частота гастрита обусловлена широким распространением в Российской Федерации инфекции *H. pylori*. Несмотря на отчетливую тенденцию к снижению доли *H. pylori*-позитивных лиц в популяции, частота инфекции в среднем составляет 38,8 %, самые высокие показатели зафиксированы в возрастной группе 41–50 лет — 43,9% [2].

Цели эрадикации инфекции *H. pylori* представлены в Клинических рекомендациях Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению гастрита и дуоденита [3]. Остается терапевтической проблемой ведение пациентов после успешной эрадикации инфекции *H. pylori*, в том числе с атрофическим гастритом (выраженная атрофия и/или кишечная метаплазия в теле и в антральном отделе желудка — OLGA/OLGIM III/IV) и у пациентов с отягощенным по раку желудка семейным анамнезом [4, 5]. Риск возникновения рака желудка в этой группе пациентов сохраняется, а медикаментозные подходы к профилактике нуждаются в дальнейшем изучении.

В соответствии с инструкцией показаниями для назначения ребамипида (Ребагита) служат язвенная болезнь желудка, хронический гастрит с повышенной кислотообразующей функцией желудка в стадии обострения, эрозивный гастрит и профилактика возникновения повреждений слизистой оболочки на фоне приема нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП). Таким образом, в Клинических рекомендациях Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению гастрита и дуоденита назначение ребамипида представлено в различных клинических ситуациях, которые будут рассмотрены далее [3].

Цель обзора литературы: представить доказательные данные обоснования назначения ребамипида при хроническом гастрите.

Механизм действия ребамипида

Биологические эффекты ребамипида, такие как цитопротекция, заживление повреждений, ликвидация воспаления реализуются в различных тканях, не только в слизистой оболочке желудочно-кишечного тракта и конкретно желудка [6]. Ребамипид повышает концентрацию простагландинов (простагландина Е2 и простациклина) и продукцию муцина, удаляет свободные радикалы кислорода, купирует воспаление [6–8].

Противовоспалительный и антиоксидантный эффекты продемонстрированы в клинических исследованиях при гастрите и язвенной болезни с назначением ребамипида вместе с эрадикационной терапией *H. pylori* или после ее окончания [9, 10]. В исследовании K.B. Hahm et al. не только эрадикация *H. pylori* в группе с ребамипидом была выше, но и уровни малонового диальдегида в слизистой оболочке и активность миелопероксидазы были значительно ниже. Уровни цитокинов IL-1, IL-6, IL-8 и TNF-α в слизистой оболочке, а также GRO-α (фактор, активирующий нейтрофилы) и RANTES (хемокины, выделяемые Т-клетками при активации) значительно снизились после лечения *H. pylori*, особенно в группе, получавшей ребамипид. Таким образом, добавление ребамипида к схемам эрадикации *H. pylori* имело как количественные, так и качественные преимущества: увеличивалась эффективность эрадикации, одновременно снижался оксидативный стресс и уровни провоспалительных цитокинов, связанные *H. pylori*-ассоциированным гастритом [10].

Серия экспериментальных исследований показала, что ребамипид оказывает протективный эффект на слизистую оболочку желудка при воздействии НПВП (индометацина) не только за счет противовоспалительного действия путем ингибирования сигнального пути NF-κB и купирования оксидативного стресса, но и за счет регуляции апоптоза. При воздействии НПВП в клетках желудка усиливается экспрессия генов, ответственных за апоптоз, а ребамипид ингибирует эти гены [11].

Новые механизмы действия ребамипида по восстановлению эпителиального барьера удалось раскрыть в эксперименте с индуцированным этанолом повреждением желудка. Аутофагия — естественный механизм, благодаря которому клетка избавляется от поврежденных белков и органелл, оказывает защитное действие на «выживаемость» клеток при химическом повреждении. Процессы аутофагии тесно сопряжены с явлениями стресса эндоплазматического ретикулума. В эксперименте этанол активировал стресс эндоплазматического ретикулума и индуцировал апоптоз (контрольная группа лабораторных животных — 15,24 ± 1,10%; группа под воздействием этанола — 33,80 ± 1,47%, $p < 0,001$) в условиях ингибировании аутофагии. Ребамипид снижал скорость апоптоза (20,78 ± 1,63%) и существенно улучшал показатели стресса эндоплазматического ретикулума и связанного

с ним сигнального пути NF-κB. Таким образом было доказано, что ребамипид активирует аутофагию, важнейший процесс поддержания барьерной функции желудочно-кишечного тракта [12].

Ребамипид при эрадикационной терапии инфекции *H. pylori*

Эрадикационная терапия *H. pylori* имеет принципиальное значение при хроническом гастрите как этиотропное лечение и мера предотвращения прогрессирования атрофических изменений слизистой оболочки [3, 13]. Таким образом, выбор максимально эффективной схемы антигеликобактерной терапии имеет существенное значение. В Клинических рекомендациях Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению гастрита и дуоденита названо целесообразным в качестве меры повышения эффективности антигеликобактерного лечения добавление в схемы эрадикации ребамипида [3]. Эта рекомендация обоснована данными трех метаанализов.

В метаанализе T. Nishizawa et al. процент эрадикации *H. pylori* с назначением ребамипида составил 73,3 %, без него — 61,4%, отношение шансов (ОШ: составило 1,74 (95%-ный доверительный интервал (ДИ: 1,19–2,53) [14]. В метаанализе D.A. Andreev et al. (2019) включавшего 11 исследований (n = 1227), получено ОШ = 1,753 (95% ДИ: 1,312–2,333, p < 0,001) в пользу назначения ребамипида [15]. В метаанализе Д.А. Андреева и соавт. (2022) проанализированы исследования, проведенные в Российской Федерации с применением Ребагита производства ПРО.МЕД.ЦС. В 6 контролируемых исследованиях (n = 531) обобщенная эффективность эрадикации составила 90,376% (95% ДИ: 86,311–93,560) у пациентов, принимавших ребамипид, и 81,681% (95% ДИ: 76,499–86,141) у пациентов без ребамипида. Добавление ребамипида в схемы эрадикации *H. pylori* достоверно повышает эффективность лечения (ОШ = 2,162; 95% ДИ: 1,268–3,685; p = 0,005). В группе принимавших ребамипид отмечается снижение частоты побочных явлений на границе статистической значимости (ОШ = 0,569; 95% ДИ: 0,333–0,970; p = 0,038) [16].

Ребамипид не оказывает влияния на жизнеспособность бактерии *H. pylori*. Но при предварительном добавлении к культуре эпителиоцитов ребамипида адгезия штаммов *H. pylori*, полученных от пациентов с хроническим гастритом и язвой желудка, к клеткам MKN-28 и MKN-45 была значимо подавлена. Ребамипид тормозит адгезию не только *H. pylori*, но и *E. coli*. Авторы сделали предположение, что *H. pylori* может выжить в слизи после начала эрадикационной терапии и вновь взаимодействовать с поверхностью эпителия. Таким образом, ребамипид предотвращает реколонизацию *H. pylori* и в результате достаточного по продолжительности курса антибиотиков в сочетании ребамипидом эффективность эрадикации может быть увеличена [17].

Рассматривая влияние ребамипида на инфекцию *H. pylori*, следует упомянуть ряд специальных исследований, посвященных фактору вирулентности бактерии цитотоксин-ассоциированному белку A (cagA) — онкопротеину бактериального происхождения. Взаимодействие cagA с клетками желудочного эпителия приводит к нарушению регуляции целого ряда сигнальных путей: MAPK, PI3K/Akt, NF-κB, Wnt/β-катенин, JAK-STAT, Hippo. Последствием этого служит индукция воспаления и патологические изменения структуры, полярности, пролиферации эпителиоцитов, что рассматривается как важный этап канцерогенеза [18]. Ребамипид подавлял CagA-индуцированную экспрессию фосфолипазы D1 (PLD1) посредством ингибирования связывания NFκB с промотором PLD1, а также ингибировал активность PLD. Кроме того, ребамипид подавлял индуцированную *H. pylori* экспрессию матриксной металлопротеиназы-9 и IL-8. Эти результаты доказывают, что ребамипид может способствовать противоопухолевому эффекту посредством ингибирования сигнального пути CagA-NFκB-PLD1 [19]. В исследовании K.H. Lee et al. ребамипид защищал эпителиальные клетки от CagA-индуцированных эффектов, причем не только ингибировал NF-κB и снижал продукцию IL-8, но и нормализовал состояние межклеточных контактов (zonula occludens) [20]. D.W. Kang et al. продемонстрировали хемопротективный потенциал ребамипида против канцерогенного влияния CagA благодаря супрессии β-катенина и его мишени [21].

Влияние ребамипида на воспаление, атрофию и кишечную метаплазию при хроническом гастрите

В Клинических рекомендациях Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению гастрита и дуоденита с целью потенцирования защитных свойств слизистой оболочки желудка рекомендуется терапия висмута трикалия дицитратом или ребамипидом в течение 4–8 недель [3].

При анализе этого положения Клинических рекомендаций целесообразно раскрыть значение синдрома повышенной эпителиальной проницаемости при гастрите [22, 23]. Синдром повышенной эпителиальной проницаемости сопряжен с воспалительным процессом в слизистой оболочке желудка и служит типовым патофизиологическим механизмом при гастрите и при функциональной диспепсии. *H. pylori* вносит определяющий вклад в возникновение этого синдрома, оказывая негативное влияние на преэпителиальный, эпителиальный и постэпителиальный уровни защиты слизистой оболочки. Таким образом, синдром повышенной эпителиальной проницаемости участвует в патогенезе гастрита и поддержании хронического воспаления, а медикаментозная терапия, оказывающая

цитопротективный эффект, патогенетически обоснована [22, 23]. Можно предположить, что восстановление функции эпителиального барьера желудка играет значимую роль в профилактике рака желудка у лиц с атрофическим гастритом и кишечной метаплазией после эрадикации инфекции *H. pylori*.

Эффективность ребамипида доказана в улучшении гистологических показателей воспаления у пациентов с гастритом даже без эрадикации *H. pylori*. K. Haruma et al. изучили 86 пациентов, инфицированных *H. pylori*: 53 получали ребамипид 300 мг в сутки в течение 12 месяцев и 33 пациента служили контрольной группой. В группе ребамипида отмечено значимое снижение мононуклеарной инфильтрации в антральном отделе (с 1,42 ± 0,15 до 1,02 ± 0,15; $p < 0,01$) и теле желудка (с 1,60 ± 0,15 до 1,21 ± 0,14; $p < 0,05$). Инфильтрация нейтрофилами также снижались в антральном отделе (с 0,98 ± 0,14 до 0,70 ± 0,13; $p < 0,05$), что было связано со снижением продукции индуцибельной NO-синтазы. В сыворотке пациентов, получавших ребамипид, наблюдалось значительное снижение содержания гастрина (с 276,3 ± 58,3 до 173,0 ± 34,2 пг/мл; $p < 0,05$), тогда как в контрольной группе изменений не наблюдалось [24].

В контролируемом рандомизированном исследовании T. Kamada et al. 169 пациентов с доказанной успешной эрадикацией *H. pylori* были распределены в группу, получавшую ребамипид 300 мг в сутки в течение 12 месяцев, и в группу без лечения. Гистологическое исследование биоптатов желудка проводили при включении в исследование и через 1 год в соответствии с Сиднейской системой. Показатели активности гастрита и атрофии улучшились в обеих группах без различий между группами, что авторы объясняли результатом эрадикации инфекции *H. pylori*. Примечательно, что хроническое воспаление малой кривизны тела желудка значимо улучшилось в группе ребамипида по сравнению с группой, не получавшей лечения (1,12 ± 0,08 против 1,35 ± 0,08; $p = 0,043$) [25].

Накапливаются доказательные данные о собственном положительном влиянии ребамипида на атрофию и кишечную метаплазию. В исследовании, направленном на оценку предраковых изменений слизистой оболочки желудка при гастрите на фоне терапии ребамипидом в течение 26 недель, были проведены эндоскопическое исследование с оценкой состояния слизистой оболочки по модифицированной шкале Ланза, гистологическое исследование биоптатов желудка по Сиднейской системе и иммуногистохимическое исследование с маркерами кишечной метаплазии: транскрипционным фактором CDX2 (caudal type homeobox transcription factor 2) и трефойловым фактором 3 (TFF3). Лечение ребамипидом способствовало улучшению состояния слизистой оболочки по шкале Ланза, уменьшению воспаления, степени кишечной метаплазии и интраэпителиальной неоплазии низкой степени злокачественности. На фоне лечения ребамипидом снизился процент клеток, экспрессирующих CDX2 (31,5 против 15,7%, $p = 0,021$) и TFF3 (44,9 против 25,8%, $p = 0,012$) [26].

В рандомизированное исследование включены 53 пациента после эндоскопической резекции слизистой оболочки или мукозэктомии с диссекцией в подслизистом слое по поводу дисплазии слизистой оболочки желудка или раннего рака желудка. Очевидно, что для этой группы пациентов контроль за состоянием слизистой оболочки желудка для профилактики метахронного рака имеет принципиальное значение. В исследование были включены *H. pylori*-негативные пациенты, *H. pylori*-позитивным пациентам проведена эрадикационная терапия. 34 пациента получали ребамипид в дозе 300 мг в сутки в течение года, 19 — плацебо. Степень атрофии в антральном отделе достоверно уменьшилась после лечения ребамипидом (до лечения 1,870 ± 0,932, после лечения 1,430 ± 0,986; $p = 0,013$), степень кишечной метаплазии в антральном отделе также уменьшилась (до лечения 1,750 ± 0,963, после лечения 1,370 ± 1,032; $p = 0,038$) [27].

Ребамипид при эрозивном гастрите

В Клинических рекомендациях Российской гастроэнтерологической ассоциации пациентам с эрозивным гастритом и дуоденитом, в том числе на фоне приема нестероидных противовоспалительных препаратов, с целью достижения заживления эрозий рекомендуется проведение терапии ИПП в течение 4–6 недель и/или ребамипидом в течение 4–8 недель [3]. Эффективность ребамипида при эрозивном гастрите доказана в контролируемых рандомизированных исследованиях [29, 30].

В метаанализ, посвященный эффективности ребамипида для профилактики и лечения гастропатии и энтеропатии, индуцированных НПВП, вошло 15 исследований ($n = 965$). Было показано, что ребамипид эффективнее, чем плацебо, для заживления поражения желудка и двенадцатиперстной кишки при коротких курсах НПВС. Исследования показали не меньшую эффективность в сравнении с ИПП, блокаторами H2-рецепторов и мисопростолом. Ребамипид эффективен при энтеропатии, индуцированной НПВП, по сравнению с плацебо (относительный риск — 2,70; 95% ДИ: 1,02–7,16; $p = 0,045$) [31]. Вывод об эффективности ребамипида для профилактики и лечения НПВП-индуцированной энтеропатии имеет принципиальное значение, так как ребамипид — единственный в Российской Федерации препарат, который имеет для этого назначения доказательную базу.

Баланс ИПП и ребамипида для ведения пациентов, которым необходима длительная терапия НПВП, представлен в исследовании с оценкой состояния слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта при эзофагогастродуоденоскопии

и капсульной видеоэндоскопии. Пациентам с ревматоидным артритом, остеоартрозом, анкилозирующим спондилитом на фоне терапии мелоксикамом были назначены ребамипид или лансопразол (контрольная группа) на 12 недель. В качестве первичной точки оценки эффективности было выбрано появление язвы желудка, которая не развилась ни у одного пациента. Разница в числе эрозий и язвы тонкой кишки до включения в исследование и при контрольном исследовании на фоне ребамипида составила −0,6 ± 3,06; на фоне ИПП — 1,33 ± 4,71. Доля пациентов с эрозивным поражением тонкой кишки после 12 недель терапии оказалась 20 % в группе ребамипида и 40% в группе ИПП [32].

Таким образом, ребамипид эффективен при ведении пациентов с эрозивным гастритом и при назначении НПВП оказывает протективный эффект не только в желудке, но и в других отделах желудочно-кишечного тракта.

Ребамипид и диспепсия

Ряд исследований ребамипида при гастрите, процитированных выше, продемонстрировал улучшение клинической картины [25, 26].

В Клинических рекомендациях Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению гастрита и дуоденита пациентам с хроническим гастритом и симптомами диспепсии для купирования этих симптомов рекомендуется лечение ребамипидом как в монотерапии, так и в составе комплексного лечения [3].

Эта рекомендация соответствует уровню убедительности рекомендаций А и уровню достоверности доказательств 1, так как основана на выводах метаанализа. Были рассмотрены данные 17 исследований с общим числом пациентов 2170 (1224 — ребамипид, 946 — плацебо/контроль): в 12 изучен эффект ребамипида при органической диспепсии (язвенная болезнь, рефлюкс-эзофагит, НПВС-индуцированная гастропатия), в 5 — при функциональной диспепсии. Ребамипид достоверно купировал симптомы диспепсии относительный риск — 0,77; 95% ДИ: 0,64–0,93; стандартизованная средняя разница — -0,46; 95% ДИ: от -0,83 до -0,09. Таким образом, ребамипид купирует симптомы диспепсии при органических заболеваниях и при функциональной диспепсии [33].

Заключение

Ребамипид (Ребагит) рекомендуется при целом спектре показаний при хроническом гастрите: в составе эрадикационной терапии *H. pylori*; для уменьшения гистологических проявлений гастрита: воспаления, атрофии и кишечной метаплазии; для лечения и профилактики эрозивного гастрита; для купирования симптомов диспепсии при гастрите и функциональной диспепсии. Доказанные эффекты по повышению концентрации простагландинов, продукции муцина, уменьшению воспаления и оксидативного стресса, регуляции апоптоза и аутофагии делают ребамипид (Ребагит) универсальной сигнальной молекулой, которая активирует механизмы поддержания целостности эпителиального барьера. Крайне востребованы дальнейшие контролируемые исследования, в том числе в различных регионах Российской Федерации, необходимые для прецизионной оценки эффектов этого многообещающего препарата при хроническом гастрите, в том числе в рамках канцеропревенции.

Литература / References

1. *Аксенова Е.А., Подчернина А.М.* (ред.) Показатели заболеваемости населения города Москвы за 2018–2022 годы. М.: ГБУ «НИИОЗММ ДЗМ», 2023. [*Aksenova E.A., Podchernina A.M.* (ed.). Morbidity indicators for the population of the city of Moscow for 2018–2022. M.: State Budgetary Institution "NIIOZMM DZM", 2023].
2. *Bordin D., Morozov S., Plavnik R., Bakulina N., Voynovan I., Skibo I. et al. Helicobacter pylori* infection prevalence in ambulatory settings in 2017–2019 in Russia: The data of real-world national multicenter trial. *Helicobacter*. 2022;27(5):e12924. DOI: 10.1111/hel.12924
3. *Ивашкин В.Т., Маев И.В., Лапина Т.Л., Федоров Е.Д., Шептулин А.А., Трухманов А.С. и др.* Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации и ассоциации «Эндоскопическое общество РЭНДО» по диагностике и лечению гастрита, дуоденита. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2021;31(4):70–99. [*Ivashkin V.T., Maev I.V., Lapina T.L., Fedorov E.D., Sheptulin A.A., Trukhmanov A.S., et al.* Clinical Recommendations of Russian Gastroenterological Association and RENDO Endoscopic Society on Diagnosis and Treatment of Gastritis and Duodenitis. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2021;31(4):70–99. (In Russ.)]. DOI: 10.22416/1382-4376-2021-31-4-70-99
4. *Chiang T.H., Maeda M., Yamada H., Chan C.C., Chen S.L., Chiu S.Y., et al.* Risk stratification for gastric cancer after *Helicobacter pylori* eradication: A population-based study on Matsu Islands. *J Gastroenterol Hepatol*. 2021;36(3):671–9. DOI: 10.1111/jgh.15187
5. *Nishikawa Y., Ikeda Y., Murakami H., Hori S.I., Yoshimatsu M., Nishikawa N.* Mucosal patterns change after *Helicobacter pylori* eradication: Evaluation using blue laser imaging in patients with atrophic gastritis. *World J Gastroenterol*. 2023;29(17):2657–65. DOI: 10.3748/wjg.v29.i17.2657
6. *Arakawa T., Higuchi K., Fujiwara Y., Watanabe T., Tominaga K., Sasaki E., et al.* 15th anniversary of rebamipide: looking ahead to the new mechanisms and new applications. *Dig Dis Sci*. 2005;50(Suppl 1):S3–11. DOI: 10.1007/s10620-005-2800-9
7. *Genta R.M.* Review article: The role of rebamipide in the management of inflammatory disease of the gastrointestinal tract. *Aliment Pharmacol Ther*. 2003;18(Suppl 1):8–13. DOI: 10.1046/j.1365-2036.18.s1.5.x
8. *Haruma K., Ito M.* Review article: clinical significance of mucosal-protective agents: Acid, inflammation, carcinogenesis and rebamipide. *Aliment Pharmacol Ther*. 2003;18(Suppl 1):153–9. DOI: 10.1046/j.1365-2036.18.s1.17.x

9. *Choi K.W., Lee Y.C., Chung I.S., Lee J.J., Chung M.H., Kim N.Y., et al.* Effect of rebamipide in treatment of *Helicobacter pylori*-associated duodenal ulcer: attenuation of chemokine expression and nitrosative damage. *Dig Dis Sci*. 2002;47(2):283–91. DOI: 10.1023/a:1013753602149
10. *Hahm K.B., Lee K.J., Kim Y.S., Kim J.H., Cho S.W., Yim H., Joo H.J.* Quantitative and qualitative usefulness of rebamipide in eradication regimen of *Helicobacter pylori*. *Dig Dis Sci*. 1998;43(9 Suppl):192S–7S.
11. *Naito Y., Kuroda M., Mizushima K., Takagi T., Handa O., Kokura S., et al.* Transcriptome analysis for cytoprotective actions of rebamipide against indomethacin-induced gastric mucosal injury in rats. *J Clin Biochem Nutr*. 2007;41(3):202–10. DOI: 10.3164/jcbn.2007029
12. *He Q., Liu M., Rong Z., Liang H., Xu X., Sun S., et al.* Rebamipide attenuates alcohol-induced gastric epithelial cell injury by inhibiting endoplasmic reticulum stress and activating autophagy-related proteins. *Eur J Pharmacol*. 2022;922:174891. DOI: 10.1016/j.ejphar.2022.174891
13. *Kong Y.J., Yi H.G., Dai J.C., Wei M.X.* Histological changes of gastric mucosa after *Helicobacter pylori* eradication: A systematic review and meta-analysis. *World J Gastroenterol*. 2014;20(19):5903–11. DOI: 10.3748/wjg.v20.i19.5903
14. *Nishizawa T., Nishizawa Y., Yahagi N., Kanai T., Takahashi M., Suzuki H.* Effect of supplementation with rebamipide for *Helicobacter pylori* eradication therapy: A systematic review and meta-analysis. *J Gastroenterol Hepatol*. 2014;29(4):20–4. DOI: 10.1111/jgh.12769
15. *Andreev D.N., Maev I.V., Dicheva D.T.* Efficiency of the inclusion of rebamipide in the eradication therapy for *Helicobacter pylori* infection: Meta-analysis of randomized controlled studies. *J Clin Med*. 2019;8(9):1498. DOI: 10.3390/jcm8091498.
16. *Андреев Д.Н., Маев И.В., Бордин Д.С., Лямина С.В., Дичева Д.Т., Фоменко А.К., Багдасарян А.С.* Эффективность включения ребамипида в схемы эрадикационной терапии инфекции *Helicobacter pylori* в России: метаанализ контролируемых исследований. *Consilium Medicum*. 2022;24(5):333–8. [*Andreev D.N., Maev I.V., Bordin D.S., Lyamina S.V., Dicheva D.T., Fomenko A.K., Bagdasarian A.S.* Effectiveness of Rebamipide as a part of the *Helicobacter pylori* eradication therapy in Russia: A meta-analysis of controlled trials. *Consilium Medicum*. 2022;24(5):333–8. (In Russ.)]. DOI: 10.26442 / 20751753.2022.5.201863
17. *Hayashi S., Sugiyama T., Amano K., Isogai H., Isogai E., Aihara M., et al.* Effect of rebamipide, a novel antiulcer agent, on *Helicobacter pylori* adhesion to gastric epithelial cells. *Antimicrob Agents Chemother*. 1998;42(8):1895–9. DOI: 10.1128/AAC.42.8.1895
18. *Wang H., Zhao M., Shi F., Zheng S., Xiong L., Zheng L.* A review of signal pathway induced by virulent protein CagA of *Helicobacter pylori*. *Front Cell Infect Microbiol*. 2023;13:1062803. DOI: 10.3389/fcimb.2023.1062803
19. *Kang D.W., Hwang W.C., Park M.H., Ko G.H., Ha W.S., Kim K.S., et al.* Rebamipide abolishes *Helicobacter pylori* CagA-induced phospholipase D1 expression via inhibition of NFκB and suppresses invasion of gastric cancer cells. *Oncogene*. 2013;32(30):3531–42. DOI: 10.1038/onc.2012.358
20. *Lee K.H., Kim J.Y., Kim W.K., Shin D.H., Choi K.U., Kim D.W., et al.* Protective effect of rebamipide against *Helicobacter pylori*-CagA-induced effects on gastric epithelial cells. *Dig Dis Sci*. 2011;56(2):441–8. DOI: 10.1007/s10620-010-1299-x
21. *Kang D.W., Noh Y.N., Hwang W.C., Choi KY., Min do S.* Rebamipide attenuates *Helicobacter pylori* CagA-induced self-renewal capacity via modulation of β-catenin signaling axis in gastric cancer-initiating cells. *Biochem Pharmacol*. 2016;113:36–44. DOI: 10.1016/j.bcp.2016.06.003
22. *Matysiak-Budnik T., Heyman M., Mégraud F.* Review article: Rebamipide and the digestive epithelial barrier. *Aliment Pharmacol Ther*. 2003;18(Suppl 1):55–62. DOI: 10.1046/j.1365-2036.18.s1.6.x
23. *Симаненков В.И., Маев И.В., Ткачева О.Н, Алексеенко С.А., Андреев Д.Н., Бордин Д.С. и др.* Синдром повышенной эпителиальной проницаемости в клинической практике. Мультидисциплинарный национальный консенсус. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2021;20(1):2758. [*Simanenkov V.I., Maev I.V., Tkacheva O.N., Alekseenko S.A., Andreev D.N., Bordin D.S., et al.* Syndrome of increased epithelial permeability in clinical practice. Multidisciplinary national Consensus. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2021;20(1):2758. (In Russ.)]. DOI: 10.15829/1728-8800-2021-2758
24. *Haruma K., Ito M., Kido S., Manabe N., Kitadai Y., Sumii M., et al.* Long-term rebamipide therapy improves *Helicobacter pylori*-associated chronic gastritis. *Dig Dis Sci*. 2002;47(4):862–7. DOI: 10.1023/a:1014716822702
25. *Kamada T., Sato M., Tokutomi T., Watanabe T., Murao T., Matsumoto H., et al.* Rebamipide improves chronic inflammation in the lesser curvature of the corpus after *Helicobacter pylori* eradication: A multicenter study. *Biomed Res Int*. 2015;2015:865146. DOI: 10.1155/2015/865146
26. *Han X., Jiang K., Wang B., Zhou L., Chen X., Li S.* Effect of rebamipide on the premalignant progression of chronic gastritis: A randomized controlled study. *Clin Drug Investig*. 2015;35(10):665–73. DOI: 10.1007/s40261-015-0329-z
27. *Lee J.S., Jeon S.W., Lee H.S., Kwon Y.H., Nam S.Y., Bae H.I., Seo A.N.* Rebamipide for the improvement of gastric atrophy and intestinal metaplasia: A prospective, randomized, pilot study. *Dig Dis Sci*. 2022 Jun;67(6):2395–402. DOI: 10.1007/s10620-021-07038-7
28. *Seo G.H., Lee H.* Chemopreventive effect of rebamipide against gastric cancer in patients who undergo endoscopic resection for early gastric neoplasms: A nationwide claims study. *Digestion*. 2019;100(4):221–8. DOI: 10.1159/000495288
29. *Du Y., Li Z., Zhan X., Chen J., Gao J., Gong Y., et al.* Anti-inflammatory effects of rebamipide according to *Helicobacter pylori* status in patients with chronic erosive gastritis: A randomized sucralfate-controlled multicenter trial in China-STARS study. *Dig Dis Sci*. 2008;53(11):2886–95. DOI: 10.1007/s10620-007-0180-z
30. *Kim G.H., Lee H.L., Joo M.K., Park H.J., Jung S.W., Lee O.J., et al.* Efficacy and safety of rebamipide versus its new formulation, AD-203, in patients with Erosive gastritis: A randomized, Double-blind, active control, noninferiority, multicenter, phase 3 study. *Gut Liver*. 2021;15(6):841–50. DOI: 10.5009/gnl20338
31. *Zhang S., Qing Q., Bai Y., Mao H., Zhu W., Chen Q., Zhang Y., Chen Y.* Rebamipide helps defend against nonsteroidal anti-inflammatory drugs induced gastroenteropathy: A systematic review and meta-analysis. *Dig Dis Sci*. 2013;58(7):1991–2000. DOI: 10.1007/s10620-013-2606-0
32. *Oh D.J., Yoon H., Kim H.S., Choi Y.J., Shin C.M., Park Y.S., et al.* The effect of rebamipide on non-steroidal anti-inflammatory drug-induced gastro-enteropathy: A multi-center, randomized pilot study. *Korean J Intern Med*. 2022;37(6):1153–66. DOI: 10.3904/kjim.2021.216
33. *Jaafar M.H., Safi S.Z., Tan M.P., Rampal S., Mahadeva S.* Efficacy of rebamipide in organic and functional dyspepsia: A systematic review and meta-analysis. *Dig Dis Sci*. 2018;63(5):1250–60. DOI: 10.1007/s10620-017-4871-9

Сведения об авторах

Лапина Татьяна Львовна* — кандидат медицинских наук, доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней гастроэнтерологии, гепатологии ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» (Сеченовский университет) Министерства здравоохранения Российской Федерации.
Контактная информация: lapina_t_l@staff.sechenov.ru;
119435, г. Москва, ул. Погодинская, 1, стр. 1.
ORCID: https://orcid.org/0000-0003-4456-8725

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» (Сеченовский Университет) Министерства здравоохранения Российской Федерации.
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

Tatiana L. Lapina* — Cand. Sci. (Med.), Assoc. Prof., Chair of Internal Disease Propaedeutics, Gastroenterology and Hepatology, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).
Contact information: lapina_t_l@staff.sechenov.ru;
119435, Moscow, Pogodinskaya str., 1, bld. 1.
ORCID: https://orcid.org/0000-0003-4456-8725

Vladimir T. Ivashkin — Dr. Sci. (Med.), RAS Academician, Prof., Departmental Head, Department of Propaedeutics of Internal Diseases, N.V. Chief of Vasilenko Clinic of Internal Disease Propaedeutics, Gastroenterology and Hepatology, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).
Contact information: ivashkin_v_t@staff.sechenov.ru;
119435, Moscow, Pogodinskaya str., 1 bld. 1.
ORCID: https://orcid.org/0000-0002-6815-6015

Поступила: 31.10.2023 Принята: 16.12.2023 Опубликована: 29.12.2023
Submitted: 31.10.2023 Accepted: 16.12.2023 Published: 29.12.2023

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

https://doi.org/10.22416/1382-4376-2023-33-6-81-87
UDC 616.33-002.2-085:615.276

CC BY NC ND

Rebamipide during chronic gastritis: *H. pylori* eradication therapy and restoration of gastric mucosa barrier function

Tatiana L. Lapina*, Vladimir T. Ivashkin

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

Aim: to present evidence justifying prescription of rebamipide during chronic gastritis.
Key points. Experimental and clinical studies have demonstrated that rebamipide increases concentration of prostaglandins (prostaglandin E2 and prostacyclin) and production of mucin, manages inflammation and oxidative stress, controls apoptosis and autophagy. Pleiotropic effects of rebamipide are aimed at restoration of epithelium barrier function and can be implemented during chronic gastritis for various indications. When added to the *H. pylori* eradication therapy, rebamipide increases its effectiveness and tolerability. During atrophic gastritis, long-term treatment with rebamipide has resulted in reduction of degree of atrophy and intestinal metaplasia. Effectiveness of rebamipide during erosive gastritis, for treatment and prevention of stomach and duodenum disorders associated with nonsteroidal anti-inflammatory drugs is proven. Rebamipide manages symptoms of dyspepsia during chronic gastritis and during functional dyspepsia.
Conclusion. Prescription of rebamipide during chronic gastritis for various indications is proved from the perspective of evidence-based medicine during *H. pylori* eradication therapy and for restoration of mucosa barrier function.
Keywords: chronic gastritis, *Helicobacter pylori,* rebamipide, *H. pylori* eradication therapy, erosive gastritis, dyspepsia
Conflict of interests: publication was prepared with the support of PRO.MED.CS.

For citation: Lapina T.L., Ivashkin V.T. Rebamipide During Chronic Gastritis: *H. pylori* Eradication Therapy and Restoration of Gastric Mucosa Barrier Function. Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology. 2023;33(6):81–87. https://doi. org/10.22416/1382-4376-2023-33-6-81-87

Ребамипид при хроническом гастрите: эрадикационная терапия *H. pylori* и восстановление барьерной функции слизистой оболочки желудка

Т.Л. Лапина*, В.Т. Ивашкин

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

Цель исследования: представить доказательные данные обоснования назначения ребамипида при хроническом гастрите.
Основные положения. В экспериментальных и клинических исследованиях показано, что ребамипид повышает концентрацию простагландинов (простагландина Е2 и простациклина) и продукцию муцина, купирует воспаление и оксидативный стресс, регулирует апоптоз и аутофагию. Плейотропные эффекты ребамипида направлены на восстановление барьерной функции эпителия и могут быть реализованы при хроническом гастрите по разным показаниям. Ребамипид при добавлении к эрадикационной терапии *H. pylori* повышает ее эффективность и переносимость. При атрофическом гастрите длительное лечение ребамипидом привело к снижению степени атрофии и кишечной метаплазии. Доказана эффективность ребамипида при эрозивном гастрите, для лечения и профилактики поражения желудка и двенадцатиперстной кишки, ассоциированных с нестероидными противовоспалительными препаратами. Ребамипид купирует симптомы диспепсии при хроническом гастрите и при функциональной диспепсии.
Заключение. Назначение ребамипида при хроническом гастрите по разным показаниям обосновано с позиции доказательной медицины при эрадикационной терапии *H. pylori* и для восстановления барьерной функции слизистой оболочки.
Ключевые слова: хронический гастрит, *Helicobacter pylori*, ребамипид, эрадикационная терапия *H. pylori*, эрозивный гастрит, диспепсия
Конфликт интересов: публикация подготовлена при поддержке ПРО.МЕД.ЦС.

Для цитирования: Лапина Т.Л., Ивашкин В.Т. Ребамипид при хроническом гастрите: эрадикационная терапия *H. pylori* и восстановление барьерной функции слизистой оболочки желудка. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2023;33(6):81–87. https://doi.org/10.22416/1382-4376-2023-33-6-81-87

Introduction

The diagnosis of chronic gastritis is one of the most frequent in clinical practice. For example, in Moscow in 2022 in the digestive system primary morbidity structure diagnoses gastritis and duodenitis (K29) accounted for 16.5 % (230.2 cases for 100.000 of population). The disease remains very relevant despite of decrease in cases of newly diagnosed gastritis in Moscow (in the last five years by almost 1.5 times) [1].

High frequency of gastritis is conditioned by widespread of *H. pylori* infection in Russian Federation. Despite of distinct tendency of decreasing share of *H. pylori*-positive persons in the population, frequency of infection on the average amounts to 38.8 %, and the highest indicators are documented in the age group of 41–50 years old — 43.9 % [2].

Aims of eradication of the *H. pylori* infection are presented in the Clinical guidelines of Russian Gastroenterological Association on Diagnosis and treatment of gastritis and duodenitis [3]. The therapy problem that remains is patients care after successful eradication of the *H. pylori* infection, including with atrophic gastritis (severe atrophy and/or intestinal metaplasia in the body and in the antrum — OLGA/OLGIM III/IV) and in patients with a family history of stomach cancer [4, 5]. Risk of stomach cancer occurrence in this group of patients continues to persist and based on medication approaches to prevention need further examination.

According to instruction, indication of prescription of rebamipide (Rebagit) are gastric ulcer, chronic gastritis with gastric hyperacidity in the acute stage, erosive gastritis and prevention of mucosa disorders occurrences on the background of nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAID) administration. Thus, in the Clinical guidelines of Russian Gastroenterological Association on Diagnosis and treatment of gastritis and duodenitis, prescription of rebamipide is presented in various clinical settings, which will be discussed further [3].

Purpose of the review of references is to present evidence justifying prescription of rebamipide during chronic gastritis.

Rebamipide mechanism of action

Biological effects of rebamipide, such as cytoprotection, healing of damages, and elimination of inflammation are implemented in various tissues, in not only the gastrointestinal mucosa and specifically the stomach [6]. Rebamipide increases concentration of prostaglandins (prostaglandin E2 and prostacyclin) and production of mucin, removes oxygen free radicals, and manages inflammation [6–8].

Anti-inflammatory and antioxidative effects were demonstrated in the clinical studies in cases of gastritis and gastric ulcer with prescription of rebamipide together with eradication therapy of *H. pylori* or after its completion [9, 10]. In the study of K.B. Hahm et al., eradication of *H. pylori* in a group with rebamipide was not only higher, but both mucosal malondialdehyde levels and myeloperoxidase activity were significantly lower. Levels of IL-1, IL-6, IL-8 and TNF-α cytokines in mucosa as well as GRO-α (neutrophils activating factor) and RANTES (chemokines released by T-cells upon activation) became significantly lower after treatment of *H. pylori*, especially in the group receiving rebamipide. Thus, addition of rebamipide to the *H. pylori* eradication protocols had both quantitative and qualitative advantages: the eradication effectiveness was increasing together with decreasing of oxidative stress and levels of bound by the *H. pylori*-associated gastritis proinflammatory cytokines [10].

A series of experimental studies has shown that rebamipide provides protective effect on gastric mucosa under action of NSAID (indomethacin) not only because of anti-inflammatory action by inhibition of the NF-κB signal pathway and management of oxidative stress, by also because of controlling the apoptosis. Under action of NSAID, the expression of genes responsible for apoptosis is increasing in the gastric cells, and rebamipide inhibits these genes [11].

New mechanisms of rebamipide action for restoration of epithelial barrier were uncovered in an experiment with ethanol-induced gastric damage. Autophagy is a natural mechanism due to which cell disposes of damaged proteins and organelles, provides protective action on cells “survivability” in case of chemical injury. Autophagy processes are closely adjoined with endoplasmic reticulum stress phenomena. In the experiment, ethanol has been activating the endoplasmic reticulum stress and inducing apoptosis (control group laboratory animals 15.24 ± 1.10 %; group under the influence of ethanol 33.80 ± 1.47 %, $p < 0.001$) under conditions of autophagy inhibition. Rebamipide has been reducing the rate of apoptosis (20.78 ± 1.63 %) and significantly improving endoplasmic reticulum stress indicators and related signal pathway NF-κB. Thus, it was proven that rebamipide activates autophagy, crucial process of maintaining the barrier function of gastrointestinal tract [12].

Rebamipide during the *H. pylori* infection eradication therapy

Eradication therapy of *H. pylori* has fundamental significance during chronic gastritis as etiotropic treatment and measure to prevent progression of mucous membrane atrophic changes [3, 13]. Thus,

selection of the most efficient anti-Helicobacter therapy protocol has essential importance. In the Clinical guidelines of Russian Gastroenterological Association on Diagnosis and treatment of gastritis and duodenitis, addition of rebamipide to the eradication protocols was considered appropriate as a measure to improve the efficacy of anti-Helicobacter treatment [3]. This recommendation is justified by data of three meta-analyses.

In the meta-analysis of T. Nishizawa et al., percentage of the *H. pylori* eradication with prescription of rebamipide amounted to 73.3 %, and without it — 61.4 %, odds ratio (OR) amounted to 1.74 (95 % confidence interval (CI: 1.19–2.53) [14]. In the meta-analysis of D.A. Andreev et al. of 2019, which included 11 studies (n = 1227), achieved OR was 1.753 (95 % CI: 1.312–2.333; $p < 0.001$) in favor of the prescription of rebamipide [15]. Meta-analysis of D.A. Andreev et al. of 2022, has analyzed studies conducted in Russian Federation using rebamipide made by PRO.MED.CS. company. In the 6 controlled studies (n = 531) generalized eradication effectiveness was 90.376 % (95 % CI: 86.311–93.560) in patients who received rebamipide, and 81.681 % (95 % CI: 76.499–86.141) in patients without rebamipide. Addition of rebamipide to the *H. pylori* eradication protocols positively increases treatment effectiveness (OR — 2.162, 95 % CI: 1.268–3.685; $p = 0.005$). In the group taking rebamipide, a decrease in the incidence of adverse events at the border of statistical significance is observed (OR — 0.569; 95 % CI: 0.333–0.970; $p = 0.038$) [16].

Rebamipide has no influence on the viability of *H. pylori* bacteria. However, with preliminary addition of rebamipide to the epithelial cells culture, adhesion of *H. pylori* strains obtained from patients with chronic gastritis and gastric ulcer to MKN-28 and MKN-45 cells was significantly suppressed. Rebamipide inhibits adhesion of not only *H. pylori*, but also *E. coli.* The authors made an assumption that *H. pylori* may survive in the mucin after beginning of eradication therapy and reengage with epithelial surface. Thus, rebamipide prevents recolonization of *H. pylori* and, because of sufficiently long antibiotic treatment together with the rebamipide; eradication effectiveness can be increased [17].

Considering the rebamipide effect on the *H. pylori* infection, it should be mentioned a number of special studies dedicated to the bacteria virulence factor to the cytotoxin-associated protein A (CagA), the oncoprotein of bacterial origin. The CagA interaction with the gastric epithelium cells results in dysregulation of a number of signaling pathways: MAPK, PI3K/Akt, NF-κB, Wnt/β-catenin, JAK-STAT, and Hippo. The consequence of this is an induction of inflammation and pathologic changes in the structure, polarity, and proliferation of epitheliocytes, which is considered as an important stage of carcinogenesis [18]. Rebamipide has been suppressing CagA-induced expression of phospholipase D1 (PLD1) by means of inhibition of the NF-κB binding to the promoter PLD1, as well as inhibiting of the PLD activity. In addition, rebamipide has been suppressing the *H. pylori*-induced expression of the matrix metalloproteinase-9 and IL-8. These results prove that rebamipide can support anti-tumoral effect by inhibiting of signal pathway CagA-NF-κB-PLD1 [19]. In the study of K.H. Lee et al., rebamipide has been protecting epithelial cells against CagA-induced effects, at that not only inhibiting of NF-κB and reducing production of IL-8, but also has normalized condition of intercellular contacts (zonula occludens) [20]. D.W. Kang et al. have demonstrated the chemo protective potential of rebamipide against carcinogenic influence of CagA because of suppression of β-catenin and its target [21].

Rebamipide effect on inflammation, atrophy and intestinal metaplasia during chronic gastritis

For the potentiation of gastric mucosa protective properties, Clinical guidelines of Russian Gastroenterological Association on Diagnosis and treatment of gastritis and duodenitis recommend treatment with bismuthate tripotassium dicitrate or rebamipide for 4–8 weeks [3].

During analysis of this provision in the Clinical guidelines, it is advisable to reveal the significance of the increased epithelial permeability syndrome during gastritis [22, 23]. Increased epithelial permeability syndrome is coupled with the inflammatory process in the gastric mucosa and serves as the typical pathophysiologic mechanism during gastritis and functional dyspepsia. *H. pylori* makes a decisive contribution in the occurrence of this syndrome adversely affecting the pre-epithelial, epithelial and post-epithelial levels of the mucosa protection. Thus, the increased epithelial permeability syndrome takes part in the gastritis pathogenesis and maintaining of the chronic inflammation, and drug therapy having cytoprotective effect is pathogenically justified [22, 23]. We can assume that restoration of gastric epithelial barrier may have an important value for prevention of stomach cancer in persons with atrophic gastritis and intestinal metaplasia after eradication of the *H. pylori* infection.

Effectiveness of rebamipide is proven in improvement of the inflammation histological indicators in patients with gastritis even without eradication of *H. pylori*. K. Haruma et al. have studied 86 patients infected with *H. pylori*: 53 were taking 300 mg of rebamipide per day for 12 months and 33 patients were a control group. In the rebamipide group significant decrease of mononuclear infiltration in the antrum (from 1.42 ± 0.15 to 1.02 ± 0.15; $p < 0.01$) and stomach body (from 1.60 ± 0.15 to 1.21 ± 0.14; $p < 0.05$) was observed. Neutrophils infiltration was also reduced in the antrum (from 0.98 ± 0.14 to 0.70 ± 0.13; $p < 0.05$), which was related to decrease in production of inducible NO-synthase. In the serum

of rebamipide taking patients a marked decline in the gastrin content (from 276.3 ± 58.3 pg/mL to 173.0 ± 34.2 pg/mL; $p < 0.05$) was observed, whereas in the control group no changes were observed [24].

In the controlled randomized trial of T. Kamada et al., 169 patients with proven successful eradication of *H. pylori* were divided into group taking 300 mg of rebamipide per day for 12 months and a group without treatment. Histopathological examination of the gastric biopsies was conducted during including in the trial and in 1 year according to the Sydney system. Gastritis and atrophy activity indicators have improved in both groups without distinction between groups, which was explained by the authors because of eradication of the *H. pylori* infection. Notably that chronic inflammation of the small curvature of the stomach body significantly improved in the rebamipide group in comparison with group without treatment (1.12 ± 0.08 vs. 1.35 ± 0.08; $p = 0.043$) [25].

Evidences are accumulating on the intrinsic positive effect of rebamipide on atrophy and intestinal metaplasia. In the trial aimed at assessment of precancerous changes of gastric mucosa during gastritis on the background of therapy with rebamipide for 26 weeks, endoscopic examination with assessment of mucosa condition according to modified Lanza scale, histopathological examination of the gastric biopsies according to the Sydney system and immunohistochemical examination with of intestinal metaplasia markers, transcription factor CDX2 (caudal type homeobox transcription factor 2) and trefoil factor 3 (TFF3) were carried out. Treatment with rebamipide contributed to improvement mucosa condition by Lanza scale, decrease in inflammation, degree of intestinal metaplasia and low-grade malignant intraepithelial neoplasia. On the background rebamipide treatment, the percentage of cells expressing CDX2 (31.5 % vs. 15.7 %, $p = 0.021$) and TFF3 (44.9 % vs. 25.8 %, $p = 0.012$) has been decreased [26].

The randomized trial covered 53 patients after endoscopic mucosal resection or mucosectomy with dissection in the submucosal layer for gastric mucosal dysplasia or early gastric cancer. It is obvious that for this group of patients monitoring of the gastric mucosa condition has fundamental significance for prevention of metachronous cancer. The trial included *H. pylori*-negative patients, and on *H. pylori*-positive patients, eradication therapy was performed. Thirty-four patients received rebamipide in the dosage of 300 mg per day for a year, and 19 patients received placebo. Degree of atrophy in antrum has positively improved after treatment with rebamipide (1.870 ± 0.932 before treatment / 1.430 ± 0.986 after treatment; $p = 0.013$), degree of intestinal metaplasia in the antrum has also improved (1.750 ± 0.963 before treatment / 1.370 ± 1.032 after treatment; $p = 0.038$) [27].

The large-scale follow-up study observed patients after endoscopic mucosectomy with dissection in the submucosal layer, made in 2011–2014. During 73,416 person years of observation, 711 patients were again diagnosed with stomach cancer, including 377 patients taking low doses (below median line) of rebamipide and 334 persons – high doses (above median line) of rebamipide (37157.4 and 36258.3 per 100.000 person years, respectively); logarithmic ranking test, $p = 0.052$). After correction for such factors as age, gender, diagnosis at the moment of endoscopic resection performance, application of high doses of rebamipide was associated with reducing of the risk of stomach cancer (risks ratio – 0.858; 95 % CI: 0.739–0.995; $p = 0.043$) [28]. For this group of patients at high risk of neoplasm, rebamipide has been named as a gastric cancer chemo preventive agent [28].

Rebamipide with erosive gastritis

Clinical guidelines of Russian Gastroenterological Association for patients with erosive gastritis and duodenitis, including on the background of taking of nonsteroidal anti-inflammatory drugs, in order to achieve healing of erosions, recommend performing treatment with PPI for 4–6 weeks and/or rebamipide for 4–8 weeks [3]. Effectiveness of rebamipide with erosive gastritis has been proven in controlled randomized trials [29, 30].

Meta-analysis dedicated to the effectiveness of rebamipide for prevention and treatment of NSAID-induced gastropathy and enteropathy has covered 15 trials ($n = 965$). It was shown that with short terms of NSAID rebamipide is more efficient than placebo for healing of stomach and duodenum disorders. The studies have demonstrated as much effectiveness in comparison with PPI, H2-receptor blockers and misoprostol. In comparison with placebo, rebamipide is efficient during NSAID-induced enteropathy (relative risk – 2.70; 954 % CI: 1.02–7.16; $p = 0.045$) [31]. Since rebamipide is the only drug in the Russian Federation having evidential basis for this kind of indication, conclusion on the rebamipide effectiveness for prevention and treatment of NSAID-induced enteropathy has fundamental importance.

Balance of PPI and rebamipide for care of patients that need a long-term treatment with NSAID is presented in study together with assessment of gastrointestinal mucosa condition with esophagogastroduodenoscopy and capsular video image endoscopy. Patients with rheumatoid arthritis, osteoarthritis, Strümpell – Marie disease on the background of meloxicam therapy were prescribed with rebamipide or lansoprazole (control group) for 12 weeks. As the starting point of efficiency evaluation occurrence of gastric ulcer was selected, which has not developed in a single patient. Difference in number of erosions and small bowel ulcer before inclusion into trial and with control trial on the background of rebamipide amounted to 0.6 ± 3.06; and on the background of PPI was 1.33 ± 4.71. Fraction of patients with small bowel erosive disorder after 12 weeks of treatment

was 20 % in the rebamipide group and 40 % in the PPI group [32].

Thus, rebamipide is efficient in care of patients with erosive gastritis and provides protective effect in case of NSAID administration not only in the stomach but in other sections of gastrointestinal tract as well.

Rebamipide and dyspepsia

A number of cited above trials of rebamipide have shown improvement in clinical performance [25, 26].

For the patients with chronic gastritis and symptoms of dyspepsia, Clinical guidelines of Russian Gastroenterological Association on Diagnosis and treatment of gastritis and duodenitis, recommend treatment with rebamipide both as sole therapy and as a part of muilimodality therapy [3].

Since it is based on the conclusions of meta-analysis, this recommendation corresponds to the credibility level A and confidence level 1. Data of 17 trials with total number of 2,170 patients (1,224 – with rebamipide, 946 – placebo / control) were reviewed: in 12 trials a rebamipide effect with organic dyspepsia (ulcer disease, reflux esophagitis, NSAID-induced gastropathy), in 5 trials with functional dyspepsia has been examined. Rebamipide significantly managed symptoms of dyspepsia, relative risk of 0.77, 95 % CI: 0.64 to 0.93; standardized mean difference -0.46; 95 % CI: from -0.83 to -0.09). Thus, rebamipide manages symptoms of dyspepsia during organic disorders and during functional dyspepsia [33].

Conclusion

Rebamipide (Rebagit) is recommended for a wide range of indications in chronic gastritis: as part of *H.pylori* eradication therapy; to reduce histological manifestations of gastritis such as inflammation, atrophy and intestinal metaplasia; for the treatment and prevention of erosive gastritis; to manage symptoms of dyspepsia during gastritis and functional dyspepsia. Proven effects on increase in the prostaglandin concentration, mucin production, reducing inflammation and oxidative stress, control of apoptosis and autophagy make rebamipide (Rebagit) a universal signaling molecule that activates mechanisms for maintaining the integrity of the epithelial barrier. Further controlled studies, including those in different regions of the Russian Federation, are urgently needed for precision evaluation of the effects of this promising drug in chronic gastritis, including cancer prevention.

References / Литература

1. *Аксенова Е.А., Подчернина А.М.* (ред.) Показатели заболеваемости населения города Москвы за 2018–2022 годы. М.: ГБУ «НИИОЗММ ДЗМ», 2023. [*Aksenova E.A., Podchernina A.M.* (ed.). Morbidity indicators for the population of the city of Moscow for 2018–2022. M.: State Budgetary Institution "NIIOZMM DZM", 2023].
2. *Bordin D., Morozov S., Plavnik R., Bakulina N., Voynovan I., Skibo I. et al. Helicobacter pylori* infection prevalence in ambulatory settings in 2017–2019 in Russia: The data of real-world national multicenter trial. *Helicobacter*. 2022;27(5):e12924. DOI: 10.1111/hel.12924
3. *Ивашкин В.Т., Маев И.В., Лапина Т.Л., Федоров Е.Д., Шептулин А.А., Трухманов А.С. и др.* Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации и ассоциации «Эндоскопическое общество РЭНДО» по диагностике и лечению гастрита, дуоденита. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2021;31(4):70–99. [*Ivashkin V.T., Maev I.V., Lapina T.L., Fedorov E.D., Sheptulin A.A., Trukhmanov A.S., et al.* Clinical Recommendations of Russian Gastroenterological Association and RENDO Endoscopic Society on Diagnosis and Treatment of Gastritis and Duodenitis. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2021;31(4):70–99. (In Russ.)]. DOI: 10.22416/1382-4376-2021-31-4-70-99
4. *Chiang T.H., Maeda M., Yamada H., Chan C.C., Chen S.L., Chiu S.Y., et al.* Risk stratification for gastric cancer after *Helicobacter pylori* eradication: A population-based study on Matsu Islands. *J Gastroenterol Hepatol*. 2021;36(3):671–9. DOI: 10.1111/jgh.15187
5. *Nishikawa Y., Ikeda Y., Murakami H., Hori S.I., Yoshimatsu M., Nishikawa N.* Mucosal patterns change after *Helicobacter pylori* eradication: Evaluation using blue laser imaging in patients with atrophic gastritis. *World J Gastroenterol*. 2023;29(17):2657–65. DOI: 10.3748/wjg.v29.i17.2657
6. *Arakawa T., Higuchi K., Fujiwara Y., Watanabe T., Tominaga K., Sasaki E., et al.* 15th anniversary of rebamipide: looking ahead to the new mechanisms and new applications. *Dig Dis Sci*. 2005;50(Suppl 1):S3–11. DOI: 10.1007/s10620-005-2800-9
7. *Genta R.M.* Review article: The role of rebamipide in the management of inflammatory disease of the gastrointestinal tract. *Aliment Pharmacol Ther*. 2003;18(Suppl 1):8–13. DOI: 10.1046/j.1365-2036.18.s1.5.x
8. *Haruma K., Ito M.* Review article: clinical significance of mucosal-protective agents: Acid, inflammation, carcinogenesis and rebamipide. *Aliment Pharmacol Ther*. 2003;18(Suppl 1):153–9. DOI: 10.1046/j.1365-2036.18.s1.17.x
9. *Choi K.W., Lee Y.C., Chung I.S., Lee J.J., Chung M.H., Kim N.Y., et al.* Effect of rebamipide in treatment of *Helicobacter pylori*-associated duodenal ulcer: attenuation of chemokine expression and nitrosative damage. *Dig Dis Sci*. 2002;47(2):283–91. DOI: 10.1023/a:1013753602149
10. *Hahm K.B., Lee K.J., Kim Y.S., Kim J.H., Cho S.W., Yim H., Joo H.J.* Quantitative and qualitative usefulness of rebamipide in eradication regimen of *Helicobacter pylori*. *Dig Dis Sci*. 1998;43(9 Suppl):192S–7S.
11. *Naito Y., Kuroda M., Mizushima K., Takagi T., Handa O., Kokura S., et al.* Transcriptome analysis for cytoprotective actions of rebamipide against indomethacin-induced gastric mucosal injury in rats. *J Clin Biochem Nutr*. 2007;41(3):202–10. DOI: 10.3164/jcbn.2007029
12. *He Q., Liu M., Rong Z., Liang H., Xu X., Sun S., et al.* Rebamipide attenuates alcohol-induced gastric epithelial cell injury by inhibiting endoplasmic reticulum stress and activating autophagy-related proteins. *Eur J Pharmacol*. 2022;922:174891. DOI: 10.1016/j.ejphar.2022.174891
13. *Kong Y.J., Yi H.G., Dai J.C., Wei M.X.* Histological changes of gastric mucosa after *Helicobacter pylori* eradication: A systematic review and meta-analysis. *World J Gastroenterol*. 2014;20(19):5903–11. DOI: 10.3748/wjg.v20.i19.5903
14. *Nishizawa T., Nishizawa Y., Yahagi N., Kanai T., Takahashi M., Suzuki H.* Effect of supplementation with rebamipide for *Helicobacter pylori* eradication therapy:

A systematic review and meta-analysis. *J Gastroenterol Hepatol*. 2014;29(4):20–4. DOI: 10.1111/jgh.12769
15. *Andreev D.N., Maev I.V., Dicheva D.T.* Efficiency of the inclusion of rebamipide in the eradication therapy for *Helicobacter pylori* infection: Meta-analysis of randomized controlled studies. *J Clin Med*. 2019;8(9):1498. DOI: 10.3390/jcm8091498.
16. *Андреев Д.Н., Маев И.В., Бордин Д.С., Лямина С.В., Дичева Д.Т., Фоменко А.К., Багдасарян А.С.* Эффективность включения ребамипида в схемы эрадикационной терапии инфекции *Helicobacter pylori* в России: метаанализ контролируемых исследований. *Consilium Medicum*. 2022;24(5):333–8. [*Andreev D.N., Maev I.V., Bordin D.S., Lyamina S.V., Dicheva D.T., Fomenko A.K., Bagdasarian A.S.* Effectiveness of Rebamipide as a part of the *Helicobacter pylori* eradication therapy in Russia: A meta-analysis of controlled trials. *Consilium Medicum*. 2022;24(5):333–8. (In Russ.)]. DOI: 10.26442 / 20751753.2022.5.201863
17. *Hayashi S., Sugiyama T., Amano K., Isogai H., Isogai E., Aihara M., et al.* Effect of rebamipide, a novel antiulcer agent, on *Helicobacter pylori* adhesion to gastric epithelial cells. *Antimicrob Agents Chemother*. 1998;42(8):1895–9. DOI: 10.1128/AAC.42.8.1895
18. *Wang H., Zhao M., Shi F., Zheng S., Xiong L., Zheng L.* A review of signal pathway induced by virulent protein CagA of *Helicobacter pylori*. *Front Cell Infect Microbiol*. 2023;13:1062803. DOI: 10.3389/fcimb.2023.1062803
19. *Kang D.W., Hwang W.C., Park M.H., Ko G.H., Ha W.S., Kim K.S., et al.* Rebamipide abolishes *Helicobacter pylori* CagA-induced phospholipase D1 expression via inhibition of NFκB and suppresses invasion of gastric cancer cells. *Oncogene*. 2013;32(30):3531–42. DOI: 10.1038/onc.2012.358
20. *Lee K.H., Kim J.Y., Kim W.K., Shin D.H., Choi K.U., Kim D.W., et al.* Protective effect of rebamipide against *Helicobacter pylori*-CagA-induced effects on gastric epithelial cells. *Dig Dis Sci*. 2011;56(2):441–8. DOI: 10.1007/s10620-010-1299-x
21. *Kang D.W., Noh Y.N., Hwang W.C., Choi KY., Min do S.* Rebamipide attenuates *Helicobacter pylori* CagA-induced self-renewal capacity via modulation of β-catenin signaling axis in gastric cancer-initiating cells. *Biochem Pharmacol*. 2016;113:36–44. DOI: 10.1016/j.bcp.2016.06.003
22. *Matysiak-Budnik T., Heyman M., Mégraud F.* Review article: Rebamipide and the digestive epithelial barrier. *Aliment Pharmacol Ther*. 2003;18(Suppl 1):55–62. DOI: 10.1046/j.1365-2036.18.s1.6.x
23. *Симаненков В.И., Маев И.В., Ткачева О.Н, Алексеенко С.А., Андреев Д.Н., Бордин Д.С. и др.* Синдром повышенной эпителиальной проницаемости в клинической практике. Мультидисциплинарный национальный консенсус. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2021;20(1):2758. [*Simanenkov V.I., Maev I.V., Tkacheva O.N., Alekseenko S.A., Andreev D.N., Bordin D.S., et al.* Syndrome of increased epithelial permeability in clinical practice. Multidisciplinary national Consensus. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2021;20(1):2758. (In Russ.)]. DOI: 10.15829/1728-8800-2021-2758
24. *Haruma K., Ito M., Kido S., Manabe N., Kitadai Y., Sumii M., et al.* Long-term rebamipide therapy improves *Helicobacter pylori*-associated chronic gastritis. *Dig Dis Sci*. 2002;47(4):862–7. DOI: 10.1023/a:1014716822702
25. *Kamada T., Sato M., Tokutomi T., Watanabe T., Murao T., Matsumoto H., et al.* Rebamipide improves chronic inflammation in the lesser curvature of the corpus after *Helicobacter pylori* eradication: A multicenter study. *Biomed Res Int*. 2015;2015:865146. DOI: 10.1155/2015/865146
26. *Han X., Jiang K., Wang B., Zhou L., Chen X., Li S.* Effect of rebamipide on the premalignant progression of chronic gastritis: A randomized controlled study. *Clin Drug Investig*. 2015;35(10):665–73. DOI: 10.1007/s40261-015-0329-z
27. *Lee J.S., Jeon S.W., Lee H.S., Kwon Y.H., Nam S.Y., Bae H.I., Seo A.N.* Rebamipide for the improvement of gastric atrophy and intestinal metaplasia: A prospective, randomized, pilot study. *Dig Dis Sci*. 2022 Jun;67(6):2395–402. DOI: 10.1007/s10620-021-07038-7
28. *Seo G.H., Lee H.* Chemopreventive effect of rebamipide against gastric cancer in patients who undergo endoscopic resection for early gastric neoplasms: A nationwide claims study. *Digestion*. 2019;100(4):221–8. DOI: 10.1159/000495288
29. *Du Y., Li Z., Zhan X., Chen J., Gao J., Gong Y., et al.* Anti-inflammatory effects of rebamipide according to *Helicobacter pylori* status in patients with chronic erosive gastritis: A randomized sucralfate-controlled multicenter trial in China-STARS study. *Dig Dis Sci*. 2008;53(11):2886–95. DOI: 10.1007/s10620-007-0180-z
30. *Kim G.H., Lee H.L., Joo M.K., Park H.J., Jung S.W., Lee O.J., et al.* Efficacy and safety of rebamipide versus its new formulation, AD-203, in patients with Erosive gastritis: A randomized, Double-blind, active control, noninferiority, multicenter, phase 3 study. *Gut Liver*. 2021;15(6):841–50. DOI: 10.5009/gnl20338
31. *Zhang S., Qing Q., Bai Y., Mao H., Zhu W., Chen Q., Zhang Y., Chen Y.* Rebamipide helps defend against nonsteroidal anti-inflammatory drugs induced gastroenteropathy: A systematic review and meta-analysis. *Dig Dis Sci*. 2013;58(7):1991–2000. DOI: 10.1007/s10620-013-2606-0
32. *Oh D.J., Yoon H., Kim H.S., Choi Y.J., Shin C.M., Park Y.S., et al.* The effect of rebamipide on non-steroidal anti-inflammatory drug-induced gastro-enteropathy: A multi-center, randomized pilot study. *Korean J Intern Med*. 2022;37(6):1153–66. DOI: 10.3904/kjim.2021.216
33. *Jaafar M.H., Safi S.Z., Tan M.P., Rampal S., Mahadeva S.* Efficacy of rebamipide in organic and functional dyspepsia: A systematic review and meta-analysis. *Dig Dis Sci*. 2018;63(5):1250–60. DOI: 10.1007/s10620-017-4871-9

Information about the authors

Tatiana L. Lapina* — Cand. Sci. (Med.), Assoc. Prof., Chair of Internal Disease Propaedeutics, Gastroenterology and Hepatology, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).
Contact information: lapina_t_l@staff.sechenov.ru;
119435, Moscow, Pogodinskaya str., 1, bld. 1.
ORCID: https://orcid.org/0000-0003-4456-8725

Vladimir T. Ivashkin — Dr. Sci. (Med.), RAS Academician, Prof., Departmental Head, Department of Propaedeutics of Internal Diseases, N.V. Chief of Vasilenko Clinic of Internal Disease Propaedeutics, Gastroenterology and Hepatology, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).
Contact information: ivashkin_v_t@staff.sechenov.ru;
119435, Moscow, Pogodinskaya str., 1 bld. 1.
ORCID: https://orcid.org/0000-0002-6815-6015

Сведения об авторах

Лапина Татьяна Львовна* — кандидат медицинских наук, доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней гастроэнтерологии, гепатологии ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» (Сеченовский университет) Министерства здравоохранения Российской Федерации.
Контактная информация: lapina_t_l@staff.sechenov.ru;
119435, г. Москва, ул. Погодинская, 1, стр. 1.
ORCID: https://orcid.org/0000-0003-4456-8725

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» (Сеченовский Университет) Министерства здравоохранения Российской Федерации.
Контактная информация: ivashkin_v_t@staff.sechenov.ru;
119435, г. Москва, ул. Погодинская, 1, стр. 1.
ORCID: https://orcid.org/0000-0002-6815-6015ORCID

Submitted: 31.10.2023 Accepted: 16.12.2023 Published: 29.12.2023
Поступила: 31.10.2023 Принята: 16.12.2023 Опубликована: 29.12.2023

* Corresponding author / Автор, ответственный за переписку

https://doi.org/10.22416/1382-4376-2023-33-6-88-100
УДК 616.98:579.873]-07-08

Болезнь Уиппла: клинический случай и обзор литературы

С.Н. Мехтиев[1,6], О.А. Мехтиева[1,6], Е.Ю. Калинина[2,3], В.Е. Карев[4], А.В. Ванян[5,6], О.М. Берко[6,*]

[1] *ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Российская Федерация*
[2] *ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Российская Федерация*
[3] *ФГБУ «Научно-исследовательский институт гриппа им. А.А. Смородинцева» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Российская Федерация*
[4] *ФГБУ «Детский научно-клинический центр инфекционных болезней Федерального медико-биологического агентства», Санкт-Петербург, Российская Федерация*
[5] *ФГБУ «Северо-Западный окружной научно-клинический центр им. Л.Г. Соколова Федерального медико-биологического агентства», Санкт-Петербург, Российская Федерация*
[6] *Гастроэнтерологический центр «Эксперт», Санкт-Петербург, Российская Федерация*

Цель: предоставить основную информацию по болезни Уиппла, необходимую для своевременной диагностики и лечения данного заболевания, на примере клинического наблюдения.
Основные положения. Болезнь Уиппла — редкое системное инфекционное заболевание, с которым могут столкнуться терапевты, гастроэнтерологи, ревматологи и врачи других специальностей. Заболеваемость крайне низка и составляет 1 случай на 1–10 млн человек. Редкость болезни Уиппла приводит к гиподиагностике в пользу более часто встречаемых заболеваний. Это, в свою очередь, может ухудшить прогноз пациента, поскольку отсрочит время установления правильного диагноза и начала необходимой терапии. Пациент 50 лет предъявлял жалобы на похудание на 10 кг за 5 месяцев, абдоминальную боль и вздутие живота, боли в суставах стоп и кистей, плечевых суставах, которые сопровождались припухлостью и гиперемией. Заболевание началось с суставного синдрома с присоединением диареи и проявлений мальабсорбции (железодефицитная анемия, гипоальбуминемия, гипохолестеринемия). Диагноз установлен на основании морфологических изменений в биоптатах постбульбарного отдела двенадцатиперстной кишки с утолщением ворсин и скоплениями в строме крупных макрофагов (CD68$^+$) с широкой светлой цитоплазмой, содержащих обильные скопления ШИК-позитивных, негативных при окрашивании карболовым фуксином по Цилю — Нильсену и аурамином-родамином (при микроскопии в режиме люминесценции) коротких палочек, а также за счет формирования многочисленных оптически пустых мелких и более крупных полостей. Лечение внутривенными инъекциями цефтриаксона 2 г в сутки в течение 14 дней и триметоприм/сульфаметоксазолом 1920 мг в течение 8 месяцев привело к улучшению самочувствия, нормализации лабораторных показателей, эндоскопической и морфологической картины. Лечение триметоприм/сульфаметоксазолом планируется продолжить до 12 месяцев или более при необходимости.
Заключение. Своевременные установление диагноза и начало антибактериальной терапии позволят избежать поздних осложнений заболевания, в том числе летального исхода.
Ключевые слова: болезнь Уиппла, *Tropheryma whipplei*, мальабсорбция, триметоприм/сульфаметоксазол
Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования: Мехтиев С.Н., Мехтиева О.А., Калинина Е.Ю., Карев В.Е., Ванян А.В., Берко О.М. Болезнь Уиппла: клинический случай и обзор литературы. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2023;33(6):88–100. https://doi org/10.22416/1382-4376-2023-33-6-88-100

The Result of Timely Therapy for Whipple's Disease: a Clinical Case

Sabir N. Mekhtiev[1,6], Olga A. Mekhtieva[1,6], Elena Yu. Kalinina[2,3], Vadim E. Karev[4], Arsen V. Vanyan[5,6], Olesya M. Berko[6,*]

[1] *Academician I.P. Pavlov First St. Petersburg State Medical University, Saint Petersburg, Russian Federation*
[2] *St. Petersburg State Pediatric Medical University, Saint Petersburg, Russian Federation*
[3] *Smorodintsev Research Institute of Influenza, Saint Petersburg, Russian Federation*
[4] *Pediatric Research and Clinical Center for Infectious Diseases of the Federal Medical Biological Agency, Saint Petersburg, Russian Federation*
[5] *North-Western Regional Scientific and Clinical Center named after L.G. Sokolov of the Federal Medical Biological Agency, Saint Petersburg, Russian Federation*
[6] *Gastroenterological Center "Expert", Saint Petersburg, Russian Federation*

Aim: to provide basic information on Whipple's disease necessary for timely diagnosis and treatment, using the example of clinical observation.
Key points. Whipple's disease is a rare systemic infectious disease that internists, gastroenterologists, rheumatologists, and other physicians may encounter. The incidence of Whipple's disease is extremely low and amounts to 1 case per 1,000,000–10,000,000 people. The low prevalence of pathology can lead to underdiagnosis in favour of more common diseases. This, in turn, may worsen the patient's prognosis, as it will delay the time for establishing the correct diagnosis and initiating the necessary therapy. A 50-year-old man complained of losing 10 kg of weight over 5 months, abdominal pain and bloating, pain in the joints of feet, and shoulders, accompanied by swelling and hyperemia. The disease began with articular syndrome followed by diarrhea and manifestations of malabsorption (iron deficiency anemia, hypoalbuminemia, hypercholesterolemia). The diagnosis was established on the basis of morphological changes in biopsy samples of the postbulbar part of the duodenum. The identified changes were represented by thickening of the villi and accumulations in the stroma of large macrophages ($CD68^+$) with wide light cytoplasm containing abundant accumulations of PAS-positive, negative when stained with carbol fuchsin according to Ziehl — Nielsen and auramine-rhodamine (under microscopy in luminescence mode) short rods, as well as numerous optically empty small and larger cavities. Treatment with intravenous injections of ceftriaxone 2 g per day for 14 days and trimethoprim/sulfamethoxazole 1920 mg per day for 8 months led to improved health, normalization of laboratory parameters, endoscopic and morphological findings. Treatment with trimethoprim/sulfamethoxazole is planned to be continued for up to 12 months or longer if necessary.
Conclusion. Timely diagnosis and initiation of antibiotic therapy will help to avoid late complications of the disease, including death.
Keywords: Whipple's disease, *Tropheryma whipplei*, malabsorption, trimethoprim/sulfamethoxazole
Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

For citation: Mekhtiev S.N., Mekhtieva O.A., Kalinina E.Yu., Karev V.E., Vanyan A.V., Berko O.M. The Result of Timely Therapy for Whipple's Disease: a Clinical Case. Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology. 2023;33(6):88–100. https://doi. org/10.22416/1382-4376-2023-33-6-88-100

Эпидемиология болезни Уиппла

Болезнь Уиппла (БУ) — системное инфекционное заболевание, вызываемое бактерией *Tropheryma whipplei*, с поражением тонкой кишки, мезентериальных лимфатических узлов и с внекишечными проявлениями. Впервые патологию описал американский врач-патологоанатом Джордж Хойт Уиппл в 1907 г. как кишечную липодистрофию [1], к 2021 г. (через 114 лет) в литературе накопилось описание около 1200 случаев данной патологии [2]. Ежегодная заболеваемость крайне низка и составляет, по разным данным, от 1–6 случаев на 10 млн [3] до 1–3 случаев на 1 млн человек [4, 5]. Считается, что БУ чаще встречается у мужчин европеоидной расы старше 40 лет [6].

По результатам национального исследования США, включавшего практически 36 млн медицинских карт за период 2012–2017 гг., распространенность БУ составляет 9,8 случая на 1 млн населения, при этом чаще болезнь выявляется у представителей европеоидной расы и лиц старше 65 лет. Различий в распространенности в зависимости от пола в этом популяционном исследовании обнаружено не было [7].

Этиология и патогенез

Характерна распространенность БУ среди людей, контактирующих с землей, животными и сточными водами. Возбудитель болезни *Tropheryma whipplei* — грамположительные актиномицеты. Попадая в тонкую кишку человека, они захватываются макрофагами слизистой оболочки, которые затем мигрируют в подслизистый слой. *T. whipplei* способна подавлять иммунологический ответ, в результате чего макрофаги, несмотря на сохранную функцию фагоцитоза, теряют способность к лизису возбудителя. Нарастающая инфильтрация из пораженных *T. whipplei* макрофагов приводит к сдавлению лимфатических сосудов ворсинок тонкой кишки, вызывая лимфостаз и синдром мальабсорбции. Первыми нарушению всасывания подвергаются жиры, постепенно накапливаясь в собственной пластинке слизистой оболочки кишки (в связи с чем возникло название «жировая липодистрофия»). Затем нарушается абсорбция остальных макро- и микроэлементов. Апоптоз пораженных макрофагов сопровождается высвобождением возбудителя с его последующей диссеминацией через лимфатические и кровеносные сосуды с системным распространением в тонкую кишку, головной мозг, сердце, легкие, почки, костный мозг, кожу и суставы [3, 6, 8–11].

Клиническая картина

Особенности патогенеза обуславливают полиморфизм клинических проявлений. В классическом варианте (около 80 % случаев) БУ имеет стадийное течение.

Ранняя (латентная, продромальная) фаза характеризуется неспецифическими симптомами и может длиться до 6–8 лет. До 90 % пациентов в этой фазе имеют мигрирующий полиартрит периферических суставов (голеностопных, коленных, плечевых, лучезапястных, кистей) и аксиальный спондилоартрит. Обращение к ревматологу

на данном этапе может привести к ложному диагнозу серонегативного поли- или олигоартрита, а назначение иммуносупрессивной терапии ухудшает клиническую картину.

У 40–60 % пациентов развивается субфебрильная перемежающаяся лихорадка, лимфаденопатия и гиперпигментация открытых участков кожи. Последнее нередко ошибочно трактуется как болезнь Аддисона.

Через 6–8 лет болезнь переходит в прогрессирующую форму (развернутая фаза), для которой характерно появление гастроинтестинальных симптомов: диареи (70–85 %), боли в животе (50–90 %) и потери массы тела (80–90 %). Стул, как правило, водянистый, возникает эпизодически, сопровождается коликообразными болями в животе. Изолированная стеаторея встречается довольно редко. Потеря веса в среднем составляет 11 кг (описаны случаи потери веса от 3 до 36 кг).

В дальнейшем (поздняя фаза, в среднем через 8 лет) может присоединиться неврологическая симптоматика, спектр проявлений которой весьма широк (от головных болей и бессонницы до мозжечкового паралича, эпилепсии и паралича глазодвигательного нерва). Стоит отметить, что вовлечение центральной нервной системы (ЦНС) происходит сравнительно нечасто, всего в 20–30 % случаев.

Также при поздней фазе заболевания описаны поражение легких (длительный кашель, боль, ассоциированная с плевритом; от 35 до 65 %), сердца (патологические шумы, в т. ч. шум трения перикарда, нарушения проводимости по данным ЭКГ; от 35 до 60 %), глаз (потеря зрения, увеит и ретинит) и других органов (единичные случаи) [4, 6, 12].

Диагностика

Лабораторные анализы часто показывают повышение уровня С-реактивного белка (СРБ), скорости оседания эритроцитов (СОЭ), количества лейкоцитов и тромбоцитов. Кроме того, в рамках синдрома мальабсорбции характерны железодефицитная анемия, гипопротеинемия и гипоальбуминемия, гипохолестеринемия, дефицит витаминов и микроэлементов (железа, кальция и других) [3, 4].

При подозрении на БУ по данным клинической картины и анализов крови необходимо подтвердить наличие возбудителя *T. whipplei* с помощью гистологического исследования или полимеразной цепной реакции (ПЦР). В качестве материала можно использовать любую ткань, поражение которой объясняет имеющуюся симптоматику, однако стандартом считается исследование слизистой оболочки дистального отдела двенадцатиперстной кишки (ДПК). Взятие спинномозговой жидкости необходимо для исключения вовлечения в патологические процессы ЦНС. Вариант алгоритма обследования пациентов с подозрением на БУ представлен на рисунке 1 [4].

На протяжении десятилетий подтверждение диагноза основывалось на выявлении диастазорезистентных, некислотоустойчивых, ШИК-позитивных включений в макрофагах, обнаруживаемых, главным образом, в собственной пластинке слизистой оболочки ДПК (ШИК-положительные макрофаги). Чувствительность ШИК-окрашивания составляет 70–80 % для различных форм БУ, однако положительную реакцию может давать и другой возбудитель — *Mycobacterium avium*. Для дифференциальной диагностики следует проводить окрашивание по методу Циля — Нильсена, выявляющего кислотоустойчивые микроорганизмы, включая микобактерии [4]. Кроме того, 9 % пациентов с БУ имеют гранулемы, преимущественно расположенные в лимфатических узлах и печени, реже — в других пораженных тканях, что зачастую ошибочно рассматривается как диагноз саркоидоза (в случае, если не выполнялась ШИК-окраска реактивом Шиффа) [6]. Точность гистологического исследования можно повысить дополнительным иммуногистохимическим окрашиванием антителами к *T. whipplei* [4].

ПЦР (особенно ПЦР в реальном времени) биоптатов или спинномозговой жидкости обладает большей чувствительностью и специфичностью в сравнении с ШИК-окрашиванием, однако метод доступен не везде. Серологическая диагностика БУ считается нецелесообразной, поскольку антитела к *T. whipplei* могут выявляться у здоровых людей и бессимптомных бактерионосителей и в то же время полностью отсутствовать у пациентов с классическим течением болезни [4].

Для взятия биоптатов слизистой оболочки ДПК всем пациентам с подозрением на БУ выполняется гастроскопия, во время которой также можно выявить характерные изменения. Хотя эндоскопическая картина вариабельна, к типичным изменениям при БУ можно отнести гиперемию и отек слизистой оболочки ДПК, увеличение ее складок, мелкие и крупные лимфангиэктазии, увеличение ворсин и бело-желтоватые кольцеобразные структуры внутри ворсин [13].

Лечение

Схемы лечения в разных странах варьируют, однако каждая из них основана на способности антибактериального средства проходить гематоэнцефалический барьер. Так, к препаратам выбора относят антибиотики пенициллинового ряда, тетрациклины, триметоприм/сульфаметоксазол. При отсутствии ответа на антибактериальную терапию перспективно применение γ-интерферона [4, 14]. В Германии стандартное лечение включает внутривенную индукционную терапию цефтриаксоном или меропенемом в течение 14 дней с последующей пероральной поддерживающей терапией триметоприм/сульфаметоксазолом в течение 12 месяцев [15]. В России также рассматривается похожая схема: для индукционной терапии назначают цефтриаксон (2 г 1 раз в сутки в/в) или меропенем (1 г 3 раза в сутки в/в) в течение

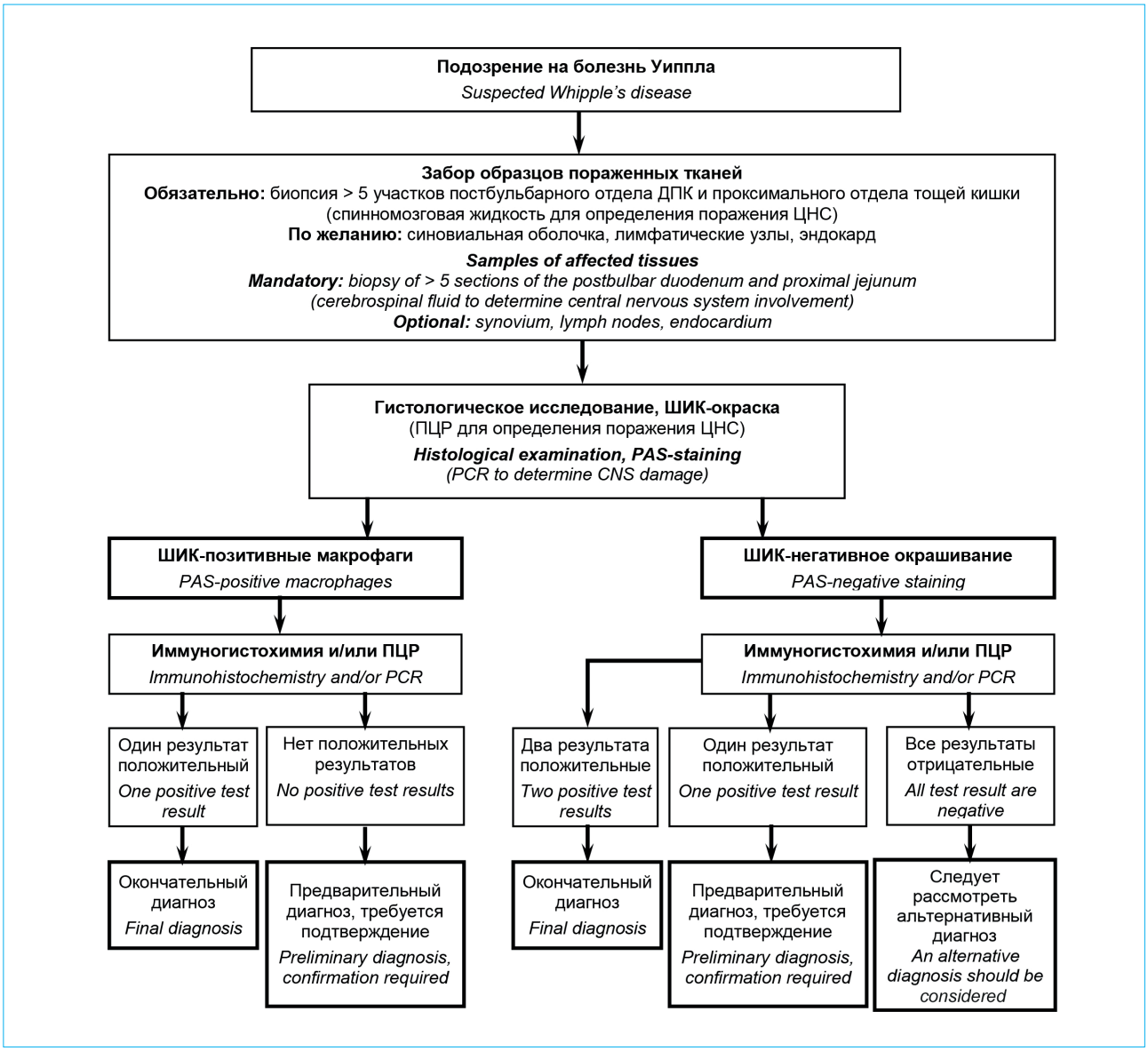


Рисунок 1. Алгоритм обследования пациентов с подозрением на болезнь Уиппла

Figure 1. Algorithm for examining patients with suspected Whipple's disease

14 дней. При поражении ЦНС дозы препаратов удваивают или применяют прокаина бензилпенициллин 1,2 млн Ед./сут в/м (или калия бензилпенициллин 1,2 млн Ед./сут каждые 4 часа в/в) в сочетании со стрептомицином 1 г в/в 1 раз в сутки. Далее переходят на поддерживающую терапию 80 мг триметоприма/400 мг сульфаметоксазола по 2 таблетки 2 раза в сутки внутрь в течение 12 месяцев. Альтернативой при непереносимости данной комбинации является доксициклин (100 мг 2 раза в сутки внутрь) и гидроксихлорохин (200 мг 3 раза в сутки внутрь) в течение одного года [3]. Существует мнение, что антибактериальная терапия при БУ должна продолжаться не менее двух лет [14]. Клиническое улучшение может отмечаться уже в первую неделю лечения, дольше сохраняются неврологические симптомы, а регресс морфологических изменений еще более медленный и может быть неполным. Критерием эффективности терапии и наступления ремиссии является исчезновение пенистых макрофагов в гистологическом материале [3, 14].

Прогноз

При своевременно начатой терапии прогноз при БУ в целом благоприятный. Однако в 8–35 % случаев возможны рецидивы заболевания, что требует динамического наблюдения пациентов с БУ [9]. Без назначения антибактериальной терапии заболевание может завершиться летальным исходом, который, как правило, наступает через 1–2 года от начала проявления кишечных симптомов [14].

Клиническое наблюдение

Жалобы

Пациент К., 50 лет, обратился в Гастроэнтерологический центр «Эксперт» (г. Санкт-Петербург) в начале ноября 2021 г. с жалобами на выраженное снижение массы тела (похудел на 10 кг за 5 месяцев), незначительные боли в нижней части живота, не связанные с приемом пищи и стулом, отрыжку воздухом, ощущение вздутия живота, метеоризм, периодические боли в первых плюсне-фаланговых суставах, мелких суставах кистей, плечевых суставах, которые сопровождались припухлостью и гиперемией, повышением температуры тела до субфебрильных значений.

Анамнез заболевания

Считает себя больным с 2016 г., когда появились боли в мелких суставах кистей и стоп, сопровождающиеся припухлостью, гиперемией и периодическим субфебрилитетом. Самостоятельно принимал нестероидные противовоспалительные препараты, к врачам не обращался. В мае 2021 г. возникла водянистая диарея до 5–6 раз в сутки без патологических примесей, интенсивные диффузные схваткообразные боли в животе. Самостоятельно принимал адсорбенты, на фоне которых наблюдалось постепенное улучшение самочувствия в течение 2 недель. Частота стула снизилась до 1 раза в сутки, но сохранилась кашицеобразная консистенция. Начали беспокоить судороги мышц верхних и нижних конечностей с положительным эффектом от приема препаратов магния, стал отмечать прогрессирующее снижение веса на фоне обычной диеты.

В июне 2021 г. в связи с сохранением симптоматики обратился к гастроэнтерологу по месту жительства. В биохимическом анализе крови от 12.06.2021 г. печеночные ферменты в пределах нормальных значений (прочие показатели не проверялись). Копрограмма от 14.06.2021 г.: жидкая консистенция, большое количество детрита, мышечные волокна с исчерченностью и жирные кислоты — в небольшом количестве, эритроциты, лейкоциты, простейшие и яйца гельминтов — не обнаружены. На эзофагогастродуоденоскопии (ЭГДС) от 14.06.2021 г. выявлены недостаточность кардии, эрозивный рефлюкс-эзофагит степени В по Лос-Анджелесской классификации, поверхностный антральный гастрит, дуоденогастральный рефлюкс желчи, быстрый уреазный тест положительный. Антихеликобактерная терапия не проводилась, был назначен 8-недельный курс ингибиторов протонной помпы, урсодезоксихолевая кислота, пробиотики — без значимого эффекта.

В связи с продолжающимся снижением веса и кашицеобразным стулом самостоятельно возобновил обследование осенью 2021 г. Лабораторно (от 18.10.2021 г.) обращало внимание снижение уровня общего холестерина до 2,59 ммоль/л (норма — 3,9–6,5 ммоль/л), гипохромная микроцитарная анемия: снижение гемоглобина — до 107 г/л (норма — 128–172 г/л), MCH — до 24,4 пг (норма — 27,5–34 пг), MCV — до 76,2 фл (норма — 79–94 фл); увеличение СОЭ — до 33 мм/ч (норма — 2–15 мм/ч).

В связи с прогрессирующими похуданием и анемией в ноябре 2021 г. обратился к гастроэнтерологу в Гастроэнтерологический центр «Эксперт». По данным объективного обследования было выявлено астеническое телосложение, индекс массы тела — 22,1 кг/м^2, кожные покровы бледные, сухие, язык обложен белым налетом, при пальпации живот чувствительный в нижних отделах, в остальном — без особенностей. В рамках дифференциальной диагностики предположены: воспалительные заболевания кишечника, глистные инвазии, целиакия, онкопатология.

При обследовании (от 05.12.2021 г.) выявлены: гипоальбуминемия (альбумин — 32,7 г/л; норма — от 40,2 г/л); незначительное (< 2 относительно нормы) повышение α-1-глобулинов и γ-глобулинов; снижение железа сыворотки до 2,7 мкмоль/л (норма — 12,5–32,2 мкмоль/л), при нормальных уровнях ферритина (34,5 мкг/л, норма — 20–250 мкг/л) и общей железосвязывающей способности сыворотки (60,8 мкмоль/л, норма — 44,7–76,1 мкмоль/л); снижение уровня витамина B_{12} до 168 пг/мл (норма — 180–914 пг/мл), общего холестерина — до 2,6 ммоль/л (норма — 4,1–7,2 ммоль/л); существенное повышение СРБ до 30,18 мг/л (норма — 0,0–1,0 мг/л). В клиническом анализе крови сохранялась гипохромная микроцитарная анемия (гемоглобин — 112 г/л), выявлен тромбоцитоз (тромбоциты — 407 × 10^9/л; норма — до 308 × 10^9/л) с повышением тромбокрита до 0,47 % (норма — до 0,32 %), повышение СОЭ до 66 мм/ч (норма — 0–15 мм/ч). Антитела к гельминтам (эхинококки, описторхи, токсокары, трихинеллы) и лямблиям — отрицательные. Иммунологический скрининг на целиакию: антитела к эндомизию IgA, к тканевой трансглутаминазе IgA, IgG, к дезаминированным пептидам глиадина IgA, IgG — отрицательные; суммарный уровень IgA несколько повышен — до 5,01 г/л (норма — 0,7–4,0 г/л). Генетическое типирование на HLA DQ2/DQ8 — гаплотип целиакии не выявлен. Онкомаркеры (Ca 242, Ca 72-4, Ca 19-9, РЭА) — отрицательные. Обнаружено повышение кальпротектина — до 1300 мкг/г.

По результатам УЗИ кишечника от 12.12.2021 г. выявлены диффузные изменения мезентериальной жировой клетчатки по типу воспалительной инфильтрации, умеренная мезентериальная лимфаденопатия. При ЭГДС от 12.12.2021 г.: в постбульбарном отделе слизистая оболочка отечная, светло-серого цвета, высота ворсинок резко снижена; участки со сниженной высотой ворсинок чередуются с безворсинчатыми зонами; сохраненные

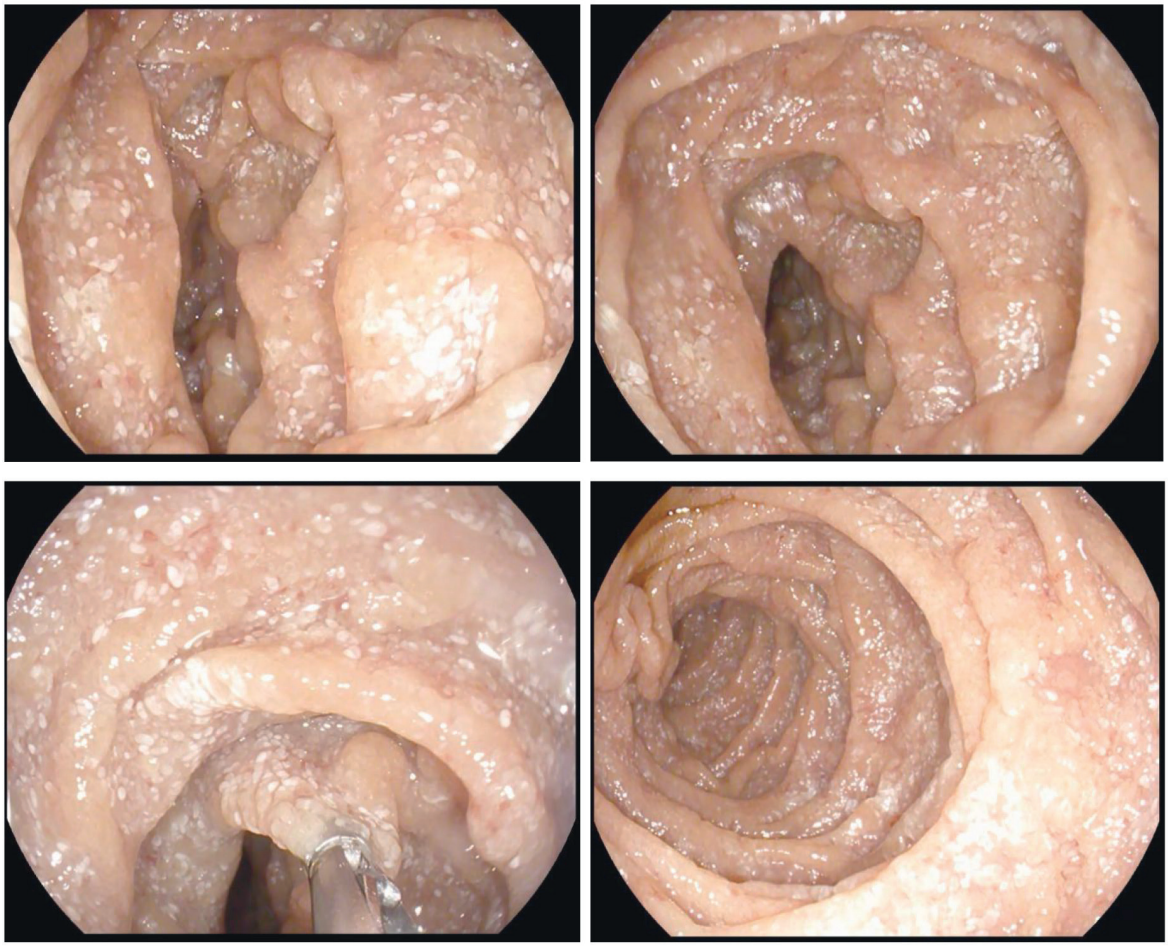


Рисунок 2. Слизистая оболочка ДПК пациента К. на ЭГДС от 12.12.2021 г.

Figure 2. Duodenal mucosa of Patient K. on EGDS from December 12, 2021

ворсинки неоднородные, имеют разную длину и толщину, на этом фоне определяется выраженный лимфостаз. Заключение: дуоденопатия, исключить целиакию, лимфопролиферативное заболевание (рис. 2).

При видеоколоноскопии (12.12.2021 г.): в подвздошной кишке слизистая оболочка светло-серая, отечная, с признаками лимфостаза, ворсинки неоднородные, имеют разную высоту и диаметр. Заключение: терминальный илеит с признаками лимфостаза — исключить лимфопролиферативное заболевание.

Гистологическое заключение: биопсия из ДПК — ксантома слизистой оболочки ДПК (ШИК-позитивное окрашивание), для исключения перстневидно-клеточного рака показано иммуногистохимическое исследование биоптатов в профильном онкологическом учреждении; биопсия из подвздошной кишки — очаговый поверхностный неактивный умеренно выраженный энтерит (илеит), вне обострения процесса, с локальной гиперплазией лимфоидного аппарата слизистой оболочки тонкой (подвздошной) кишки.

С целью исключения целиакии была выполнена морфометрия биоптатов из ДПК (рис. 3), при которой обнаружено резко выраженное очаговое мультифокальное нарушение архитектоники слизистой оболочки с утолщением слизистой оболочки и деформацией ворсинок с формированием крупных булавовидных структур, углублением крипт. В собственной пластинке слизистой оболочки отмечается резко выраженное расширение лимфатических щелей с формированием близко расположенных друг к другу кист, обильная плотная макрофагальная инфильтрация с наличием в цитоплазме макрофагов эозинофильных пенистых масс, небольшое количество нейтрофильных гранулоцитов, лимфоцитов и плазмоцитов, диффузно располагающихся между макрофагами. Количество бокаловидных и клеток Панета снижено, эпителиоциты уплощены, на верхушках ворсинок местами десквамированы. Количество внутриэпителиальных лимфоцитов не увеличено. Заключение:

хронический дуоденит III степени выраженности, высокой степени активности с явлениями лимфостаза и макрофагальной инфильтрацией, характерной для болезни Уиппла. Данных за целиакию не выявлено. Рекомендуется проведение ПЦР для дифференциальной диагностики с коринебактериозом, саркоидозом, гистоплазмозом, микозом, инфицированием *Mycobacterium avium*.

В период обследования пациент получал терапию препаратами железа, ферментами, спазмолитиками, пробиотиками, пребиотиками — без существенного эффекта.

С 9 по 17 мая 2022 г. пациент был госпитализирован в Клиническую инфекционную больницу им. С.П. Боткина в связи с нарастающими слабостью и обезвоживанием на фоне продолжающейся диареи. При обследовании в стационаре по данным компьютерной томографии органов брюшной полости были выявлены единичные увеличенные парааортальные лимфатические узлы, перилимфатическая инфильтрация клетчатки брюшной полости и забрюшинного пространства. В клиническом анализе крови отмечалось снижение гемоглобина (до 74 г/л), повышение тромбоцитов (до 595 × 10^9/л), лейкоцитов (до 9,64 × 10^9/л), СОЭ (до 89 мм/ч). В биохимическом анализе крови наблюдалось увеличение уровня СРБ (15,4 мг/л), снижение железа сыворотки (7,39 мкмоль/л). В копрограмме определялись лейкоциты (3–6 в поле зрения), яйца глист не обнаружены. Посев кала на дизентерийную и тифопаратифозную группу — без роста. Реакция непрямой гемагглютинации с сальмонеллезным и дизентерийным антигенами — отрицательная. Состояние было расценено как лимфопролиферативное заболевание, осложненное железодефицитной анемией средней

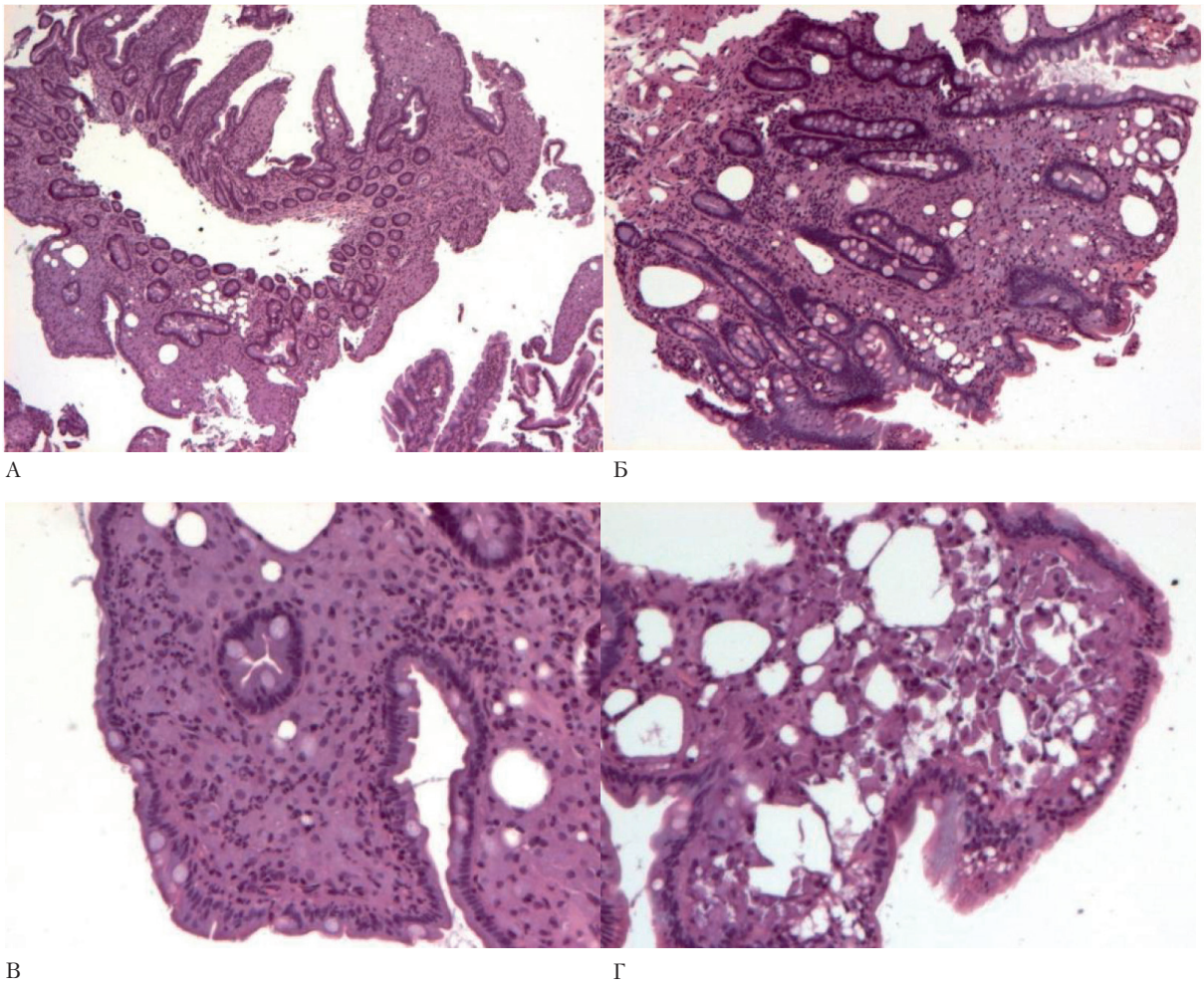


Рисунок 3. Гистологическое исследование биоптатов слизистой оболочки ДПК пациента К. (окраска гематоксилином и эозином; увеличение: А — 40×, Б — 100×, В, Г — 400×)

Figure 3. Histological examination of biopsy samples of the duodenal mucosa of Patient K. (hematoxylin and eosin staining; magnification: A — 40×, Б — 100×, B, Г — 400×)

степени тяжести. Проводилась инфузионная, антибактериальная (метронидазол), синдромальная (сорбенты, спазмолитики) и симптоматическая терапия. При выписке рекомендованы препараты железа, пробиотики, консультация гематолога для решения вопроса о стернальной пункции и маршрутизации в онкоцентр.

К моменту выписки из инфекционного стационара был получен результат дополнительного гистологического исследования биоптатов ДПК (окраска аурамином-родамином, иммуногистохимическое исследование CD68): структура слизистой оболочки ДПК изменена за счет обильных скоплений в строме крупных макрофагов (CD68$^+$) с широкой светлой цитоплазмой, содержащих обильные скопления ШИК-позитивных, негативных при окрашивании карболовым фуксином по Цилю — Нильсену и аурамином-родамином (при микроскопии в режиме люминесценции) коротких палочек, а также за счет формирования многочисленных оптически пустых мелких и более крупных полостей. Ворсины утолщены, отчасти сглажены. Эпителиальная выстилка сохранная, слизеобразование равномерное. Заключение: имеющиеся морфологические изменения характерны для болезни Уиппла, микобактериальная

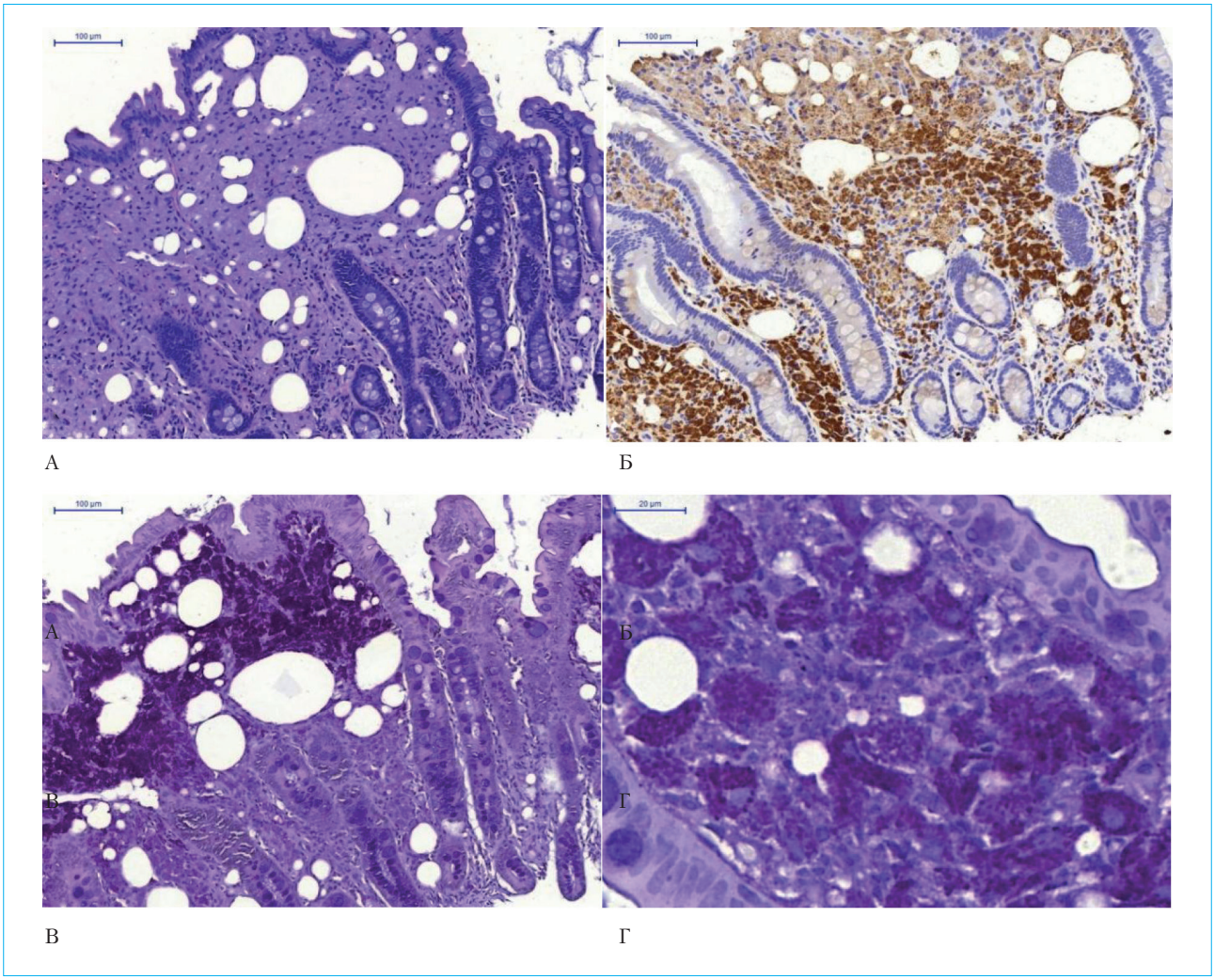


Рисунок 4. Дополнительное гистологическое исследование биоптатов слизистой оболочки ДПК пациента К. Патологические изменения слизистой оболочки ДПК: значительное расширение стромы слизистой оболочки (А) за счет скоплений многочисленных CD68$^+$-макрофагов с широкой цитоплазмой (Б), содержащих многочисленные ШИК-позитивные палочки (В, Г) (А — окраска гематоксилином и эозином; Б — иммуногистохимический анализ (CD68); В, Г — ШИК-реакция; длина масштабного отрезка: А, Б, В — 100 мкм, Г — 20 мкм)

Figure 4. Additional histological examination of duodenal mucosa biopsy specimens of Patient K. Pathological changes in the duodenal mucosa: a significant expansion of the mucosal stroma (A) due to accumulations of numerous CD68$^+$-macrophages with a wide cytoplasm (Б) containing numerous PAS-positive rods (B, Г) (A — staining with hematoxylin and eosin; Б — immunohistochemistry (CD68); B, Г — PAS-reaction; scale bar length: A, Б, B — 100 µm, Г — 20 µm)

(туберкулез, атипичный микобактериоз) природа имеющихся изменений исключена (рис. 4).

После получения результата гистологии 28.05.2022 г. пациент явился на повторный прием к лечащему врачу в Гастроэнтерологический центр «Эксперт». После выписки из стационара у пациента сохранялся кашицеобразный стул 2–3 раза в сутки. С учетом подтвержденного диагноза «Болезнь Уиппла» была назначена терапия: цефтриаксон по 2 г в/в 14 дней; после него с 13.06.2022 г. — триметоприм/сульфаметоксазол 480 мг по 2 таблетки 2 раза в день 12 месяцев; курс препаратов железа (сульфат железа + аскорбиновая кислота 100 мг + 60 мг, по 1 таблетке 2 раза в день 2 месяца), ферменты (панкреатин по 25 000 ЕД с каждым приемом пищи 2 месяца), гепатопротектор (адеметионин 400 мг, по 1 таблетке 2 раза в день 2 месяца), пробиотик (Сахаромицеты буларди 250 мг 2 раза в день 14 дней).

На фоне антибактериальной терапии пациент стал отмечать значительное улучшение самочувствия, полную нормализацию стула, набор массы тела (с 70 кг осенью 2021 г. до 82 кг к январю 2023 г.). Отмечалась положительная динамика лабораторных показателей (табл.). На контрольных визитах проводилась коррекция терапии препаратами железа, заместительной ферментной, спазмолитической, гепатопротекторной терапии.

По результатам контрольной ЭГДС 15.01.2023 г.: в постбульбарном отделе слизистая отечная, ворсинки сглажены, высота ворсинок снижена, на этом фоне — белесый точечный налет. Заключение: дуоденопатия, положительная динамика в сравнении с исследованием, проведенным в декабре 2021 г.

Таблица. Динамика лабораторных показателей пациента К.
Table. Dynamics of laboratory parameters of the Patient K.

Показатель ***Parameter***	**Дата проведения анализа / Date of the test**					
	декабрь 2021 г. ***December, 2021***	**май 2022 г.** ***May, 2022***	**Начало антибактериальной терапии 28.05.2022** ***Start of antibiotic therapy May 28, 2022***	**июль 2022 г.** ***July, 2022***	**октябрь 2022 г.** ***October, 2022***	**январь 2023 г.** ***January, 2023***
Эритроциты, 10^{12}/л *Red blood cells, 10^{12}/L*	4,7	3,8		5,1	5,0	4,6
Гемоглобин, г/л *Hemoglobin, g/L*	112 ↓	73 ↓		138	149	148
Тромбоциты, 10^9/л *Platelets, 10^9/L*	407 ↑	540 ↑		299	249	274
Лейкоциты, 10^9/л *White blood cells, 10^9/L*	8,01	9,64 ↑		9,78 ↑	8,39	7,16
СОЭ, мм/ч *ESR, mm/h*	66 ↑	89 ↑		45 ↑	8	14
СРБ, мг/л *CRP, mg/L*	30,2 ↑	15,4 ↑		2,1 ↑	1,4 ↑	1,4 ↑
Общий белок, г/л *Total protein, g/L*	71,0	–		78,8	–	–
Альбумин, г/л *Albumin, g/L*	32,7 ↓	–		42,9	–	–
Холестерин общий, ммоль/л *Total cholesterol, mmol/L*	2,6 ↓	–		3,8 ↓	4,2	4,4
Триглицериды, ммоль/л *Triglycerides, mmol/L*	0,58	–		0,83	0,86	1,13
Железо, мкмоль/л *Iron, μmol/L*	2,7 ↓	7,4 ↓		25,1	23,2	18,1
Ферритин, мкг/л *Ferritin, μg/L*	34,5	16,0 ↓		85,4	129,2	138,0
Кальпротектин, мкг/г *Calprotectin, μg/g*	1300 ↑	–		74,6 ↑	28,5	–

Примечание: СОЭ — скорость оседания эритроцитов; СРБ — С-реактивный белок; ↑ — выше нормальных показателей; ↓ — ниже нормальных показателей.

Note: ESR — erythrocyte sedimentation rate; CRP — C-reactive protein; ↑ — above normal values; ↓ — below normal values.

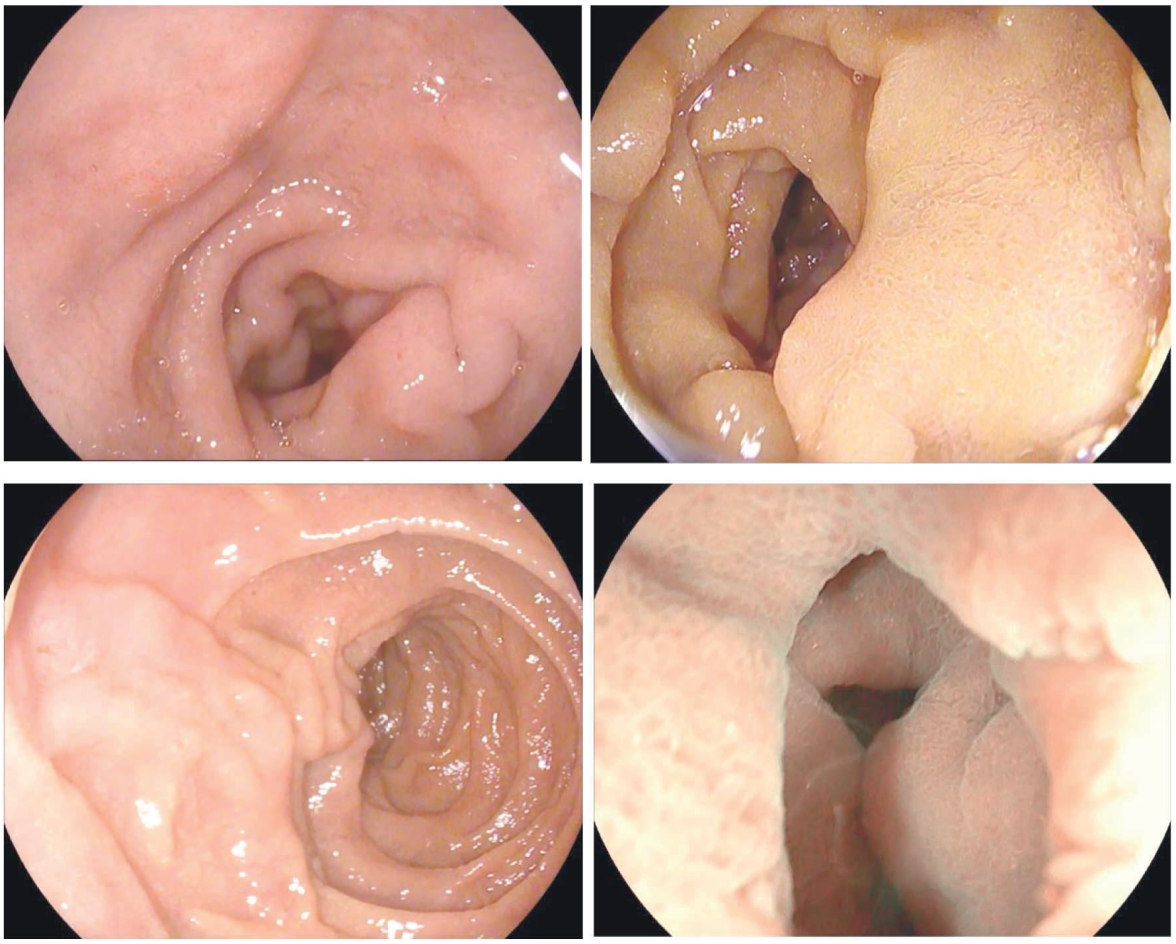


Рисунок 5. Слизистая оболочка ДПК пациента К. на ЭГДС от 15.01.2023 г. Нормальная эндоскопическая картина ДПК

Figure 5. Duodenal mucosa of Patient K. on EGDS from January 15, 2023. Normal endoscopic appearance of the duodenum

(в рамках эндоскопической ремиссии болезни Уиппла) (рис. 5). Выполнена биопсия. Заключение гистологического исследования: хронический дуоденит II степени выраженности, умеренной степени активности с очаговой выраженной лимфоангиоэктазией и сохраняющейся в части биоптатов макрофагальной инфильтрацией, характерной для болезни Уиппла (рис. 6). По данным колоноскопии слизистая оболочка подвздошной кишки розовая, бархатистая, без дефектов.

В настоящее время пациент продолжает получать антибактериальную терапию триметоприм/сульфаметоксазолом. Запланированная суммарная продолжительность лечения — не менее 12 месяцев.

Обсуждение

Данный клинический случай демонстрирует сложность диагностики болезни Уиппла в связи с неспецифичностью клинической картины, обуславливающей необходимость проведения дифференциальной диагностики с ревматологической патологией (первоначальные проявления заболевания в виде суставного синдрома), рядом гастроэнтерологических заболеваний (воспалительные заболевания кишечника, целиакия и др.), лимфопролиферативными заболеваниями и онкопатологией. При подозрении на болезнь Уиппла для подтверждения диагноза необходимо выполнение комплекса лабораторно-инструментальных исследований, требующих определенного технического оснащения в клинико-диагностическом центре и лаборатории, а также требуется достаточный опыт специалистов, проводящих данные исследования.

После появления гастроэнтерологических жалоб в виде диареи, выраженного похудания и развития синдрома мальабсорбции спустя 11 месяцев

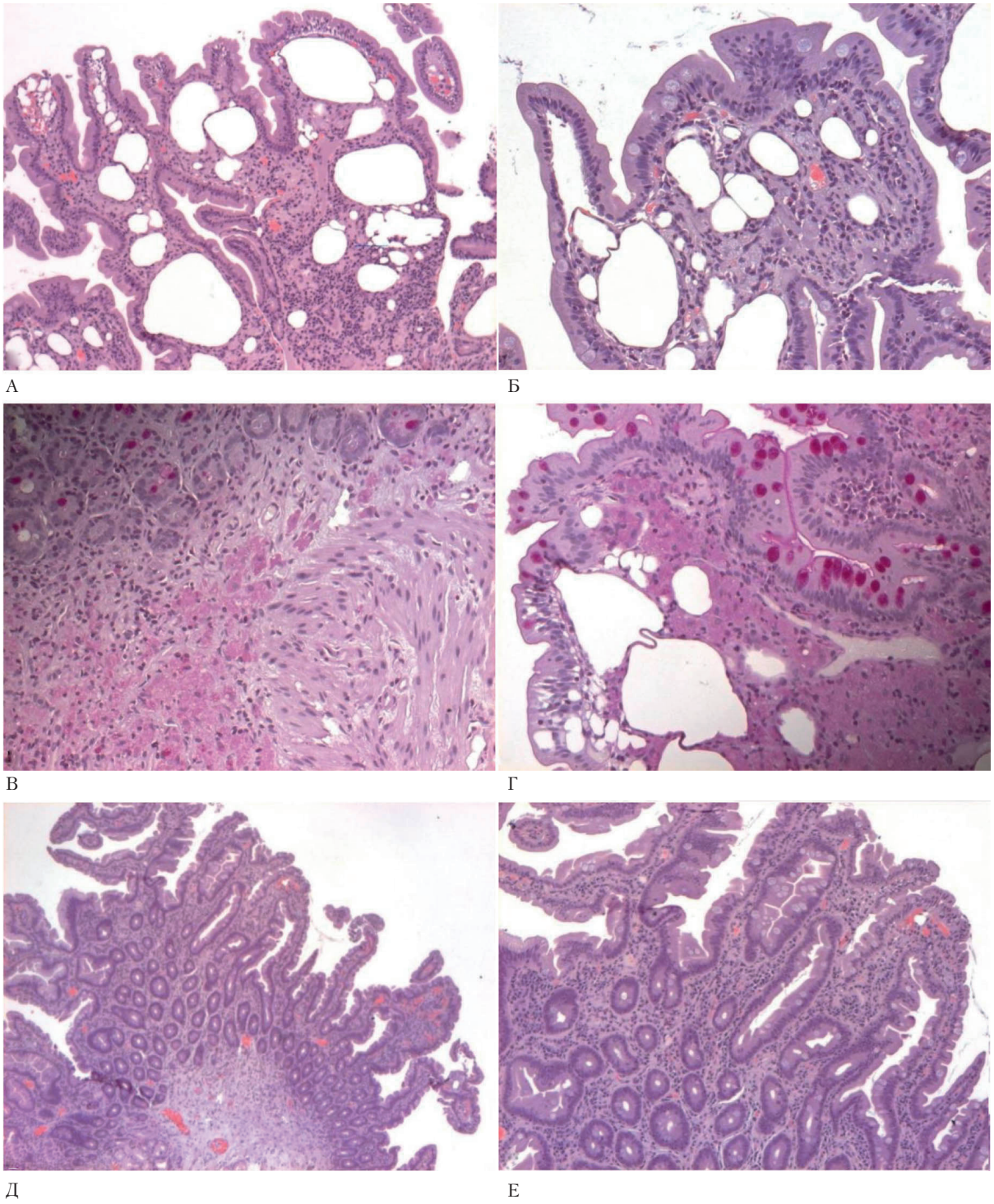


Рисунок 6. Гистологическое исследование биоптатов слизистой оболочки ДПК пациента К. на фоне терапии (А, Б, Д, Е — окраска гематоксилином и эозином; В, Г — ШИК-реакция)

Figure 6. Histological examination of biopsies of the duodenal mucosa of Patient K. during therapy (А, Б, Д, Е — stained with hematoxylin and eosin; В, Г — PAS-reaction)

в результате обращения пациента К. в специализированный гастроэнтерологический центр при помощи опытных клиницистов, эндоскопистов и врачей-морфологов удалось диагностировать данное редкое заболевание.

Заключение

Таким образом, у пациента с наличием суставного синдрома, с последующим развитием абдоминального болевого и диарейного синдромов, с признаками системного воспаления и с прогрессирующим синдромом мальабсорбции возможно заподозрить болезнь Уиппла. Такому больному следует рекомендовать прохождение ЭГДС с выполнением биопсии из залуковичных отделов ДПК и последующим гистологическим исследованием биоптатов с обязательным применением ШИК-окрашивания и окрашивания по методу Циля — Нильсена. В качестве альтернативы могут рассматриваться иммуногистохимическое исследование биоптатов или проведение ПЦР, если данные методики доступны.

Своевременные установление диагноза и начало антибактериальной терапии позволят избежать поздних осложнений заболевания, в том числе летального исхода.

Литература / References

1. *Whipple G.H.* A hitherto undescribed disease characterized anatomically by deposits of fat and fatty acids in the intestinal and mesenteric lymphatic tissues. *Bull Johns Hopkins Hosp*. 1907;18:382–93.
2. *Pankl S., Báez M., Young P., Bruetman J.E., Rausch A., Zubiaurre I., et al.* Whipple's disease and reversible pulmonary hypertension. *Medicina (B Aires)*. 2021;81(1):91–5. (In Spanish).
3. *Куприянова И.Н., Бердников Р.Б., Бозров Р.М.* Болезнь Уиппла: обзор литературы и клиническое наблюдение. *РМЖ. Медицинское обозрение*. 2018;1(II):85–92. [*Kupriyanova I.N., Berdnikov R.B., Bozrov R.M.* Whipple's syndrome: Literature review and case report. *RMJ. Medical Review*. 2018;1(II):85–92. (In Russ.)].
4. *Obst W., von Arnim U., Malfertheiner P.* Whipple's disease. *Viszeralmedizin*. 2014;30(3):167–72. DOI: 10.1159/000363781
5. *Kutlu O., Erhan S.Ş., Gökden Y., Kandemir Ö., Tükek T.* Whipple's disease: A case report. *Med Princ Pract*. 2020;29(1):90–3. DOI: 10.1159/000498909
6. *Dutly F., Altwegg M.* Whipple's disease and "Tropheryma whippelii". *Clin Microbiol Rev*. 2001;14(3):561–83. DOI: 10.1128/CMR.14.3.561-583.2001
7. *Elchert J.A., Mansoor E., Abou-Saleh M., Cooper G.S.* Epidemiology of Whipple's disease in the USA between 2012 and 2017: A population-based national study. *Dig Dis Sci*. 2019;64(5):1305–11. DOI: 10.1007/s10620-018-5393-9
8. *Белов Б.С.* Болезнь Уиппла. *РМЖ*. 2014;22(28):2063–7. [*Belov B.S.* Whipple's disease. *RMJ*. 2014;22(28):2063–7. (In Russ.)].
9. *Белов Б.С.* Болезнь Уиппла. Антибиотики и химиотерапия. 2018;63(3–4):44–9. [*Belov B.S.* Whipple's disease. *Antibiotics and Chemotherapy*. 2018;63(3–4):44–9. (In Russ.)]. DOI: 10.24411/0235-2990-2018-00007
10. *Ягур В.Е., Достанко Н.Ю.* Болезнь Уиппла. *Медицинский журнал*. 2016;1(55):76–81. [*Yagur V.E., Dostanko N.Y.* Whipple's disease. *Medical Journal*. 2016;1(55):76–81. (In Russ.)].
11. *Маев И.В., Жиляев Е.В., Дичева Д.Т., Бурагина Т.А., Прохорова Е.Г.* Особенности артропатии при болезни Уиппла. *Современная ревматология*. 2008;2(3):45–50. [*Maev I.V., Zhilyaev E.V., Dicheva D.T., Buragina T.A., Prokhorova E.G.* The specific features of arthropathy in Whipple's disease. *Modern Rheumatology Journal*. 2008;2(3):45–50. (In Russ.)]. DOI: 10.14412/1996-7012-2008-488
12. *Kucharz E.J., Kramza J., Grosicka A., Pieczyrak R.* Clinical manifestations of Whipple's disease mimicking rheumatic disorders. *Reumatologia*. 2021;59(2):104–10. DOI: 10.5114/reum.2021.105418
13. *Mönkemüller K., Fry L.C., von Arnim U., Neumann H., Evert M., Malfertheiner P.* Whipple's disease: An endoscopic and histologic study. *Digestion*. 2008;77(3–4):161–5. DOI: 10.1159/000140978
14. *Скворцов В.В., Тумаренко А.В., Павлов В.К.* Диагностика и лечение болезни Уиппла. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2018;153(5):123–7. [*Skvortsov V.V., Tumarenko A.V., Pavlov V.K.* Diagnosis and treatment of Whipple's disease. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2018;153(5):123–7. (In Russ.)].
15. *Feurle G.E., Junga N.S., Marth T.* Efficacy of ceftriaxone or meropenem as initial therapies in Whipple's disease. *Gastroenterology*. 2010;138(2):478–86. DOI: 10.1053/j.gastro.2009.10.041

Сведения об авторах

Мехтиев Сабир Насрединович — доктор медицинских наук, профессор кафедры терапии госпитальной с курсом аллергологии и иммунологии имени академика М.В. Черноруцкого с клиникой ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; главный врач Гастроэнтерологического центра «Эксперт».
Контактная информация: sabirm@mail.ru;
197022, г. Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, 6–8.
ORCID: https://orcid.org/0000-0001-7367-9219

Information about the authors

Sabir N. Mekhtiev — Dr. Sci. (Med.), Professor of the Department of Hospital Therapy with a course of Allergology and Immunology named after Academician M.V. Chernorutsky with the clinic, Academician I.P. Pavlov First St. Petersburg State Medical University; Chief Physician, Gastroenterological Center "Expert".
Contact information: sabirm@mail.ru;
197022, Saint Petersburg, L'va Tolstogo str., 6–8.
ORCID: https://orcid.org/0000-0001-7367-9219

Мехтиева Ольга Александровна — кандидат медицинских наук, доцент кафедры терапии госпитальной с курсом аллергологии и иммунологии им. академика М.В. Черноруцкого с клиникой ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; врач-гастроэнтеролог Гастроэнтерологического центра «Эксперт».
Контактная информация: olgam-pantera@mail.ru;
197022, г. Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, 6–8.
ORCID: https://orcid.org/0000-0002-0842-855X

Olga A. Mekhtieva — Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Hospital Therapy with a course of Allergology and Immunology named after Academician M.V. Chernorutsky with the clinic, Academician I.P. Pavlov First St. Petersburg State Medical University; Gastroenterologist, Gastroenterological Center "Expert".
Contact information: olgam-pantera@mail.ru;
197022, Saint Petersburg, L'va Tolstogo str., 6–8.
ORCID: https://orcid.org/0000-0002-0842-855X

Калинина Елена Юрьевна — кандидат медицинских наук, доцент кафедры патологической анатомии с курсом судебной медицины ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; ведущий научный сотрудник лаборатории безопасности лекарственных средств ФГБУ «Научно-исследовательский институт гриппа им. А.А. Смородинцева» Министерства здравоохранения Российской Федерации.
Контактная информация: drkalinina@yandex.ru;
194100, г. Санкт-Петербург, ул. Литовская, 2.
ORCID: https://orcid.org/0000-0001-7077-3584

Elena Yu. Kalinina — Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Pathological Anatomy with a course of Forensic Medicine, St. Petersburg State Pediatric Medical University; Leading Researcher, Laboratory of Drug Safety, Smorodintsev Research Institute of Influenza.
Contact information: drkalinina@yandex.ru;
194100, Saint Peterburg, Litovskaya str., 2.
ORCID: https://orcid.org/0000-0001-7077-3584

Карев Вадим Евгеньевич — доктор медицинских наук, руководитель отдела тканевых и патоморфологических методов исследования ФГБУ «Детский научно-клинический центр инфекционных болезней Федерального медико-биологического агентства».
Контактная информация: vadimkarev@yandex.ru;
197022, г. Санкт-Петербург, ул. Профессора Попова, 9.
ORCID: https://orcid.org/0000-0002-7972-1286

Vadim E. Karev — Dr. Sci. (Med.), Head of the Department of Tissue and Pathomorphological Research Methods, Pediatric Research and Clinical Center for Infectious Diseases under the Federal Medical Biological Agency.
Contact information: vadimkarev@yandex.ru;
197022, Saint Peterburg, Professora Popova str., 9.
ORCID: https://orcid.org/0000-0002-7972-1286

Ванян Арсен Валерьевич — врач-эндоскопист ФГБУ «Северо-Западный окружной научно-клинический центр им. Л.Г. Соколова Федерального медико-биологического агентства»; врач-эндоскопист Гастроэнтерологического центра «Эксперт».
Контактная информация: vanyan@yandex.ru;
194291, г. Санкт-Петербург, пр. Культуры, 4.
ORCID: https://orcid.org/0000-0002-3686-4666

Arsen V. Vanyan — Endoscopist, North-Western Regional Scientific and Clinical Center named after L.G. Sokolov of the Federal Medical Biological Agency; Endoscopist, Gastroenterological Center "Expert".
Contact information: vanyan@yandex.ru;
194291, Saint Petersburg, Kultury ave., 4.
ORCID: https://orcid.org/0000-0002-3686-4666

Берко Олеся Михайловна* — врач-гастроэнтеролог Гастроэнтерологического центра «Эксперт».
Контактная информация: berkoolesya@yandex.ru;
197110, г. Санкт-Петербург, ул. Пионерская, 16.
ORCID: https://orcid.org/0000-0001-7379-6896

Olesya M. Berko* — Gastroenterologist, Gastroenterological Center "Expert".
Contact information: berkoolesya@yandex.ru;
197110, Saint Petersburg, Pionerskaya str., 16.
ORCID: https://orcid.org/0000-0001-7379-6896

Поступила: 29.05.2023 Принята: 03.07.2023 Опубликована: 29.12.2023
Submitted: 29.05.2023 Accepted: 03.07.2023 Published: 29.12.2023

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

https://doi.org/10.22416/1382-4376-2023-33-6-88-100
UDC 616.98:579.873]-07-08

The Result of Timely Therapy for Whipple's Disease: a Clinical Case

Sabir N. Mekhtiev[1,6], Olga A. Mekhtieva[1,6], Elena Yu. Kalinina[2,3], Vadim E. Karev[4], Arsen V. Vanyan[5,6], Olesya M. Berko[6,*]

[1] *Academician I.P. Pavlov First St. Petersburg State Medical University, Saint Petersburg, Russian Federation*
[2] *St. Petersburg State Pediatric Medical University, Saint Petersburg, Russian Federation*
[3] *Smorodintsev Research Institute of Influenza, Saint Petersburg, Russian Federation*
[4] *Pediatric Research and Clinical Center for Infectious Diseases of the Federal Medical Biological Agency, Saint Petersburg, Russian Federation*
[5] *North-Western Regional Scientific and Clinical Center named after L.G. Sokolov of the Federal Medical Biological Agency, Saint Petersburg, Russian Federation*
[6] *Gastroenterological Center "Expert", Saint Petersburg, Russian Federation*

Aim: to provide basic information on Whipple's disease necessary for timely diagnosis and treatment, using the example of clinical observation.
Key points. Whipple's disease is a rare systemic infectious disease that internists, gastroenterologists, rheumatologists, and other physicians may encounter. The incidence of Whipple's disease is extremely low and amounts to 1 case per 1,000,000–10,000,000 people. The low prevalence of pathology can lead to underdiagnosis in favour of more common diseases. This, in turn, may worsen the patient's prognosis, as it will delay the time for establishing the correct diagnosis and initiating the necessary therapy. A 50-year-old man complained of losing 10 kg of weight over 5 months, abdominal pain and bloating, pain in the joints of feet, and shoulders, accompanied by swelling and hyperemia. The disease began with articular syndrome followed by diarrhea and manifestations of malabsorption (iron deficiency anemia, hypoalbuminemia, hypercholesterolemia). The diagnosis was established on the basis of morphological changes in biopsy samples of the postbulbar part of the duodenum. The identified changes were represented by thickening of the villi and accumulations in the stroma of large macrophages ($CD68^+$) with wide light cytoplasm containing abundant accumulations of PAS-positive, negative when stained with carbol fuchsin according to Ziehl — Nielsen and auramine-rhodamine (under microscopy in luminescence mode) short rods, as well as numerous optically empty small and larger cavities. Treatment with intravenous injections of ceftriaxone 2 g per day for 14 days and trimethoprim/sulfamethoxazole 1920 mg per day for 8 months led to improved health, normalization of laboratory parameters, endoscopic and morphological findings. Treatment with trimethoprim/sulfamethoxazole is planned to be continued for up to 12 months or longer if necessary.
Conclusion. Timely diagnosis and initiation of antibiotic therapy will help to avoid late complications of the disease, including death.
Keywords: Whipple's disease, *Tropheryma whipplei*, malabsorption, trimethoprim/sulfamethoxazole
Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

For citation: Mekhtiev S.N., Mekhtieva O.A., Kalinina E.Yu., Karev V.E., Vanyan A.V., Berko O.M. The Result of Timely Therapy for Whipple's Disease: a Clinical Case. Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology. 2023;33(6):88–100. https://doi. org/10.22416/1382-4376-2023-33-6-88-100

Болезнь Уиппла: клинический случай и обзор литературы

С.Н. Мехтиев[1,6], О.А. Мехтиева[1,6], Е.Ю. Калинина[2,3], В.Е. Карев[4], А.В. Ванян[5,6], О.М. Берко[6,*]

[1] *ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Российская Федерация*

[2] *ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Российская Федерация*

[3] *ФГБУ «Научно-исследовательский институт гриппа им. А.А. Смородинцева» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Российская Федерация*

[4] *ФГБУ «Детский научно-клинический центр инфекционных болезней Федерального медико-биологического агентства», Санкт-Петербург, Российская Федерация*

[5] *ФГБУ «Северо-Западный окружной научно-клинический центр им. Л.Г. Соколова Федерального медико-биологического агентства», Санкт-Петербург, Российская Федерация*

[6] *Гастроэнтерологический центр «Эксперт», Санкт-Петербург, Российская Федерация*

Цель: предоставить основную информацию по болезни Уиппла, необходимую для своевременной диагностики и лечения данного заболевания, на примере клинического наблюдения.
Основные положения. Болезнь Уиппла — редкое системное инфекционное заболевание, с которым могут столкнуться терапевты, гастроэнтерологи, ревматологи и врачи других специальностей. Заболеваемость крайне низка и составляет 1 случай на 1–10 млн человек. Редкость болезни Уиппла приводит к гиподиагностике в пользу более часто встречаемых заболеваний. Это, в свою очередь, может ухудшить прогноз пациента, поскольку отсрочит время установления правильного диагноза и начала необходимой терапии. Пациент 50 лет предъявлял жалобы на похудание на 10 кг за 5 месяцев, абдоминальную боль и вздутие живота, боли в суставах стоп и кистей, плечевых суставах, которые сопровождались припухлостью и гиперемией. Заболевание началось с суставного синдрома с присоединением диареи и проявлений мальабсорбции (железодефицитная анемия, гипоальбуминемия, гипохолестеринемия). Диагноз установлен на основании морфологических изменений в биоптатах постбульбарного отдела двенадцатиперстной кишки с утолщением ворсин и скоплениями в строме крупных макрофагов (CD68$^+$) с широкой светлой цитоплазмой, содержащих обильные скопления ШИК-позитивных, негативных при окрашивании карболовым фуксином по Цилю — Нильсену и аурамином-родамином (при микроскопии в режиме люминесценции) коротких палочек, а также за счет формирования многочисленных оптически пустых мелких и более крупных полостей. Лечение внутривенными инъекциями цефтриаксона 2 г в сутки в течение 14 дней и триметоприм/сульфаметоксазолом 1920 мг в течение 8 месяцев привело к улучшению самочувствия, нормализации лабораторных показателей, эндоскопической и морфологической картины. Лечение триметоприм/сульфаметоксазолом планируется продолжить до 12 месяцев или более при необходимости.
Заключение. Своевременные установление диагноза и начало антибактериальной терапии позволят избежать поздних осложнений заболевания, в том числе летального исхода.
Ключевые слова: болезнь Уиппла, *Tropheryma whipplei*, мальабсорбция, триметоприм/сульфаметоксазол
Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования: Мехтиев С.Н., Мехтиева О.А., Калинина Е.Ю., Карев В.Е., Ванян А.В., Берко О.М. Болезнь Уиппла: клинический случай и обзор литературы. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2023;33(6):88–100. https://doi org/10.22416/1382-4376-2023-33-6-88-100

Epidemiology of Whipple's disease

Whipple's disease (WD) is a systemic infectious disease caused by the bacterium *Tropheryma whipplei*, affecting the small intestine, mesenteric lymph nodes, and accompanied by extraintestinal manifestations. The pathology was first described by the American pathologist George Hoyt Whipple in 1907 as intestinal lipodystrophy [1], and by 2021 (114 years later) about 1200 cases have been described in the literature [2]. The annual incidence is extremely low and, according to various sources, ranges from 1–6 cases per 10 million [3] to 1–3 cases per 1 million people [4, 5]. WD is thought to be more common in Caucasian men over 40 years of age [6].

At the same time, according to the results of a US national study, which included almost 36 million medical cards for the period 2012–2017, the prevalence of WD is 9.8 cases per 1 million population, with the disease more often detected in Caucasians and people over 65 years. No differences in prevalence by sex were found in this population-based study [7].

Etiology and pathogenesis

The prevalence of WD among people in contact with land, animals and wastewater is typical. *Tropheryma whipplei*, which causes the disease, is a Gram-positive actinomycete. Once in the human small intestine, they are captured by macrophages of the mucosa, which then migrate to the submucosal layer. *T. whipplei* can suppress immunological response, as a result of which macrophages, despite the preserved function of phagocytosis, lose the ability to lyse the pathogen. Increasing infiltration of macrophages affected by *T. whipplei* leads to compression of the lymphatic vessels of the small intestinal villi, causing lymphostasis and malabsorption syndrome. Lipids are the first to suffer from malabsorption, gradually accumulating in the lamina propria of the intestinal mucosa (hence the name "lipodystrophy"). Later the absorption of other macro- and microelements is disrupted. Apoptosis of affected macrophages is accompanied by the release of the pathogen followed by dissemination through the lymphatic and blood vessels with systemic spread to the small intestine, brain, heart, lungs, kidneys, bone marrow, skin, and joints [3, 6, 8–11].

Clinical manifestations

Features of pathogenesis determine the polymorphism of clinical manifestations. In the classic version (about 80 % of cases) WD has a staged progression.

The early (latent, prodromal) phase is characterized by nonspecific symptoms and can last up to 6–8 years. Up to 90 % of patients in this phase have migratory polyarthritis of peripheral joints (ankle, knee, shoulder, wrist, hand) and axial spondyloarthritis. Contacting a rheumatologist at this stage can lead to a false diagnosis of seronegative poly- or oligoarthritis, and the prescription of immunosuppressive therapy worsens the clinical situation.

In 40–60 % of patients low-grade intermittent fever, lymphadenopathy, and hyperpigmentation of exposed skin develop. This is often mistakenly interpreted as Addison's disease.

The disease enters a progressive form (advanced phase) 6–8 years later, which is characterized by the appearance of gastrointestinal symptoms: diarrhea (70–85 %), abdominal pain (50–90 %) and weight loss (80–90 %). The stool is usually watery, occurs periodically, and is accompanied by colicky abdominal pain. Isolated steatorrhea is quite rare. Weight loss averages 11 kg (cases of weight loss ranging from 3 to 36 kg have been reported).

In late phase (occurs on average after 8 years), neurological symptoms may appear, the range of manifestations of which is very wide (from headaches and insomnia to cerebellar palsy, epilepsy, and oculomotor nerve palsy). It is worth noting that central nervous system (CNS) involvement occurs relatively infrequently, occurring in only 20–30 % of cases.

Also, in the late phase of the disease, damage to the lungs (prolonged cough, pain associated with pleurisy; from 35 to 65 %), heart (pathological noises, including pericardial friction noise, conduction disturbances according to ECG; from 35 to 60 %), eyes (vision loss, uveitis, and retinitis) and other organs (isolated cases) are described [4, 6, 12].

Diagnostics

Laboratory tests often show elevated levels of C-reactive protein (CRP), erythrocyte sedimentation rate (ESR), white blood cell count, and platelet count. In addition, malabsorption syndrome is characterized by iron deficiency anemia, hypoproteinemia and hypoalbuminemia, hypocholesterolemia, deficiency of vitamins and microelements (iron, calcium and others) [3, 4].

If Wipple's disease is suspected based on the clinical picture and blood tests, it is necessary to confirm the presence of the pathogen *T. whipplei* using histological examination or polymerase chain reaction (PCR). Any tissue, the damage to which explains the existing symptoms, can be used as a material for morphological investigation, but the standard is the examination of the mucosa of the distal duodenum. Taking cerebrospinal fluid is necessary to exclude involvement of CNS in pathological processes. A variant of the algorithm for examining patients with suspected WD is presented in Figure 1 [4].

For decades, confirmation of the diagnosis was based on the identification of diastase-resistant, non-acid-fast, PAS-positive inclusions in macrophages found primarily in the lamina propria of the duodenal mucosa (PAS-positive macrophages). The sensitivity of PAS staining is 70–80 % for various forms of WD, but another pathogen, *Mycobacterium avium*, can also give a positive reaction. Ziehl — Neelsen staining, which detects acid-fast microorganisms, including mycobacteria, should be performed for differential diagnosis [4]. In addition, 9 % of patients with WD have granulomas, predominantly located in the lymph nodes and liver, less often in other affected tissues, which is often mistakenly considered a diagnosis of sarcoidosis (if PAS staining was not performed) [6]. The accuracy of histological examination can be increased by additional immunohistochemical staining with antibodies to *T. whipplei* [4].

PCR (especially real-time PCR) of biopsies or cerebrospinal fluid has greater sensitivity and specificity compared to PAS staining, but the method is not available everywhere. Serological diagnosis of WD is considered impractical, since antibodies to *T. whipplei* can be detected in healthy people and asymptomatic bacteria carriers, and at the same time completely absent in patients with the classic course of the disease [4].

To take biopsy samples of the mucosa of the duodenum, all patients with suspected WD undergo gastroscopy, during which characteristic changes can also be identified. Although the endoscopic findings are variable, typical changes in WD include hyperemia and swelling of the duodenal mucosa, an increase in its folds, small and large lymphangiectasias, enlarged villi and white-yellowish ring-shaped structures inside the villi [13].

Treatment

Treatment regimens vary from country to country, but each is based on the ability of the antibacterial agent to cross the blood-brain barrier. Thus, the drugs of choice include penicillin antibiotics, tetracyclines, trimethoprim/sulfamethoxazole. In the absence of a response to antibacterial therapy, the use of γ-interferon is promising [4, 14]. In Germany, standard treatment includes intravenous induction therapy with ceftriaxone or meropenem for 14 days followed by oral maintenance therapy with trimethoprim/sulfamethoxazole for 12 months [15]. In Russia, a similar regimen is also being considered: for induction therapy, ceftriaxone (2 g once daily intravenously) or meropenem (1 g 3 times daily intravenously) is prescribed for 14 days. If CNS is affected, the doses of drugs are doubled or procaine benzylpenicillin 1.2 million units/day intramuscularly (or potassium benzylpenicillin 1.2 million units/day every 4 hours intravenously) is used in combination with streptomycin 1 g intravenously once a day. Next, it is necessary to switch to maintenance therapy of 80 mg trimethoprim/400 mg sulfamethoxazole, 2 tablets 2 times a day orally for 12 months. An alternative if this combination is intolerant is doxycycline (100 mg twice daily orally) and hydroxychloroquine (200 mg three times daily orally) for one year [3]. There is an opinion that antibacterial therapy for WD should last at least two years [14]. Clinical improvement may be observed already in the first week of treatment, neurological

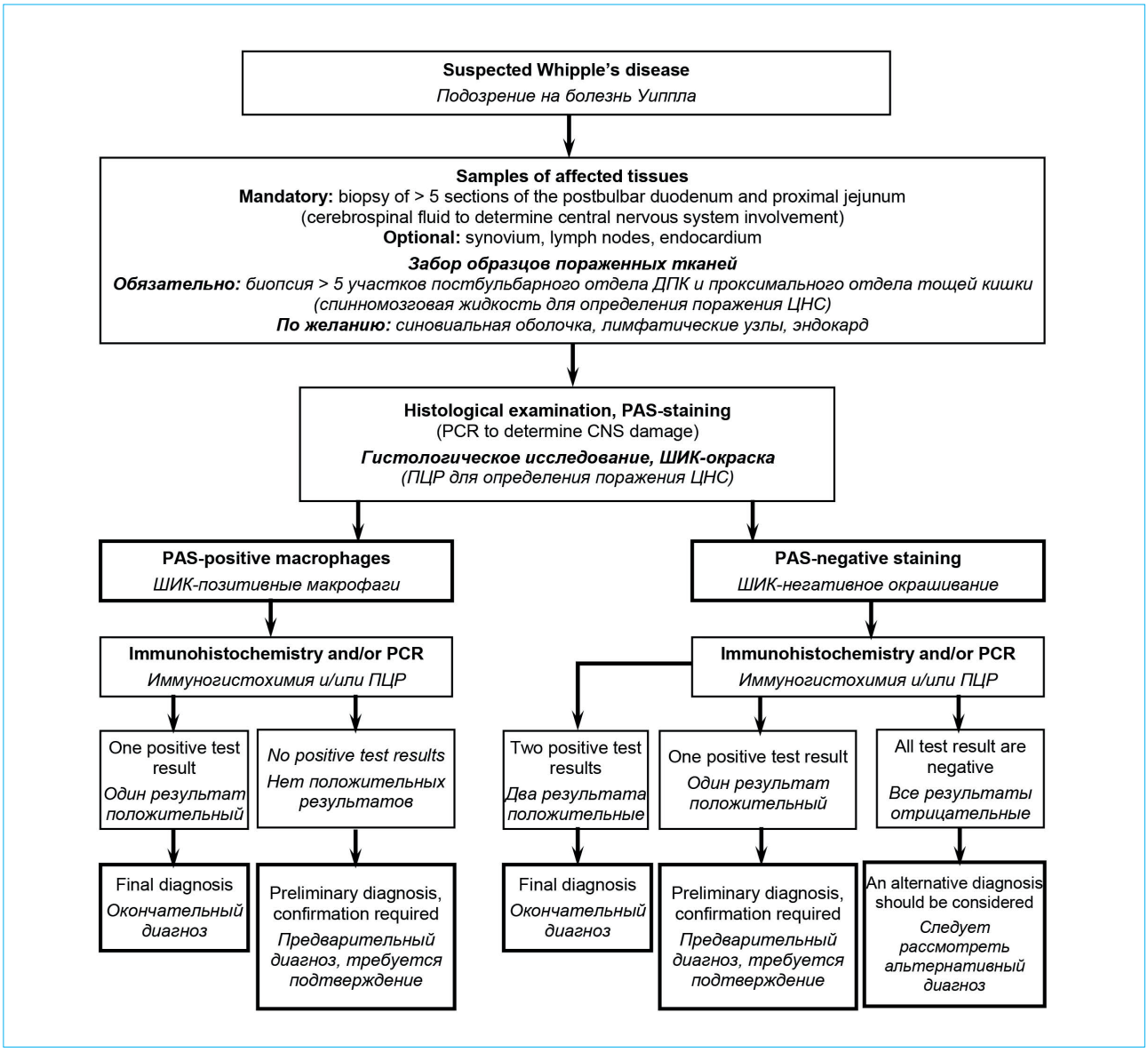


Figure 1. Algorithm for examining patients with suspected Whipple's disease

Рисунок 1. Алгоритм обследования пациентов с подозрением на болезнь Уиппла

symptoms persist longer, and regression of morphological changes is even slower and may be incomplete. The criterion for the effectiveness of therapy and the onset of remission is the disappearance of foamy macrophages in the histological material [3, 14].

Prognosis

With timely initiation of therapy, the prognosis for WD is generally favorable. However, in 8–35 % of cases, relapses of the disease are possible, which requires dynamic monitoring of patients with WD [9]. Without antibiotic therapy, WD can result in death, which usually occurs 1–2 years from the onset of intestinal symptoms [14].

Clinical case

Complaints

Patient K., 50-year-old male, applied to Gastroenterological Center "Expert" (St. Petersburg) at the beginning of November 2021. He complained about a pronounced decrease in body weight (lost 10 kg in 5 months), minor pain in the lower abdomen, not associated with food intake and stool, belching with air, bloating, flatulence, periodic pain in the first metatarsophalangeal joints, small joints of the hands, shoulder joints, which were accompanied by swelling and hyperemia, an increase in body temperature to subfebrile values.

Anamnesis morbi

The patient considered himself sick since 2016, when pain appeared in the small joints of the hands

and feet, accompanied by swelling, hyperemia and periodic low-grade fever. He took non-steroidal anti-inflammatory drugs on his own and did not consult a doctor. In May 2021, watery diarrhea occurred up to 5–6 times a day without pathological impurities, intense diffuse cramping pain in the abdomen. He independently took adsorbents, against the background of which a gradual improvement in well-being was observed over 2 weeks. The frequency of stools decreased to 1 time per day, but the mushy consistency remained. Muscle cramps in the upper and lower extremities began to bother the patient, with a positive effect from taking magnesium supplements, and he began to notice progressive weight loss on the background of a regular diet.

In June 2021, due to persistence of symptoms, the man consulted a gastroenterologist at his place of residence. In the biochemical blood test dated June 12, 2021, liver enzymes were within normal values (other indicators were not checked). Coprogram dated June 14, 2021: liquid consistency, a large amount of detritus, striated fibers and fatty acids – in small quantities, red blood cells, leukocytes, protozoa and helminth eggs – not found. Esophagogastroduodenoscopy (EGD) dated June 14, 2021, revealed cardia insufficiency, erosive reflux esophagitis of grade B according to the Los Angeles classification, superficial antral gastritis, duodenogastric bile reflux, and a positive express urease test. Eradication therapy was not carried out; an 8-week course of proton pump inhibitors, ursodeoxycholic acid, and probiotics were prescribed – without any significant effect.

Due to the continued weight loss and mushy stools, the patient independently resumed the examination in the autumn of 2021. In the laboratory tests (from October 18, 2021), there was a decrease in total cholesterol – to 2.59 mmol/L (norm – 3.9–6.5 mmol/L); hypochromic microcytic anemia: decrease in hemoglobin – to 107 g/L (norm – 128–172 g/L), MCH – to 24.4 pg (norm – 27.5–34 pg), MCV – up to 76.2 fl (norm – 79–94 fl); an increase in ESR – to 33 mm/h (norm – 2–15 mm/h).

Due to progressive weight loss and anemia, in November 2021, the man turned to a gastroenterologist at the Gastroenterological center "Expert". According to an objective examination, an asthenic physique was revealed, the body mass index was 22.1 kg/m^2, the skin was pale, dry, the tongue was coated with a white coating, the abdomen was sensitive in the lower parts, otherwise without features. Within the framework of differential diagnosis, the following are assumed: inflammatory bowel diseases, helminthic infestations, celiac disease, oncopathology.

The examination from December 5, 2021, revealed: hypoalbuminemia (albumin – 32.7 g/L; norm – from 40.2 g/L), a slight (< 2 relative to the norm) increase in α-1-globulins and γ-globulins, a decrease in serum iron (to 2.7 mmol/L; norm – 12.5–32.2 mmol/L), at normal ferritin levels (34.5 ug/L; norm – 20–250 μg/L) and the total iron binding capacity of serum (60.8 mmol/L; norm – 44.7–76.1 mmol/L), a decrease in vitamin B_{12} levels to 168 pg/mL (norm – 180–914 pg/mL), total cholesterol – to 2.6 mmol/L (norm – 4.1–7.2 mmol/L), a significant increase in CRP – to 30.18 mg/L (norm – 0.0–1.0 mg/L). In a clinical blood test, hypochromic microcytic anemia persisted (hemoglobin – 112 g/L), thrombocytosis (platelets – 407 × 10^9/L; norm – up to 308 × 10^9/L) with an increase in thrombocrit to 0.47 % (norm – up to 0.32 %), an increase in ESR to 66 mm/h (norm – 0–15 mm/h) were detected. Antibodies to helminths (echinococcus, opisthorchiasis, toxocara, trichinella) and giardia were negative. Immunological screening for celiac disease: antibodies to endomysium IgA, to tissue transglutaminase IgA, IgG, to deaminated peptides of gliadin IgA, IgG – negative, the total level of IgA was slightly increased – to 5.01 g/L (norm – 0.7–4.0 g/L). Genetic typing for HLA DQ2/DQ8 – the celiac disease haplotype has not been identified. Cancer markers (Ca 242, Ca 72-4, Ca 19-9, REA) were negative. An increase in calprotectin to 1300 μg/g was detected.

According to the results of intestinal ultrasound from December 12, 2021, diffuse changes in mesenteric fatty tissue by the type of inflammatory infiltration, moderate mesenteric lymphadenopathy were revealed. With EGD from December 12, 2021, in the postbulbar department, the mucosa is edematous, light gray in color, the height of the villi is sharply reduced, areas with reduced villi height alternate with lint-free zones, the preserved villi are heterogeneous, have different lengths and thicknesses, and pronounced lymphostasis is determined against this background. Conclusion: duodenopathy; it is necessary to exclude celiac disease, lymphoproliferative disease (Fig. 2).

During a video colonoscopy from December 12, 2021, in the ileum, the mucosa is light gray, edematous, with signs of lymphostasis, the villi are heterogeneous, have different heights and diameters. Conclusion: terminal ileitis with signs of lymphostasis; it is necessary to exclude lymphoproliferative disease.

Histological conclusion: biopsy from the duodenum – xanthoma of the duodenum mucosa (PAS-positive staining), to exclude signet-ring cell carcinoma, immunohistochemical examination of biopsy specimens in a specialized oncological institution is indicated; biopsy from the ileum – focal superficial inactive moderately pronounced enteritis (ileitis), without exacerbation of the process, with local hyperplasia of the lymphoid apparatus of the mucosa the small (ileum) intestine.

To exclude celiac disease, morphometry of biopsy specimens from the duodenum was performed

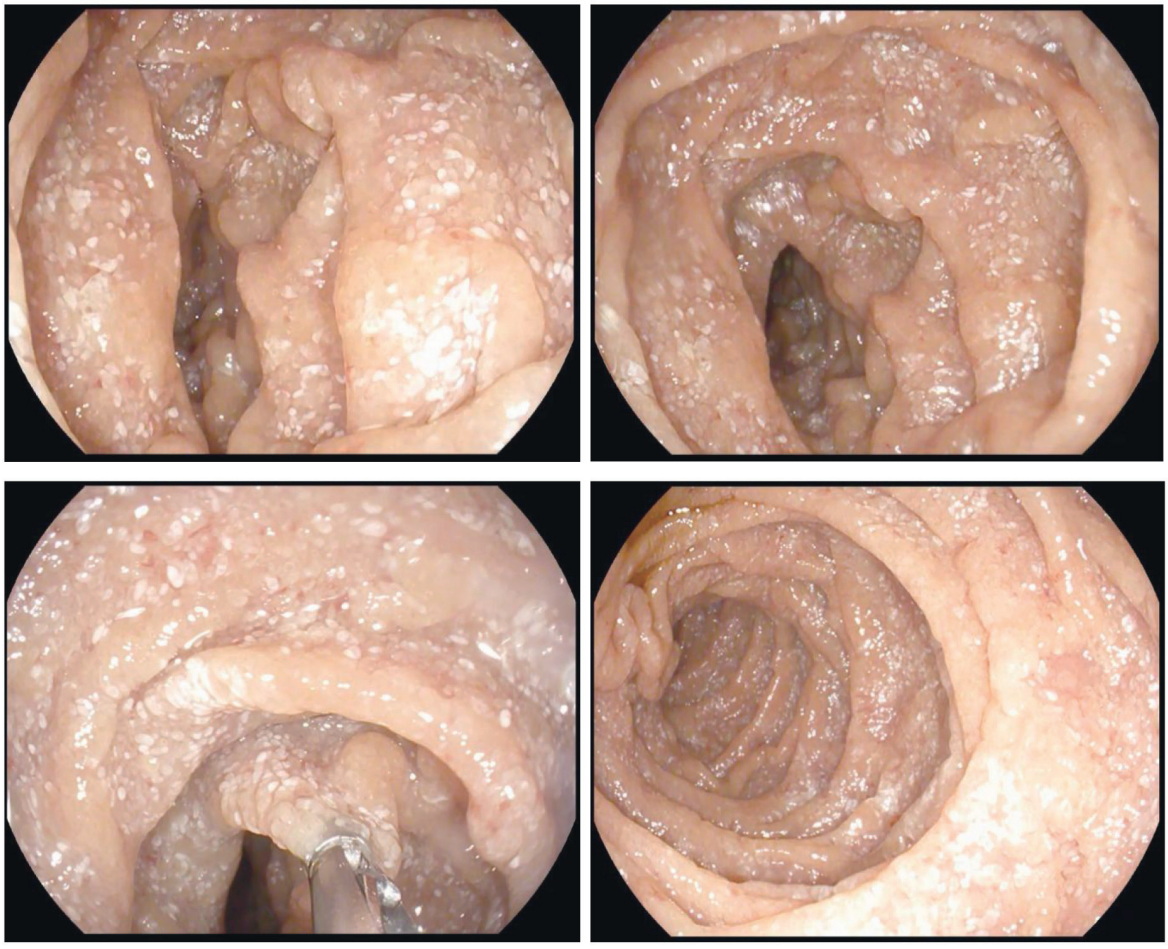


Figure 2. Duodenal mucosa of Patient K. on EGDS from December 12, 2021

Рисунок 2. Слизистая оболочка ДПК пациента К. на ЭГДС от 12.12.2021 г.

(Fig. 3), in which a pronounced focal multifocal violation of the architectonics of the mucous membrane was detected with thickening of the mucous membrane and deformation of the villi with the formation of large club-shaped structures, deepening of crypts. In its own plate of the mucosa, there is a pronounced expansion of lymphatic slits with the formation of cysts located close to each other, abundant dense macrophage infiltration with the presence of eosinophilic foamy masses in the cytoplasm of macrophages, a small number of neutrophil granulocytes, lymphocytes and plasmocytes diffusely located between macrophages. The number of goblet-shaped and Paneta cells is reduced, epithelial cells are flattened, and desquamated in places on the tops of the villi. The number of intraepithelial lymphocytes is not increased. Conclusion: chronic duodenitis of the third degree of severity, high degree of activity with the phenomena of lymphostasis and macrophage infiltration characteristic of Whipple's disease. There is no data for celiac disease. PCR is recommended for differential diagnosis with corynebacteriosis, sarcoidosis, histoplasmosis, mycosis, *Mycobacterium avium* infection.

During the examination, the patient received therapy with iron preparations, enzymes, antispasmodics, probiotics, prebiotics — without significant effect.

From May 9 to May 17, 2022, the patient was hospitalized in the Clinical Infectious Diseases Hospital named after. S.P. Botkin due to increasing weakness and dehydration against the background of ongoing diarrhea. During a hospital examination, according to computed tomography of the abdominal organs, single enlarged paraaortic lymph nodes, perilymphatic infiltration of the fiber of the abdominal cavity and retroperitoneal space were revealed. The clinical blood test showed a decrease in hemoglobin (to 74 g/L), an increase in platelets (to 595×10^9/L), leukocytes (to 9.64×10^9/L), ESR (to 89 mm/h). In the biochemical analysis of blood, an increase in the level of CRP (15.4 mg/L), a decrease in serum iron (7.39 mmol/L) were observed. Leukocytes were detected in the coprogram

(3–6 in the field of vision), helminth eggs were not detected. Fecal seeding into dysentery and typhoparathyphosis groups — without growth. The reaction of indirect hemagglutination with salmonella and dysentery antigens was negative. The condition was regarded as a lymphoproliferative disease complicated by iron deficiency anemia of moderate severity. Infusion, antibacterial (metronidazole), syndromic (sorbents, antispasmodics) and symptomatic therapy were performed. Upon discharging from the clinic, iron preparations, probiotics, and a hematologists consultation were recommended to resolve the issue of sternal puncture and routing to the oncological center.

By the time of discharge from the Clinical Infectious Diseases Hospital, the result of an additional histological examination of biopsy specimens of the duodenum (auramin-rhodamine staining, immunohistochemical study of CD68) was obtained: the structure of the mucous membrane of the duodenum was changed due to abundant accumulations in the stroma of large macrophages ($CD68^+$) with a wide light cytoplasm containing abundant accumulations of PAS-positive, negative when stained with carbol fuchsin according to Ziehl — Neelsen and auramine-rhodamine (under microscopy in luminescence mode) short rods, as well as due to the formation of numerous optically empty small and larger cavities. The villi are thickened, partially smoothed. The epithelial lining is preserved, mucus formation is uniform. Conclusion: the existing morphological changes are characteristic of Whipple's disease; the mycobacterial (tuberculosis, atypical mycobacteriosis) nature of the existing changes is excluded (Fig. 4).

After receiving the histology result on May 28, 2022, the patient appeared for a repeat appointment with the attending physician at the Gastroenterological center "Expert". After discharge

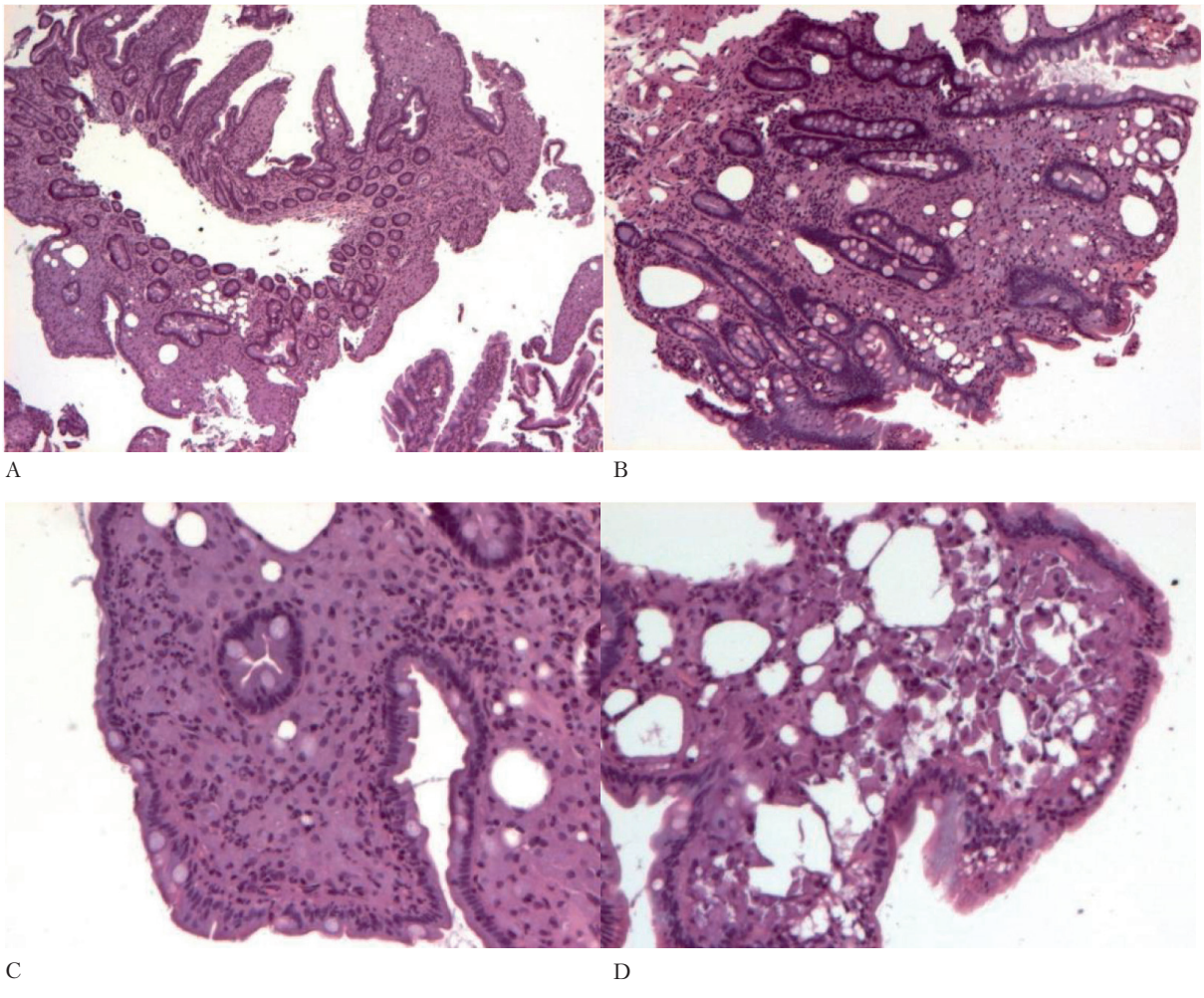


Figure 3. Histological examination of biopsy samples of the duodenal mucosa of Patient K. (hematoxylin and eosin staining; magnification: A — 40×, B — 100×, C, D — 400×)

Рисунок 3. Гистологическое исследование биоптатов слизистой оболочки ДПК пациента К. (окраска гематоксилином и эозином; увеличение: А — 40×, В — 100×, С, D — 400×)

from the hospital, the patient retained a mushy stool 2–3 times a day. Taking into account the confirmed diagnosis of "Whipple's disease", therapy was prescribed: ceftriaxone 2 g intravenously for 14 days; after it from June 13, 2022, trimethoprim/sulfamethoxazole 480 mg 2 tablets 2 times a day for 12 months; a course of iron supplementations (iron sulfate + ascorbic acid 100 mg + 60 mg, 1 tablet twice a day for 2 months), enzymes (pancreatin 25,000 units with each meal for 2 months), hepatoprotector (ademetionin 400 mg, 1 tablet twice a day for 2 months), probiotic (Saccharomyces boulardi 250 mg twice a day for 14 days).

Against the background of antibacterial therapy, the patient began to notice a significant improvement in well-being, complete normalization of stool, body weight gain (from 70 kg in autumn 2021 to 82 kg by January 2023). There was a positive dynamic of laboratory parameters (Table). During the control visits, iron therapy, enzyme replacement, antispasmodic, and hepatoprotective therapy were corrected.

The results of the control EGD on January 15, 2023: in the postbulbar department, the mucosa is edematous, the villi are smoothed, the height of the villi is reduced, against this background there

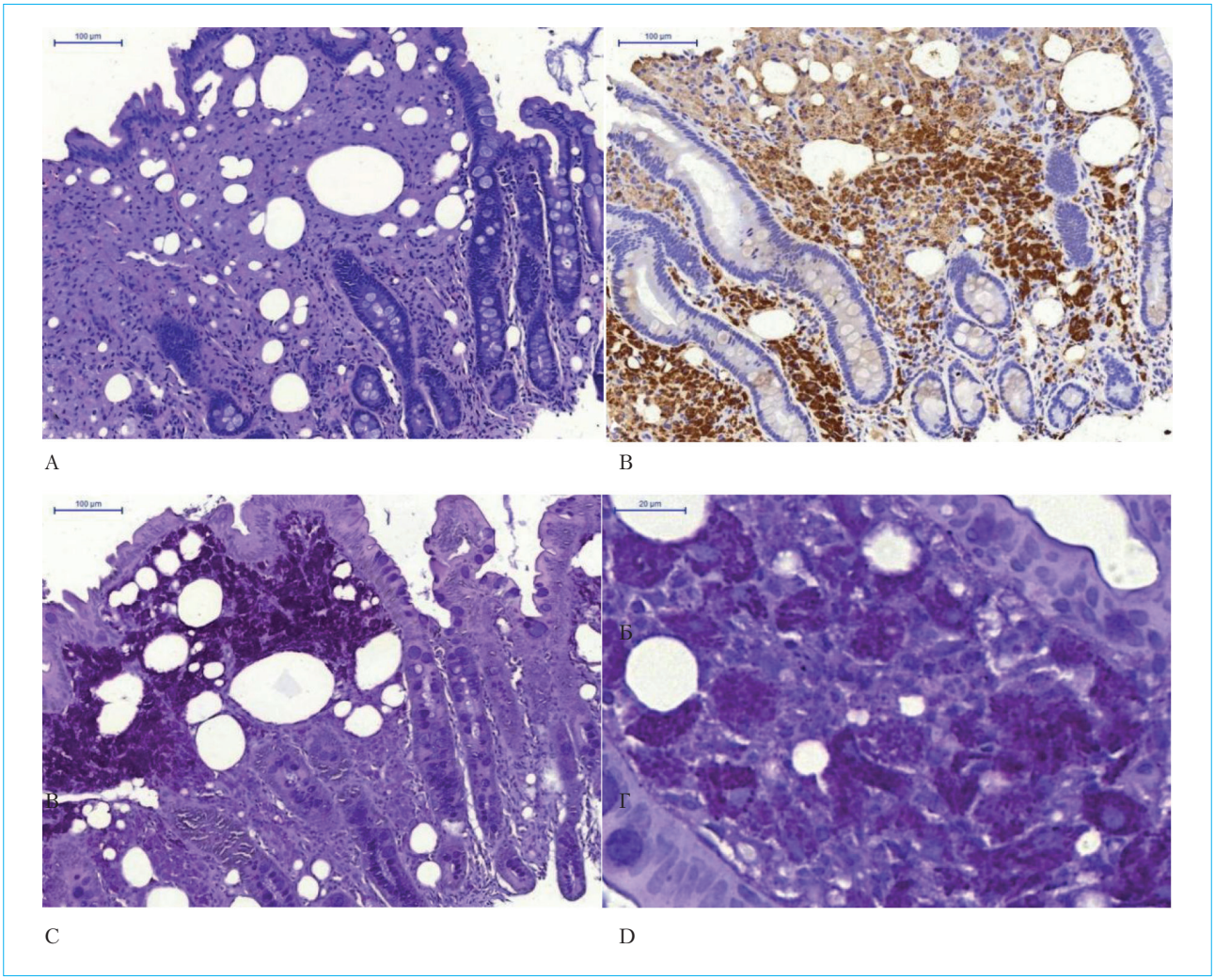


Figure 4. Additional histological examination of duodenal mucosa biopsy specimens of Patient K. Pathological changes in the duodenal mucosa: a significant expansion of the mucosal stroma (A) due to accumulations of numerous CD68^{+}-macrophages with a wide cytoplasm (B) containing numerous PAS-positive rods (C, D) (A — staining with hematoxylin and eosin; B — immunohistochemistry (CD68); C, D — PAS-reaction; scale bar length: A, B, C — 100 µm, D — 20 µm)

Рисунок 4. Дополнительное гистологическое исследование биоптатов слизистой оболочки ДПК пациента К. Патологические изменения слизистой оболочки ДПК: значительное расширение стромы слизистой оболочки (А) за счет скоплений многочисленных CD68^{+}-макрофагов с широкой цитоплазмой (В), содержащих многочисленные ШИК-позитивные палочки (С, D) (А — окраска гематоксилином и эозином; В — иммуногистохимический анализ (CD68); С, D — ШИК-реакция; длина масштабного отрезка: А, В, С — 100 мкм, D — 20 мкм)

is a whitish spot plaque. Conclusion: duodenopathy, positive dynamics in comparison with the study from December 2021 (as part of the endoscopic remission of Whipple's disease) (Fig. 5). A biopsy was performed. The conclusion of the histological examination: chronic duodenitis of the second degree of severity, moderate degree of activity with focal pronounced lymphangiectasia and macrophage infiltration persisting in part of the biopsies, characteristic of Whipple's disease (Fig. 6). According to colonoscopy, the mucous membrane of the ileum is pink, velvety, without defects.

Currently, the patient continues to receive antibacterial therapy with trimethoprim/sulfamethoxazole. The planned total duration of treatment is at least 12 months.

Discussion

This clinical case demonstrates the difficulty of establishing a diagnosis of Wipple's disease due to the non-specificity of the clinical manifestations, which necessitates differential diagnosis with rheumatological pathology (initial manifestations of the disease in the form of joint syndrome), a number of gastroenterological diseases (inflammatory bowel diseases, celiac disease, etc.), lymphoproliferative diseases and oncopathology. If Wipple's disease is suspected, in order to confirm the diagnosis, it is necessary to perform a complex of laboratory and instrumental studies that require certain technical equipment in the clinical diagnostic center and laboratory, and sufficient experience of specialists conducting these studies is required.

Table. Dynamics of laboratory parameters of the Patient K.
Таблица. Динамика лабораторных показателей пациента К.

Parameter *Показатель*	Date of the test / *Дата проведения анализа*					
	December, 2021 *декабрь 2021 г.*	May, 2022 *май 2022 г.*	Start of antibiotic therapy May 28, 2022 *Начало антибактериальной терапии 28.05.2022*	July, 2022 *июль 2022 г.*	October, 2022 *октябрь 2022 г.*	January, 2023 *январь 2023 г.*
Red blood cells, 10^{12}/L *Эритроциты, 10^{12}/л*	4.7	3.8		5.1	5.0	4.6
Hemoglobin, g/L *Гемоглобин, г/л*	112 ↓	73 ↓		138	149	148
Platelets, 10^9/L *Тромбоциты, 10^9/л*	407 ↑	540 ↑		299	249	274
White blood cells, 10^9/L *Лейкоциты, 10^9/л*	8.01	9.64 ↑		9.78 ↑	8.39	7.16
ESR, mm/h *СОЭ, мм/ч*	66 ↑	89 ↑		45 ↑	8	14
CRP, mg/L *СРБ, мг/л*	30.2 ↑	15.4 ↑		2.1 ↑	1.4 ↑	1.4 ↑
Total protein, g/L *Общий белок, г/л*	71.0	–		78.8	–	–
Albumin, g/L *Альбумин, г/л*	32.7 ↓	–		42.9	–	–
Total cholesterol, mmol/L *Холестерин общий, ммоль/л*	2.6 ↓	–		3.8 ↓	4.2	4.4
Triglycerides, mmol/L *Триглицериды, ммоль/л*	0.58	–		0.83	0.86	1.13
Iron, μmol/L *Железо, мкмоль/л*	2.7 ↓	7.4 ↓		25.1	23.2	18.1
Ferritin, μg/L *Ферритин, мкг/л*	34.5	16.0 ↓		85.4	129.2	138.0
Calprotectin, μg/g *Кальпротектин, мкг/г*	1300 ↑	–		74.6 ↑	28.5	–

Note: ESR – erythrocyte sedimentation rate; CRP – C-reactive protein; ↑ – above normal values; ↓ – below normal values.
Примечание: СОЭ – скорость оседания эритроцитов; СРБ – С-реактивный белок; ↑ – выше нормальных показателей; ↓ – ниже нормальных показателей.

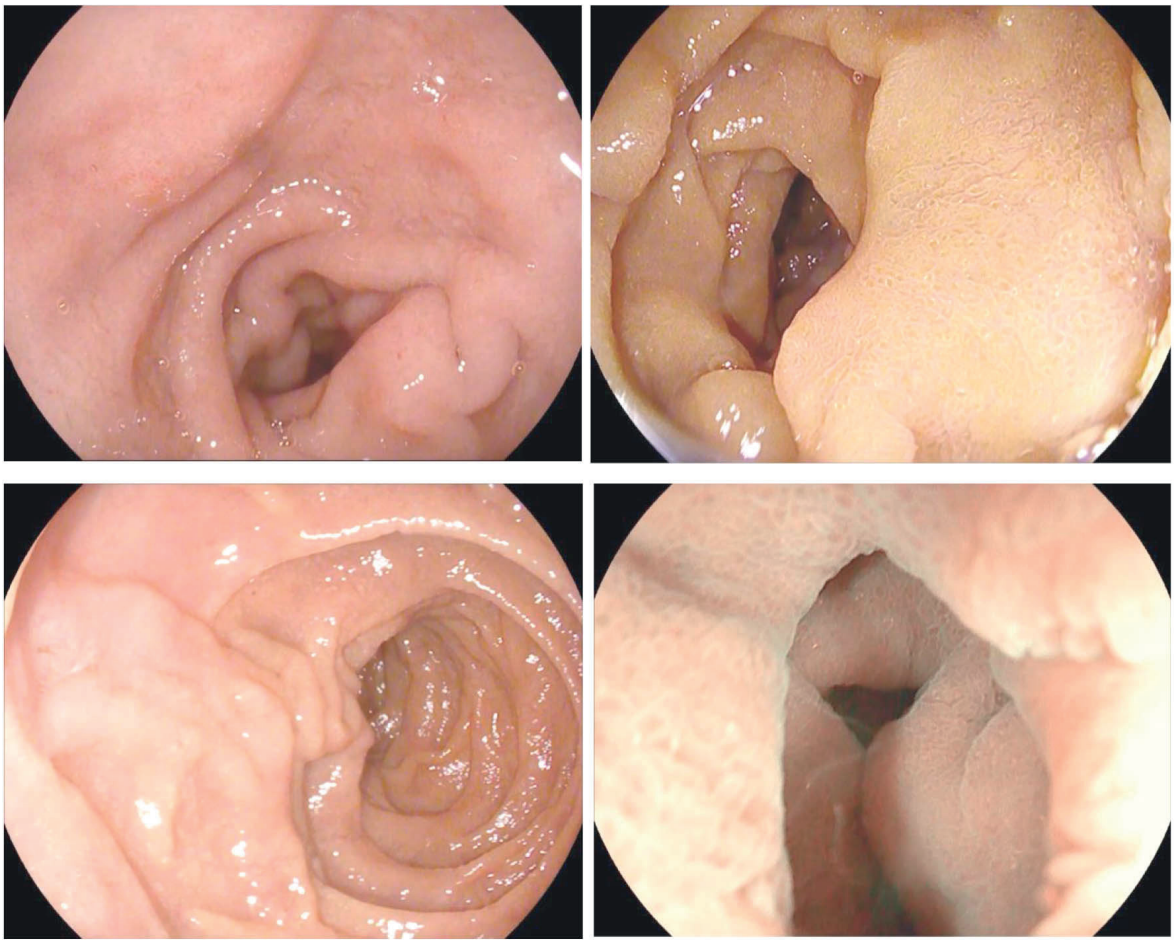


Figure 5. Duodenal mucosa of Patient K. on EGDS from January 15, 2023. Normal endoscopic appearance of the duodenum

Рисунок 5. Слизистая оболочка ДПК пациента К. на ЭГДС от 15.01.2023 г. Нормальная эндоскопическая картина ДПК

After the appearance of gastroenterological complaints in the form of diarrhea, severe weight loss and the development of malabsorption syndrome, 11 months later, as a result of patient K.'s visit to a specialized gastroenterological center, it was possible to diagnose this rare disease with the help of experienced clinicians, endoscopists and morphologists.

Conclusion

Thus, in a patient with the presence of articular syndrome, with the subsequent development of abdominal pain and diarrhea syndromes, with signs of systemic inflammation and with progressive malabsorption syndrome, it is possible to suspect Wipple's disease. Such a patient should be recommended to undergo an endoscopy with a biopsy from the subbulb sections of the duodenum and subsequent histological examination of the biopsy samples with the obligatory use of PAS staining and Ziehl — Neelsen staining. As an alternative, immunohistochemical examination of biopsies or PCR may be considered if these techniques are available.

Timely diagnosis and initiation of antibacterial therapy will avoid late complications of the disease, including death.

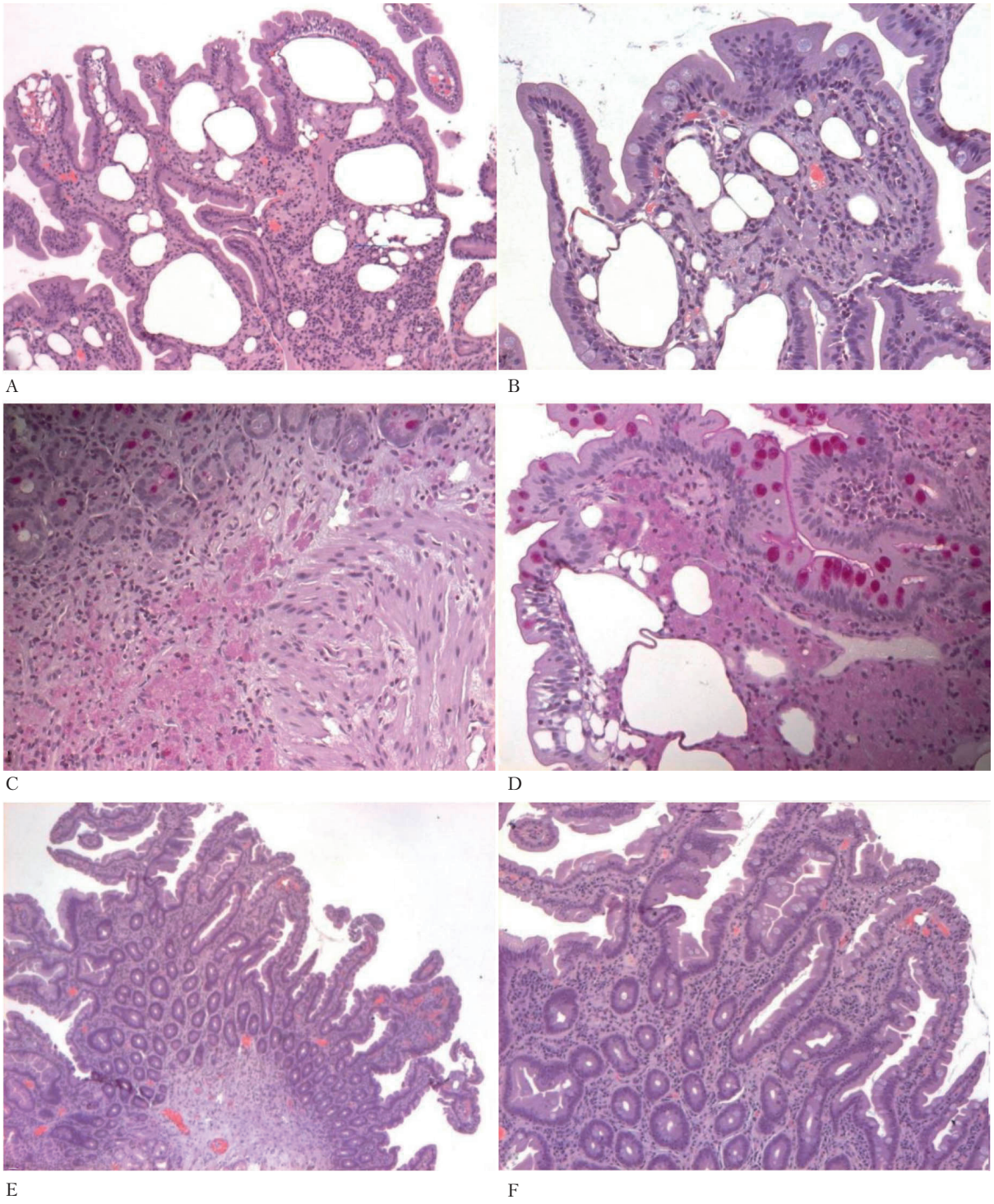


Figure 6. Histological examination of biopsies of the duodenal mucosa of Patient K. during therapy (A, B, C, D — stained with hematoxylin and eosin; E, F — PAS-reaction)

Рисунок 6. Гистологическое исследование биоптатов слизистой оболочки ДПК пациента К. на фоне терапии (A, B, C, D — окраска гематоксилином и эозином; E, F — ШИК-реакция)

References / Литература

1. *Whipple G.H.* A hitherto undescribed disease characterized anatomically by deposits of fat and fatty acids in the intestinal and mesenteric lymphatic tissues. *Bull Johns Hopkins Hosp*. 1907;18:382–93.
2. *Pankl S., Báez M., Young P., Bruetman J.E., Rausch A., Zubiaurre I., et al.* Whipple's disease and reversible pulmonary hypertension. *Medicina (B Aires)*. 2021;81(1):91–5. (In Spanish).
3. *Куприянова И.Н., Бердников Р.Б., Бозров Р.М.* Болезнь Уиппла: обзор литературы и клиническое наблюдение. *РМЖ. Медицинское обозрение*. 2018;1(II):85–92. [*Kupriyanova I.N., Berdnikov R.B., Bozrov R.M.* Whipple's syndrome: Literature review and case report. *RMJ. Medical Review*. 2018;1(II):85–92. (In Russ.)].
4. *Obst W., von Arnim U., Malfertheiner P.* Whipple's disease. *Viszeralmedizin*. 2014;30(3):167–72. DOI: 10.1159/000363781
5. *Kutlu O., Erhan S.Ş., Gökden Y., Kandemir Ö., Tükek T.* Whipple's disease: A case report. *Med Princ Pract*. 2020;29(1):90–3. DOI: 10.1159/000498909
6. *Dutly F., Altwegg M.* Whipple's disease and "Tropheryma whippelii". *Clin Microbiol Rev*. 2001;14(3):561–83. DOI: 10.1128/CMR.14.3.561-583.2001
7. *Elchert J.A., Mansoor E., Abou-Saleh M., Cooper G.S.* Epidemiology of Whipple's disease in the USA between 2012 and 2017: A population-based national study. *Dig Dis Sci*. 2019;64(5):1305–11. DOI: 10.1007/s10620-018-5393-9
8. *Белов Б.С.* Болезнь Уиппла. *РМЖ*. 2014;22(28):2063–7. [*Belov B.S.* Whipple's disease. *RMJ*. 2014;22(28):2063–7. (In Russ.)].
9. *Белов Б.С.* Болезнь Уиппла. Антибиотики и химиотерапия. 2018;63(3–4):44–9. [*Belov B.S.* Whipple's disease. *Antibiotics and Chemotherapy*. 2018;63(3–4):44–9. (In Russ.)]. DOI: 10.24411/0235-2990-2018-00007
10. *Ягур В.Е., Достанко Н.Ю.* Болезнь Уиппла. *Медицинский журнал*. 2016;1(55):76–81. [*Yagur V.E., Dostanko N.Y.* Whipple's disease. *Medical Journal*. 2016;1(55):76–81. (In Russ.)].
11. *Маев И.В., Жиляев Е.В., Дичева Д.Т., Бурагина Т.А., Прохорова Е.Г.* Особенности артропатии при болезни Уиппла. *Современная ревматология*. 2008;2(3):45–50. [*Maev I.V., Zhilyaev E.V., Dicheva D.T., Buragina T.A., Prokhorova E.G.* The specific features of arthropathy in Whipple's disease. *Modern Rheumatology Journal*. 2008;2(3):45–50. (In Russ.)]. DOI: 10.14412/1996-7012-2008-488
12. *Kucharz E.J., Kramza J., Grosicka A., Pieczyrak R.* Clinical manifestations of Whipple's disease mimicking rheumatic disorders. *Reumatologia*. 2021;59(2):104–10. DOI: 10.5114/reum.2021.105418
13. *Mönkemüller K., Fry L.C., von Arnim U., Neumann H., Evert M., Malfertheiner P.* Whipple's disease: An endoscopic and histologic study. *Digestion*. 2008;77(3–4):161–5. DOI: 10.1159/000140978
14. *Скворцов В.В., Тумаренко А.В., Павлов В.К.* Диагностика и лечение болезни Уиппла. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2018;153(5):123–7. [*Skvortsov V.V., Tumarenko A.V., Pavlov V.K.* Diagnosis and treatment of Whipple's disease. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2018;153(5):123–7. (In Russ.)].
15. *Feurle G.E., Junga N.S., Marth T.* Efficacy of ceftriaxone or meropenem as initial therapies in Whipple's disease. *Gastroenterology*. 2010;138(2):478–86. DOI: 10.1053/j.gastro.2009.10.041

Information about the authors

Sabir N. Mekhtiev – Dr. Sci. (Med.), Professor of the Department of Hospital Therapy with a course of Allergology and Immunology named after Academician M.V. Chernorutsky with the clinic, Academician I.P. Pavlov First St. Petersburg State Medical University; Chief Physician, Gastroenterological Center "Expert".
Contact information: sabirm@mail.ru;
197022, Saint Petersburg, L'va Tolstogo str., 6–8.
ORCID: https://orcid.org/0000-0001-7367-9219

Olga A. Mekhtieva – Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Hospital Therapy with a course of Allergology and Immunology named after Academician M.V. Chernorutsky with the clinic, Academician I.P. Pavlov First St. Petersburg State Medical University; Gastroenterologist, Gastroenterological Center "Expert".
Contact information: olgam-pantera@mail.ru;
197022, Saint Petersburg, L'va Tolstogo str., 6–8.
ORCID: https://orcid.org/0000-0002-0842-855X

Elena Yu. Kalinina – Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Pathological Anatomy with a course of Forensic Medicine, St. Petersburg State Pediatric Medical University; Leading Researcher, Laboratory of Drug Safety, Smorodintsev Research Institute of Influenza.
Contact information: drkalinina@yandex.ru;
194100, Saint Peterburg, Litovskaya str., 2.
ORCID: https://orcid.org/0000-0001-7077-3584

Сведения об авторах

Мехтиев Сабир Насрединович – доктор медицинских наук, профессор кафедры терапии госпитальной с курсом аллергологии и иммунологии имени академика М.В. Черноруцкого с клиникой ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; главный врач Гастроэнтерологического центра «Эксперт».
Контактная информация: sabirm@mail.ru;
197022, г. Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, 6–8.
ORCID: https://orcid.org/0000-0001-7367-9219

Мехтиева Ольга Александровна – кандидат медицинских наук, доцент кафедры терапии госпитальной с курсом аллергологии и иммунологии им. академика М.В. Черноруцкого с клиникой ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; врач-гастроэнтеролог Гастроэнтерологического центра «Эксперт».
Контактная информация: olgam-pantera@mail.ru;
197022, г. Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, 6–8.
ORCID: https://orcid.org/0000-0002-0842-855X

Калинина Елена Юрьевна – кандидат медицинских наук, доцент кафедры патологической анатомии с курсом судебной медицины ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; ведущий научный сотрудник лаборатории безопасности лекарственных средств ФГБУ «Научно-исследовательский институт гриппа им. А.А. Смородинцева» Министерства здравоохранения Российской Федерации.
Контактная информация: drkalinina@yandex.ru;
194100, г. Санкт-Петербург, ул. Литовская, 2.
ORCID: https://orcid.org/0000-0001-7077-3584

Vadim E. Karev — Dr. Sci. (Med.), Head of the Department of Tissue and Pathomorphological Research Methods, Pediatric Research and Clinical Center for Infectious Diseases under the Federal Medical Biological Agency.
Contact information: vadimkarev@yandex.ru;
197022, Saint Peterburg, Professora Popova str., 9.
ORCID: https://orcid.org/0000-0002-7972-1286

Arsen V. Vanyan — Endoscopist, North-Western Regional Scientific and Clinical Center named after L.G. Sokolov of the Federal Medical Biological Agency; Endoscopist, Gastroenterological Center "Expert".
Contact information: vanyan@yandex.ru;
194291, Saint Petersburg, Kultury ave., 4.
ORCID: https://orcid.org/0000-0002-3686-4666

Olesya M. Berko* — Gastroenterologist, Gastroenterological Center "Expert".
Contact information: berkoolesya@yandex.ru;
197110, Saint Petersburg, Pionerskaya str., 16.
ORCID: https://orcid.org/0000-0001-7379-6896

Карев Вадим Евгеньевич — доктор медицинских наук, руководитель отдела тканевых и патоморфологических методов исследования ФГБУ «Детский научно-клинический центр инфекционных болезней Федерального медико-биологического агентства».
Контактная информация: vadimkarev@yandex.ru;
197022, г. Санкт-Петербург, ул. Профессора Попова, 9.
ORCID: https://orcid.org/0000-0002-7972-1286

Ванян Арсен Валерьевич — врач-эндоскопист ФГБУ «Северо-Западный окружной научно-клинический центр им. Л.Г. Соколова Федерального медико-биологического агентства»; врач-эндоскопист Гастроэнтерологического центра «Эксперт».
Контактная информация: vanyan@yandex.ru;
194291, г. Санкт-Петербург, пр. Культуры, 4.
ORCID: https://orcid.org/0000-0002-3686-4666

Берко Олеся Михайловна* — врач-гастроэнтеролог Гастроэнтерологического центра «Эксперт».
Контактная информация: berkoolesya@yandex.ru;
197110, г. Санкт-Петербург, ул. Пионерская, 16.
ORCID: https://orcid.org/0000-0001-7379-6896

Submitted: 29.05.2023 Accepted: 03.07.2023 Published: 29.12.2023
Поступила: 29.05.2023 Принята: 03.07.2023 Опубликована: 29.12.2023

* Corresponding author / Автор, ответственный за переписку

https://doi.org/10.22416/1382-4376-2023-33-6-101-108
УДК 616.37-002.2-06:616.25.002

Обострение хронического панкреатита на фоне COVID-19, осложнившееся панкреатоплевральной фистулой с ферментативным плевритом

И.И. Котов[1,2,*], И.Ю. Калинина[1,2], А.Р. Пропп[1,2], Д.А. Сулим[2]

[1] *ФГБОУ ВО «Омский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Омск, Российская Федерация*
[2] *БУЗОО «Городская клиническая больница скорой медицинской помощи № 1», Омск, Российская Федерация*

Цель: обратить внимание на диагностику и лечение редкого осложнения хронического панкреатита — панкреатоплевральной фистулы с субтотальным ферментативным экссудативным плевритом, а также на возможную связь обострения хронического панкреатита с перенесенной пневмонией, вызванной SARS-CoV-2.
Основные положения. При первичном хроническом панкреатите панкреатоплевральные фистулы развиваются крайне редко, при этом абдоминальные симптомы могут быть не выражены, а на первое место в клинической картине выходит синдром плеврального выпота, поэтому установить истинную причину экссудативного плеврита в такой ситуации трудно. Возбудитель COVID-19 обладает высокой тропностью к рецепторам ангиотензинпревращающего фермента 2, в большом количестве представленным на ацинарных, протоковых и секреторных клетках поджелудочной железы. Очевидно, эта инфекция может влиять на течение воспалительного процесса при хроническом панкреатите.
В представленном клиническом наблюдении описан редкий случай обострения хронического панкреатита с формированием панкреатоплевральной фистулы с субтотальным ферментативным плевритом слева, которому предшествовала пневмония, вызванная SARS-CoV-2 у мужчины 47 лет, злоупотребляющего алкоголем. Выявить ферментативную причину плеврита помогло исследование экссудата на содержание амилазы. При мультиспиральной компьютерной томографии органов брюшной полости с болюсным усилением обнаружено объемное образование в головке поджелудочной железы с эктазией вирсунгова протока и холедоха. Восстановить нормальный пассаж желчи и панкреатического секрета, а также прекратить функционирование панкреатоплевральной фистулы удалось с помощью панкреатодуоденальной резекции. При морфологическом исследовании макропрепарата установлен диагноз: псевдотуморозный головчатый хронический панкреатит в стадии обострения. После оперативного лечения по данным ультразвукового контроля наблюдалось излечение плеврита. Пациент осмотрен через год, состояние соответствует перенесенной операции. Клинических, физикальных и инструментальных данных за левосторонний панкреатогенный плеврит, гипертензию внепеченочных и панкреатических протоков не выявлено.
Заключение. Рецидивирующий экссудативный плеврит при хроническом панкреатите с быстрым накоплением экссудата в большом объеме с высоким содержанием амилазы является признаком панкреатоплевральной фистулы. На развитие обострения хронического панкреатита повлияла совокупность факторов, в числе которых была коронавирусная инфекция, что предполагает дальнейшее накопление клинического материала при таком сочетании патологических процессов.
Ключевые слова: хронический панкреатит, панкреатоплевральная фистула, экссудативный плеврит, COVID-19
Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования: Котов И.И., Калинина И.Ю., Пропп А.Р., Сулим Д.А. Обострение хронического панкреатита на фоне COVID-19, осложнившееся панкреатоплевральной фистулой с ферментативным плевритом. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2023;33(6):101–108. https://doi.org/10.22416/1382-4376-2023-33-6-101-108

A Case of Exacerbation of Chronic Pancreatitis Against the Background of COVID-19 Complicated by Pancreaticopleural Fistula with Enzymatic Pleurisy

Igor I. Kotov[1,2,*], Inga Yu. Kalinina[1,2], Aleksandr R. Propp[1,2], Dmitry A. Sulim[2]

[1] *Omsk State Medical University, Omsk, Russian Federation*
[2] *City Clinical Emergency Hospital No. 1, Omsk, Russian Federation*

Aim: to draw attention to the diagnosis and treatment of a rare complication of chronic pancreatitis — pancreaticopleural fistula with subtotal enzymatic exudative pleurisy, as well as the possible connection between exacerbation of chronic pancreatitis and pneumonia caused by SARS-CoV-2.
Key points. In primary chronic pancreatitis, pancreaticopleural fistulas develop extremely rarely, while abdominal symptoms may not be expressed, and pleural effusion syndrome comes first in the clinical picture, so it is difficult to establish the true cause of exudative pleurisy in such a situation. The causative agent of COVID-19 has a high affinity for angiotensin-converting enzyme 2 receptors, which are present in large numbers on acinar, ductal, and secretory cells of the pancreas. Obviously, this infection can influence the course of the inflammatory process in chronic pancreatitis.
This clinical observation presents a rare case of exacerbation of chronic pancreatitis with the formation of a pancreaticopleural fistula with subtotal enzymatic pleurisy on the left, which was preceded by pneumonia caused by SARS-CoV-2 in a 47-year-old man who abused alcohol. The study of exudate for amylase content helped to identify the enzymatic cause of pleurisy. Multislice computed tomography of the abdominal organs with bolus enhancement revealed a mass formation in the head of the pancreas with ectasia of the Wirsung duct and common bile duct. It was possible to restore the normal passage of bile and pancreatic secretions, as well as to stop the functioning of the pancreaticopleural fistula using pancreatoduodenal resection. A morphological examination of the macroscopic specimen revealed a diagnosis of pseudotumorous capitate chronic pancreatitis in the acute stage. After surgical treatment, according to ultrasound control, pleurisy was cured. The patient was examined a year later; his condition was consistent with the surgery. There were no clinical, physical, or instrumental data for left-sided pancreaticogenic pleurisy, hypertension of the extrahepatic and pancreatic ducts.
Conclusion. Recurrent exudative pleurisy in chronic pancreatitis with rapid accumulation of exudate in a large volume with a high amylase content is a sign of pancreaticopleural fistula. The development of exacerbation of chronic pancreatitis was influenced by a combination of factors, including coronavirus infection, which suggests further accumulation of clinical material with this combination of pathological processes.
Keywords: chronic pancreatitis, pancreaticopleural fistula, exudative pleurisy, COVID-19
Conflict of interest: the authors declare that there is no conflict of interest.

For citation: Kotov I.I., Kalinina I.Yu., Propp A.R., Sulim D.A. A Case of Exacerbation of Chronic Pancreatitis Against the Background of COVID-19 Complicated by Pancreaticopleural Fistula with Enzymatic Pleurisy. Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology. 2023;33(6):101–108. https://doi. org/10.22416/1382-4376-2023-33-6-101-108

Введение

Синдром плеврального выпота встречается в 300–320 случаях на 100 тыс. населения [1]. Структура плеврального выпота представлена следующим образом: 45,1 % случаев — злокачественный, 38,1 % — воспалительный (в том числе 15,6 % случаев туберкулезный), 7,4 % — невоспалительный. К редкой разновидности воспалительных выпотов относится панкреатогенный (6,1 %) [2]. В хирургической практике плевральный выпот при остром панкреатите встречается в 3–17 % случаев, является ожидаемым осложнением и не представляет сложностей для диагностики [3]. При хроническом панкреатите плевральный выпот, обусловленный панкреатоплевральной фистулой (ППФ), наблюдается значительно реже — в 0,4 % [4]. Так, в обзоре C. King et al. [5] за 38 лет сообщают о наличии только 63 пациентов с панкреатоплевральным свищом. E. Cazzo et al. [6] в обзоре данных за 20 лет описывают 40 случаев. В основном речь идет о пациентах с хроническим панкреатитом, злоупотребляющих алкоголем.

Причина плеврального выпота, связанного с ППФ, при поступлении, как правило, не распознается, и пациенты доставляются в терапевтическое или пульмонологическое отделение с диагнозом «плеврит неуточненной этиологии». В Больнице скорой медицинской помощи (БСМП) № 1 г. Омска за период пандемии COVID-19 с 2020 по 2022 г. из 45 случаев таких плевритов лишь один был следствием ППФ. При плевральном выпоте диагностический поиск в первую очередь сосредоточен на дифференцировке парапневмонической, туберкулезной, онкологической и, реже, других причин. Ферментогенный характер плеврита чаще всего устанавливается несвоевременно [7].

В последние годы появились публикации, в которых SARS-CoV-2 представлен в качестве нового этиологического фактора острого панкреатита [8, 9]. Возбудитель COVID-19 обладает высокой тропностью к рецепторам ангиотензинпревращающего фермента 2 (АПФ2), в большом количестве представленным на ацинарных, протоковых и секреторных клетках поджелудочной железы. SARS-CoV-2 связывается с рецепторами АПФ2 и с помощью фермента хозяина трансмембранной сериновой протеазы 2-го типа проникает внутрь клетки. Далее вирус ассоциируется с эндомембранной системой путем конструирования двойных мембранных везикул из компонентов клетки хозяина, где происходит его усиленная репликация, при этом останавливается клеточный цикл в ядре, активируются провоспалительные факторы, нарастают эффекты цитопатии с апоптозом инфицированных клеток [10, 11].

В ретроспективном когортном исследовании, выполненном Y. Hadi et al. [12] в период с января 2020 по июль 2021 г., проведено сравнение 4420 пациентов с хроническим панкреатитом и COVID-19 с 1 169 773 пациентами без хронического панкреатита. У них

выявлены более высокая смертность и риск неблагоприятных исходов после COVID-19, что, возможно, связано с дополнительным повреждением ткани поджелудочной железы.

Цель исследования: обратить внимание на диагностику и лечение редкого осложнения хронического панкреатита — панкреатоплевральной фистулы с субтотальным ферментативным экссудативным плевритом, а также на возможную связь обострения хронического панкреатита с перенесенной пневмонией, вызванной вирусом SARS-CoV-2.

В описываемом нами случае обострение хронического панкреатита на фоне COVID-19 осложнилось формированием панкреатоплевральной фистулы с ферментативным плевритом.

Клинический случай

Пациент Б., 47 лет, в середине января 2021 г. доставлен машиной скорой помощи в терапевтическое отделение БСМП № 1 г. Омска по поводу левостороннего плеврита. При поступлении предъявлял жалобы на слабость, одышку и сердцебиение при ходьбе, сухой кашель, сопровождавшийся болью в левой половине грудной клетки.

Одышка появилась за три дня до госпитализации, прогрессивно нарастала, присоединились вышеперечисленные жалобы. Участковым терапевтом был направлен на госпитализацию в дежурный стационар с подозрением на экссудативный плеврит слева. По неотложной помощи в Медико-санитарной части № 4 выполнена МСКТ органов грудной клетки, и с подтвержденным диагнозом «экссудативный плеврит» пациент транспортирован в БСМП № 1.

В середине декабря 2020 г. амбулаторно перенес COVID-19 с поражением легких, среднетяжелого течения, верифицированный МСКТ органов грудной клетки и методом ПЦР РНК SARS-CoV-2. Рентгенологически описывались зоны уплотнения легочной ткани по типу «матового стекла» в нижней доле правого легкого с вовлечением 25 % паренхимы, температура повышалась до 38,6 °С, объективно частота дыхательных движений — до 22 в минуту. Назначались препараты, не обладающие значимой панкреатотоксичностью: фавипиравир по стандартной схеме, дексаметазон внутримышечно 8 мг в сутки 10 дней, левофлоксацин 500 мг 2 раза в день внутрь, амброксол 30 мг 1 таблетка 3 раза в день. У дексаметазона в нежелательных эффектах панкреатит обозначен, но в противопоказаниях к назначению и условиях осторожного применения хронического панкреатита нет, доза и длительность приема небольшие. Рентгенологический контроль реконвалесценции не проводился. Из анамнеза известно, что в течение 5 лет пациент страдает хроническим панкреатитом, обострения бывают два-три раза в год, протекают без выраженных абдоминальных симптомов, в основном беспокоят умеренные боли в эпигастрии, связанные с погрешностями в пищевом рационе. Диету не соблюдает, при ухудшении лечится амбулаторно спазмолитиками и ингибиторами протонной помпы, последнее обострение отмечалось в октябре 2020 г. Острого деструктивного панкреатита за время заболевания не было. Злоупотребляет алкоголем.

При поступлении в отделение состояние относительно удовлетворительное, сознание ясное, ИМТ — 18,6 кг/м^2, кожа бледная. Аускультативно дыхание жестокое, не выслушивалось от III ребра, здесь же укорочение перкуторного звука. Частота дыхательных движений — 22 в минуту. Тоны сердца ритмичны, ЧСС — 120 в минуту. АД — 130/80 мм рт. ст. Живот при пальпации мягкий, безболезненный. Печень, селезенка не увеличены. Периферических отеков не наблюдалось. Температура тела — 37,2 °С.

Общий анализ крови: гемоглобин — 111 г/л (норма — 110–160 г/л), эритроциты — 4,1 × 10^{12}/л (норма — (3,5–5,5) × 10^{12}/л), лейкоциты — 12,2 × 10^9/л (норма — (4,0–10,0) × 10^9/л), сегментоядерные — 75 % (норма — 50–70 %), моноциты — 5 % (норма — 3–12 %), лимфоциты — 20 % (норма — 20–40 %), СОЭ — 68 мм/ч (норма — 0–15 мм/ч), гликемия — 6,0 ммоль/л (норма — до 6,1 ммоль/л). Биохимический анализ крови: АСТ — 12,4 Ед./л (норма — 0–40 Ед./л), АЛТ — 12,6 Ед./л (норма — 0–40 Ед./л), креатинин — 77,5 мкмоль/л (норма — 58–115 мкмоль/л), общий билирубин — 6,6 мкмоль/л (норма — 5,0–21,0 мкмоль/л), амилаза сыворотки — 171,8 Ед./л (норма — до 100 Ед./л), СРБ — 297 мг/л (норма — 0–5 мг/л), прокальцитонин — меньше 0,5 нг/мл (норма — 0–0,064 нг/мл), ГГТ — 70 Ед./л (норма — до 55 Ед./л), сывороточное железо — 7 мкмоль/л (норма — 34,5–5,83 мкмоль/л); остальные показатели в норме. Электрофорез белков: альбумины — 31 % (норма — 54–65 %), альфа1 — 6,64 % (норма — 2–5 %), альфа2 — 15,8 % (норма — 7–13 %), бета — 10,29 % (норма — 8–15 %), гамма — 35,53 % (норма — 12–22 %). Диастаза мочи (15.01.2020 г.) — 120 Ед./л (норма — 10–125 Ед./л).

Иммуноферментный анализ свидетельствовал о перенесенной коронавирусной инфекции: коэффициент позитивности иммуноглобулинов М к COVID-19 — 0,84, иммуноглобулинов G — 17,1, ПЦР SARS-CoV-2 из носоглотки — отрицательна. Проба Манту с 2 ТЕ ППД-Л, диаскин-тест, ИФА на ВИЧ, HBsAg, Anti-HCV — отрицательны.

ЭКГ: синусовая тахикардия (100 в минуту), электрическая ось сердца не отклонена, диффузные изменения миокарда. Для выявления возможной связи плеврального выпота с дисфункцией миокарда выполнялась ЭхоКГ — размеры полостей не расширены, систолическая и диастолическая функции миокарда не нарушены, сократительная способность миокарда удовлетворительная (фракция выброса — 59 %); по периметру сердца — однородное эхосвободное пространство до 3–4 мм в диастолу.

УЗИ абдоминальное: поджелудочная железа не визуализировалась (экранирована газом), описывался только гидроторакс большого объема слева.

На МСКТ органов грудной клетки признаки левостороннего экссудативного плеврита большого объема (толщина слоя между листками плевры — 75 мм), субтотальной компрессии левого легкого, увеличение внутригрудных лимфоузлов — до 18 мм. В правом легком — единичные очаговые уплотнения (размером до 4 мм), участки тяжистых уплотнений поствоспалительного характера. С учетом рентгенологической картины, отсутствия признаков сердечной недостаточности, а также наличия клинико-лабораторного синдрома воспалительного ответа (субфебрилитет, умеренный лейкоцитоз, повышение СОЭ и уровня С-реактивного белка, гипергаммаглобулинемия) складывалось впечатление о туберкулезном плеврите. К тому же туберкулез может сопровождаться умеренным повышением уровня изоамилаз, которое наблюдалось у пациента.

В приемном отделении пациенту катетеризировалась левая плевральная полость, было эвакуировано 2000 мл свободной жидкости светло-коричневого цвета, после чего самочувствие улучшилось: не беспокоили дискомфорт в грудной клетке и сердцебиение, уменьшилась одышка. Исследование экссудата: слабомутный, светло-коричневый, белок — 8,1 г/л, удельный вес — 1020, проба Ривальты положительна, кислотоустойчивые микобактерии и атипичные клетки не обнаружены. Микроскопия препарата нативно: лейкоциты — 30–35, макрофаги — 1–3, клетки мезотелия — 0–1, эритроциты — до 5 в поле зрения. Микроскопия окрашенного препарата: сегментоядерных лейкоцитов — 63 %, лимфоцитов — 28 %, моноцитов — 9 %. Посев на микрофлору отрицательный. ПЦР на ДНК микобактерии туберкулеза отрицательна.

Несмотря на проводимое лечение, одышка нарастала, физикально определялось прогрессивное накопление жидкости в левой плевральной полости, на контрольной рентгенограмме на седьмой день госпитализации — левосторонний гидроторакс до заднего отрезка IV ребра, срединная тень смещена вправо. При плевральной пункции от 22.01.2021 г. получено 2100 мл свободной жидкости светло-коричневого цвета. Эпизод рецидива гидроторакса большого объема, отсутствие кислотоустойчивых микобактерий и признаков бактериальной инфекции, отрицательная ПЦР на ДНК микобактерии в плевральном содержимом от 15.01.2021 г., отсутствие кардиологического анамнеза, отеков, нормальная ЭКГ, наличие умеренной гиперферментемии и хронического панкреатита в анамнезе послужили основанием для расширенного исследования выпота с определением уровня α-амилазы — она оказалась повышена до 3651 Ед./л.

Пациент был переведен в хирургическое отделение с подозрением на ППФ слева, в связи с чем выполнялась МСКТ органов брюшной полости с болюсным контрастным усилением. Печень обычных размеров, однородная. Общий печеночный проток расширен до 14 мм. Желчный пузырь без конкрементов. Общий желчный проток расширен до 16 мм, в интрапанкреатическом отделе определяется резкое его сужение (рис. 1). Размеры головки поджелудочной железы — до 36 мм; в структуре головки определяется участок округлой формы с четкими контурами, интенсивно накапливающий контрастный препарат в артериальную фазу (до 120 HU), размерами 21 × 25 мм, размеры тела железы — до 18 мм, хвост — до 15 мм, плотность контрастирования тела и хвоста железы диффузно снижена (рис. 2). Вирсунгов проток расширен до 8 мм в теле и хвосте железы, в области головки не прослеживается (рис. 3). Свободная жидкость в брюшной полости не обнаружена.

На захваченных уровнях грудной клетки в плевральной полости слева жидкость толщиной слоя до 47 мм, нижняя доля левого легкого уменьшена в объеме за счет участка консолидации легочной ткани (рис. 4).

Заключение: КТ-картина объемного образования головки поджелудочной железы, в дифференциальном ряде следует рассматривать псевдотуморозную форму панкреатита и рак головки поджелудочной железы. Холедохо- и вирсунгэктазия. Гепатомегалия. Левосторонний гидроторакс, компрессионный ателектаз нижней доли левого легкого.

После получения результатов МСКТ производилось дренирование левой плевральной полости силиконовой трубкой с внутренним диаметром 6 мм по Бюлау. В течение 3 суток наблюдалось выделение желтоватого выпота до 450–510 мл в сутки с высоким содержанием амилазы (до 3472 Ед./л), что подтвердило наличие функционирующей ППФ. В связи с обоснованным подозрением на рак головки поджелудочной железы и определением активной хирургической тактики дальнейшие исследования — МРТ и магнитно-резонансная холангиопанкреатография (МРХПГ) — для поиска фистулы и детальной оценки состояния билиарных и панкреатических протоков не проводились.

Учитывая совокупность морфологических феноменов: наличие опухоли головки поджелудочной железы, выраженную эктазию общего желчного протока и главного протока поджелудочной железы с рубцовой стриктурой их терминальных отделов, наличие признаков ППФ, 02.02.2021 г. пациенту выполнена панкреатодуоденальная резекция. После операции диагноз сформулирован: «хронический фиброзирующий панкреатит с преимущественным поражением головки поджелудочной железы. Рубцовая стриктура терминального отдела общего желчного протока. Билиарная гипертензия. Панкреатоплевральная фистула слева».

Патологоанатомическое исследование операционного материала установило, что в паренхиме поджелудочной железы много сформированных ложных долек за счет диффузного разрастания соединительной ткани между дольками и в их строме.

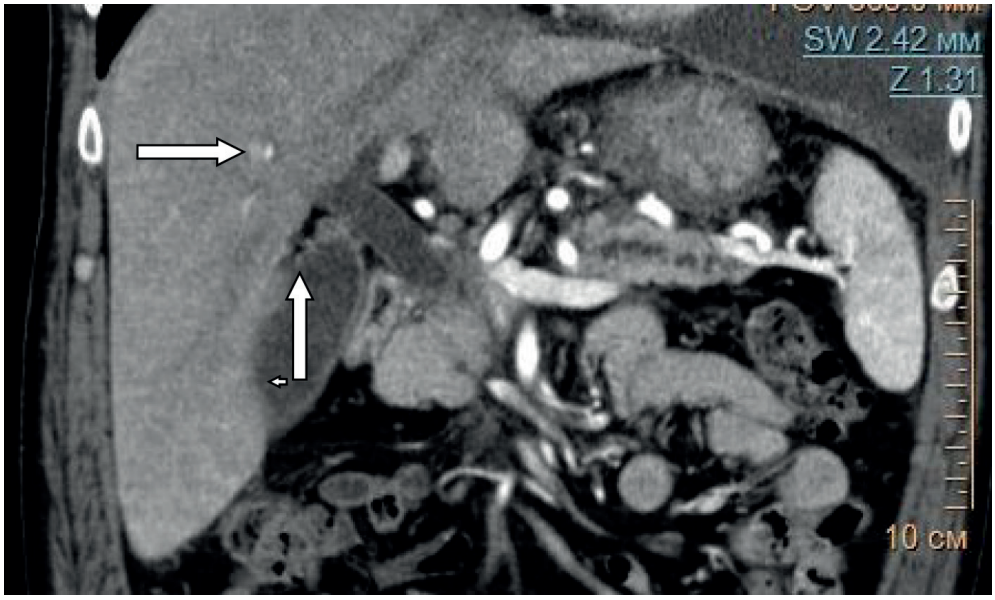


Рисунок 1. МСКТ брюшной полости от 27.01.2021 г. с болюсным контрастным усилением, артериальная фаза: общий печеночный проток расширен до 14 мм (верхняя стрелка), общий желчный проток расширен до 16 мм, резко сужен в интрапанкреатическом отделе (нижняя стрелка)

Figure 1. MSCT of the abdominal cavity from January 27, 2021, with bolus contrast enhancement. arterial phase: the common hepatic duct is dilated to 14 mm (top arrow), the common bile duct is dilated to 16 mm, sharply narrowed in the intrapancreatic region (lower arrow)

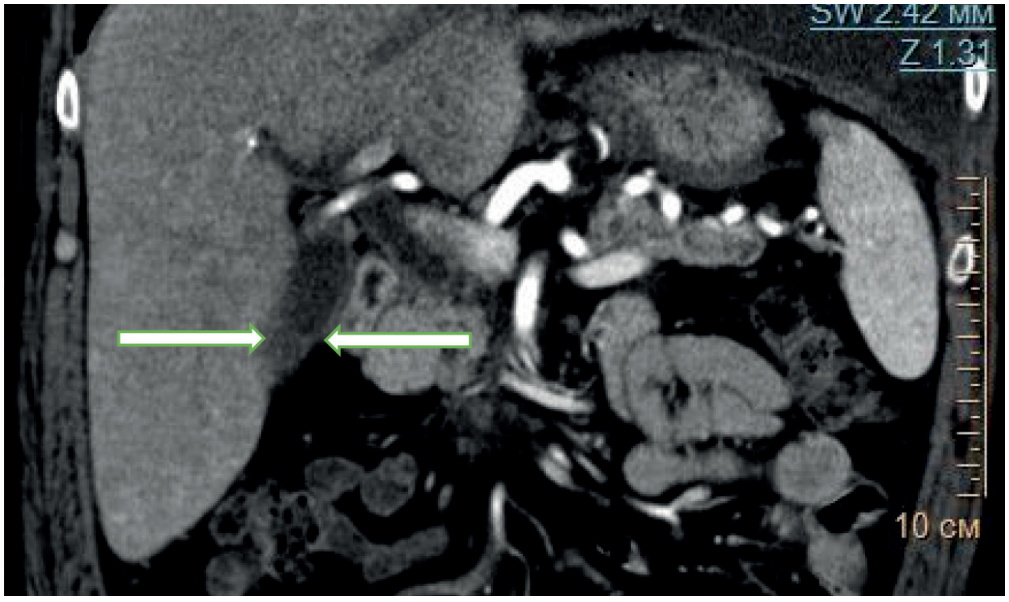


Рисунок 2. МСКТ брюшной полости от 27.01.2021 г. с болюсным контрастным усилением, артериальная фаза: объемное образование головки поджелудочной железы с четкими контурами, интенсивно накапливающие контрастный препарат в артериальную фазу (до 120 HU), размерами 21 × 25 мм (между стрелками)

Figure 2. MSCT of the abdominal cavity from January 27, 2021, with bolus contrast enhancement. arterial phase: volumetric formation of the head of the pancreas with clear contours, intensively accumulating a contrast agent in the arterial phase, up to 120 HU, dimensions 21 × 25 mm (between the arrows)

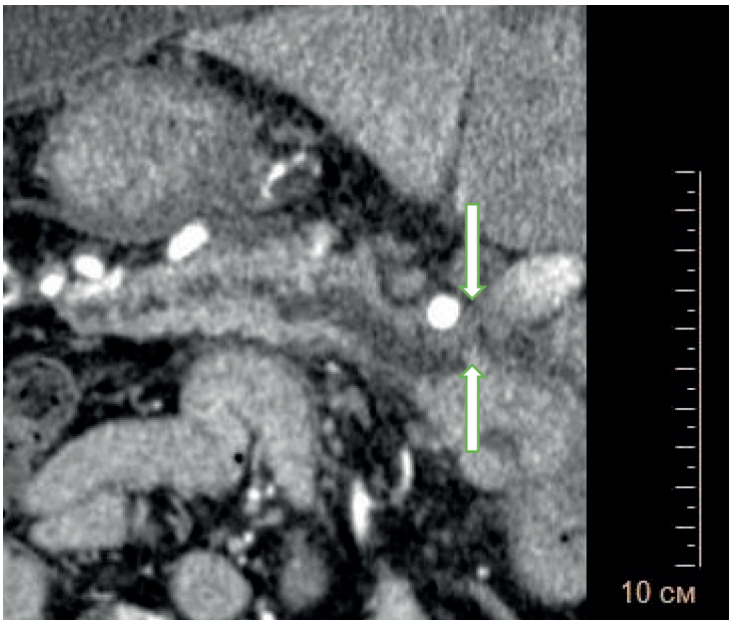


Рисунок 3. МСКТ брюшной полости от 27.01.2021 г. с болюсным контрастным усилением, артериальная фаза, реконструкция поджелудочной железы: главный проток поджелудочной железы расширен до 8 мм (между стрелок), в теле и хвосте железы, в области головки железы — не прослеживается

Figure 3. MSCT of the abdominal cavity from January 27, 2021, with bolus contrast enhancement, arterial phase, reconstruction of the pancreas: the main pancreatic duct is dilated up to 8 mm (between the arrows), in the body and tail of the gland, in the area of the head of the gland — is not traced

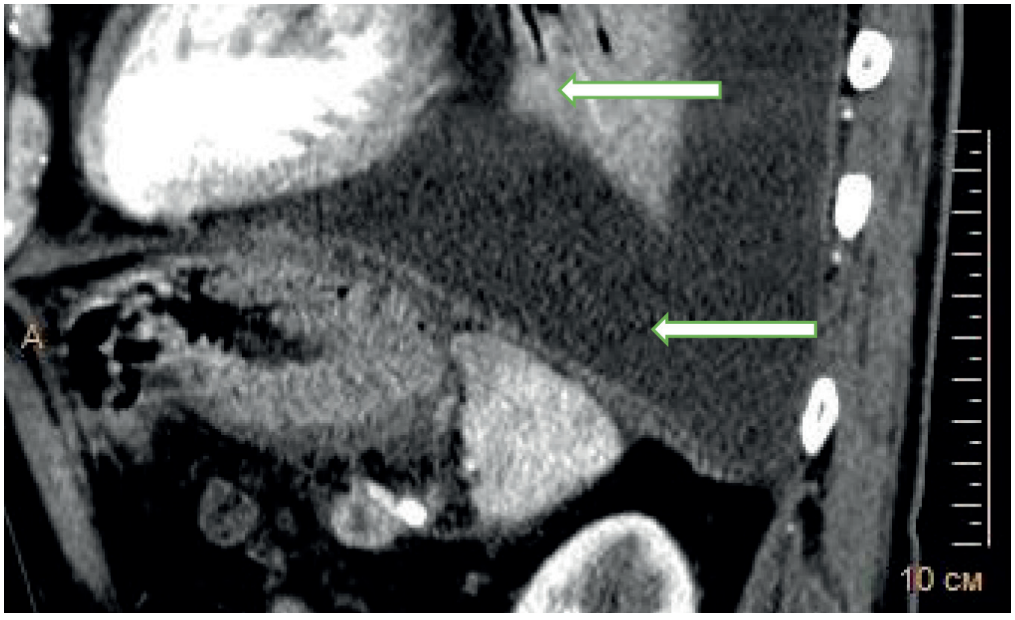


Рисунок 4. МСКТ брюшной полости с захватом нижней части груди от 27.01.2021 г. с болюсным контрастным усилением, артериальная фаза: ателектаз нижней доли левого легкого (верхняя стрелка); левосторонний гидроторакс (нижняя стрелка)

Figure 4. MSCT of the abdominal cavity with the capture of the lower chest from January 27, 2021, with bolus contrast enhancement, arterial phase: atelectasis of the lower lobe of the left lung (top arrow); left-sided hydrothorax (lower arrow)

Строма очагово представлена разрастаниями широких пластов соединительной ткани разной степени зрелости (местами молодой, отечной, местами грубоволокнистой), скудно инфильтрирована лимфоцитами, гистиоцитами, плазмоцитами. Протоки всех калибров неравномерно эктазированы в разной степени, их стенки с явлениями хронического воспаления, склероза. Исследование методом ПЦР РНК SARS-CoV-2 не проводилось.

Медикаментозная терапия проводилась в следующем объеме: октреотид, омепразол парентерально, цефоперазон сульбактам, спазмолитики, кристаллоиды. Послеоперационный период протекал без осложнений. На контрольном УЗИ плевральных полостей жидкость не обнаружена. На амбулаторное лечение выписан в удовлетворительном состоянии на четырнадцатые сутки после операции. Пациент осмотрен через год, состояние соответствует перенесенной операции. Клинических, физикальных и инструментальных данных за левосторонний экссудативный плеврит, гипертензию внепеченочных и панкреатических протоков не выявлено.

Обсуждение

Описанное наблюдение интересно как вариант течения хронического панкреатита на фоне COVID-19. Обострение хронического панкреатита осложнилось формированием ППФ с ферментативным плевритом слева, послужившим поводом для обращения за медицинской помощью. Клиническая картина предполагала дифференциальную диагностику туберкулезного плеврита, мезотелиомы плевры, осложненного течения коронавирусной пневмонии (плевральный выпот описан в 7 % случаев COVID-19 [13]), которые не подтвердились результатами лабораторных исследований.

Затруднение в диагностике было связано с латентным течением обострения хронического панкреатита: отсутствием характерных жалоб и повышения уровня ферментов в крови и моче. Внутрипротоковая гипертензия не реализовалась в болевой синдром вследствие оттока содержимого в плевральную полость. В подобных случаях пациенты длительно лечатся и обследуются по поводу плеврита, и даже при подтвержденном диагнозе хронического панкреатита редко устанавливается причинно-следственная связь данных заболеваний. В этом наблюдении на ферментативный генез плеврита указывало быстрое накопление выпота светло-коричневого цвета в большом объеме после плевральных пункций, а высокие показатели амилазы в нем, соответствующие таковым в панкреатическом секрете, свидетельствовали о наличии ППФ. Поэтому при таком сочетании заболеваний необходимо исследовать плевральный экссудат на содержание и концентрацию амилазы и липазы.

Другой особенностью данной клинической ситуации является то, что обострение хронического панкреатита с формированием ППФ по времени совпало с заболеванием коронавирусной пневмонией. Свежеперенесенный COVID-19 с поражением легких подтверждается наличием поствоспалительного пневмосклероза правого легкого и профилем антиковидных антител (IgM, IgG), а обострение хронического панкреатита доказано гистологическим исследованием операционного материала: отек стромы и пролиферация молодой соединительной ткани головки поджелудочной железы, что вызвало обструкцию панкреатической части холедоха и вирсунгова протока в области головки поджелудочной железы с формированием билиарной и панкреатической гипертензии, которая реализовалась в микрофистулу со сбросом содержимого в ППФ. Визуализировать ППФ не удалось, но регресс выпота после оперативного устранения внутрипротоковой гипертензии с клиническим излечением подтверждает связь плеврального выпота с течением хронического панкреатита.

Возможно, обострение воспаления при хроническом панкреатите с формированием ППФ произошло в результате дополнительного поражения поджелудочной железы вирусом SARS-CoV-2 вследствие сочетанного действия эндогенного и экзогенного лигандов на иммунокомпетентные клетки в ткани поджелудочной железы.

Заключение

Рецидивирующий экссудативный плеврит при хроническом панкреатите с быстрым накоплением экссудата в большом объеме с высоким содержанием амилазы является признаком панкреатоплевральной фистулы. На развитие обострения хронического панкреатита повлияла совокупность факторов, в числе которых была коронавирусная инфекция, что предполагает дальнейшее накопление клинического материала при таком сочетании патологических процессов.

Литература / References

1. *Чучалин А.Г.* Пульмонология. Национальное руководство. Краткое издание. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2020. [*Chuchalin A.G.* Pulmonology. National guidelines. Moscow: GEOTAR-Media Publ., 2020. (In Russ.)].
2. *Плаксин С.А., Фаршатова Л.И.* Диагностические и лечебные возможности видеоторакоскопии при плевральных выпотах различной этиологии. *Пермский медицинский журнал.* 2017;34(2):20–5. [*Plaksin S.A., Farshatova L.I.* Diagnostic and therapeutic opportunities of videothoracoscopy in pleural effusion of different etiology. *Perm Medical Journal*. 2017;34(2):20–5. (In Russ.)]. DOI: 10.17816/pmj34220-25
3. *Котельникова Л.П., Плаксин С.А., Кудрявцев П.Л., Фаршатова Л.И.* Легочно-плевральные осложнения панкреатита. *Вестник хирургии им. И.И. Грекова.* 2017;176(3):28–31. [*Kotelnikova L.P., Plaksin S.A., Kudryavtsev P.L., Farshatova L.I.* Pulmonary-pleural complications of pancreatitis. *Grekov's Bulletin of Surgery.* 2017;176(3):28–31. (In Russ.)]. DOI: 10.24884/0042-4625-2017-176-3-28-31

4. *Mihai C., Floria M., Vulpoi R., Nichita L., Cijevschi Prelipcean C., Drug V., et al.* Pancreaticopleural fistula — from diagnosis to management. *A case report. J Gastrointestin Liver Dis*. 2018;27(4):465–9. DOI: 10.15403/jgld.2014.1121.274.ple
5. *King J.C., Reber H.A., Shiraga S., Hines O.J.* Pancreatic-pleural fistula is best managed by early operative intervention. *Surgery*. 2010;147(1):154–9. DOI: 10.1016/j.surg.2009.03.024
6. *Cazzo E., Apodaca-Rueda M., Gestic M.A., Chaim F.H.M., Saito H.P.A., Utrini M.P., et al.* Management of pancreaticopleural fistulas secondary to chronic pancreatitis. Arq Bras Cir Dig. 2017;30(3):225–8. DOI: 10.1590/0102-6720201700030014
7. *Красильников Д.М., Матвеев В.Ю., Абдульянов А.В., Малова И.И., Имамова А.М.* Хронический панкреатит, осложненный панкреатоплевральным свищом. *Анналы хирургической гепатологии*. 2016;21(4):30–4. [*Krasilnikov D.M., Matveev V.Yu., Abdulyanov A.V., Malova I.I., Imamova A.M.* Chronic pancreatitis complicated by pancreaticopleural fistula. *Annaly khirurgicheskoy gepatologii = Annals of HPB Surgery*. 2016;21(4):30–4. (In Russ.)]. DOI: 10.16931/1995-5464.2016430-34
8. *Pandanaboyana S.* Exploring Koch's postulate for SARS-CoV-2-induced acute pancreatitis: Is it all about the ACE? *Br J Surg*. 2021;108(8):879–81. DOI: 10.1093/bjs/znab178
9. *Jabłońska B., Olakowski M., Mrowiec S.* Association between acute pancreatitis and COVID 19 infection: What do we know? *World J Gastrointest Surg*. 2021;13(6):548–62. DOI: 10.4240/wjgs.v13.i6.548
10. *Liu F., Long X., Zhang B., Zhang W., Chen X., Zhang Z., et al.* ACE2 expression in pancreas may cause pancreatic damage after SARS-CoV-2 infection. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2020;18(9):2128–30.e2. DOI: 10.1016/j.cgh.2020.04.040
11. *Shaharuddin S.H., Wang V., Santos R.S., Gross A., Wang Y., Jawanda H., et al.* Deleterious effects of SARS-CoV-2 infection on human pancreatic cells. *Fron Cell Infect Microbiol*. 2021;11:678482. DOI: 10.3389/fcimb.2021.678482
12. *Hadi Y., Shah-Khan S.M., Sohail A.H., Jannat F., Syed A., Humphries C.E., et al.* Su1270: Chronic pancreatitis and COVID-19: Incidence and outcomes. A multicenter research network analysis. *Gastroenterology*. 2022;162(7):564–5. DOI: 10.1016/S0016-5085(22)61337-4
13. *Салимов Д.Ш., Глушков И.В., Воробьев А.А., Крайнюков П.Е.* Поражение плевры при COVID-19: опыт хирургического лечения на протяжении полутора лет пандемии. *Оперативная хирургия и клиническая анатомия (Пироговский научный журнал)*. 2022;6(2):26 31. [*Salimov D.S., Glushkov I.V., Vorobiev A.A., Kraynukov P.E.* Pleura damage in COVID-19, experience of treatment during eighteen months of the pandemic. *Russian Journal of Operative Surgery and Clinical Anatomy*. 2022;6(2):26–31. (In Russ.)]. DOI: 10.17116/operhirurg.2022602126

Сведения об авторах

Котов Игорь Игнатьевич* — доктор медицинских наук, доцент, профессор кафедры госпитальной хирургии им. М.С. Макохи ФГБОУ ВО «Омский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; торакальный хирург отделения травматологии и ортопедии БУЗОО «Городская клиническая больница скорой медицинской помощи № 1».
Контактная информация: i.i.kotov@mail.ru;
644099, г. Омск, ул. Ленина, 12.
ORCID: https://orcid.org/0000-0002-9712-2391

Калинина Инга Юрьевна — кандидат медицинских наук, ассистент кафедры фармакологии, клинической фармакологии ФГБОУ ВО «Омский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; терапевт отделения терапии БУЗОО «Городская клиническая больница скорой медицинской помощи № 1».
Контактная информация: i.u.kalinina@mail.ru;
644112, г. Омск, ул. Перелета, 9.
ORCID: https://orcid.org/0000-0001-8249-1533

Пропп Александр Робертович — доктор медицинских наук, ассистент кафедры госпитальной хирургии ФГБОУ ВО «Омский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; заместитель главного врача по хирургии БУЗОО «Городская клиническая больница скорой медицинской помощи № 1».
Контактная информация: par1108@mail.ru;
644112, г. Омск, ул. Перелета, 9.
ORCID: https://orcid.org/0000-0003-4794-5928

Сулим Дмитрий Александрович — врач-рентгенолог отделения лучевой диагностики БУЗОО «Городская клиническая больница скорой медицинской помощи № 1».
Контактная информация: Chudosulim@mail.ru;
644112, г. Омск, ул. Перелета, 9.

Information about the authors

Igor I. Kotov* — Dr. Sci. (Med.), Docent, Professor of the Department of Hospital Surgery named after M.S. Makokha, Omsk State Medical University; Thoracic Surgeon, Department of Traumatology and Orthopedics, City Clinical Emergency Hospital No. 1.
Contact information: i.i.kotov@mail.ru;
644099, Omsk, Lenina str., 12.
ORCID: https://orcid.org/0000-0002-9712-2391

Inga Yu. Kalinina — Cand. Sci. (Med.), Teaching Assistant at the Department of Pharmacology and Clinical Pharmacology, Omsk State Medical University; Physician at the Department of Therapy, City Clinical Emergency Hospital No. 1.
Contact information: i.u.kalinina@mail.ru;
644099, Omsk, Pereleta str., 9.
ORCID: https://orcid.org/0000-0001-8249-1533

Alexander R. Propp — Dr. Sci. (Med.), Teaching Assistant of the Department of Hospital Surgery, Omsk State Medical University; Deputy Chief Physician for Surgery, City Clinical Emergency Hospital No. 1.
Contact information: par1108@mail.ru;
644112, Omsk, Pereleta str., 9.
ORCID: https://orcid.org/0000-0003-4794-5928

Dmitry A. Sulim — Radiologist of the Department of Radiation Diagnostics, City Clinical Emergency Hospital No. 1.
Contact information: Chudosulim@mail.ru;
644112, Omsk, Pereleta str., 9.

Поступила: 19.06.2023 Принята: 16.09.2023 Опубликована: 29.12.2023
Submitted: 19.06.2023 Accepted: 15.09.2023 Published: 29.12.2023

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

https://doi.org/10.22416/1382-4376-2023-33-6-101-108
UDC 616.37-002.2-06:616.25.002

A Case of Exacerbation of Chronic Pancreatitis Against the Background of COVID-19 Complicated by Pancreaticopleural Fistula with Enzymatic Pleurisy

Igor I. Kotov[1,2,*], Inga Yu. Kalinina[1,2], Aleksandr R. Propp[1,2], Dmitry A. Sulim[2]

[1] *Omsk State Medical University, Omsk, Russian Federation*
[2] *City Clinical Emergency Hospital No. 1, Omsk, Russian Federation*

Aim: to draw attention to the diagnosis and treatment of a rare complication of chronic pancreatitis — pancreaticopleural fistula with subtotal enzymatic exudative pleurisy, as well as the possible connection between exacerbation of chronic pancreatitis and pneumonia caused by SARS-CoV-2.
Key points. In primary chronic pancreatitis, pancreaticopleural fistulas develop extremely rarely, while abdominal symptoms may not be expressed, and pleural effusion syndrome comes first in the clinical picture, so it is difficult to establish the true cause of exudative pleurisy in such a situation. The causative agent of COVID-19 has a high affinity for angiotensin-converting enzyme 2 receptors, which are present in large numbers on acinar, ductal, and secretory cells of the pancreas. Obviously, this infection can influence the course of the inflammatory process in chronic pancreatitis.
This clinical observation presents a rare case of exacerbation of chronic pancreatitis with the formation of a pancreaticopleural fistula with subtotal enzymatic pleurisy on the left, which was preceded by pneumonia caused by SARS-CoV-2 in a 47-year-old man who abused alcohol. The study of exudate for amylase content helped to identify the enzymatic cause of pleurisy. Multislice computed tomography of the abdominal organs with bolus enhancement revealed a mass formation in the head of the pancreas with ectasia of the Wirsung duct and common bile duct. It was possible to restore the normal passage of bile and pancreatic secretions, as well as to stop the functioning of the pancreaticopleural fistula using pancreatoduodenal resection. A morphological examination of the macroscopic specimen revealed a diagnosis of pseudotumorous capitate chronic pancreatitis in the acute stage. After surgical treatment, according to ultrasound control, pleurisy was cured. The patient was examined a year later; his condition was consistent with the surgery. There were no clinical, physical, or instrumental data for left-sided pancreaticogenic pleurisy, hypertension of the extrahepatic and pancreatic ducts.
Conclusion. Recurrent exudative pleurisy in chronic pancreatitis with rapid accumulation of exudate in a large volume with a high amylase content is a sign of pancreaticopleural fistula. The development of exacerbation of chronic pancreatitis was influenced by a combination of factors, including coronavirus infection, which suggests further accumulation of clinical material with this combination of pathological processes.
Keywords: chronic pancreatitis, pancreaticopleural fistula, exudative pleurisy, COVID-19
Conflict of interest: the authors declare that there is no conflict of interest.

For citation: Kotov I.I., Kalinina I.Yu., Propp A.R., Sulim D.A. A Case of Exacerbation of Chronic Pancreatitis Against the Background of COVID-19 Complicated by Pancreaticopleural Fistula with Enzymatic Pleurisy. Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology. 2023;33(6):101–108. https://doi. org/10.22416/1382-4376-2023-33-6-101-108

Обострение хронического панкреатита на фоне COVID-19, осложнившееся панкреатоплевральной фистулой с ферментативным плевритом

И.И. Котов[1,2,*], И.Ю. Калинина[1,2], А.Р. Пропп[1,2], Д.А. Сулим[2]

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

[2] *БУЗОО «Городская клиническая больница скорой медицинской помощи № 1», Омск, Российская Федерация*

Цель: обратить внимание на диагностику и лечение редкого осложнения хронического панкреатита — панкреатоплевральной фистулы с субтотальным ферментативным экссудативным плевритом, а также на возможную связь обострения хронического панкреатита с перенесенной пневмонией, вызванной SARS-CoV-2.

Основные положения. При первичном хроническом панкреатите панкреатоплевральные фистулы развиваются крайне редко, при этом абдоминальные симптомы могут быть не выражены, а на первое место в клинической картине выходит синдром плеврального выпота, поэтому установить истинную причину экссудативного плеврита в такой ситуации трудно. Возбудитель COVID-19 обладает высокой тропностью к рецепторам ангиотензинпревращающего фермента 2, в большом количестве представленным на ацинарных, протоковых и секреторных клетках поджелудочной железы. Очевидно, эта инфекция может влиять на течение воспалительного процесса при хроническом панкреатите.
В представленном клиническом наблюдении описан редкий случай обострения хронического панкреатита с формированием панкреатоплевральной фистулы с субтотальным ферментативным плевритом слева, которому предшествовала пневмония, вызванная SARS-CoV-2 у мужчины 47 лет, злоупотребляющего алкоголем. Выявить ферментативную причину плеврита помогло исследование экссудата на содержание амилазы. При мультиспиральной компьютерной томографии органов брюшной полости с болюсным усилением обнаружено объемное образование в головке поджелудочной железы с эктазией вирсунгова протока и холедоха. Восстановить нормальный пассаж желчи и панкреатического секрета, а также прекратить функционирование панкреатоплевральной фистулы удалось с помощью панкреатодуоденальной резекции. При морфологическом исследовании макропрепарата установлен диагноз: псевдотуморозный головчатый хронический панкреатит в стадии обострения. После оперативного лечения по данным ультразвукового контроля наблюдалось излечение плеврита. Пациент осмотрен через год, состояние соответствует перенесенной операции. Клинических, физикальных и инструментальных данных за левосторонний панкреатогенный плеврит, гипертензию внепеченочных и панкреатических протоков не выявлено.
Заключение. Рецидивирующий экссудативный плеврит при хроническом панкреатите с быстрым накоплением экссудата в большом объеме с высоким содержанием амилазы является признаком панкреатоплевральной фистулы. На развитие обострения хронического панкреатита повлияла совокупность факторов, в числе которых была коронавирусная инфекция, что предполагает дальнейшее накопление клинического материала при таком сочетании патологических процессов.
Ключевые слова: хронический панкреатит, панкреатоплевральная фистула, экссудативный плеврит, COVID-19
Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования: Котов И.И., Калинина И.Ю., Пропп А.Р., Сулим Д.А. Обострение хронического панкреатита на фоне COVID-19, осложнившееся панкреатоплевральной фистулой с ферментативным плевритом. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2023;33(6):26–35. https://doi.org/10.22416/1382-4376-2023-33-6-26-35

Introduction

Pleural effusion syndrome occurs in 300–320 cases per 100,000 population [1]. The structure of pleural effusion is presented as follows: 45.1 % of cases are malignant, 38.1 % are inflammatory (including 15.6 % of tuberculous cases), 7.4 % are non-inflammatory. Rare causes of inflammatory effusions include pancreatogenic (6.1 %) [2]. In surgical practice, pleural effusion in acute pancreatitis occurs in 3–17 % of cases, is an expected complication, and is not difficult to diagnose [3]. In chronic pancreatitis, pleural effusion caused by a pancreaticopleural fistula (PPF) is observed much less frequently (0.4 %) [4]. Thus, in the review by C. King et al. [5] over 38 years reported the presence of only 63 patients with pancreaticopleural fistula. E. Cazzo et al. [6] describe 40 cases over 20 years. We are mainly talking about patients with chronic pancreatitis who abuse alcohol.

The cause of pleural effusion associated with PPF is usually not recognized upon admission, and patients are taken to the therapeutic or pulmonology department with a diagnosis of pleurisy of unspecified etiology. In the Emergency Medical Hospital No. 1 of the city of Omsk during the COVID-19 pandemic from 2020 to 2022, out of 45 cases of such pleurisy, only one was a consequence of PPF. In pleural effusion, the diagnostic search is primarily focused on differentiating parapneumonic, tuberculous, oncological, and less often other causes. The enzymatic nature of pleurisy is most often established untimely [7].

In recent years, publications have appeared in which SARS-CoV-2 is presented as a new etiological factor of acute pancreatitis [8, 9]. The causative agent of COVID-19 has a high tropism for angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2) receptors, which are present in large numbers on acinar, ductal and secretory cells of the pancreas. SARS-CoV-2 binds to ACE2 receptors and, with the help of the host enzyme transmembrane serine protease type 2, penetrates into a cell. Next, the virus associates with the endomembrane system by constructing double membrane vesicles from host cell components, where its enhanced replication occurs, while the cell cycle in the nucleus stops, pro-inflammatory factors are activated, and the effects of cytopathy with apoptosis of infected cells increase [10, 11].

In a retrospective cohort study performed by Y. Hadi et al. [12] between January 2020 and July 2021, compared 4420 patients with chronic pancreatitis and COVID-19 with 1,169,773 patients without chronic pancreatitis. They showed

higher mortality and risk of adverse outcomes after COVID-19, which may be due to additional damage to pancreatic tissue.

Aim of the study: to draw attention to the diagnosis and treatment of a rare complication of chronic pancreatitis — pancreaticopleural fistula with subtotal enzymatic exudative pleurisy, as well as to the possible connection of exacerbation of chronic pancreatitis with pneumonia caused by the SARS-CoV-2 virus.

In the case we describe, chronic pancreatitis exacerbation against the background of COVID-19 was complicated by the formation of a pancreaticopleural fistula (PPF) with enzymatic pleurisy.

Clinical case

Patient B., 47 years old, in mid-January 2021 was taken by emergency services to the Therapeutic Department of the City Clinical Emergency Hospital No. 1 due to left-sided pleurisy. Upon admission, he complained of weakness, shortness of breath and palpitations when walking, a dry cough accompanied by pain in the left half of the chest.

Shortness of breath appeared three days before hospitalization, progressively increased, and the abovementioned complaints joined. The local physician referred him for hospitalization in an emergency hospital with suspected exudative pleurisy on the left. For emergency assistance in Medical Unit No. 4, MSCT of the chest organs was performed and with a confirmed diagnosis of "exudative pleurisy" the patient was transported to City Clinical Emergency Hospital No. 1.

In mid-December 2020, he suffered COVID-19 on an outpatient basis with damage to the lungs, a moderate course, verified by chest MSCT and SARS-CoV-2 RNA PCR. X-rays described areas of compaction of the lung tissue like "ground glass" in the lower lobe of the right lung involving 25 % of the parenchyma, the temperature increased to 38.6 °C, objectively the respiratory rate was up to 22 per minute. Drugs that did not have significant pancreatic toxicity were prescribed: favipiravir according to the standard regimen, dexamethasone intramuscularly 8 mg per day for 10 days, levofloxacin 500 mg 2 times a day orally, ambroxol 30 mg 1 tablet 3 times a day. For dexamethasone, pancreatitis is indicated as an undesirable effect, but there are no contraindications for use and conditions for careful use of chronic pancreatitis, the dose and duration of administration are small. X-ray monitoring of convalescence was not performed. From the anamnesis it was known that for 5 years the patient had been suffering from chronic pancreatitis, exacerbations occurred two to three times a year, without pronounced abdominal symptoms, and the patient was mainly bothered by moderate pain in the epigastrium associated with errors in the diet. He did not follow a diet; in the deterioration in the condition, he was treated on an outpatient basis with antispasmodics and proton pump inhibitors; the last exacerbation was noted in October 2020. There was no acute destructive pancreatitis during the course of the disease. The patients abuses alcohol.

Upon admission to the hospital, the patient's condition was relatively satisfactory, consciousness was clear, BMI — 18.6 kg/m^2, pale skin. On auscultation, the breathing was harsh, could not be heard from the third rib, and there was a shortening of the percussion sound. Respiratory rate — 22 per minute. Heart sounds were rhythmic, heart rate — 120 per minute. Blood pressure — 130/80 mmHg. The abdomen was soft and painless on palpation. The liver and spleen were not enlarged. No peripheral edema was observed. Body temperature 37.2 °C.

General blood test: hemoglobin — 111 g/L (norm — 110–160 g/L), erythrocytes — 4.1 × 10^{12}/L (norm — (3.5–5.5) × 10^{12}/L), leukocytes — 12.2 × 10^9/L (norm — 4.0–10.0 × 10^9/L), segmented — 75 % (norm — 50–70 %), monocytes — 5 % (norm — 3–12 %), lymphocytes — 20 % (norm — 20–40 %), ESR — 68 mm/h (norm — 0–15 mm/h), glycemia — 6.0 mmol/L (norm — up to 6.1 mmol/L). Biochemical blood test: AST — 12.4 U/L (norm — 0–40 U/L), ALT — 12.6 U/L (norm — 0–40 U/L), creatinine — 77.5 μmol/L (norm — 58–115 μmol/L), total bilirubin — 6.6 μmol/L (norm — 5.0–21.0 μmol/L), serum amylase — 171.8 U/L (norm — up to 100 U/L), CRP — 297 mg/L (norm — 0–5 mg/L), procalcitonin — less than 0.5 ng/mL (norm — 0–0.064 ng/mL), GGT — 70 U/L (norm — up to 55 U/L), serum iron — 7 μmol/L (norm — 34.5–5.83 umol/L), other indicators are normal. Electrophoresis of proteins: albumins — 31 % (norm — 54–65 %), alpha1 — 6.64 % (norm — 2–5 %), alpha2 — 15.8 % (norm — 7–13 %), beta — 10.29 % (norm — 8–15 %), gamma — 35.53 % (norm — 12–22 %). Urine diastasis (January 15, 2020) — 120 U/L (norm — 10–125 U/L).

ELISA testified to a previous coronavirus infection: cutoff index for IgM for COVID-19 — 0.84, for IgG — 17.1, SARS-CoV-2 PCR from the nasopharynx was negative. Mantoux test with 2 TE PPD-L, Diaskin test, HIV ELISA, HBsAg, Anti-HCV were negative.

ECG: sinus tachycardia (100 per minute), the electrical axis of the heart is not deviated, diffuse changes in the myocardium. To identify a possible connection between pleural effusion and myocardial dysfunction, echocardiography was performed — the dimensions of the cavities are not expanded, the systolic and diastolic functions of the myocardium were not impaired, myocardial contractility is satisfactory (ejection fraction — 59 %); along the perimeter of the heart there was a homogeneous echo-free space of up to 3–4 mm in diastole.

Abdominal ultrasound: the pancreas was not visualized (shielded by gas), only a large hydrothorax on the left was described.

Chest MSCT showed signs of left-sided exudative pleurisy of large volume (thickness of the layer between the pleural layers was 75 mm), subtotal compression of the left lung, enlargement of the intrathoracic lymph nodes — up to 18 mm. In the right lung there were single focal compactions (up to 4 mm in size), areas of heavy compactions of a post-inflammatory nature. Taking into account the X-ray picture, the absence of signs of heart failure, as well as the presence of clinical and laboratory inflammatory response syndrome (low-grade fever, moderate leukocytosis, increased ESR and CRP level, hypergammaglobulinemia), the impression was of tuberculous pleurisy. In addition, tuberculosis can be accompanied by a moderate increase in isoamylase levels, which was observed in the patient.

In the emergency department, the patient's left pleural cavity was catheterized, and 2000 mL of free fluid of a light brown color was evacuated, after which the state of health improved: there was no discomfort in the chest and no palpitations, shortness of breath decreased. Examination of the exudate: slightly turbid, light brown, protein — 8.1 g/L, specific gravity — 1020, Rivalta test is positive, acid-fast mycobacteria and atypical cells were not detected. Microscopy of the drug natively: leukocytes — 30–35, macrophages — 1–3, mesothelial cells — 0–1, erythrocytes — up to 5 per field of view. Microscopy of a stained specimen: segmented leukocytes — 63 %, lymphocytes — 28 %, monocytes — 9 %. Culture for microflora was negative. PCR for Mycobacterium tuberculosis DNA was negative.

Despite the treatment, shortness of breath increased, a progressive accumulation of fluid in the left pleural cavity was physically determined, and a control radiograph on the seventh day of hospitalization showed left-sided hydrothorax to the posterior segment of the forth rib, the median shadow was shifted to the right. During pleural puncture on January 22, 2100 mL of free light brown fluid was obtained. An episode of recurrent large-volume hydrothorax, the absence of acid-fast mycobacteria and signs of bacterial infection, negative PCR for mycobacterial DNA in the pleural contents dated January 15, 2021, the absence of a cardiac history, edema, a normal ECG, the presence of moderate hyperfermentemia and a history of chronic pancreatitis served as the basis for an extensive study of effusion with by determining the level of α-amylase — it was increased to 3651 U/L.

The patient was transferred to the surgical department with suspected left PPF, and therefore MSCT of the PPF with bolus contrast enhancement was performed. The liver was of normal size, homogeneous. The common hepatic duct was dilated to 14 mm. No stones were revealed in the gallbladder. The common bile duct was dilated to 16 mm, and its sharp narrowing is detected in the intrapancreatic section (Fig. 1). Pancreas dimensions: the head — up to 36 mm; in the structure of the head there was a rounded area with clear contours that intensively accumulated a contrast agent in the arterial phase, up to 120 HU, dimensions — 21 × 25 mm; the body of the gland — up to 18 mm; the tail — up to 15 mm, contrast density of the body and the tail of the gland was diffusely reduced (Fig. 2). The Wirsung duct was expanded to 8 mm in the body and tail of the gland, but was not traced in the area of the head (Fig. 3). No free fluid was found in the abdominal cavity.

At the captured levels of the chest in the pleural cavity on the left, the liquid layer thickness was up to 47 mm, the lower lobe of the left lung is reduced in volume due to the area of consolidation of the lung tissue (Fig. 4).

Conclusion: CT picture of a space-occupying lesion in the head of the pancreas; in the differential series, the pseudotumorous form of pancreatitis and cancer of the head of the pancreas should be considered. Choledocho- and virsungectasia. Hepatomegaly. Left-sided hydrothorax, compression atelectasis of the lower lobe of the left lung.

After receiving the MSCT results, the left pleural cavity was drained with a silicone tube with an internal diameter of 6 mm according to Bulau. Within three days, a yellowish effusion of up to 450–510 mL per day was observed with a high amylase content of up to 3472 U/L, which confirmed the presence of a functioning PPF. Due to the reasonable suspicion of pancreatic head cancer and the determination of active surgical tactics, further MRI and magnetic resonance cholangiopancreatography (MRCP) studies were not performed to search for a fistula and a detailed assessment of the condition of the biliary and pancreatic ducts.

Because of the combination of morphological phenomena (the presence of a tumor of the head of the pancreas, pronounced ectasia of the common bile duct and the main duct of the pancreas with a cicatricial stricture of their terminal sections, the presence of signs of PPF) on February 2 the patient underwent pancreaticoduodenectomy. After the operation, the diagnosis was formulated: "chronic fibrosing pancreatitis with predominant damage to the head of the pancreas. Cicatricial stricture of the terminal portion of the common bile duct. Biliary hypertension. Pancreaticopleural fistula on the left".

Pathological examination of surgical material revealed that in the parenchyma of the pancreas there were many false lobules formed due to the diffuse proliferation of connective tissue between the lobules and in their stroma. The stroma was focally represented by proliferations of wide layers of connective tissue of varying degrees of maturity (in some places young, edematous, in others — coarse

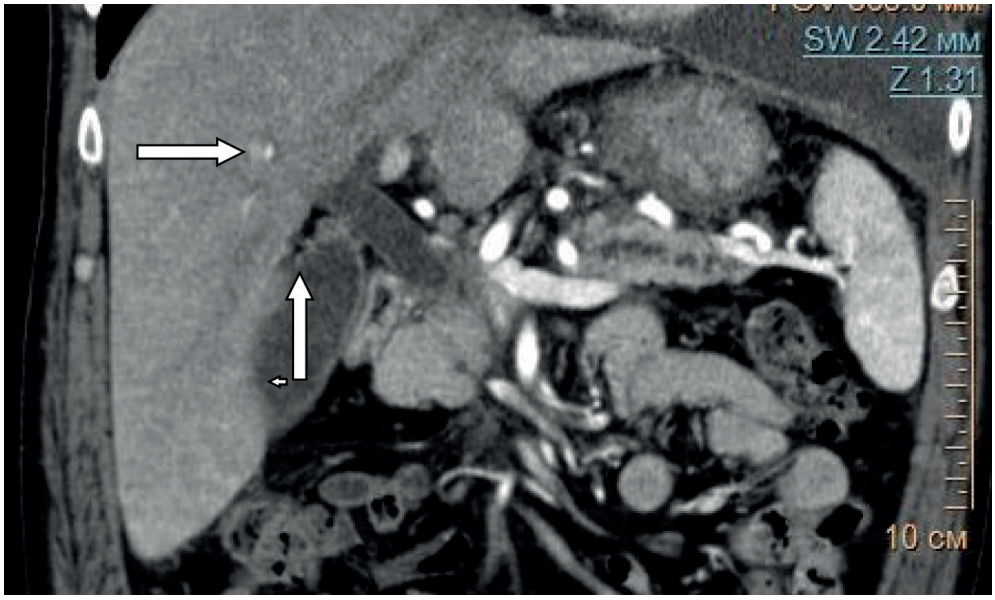


Figure 1. MSCT of the abdominal cavity from January 27, 2021, with bolus contrast enhancement. arterial phase: the common hepatic duct is dilated to 14 mm (top arrow), the common bile duct is dilated to 16 mm, sharply narrowed in the intrapancreatic region (lower arrow)

Рисунок 1. МСКТ брюшной полости от 27.01.2021 г. с болюсным контрастным усилением, артериальная фаза: общий печеночный проток расширен до 14 мм (верхняя стрелка), общий желчный проток расширен до 16 мм, резко сужен в интрапанкреатическом отделе (нижняя стрелка)

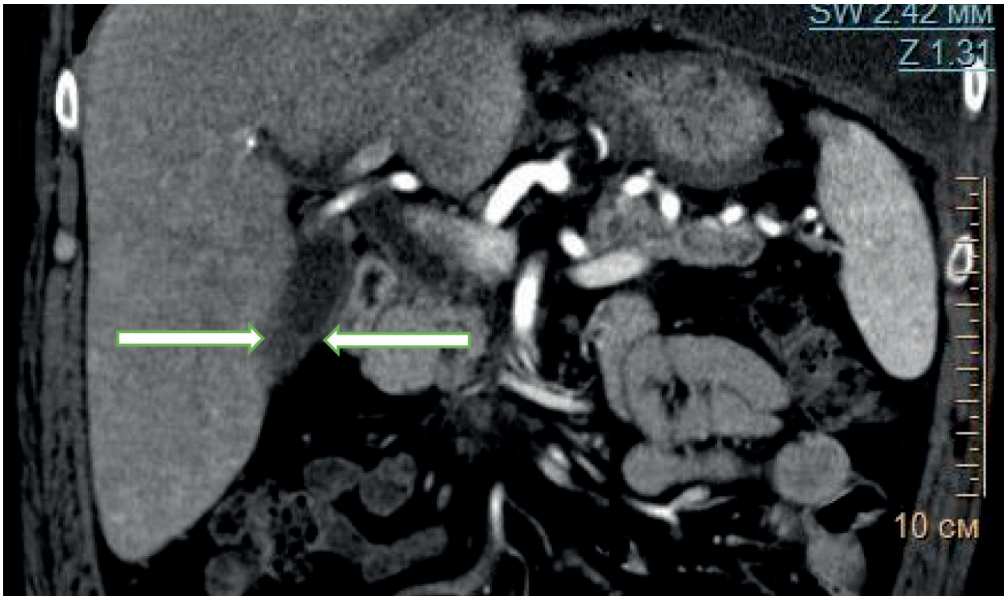


Figure 2. MSCT of the abdominal cavity from January 27, 2021, with bolus contrast enhancement. arterial phase: volumetric formation of the head of the pancreas with clear contours, intensively accumulating a contrast agent in the arterial phase, up to 120 HU, dimensions 21 × 25 mm (between the arrows)

Рисунок 2. МСКТ брюшной полости от 27.01.2021 г. с болюсным контрастным усилением, артериальная фаза: объемное образование головки поджелудочной железы с четкими контурами, интенсивно накапливающие контрастный препарат в артериальную фазу (до 120 HU), размерами 21 × 25 мм (между стрелками)

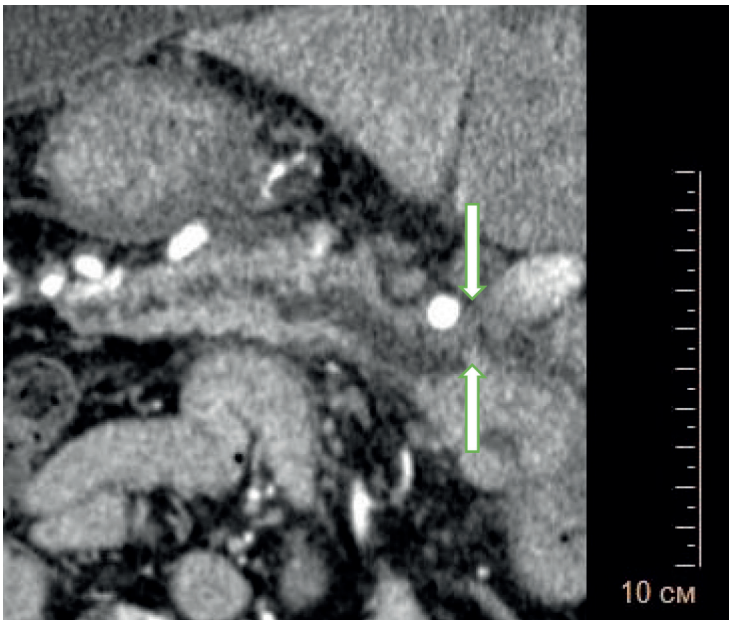


Figure 3. MSCT of the abdominal cavity from January 27, 2021, with bolus contrast enhancement, arterial phase, reconstruction of the pancreas: the main pancreatic duct is dilated up to 8 mm (between the arrows), in the body and tail of the gland, in the area of the head of the gland — is not traced

Рисунок 3. МСКТ брюшной полости от 27.01.2021 г. с болюсным контрастным усилением, артериальная фаза, реконструкция поджелудочной железы: главный проток поджелудочной железы расширен до 8 мм (между стрелок), в теле и хвосте железы, в области головки железы — не прослеживается

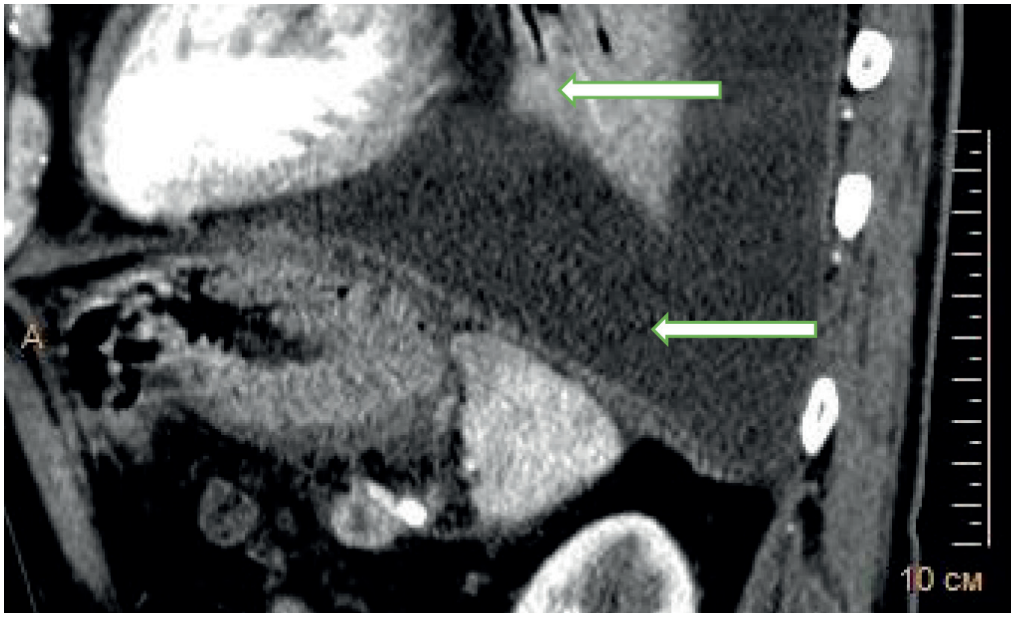


Figure 4. MSCT of the abdominal cavity with the capture of the lower chest from January 27, 2021, with bolus contrast enhancement, arterial phase: atelectasis of the lower lobe of the left lung (top arrow); left-sided hydrothorax (lower arrow)

Рисунок 4. МСКТ брюшной полости с захватом нижней части груди от 27.01.2021 г. с болюсным контрастным усилением, артериальная фаза: ателектаз нижней доли левого легкого (верхняя стрелка); левосторонний гидроторакс (нижняя стрелка)

fibrous), sparsely infiltrated with lymphocytes, histiocytes, and plasmacytes. Ducts of all sizes were unevenly ectatic to varying degrees, their walls show signs of chronic inflammation and sclerosis. PCR testing of SARS-CoV-2 RNA was not performed.

Drug therapy was carried out in the following volume: octreotide, parenteral omeprazole, cefoperazone sulbactam, antispasmodics, crystalloids. The postoperative period proceeded without complications. On control ultrasound of the pleural cavities, no fluid was detected. The patient was discharged for outpatient treatment in satisfactory condition on day 14 after the surgery. He was examined a year later — the condition was consistent with the surgery. There were no clinical, physical, or instrumental data for left-sided exudative pleurisy, hypertension of the extrahepatic and pancreatic ducts.

Discussion

The described observation is interesting as a variant of the course of chronic pancreatitis against the background of COVID-19. Exacerbation of chronic pancreatitis was complicated by the formation of PPF with enzymatic pleurisy on the left, which was the reason for seeking medical help. The clinical picture suggested a differential diagnosis of tuberculous pleurisy, pleural mesothelioma, and a complicated course of coronavirus pneumonia (pleural effusion has been described in 7 % of COVID-19 cases [13]), which were not confirmed by the results of laboratory tests.

Difficulties in diagnosis were associated with the latent course of exacerbation of chronic pancreatitis: the absence of characteristic complaints and increased levels of enzymes in the blood and urine. Intraductal hypertension did not translate into pain due to the outflow of contents into the pleural cavity. In such cases, patients are treated and examined for a long time for pleurisy, and even with a confirmed diagnosis of chronic pancreatitis, a cause-and-effect relationship between these diseases is rarely established. In this observation, the enzymatic genesis of pleurisy was indicated by the rapid accumulation of a light brown effusion in a large volume after pleural puncture, and high levels of amylase in it, corresponding to those in the pancreatic secretion, indicated the presence of PPF. Therefore, with such a combination of diseases, it is necessary to examine the pleural exudate for the content and concentration of amylase and lipase.

Another feature of this clinical situation is that the exacerbation of chronic pancreatitis with the formation of PPF coincided in time with the disease with coronavirus pneumonia. Recent COVID-19 with lung damage is confirmed by the presence of post-inflammatory pneumosclerosis of the right lung and the profile of anti-COVID antibodies (IgM, IgG), and exacerbation of chronic pancreatitis is proven by histological examination of the surgical material: stromal edema and proliferation of young connective tissue of the head of the pancreas, which caused obstruction of the pancreatic part of the common bile duct and Wirsung duct in the area of the head of the pancreas with the formation of biliary and pancreatic hypertension, which was realized in a microfistula with discharge of contents into the pancreas. It was not possible to visualize PPF, but the regression of effusion after surgical elimination of intraductal hypertension with clinical cure confirms the connection between PPF and the course of chronic pancreatitis.

It is possible that the exacerbation of inflammation in chronic pancreatitis with the formation of PPF occurred as a result of additional damage to the pancreas by the SARS-CoV-2 virus due to the combined effect of endogenous and exogenous ligands on immunocompetent cells in the pancreas tissue.

Conclusion

Recurrent exudative pleurisy in chronic pancreatitis with rapid accumulation of exudate in a large volume with a high amylase content is a sign of pancreaticopleural fistula. The development of exacerbation of chronic pancreatitis was influenced by a combination of factors, including coronavirus infection, which suggests further accumulation of clinical symptoms with this combination of pathological processes.

References / Литература

1. *Чучалин А.Г.* Пульмонология. Национальное руководство. Краткое издание. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2020. [*Chuchalin A.G.* Pulmonology. National guidelines. Moscow: GEOTAR-Media Publ., 2020. (In Russ.)].
2. *Плаксин С.А., Фаршатова Л.И.* Диагностические и лечебные возможности видеоторакоскопии при плевральных выпотах различной этиологии. *Пермский медицинский журнал.* 2017;34(2):20–5. [*Plaksin S.A., Farshatova L.I.* Diagnostic and therapeutic opportunities of videothoracoscopy in pleural effusion of different etiology. *Perm Medical Journal.* 2017;34(2):20–5. (In Russ.)]. DOI: 10.17816/pmj34220-25
3. *Котельникова Л.П., Плаксин С.А., Кудрявцев П.Л., Фаршатова Л.И.* Легочно-плевральные осложнения панкреатита. *Вестник хирургии им. И.И. Грекова.* 2017;176(3):28–31. [*Kotelnikova L.P., Plaksin S.A., Kudryavtsev P.L., Farshatova L.I.* Pulmonary-pleural complications of pancreatitis. *Grekov's Bulletin of Surgery.* 2017;176(3):28–31. (In Russ.)]. DOI: 10.24884/0042-4625-2017-176-3-28-31
4. *Mihai C., Floria M., Vulpoi R., Nichita L., Cijevschi Prelipcean C., Drug V., et al.* Pancreaticopleural fistula — from diagnosis to management. A case report. *J Gastrointestin Liver Dis.* 2018;27(4):465–9. DOI: 10.15403/jgld.2014.1121.274.ple
5. *King J.C., Reber H.A., Shiraga S., Hines O.J.* Pancreatic-pleural fistula is best managed by early operative intervention. *Surgery.* 2010;147(1):154–9. DOI: 10.1016/j.surg.2009.03.024

6. *Cazzo E., Apodaca-Rueda M., Gestic M.A., Chaim F.H.M., Saito H.P.A., Utrini M.P., et al.* Management of pancreaticopleural fistulas secondary to chronic pancreatitis. Arq Bras Cir Dig. 2017;30(3):225–8. DOI: 10.1590/0102-6720201700030014
7. *Красильников Д.М., Матвеев В.Ю., Абдульянов А.В., Малова И.И., Имамова А.М.* Хронический панкреатит, осложненный панкреатоплевральным свищом. *Анналы хирургической гепатологии*. 2016;21(4):30–4. [*Krasilnikov D.M., Matveev V.Yu., Abdulyanov A.V., Malova I.I., Imamova A.M.* Chronic pancreatitis complicated by pancreaticopleural fistula. *Annaly khirurgicheskoy gepatologii = Annals of HPB Surgery*. 2016;21(4):30–4. (In Russ.)]. DOI: 10.16931/1995-5464.2016430-34
8. *Pandanaboyana S.* Exploring Koch's postulate for SARS-CoV-2-induced acute pancreatitis: Is it all about the ACE? *Br J Surg*. 2021;108(8):879–81. DOI: 10.1093/bjs/znab178
9. *Jabłońska B., Olakowski M., Mrowiec S.* Association between acute pancreatitis and COVID 19 infection: What do we know? *World J Gastrointest Surg*. 2021;13(6):548–62. DOI: 10.4240/wjgs.v13.i6.548
10. *Liu F., Long X., Zhang B., Zhang W., Chen X., Zhang Z., et al.* ACE2 expression in pancreas may cause pancreatic damage after SARS-CoV-2 infection. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2020;18(9):2128–30.e2. DOI: 10.1016/j.cgh.2020.04.040
11. *Shaharuddin S.H., Wang V., Santos R.S., Gross A., Wang Y., Jawanda H., et al.* Deleterious effects of SARS-CoV-2 infection on human pancreatic cells. *Fron Cell Infect Microbiol*. 2021;11:678482. DOI: 10.3389/fcimb.2021.678482
12. *Hadi Y., Shah-Khan S.M., Sohail A.H., Jannat F., Syed A., Humphries C.E., et al.* Su1270: Chronic pancreatitis and COVID-19: Incidence and outcomes. A multicenter research network analysis. *Gastroenterology*. 2022;162(7):564–5. DOI: 10.1016/S0016-5085(22)61337-4
13. *Салимов Д.Ш., Глушков И.В., Воробьев А.А., Крайнюков П.Е.* Поражение плевры при COVID-19: опыт хирургического лечения на протяжении полутора лет пандемии. *Оперативная хирургия и клиническая анатомия (Пироговский научный журнал)*. 2022;6(2):26 31. [*Salimov D.S., Glushkov I.V., Vorobiev A.A., Kraynukov P.E.* Pleura damage in COVID-19, experience of treatment during eighteen months of the pandemic. *Russian Journal of Operative Surgery and Clinical Anatomy*. 2022;6(2):26–31. (In Russ.)]. DOI: 10.17116/operhirurg.2022602126

Information about the authors

Igor I. Kotov* — Dr. Sci. (Med.), Docent, Professor of the Department of Hospital Surgery named after M.S. Makokha, Omsk State Medical University; Thoracic Surgeon, Department of Traumatology and Orthopedics, City Clinical Emergency Hospital No. 1.
Contact information: i.i.kotov@mail.ru;
644099, Omsk, Lenina str., 12.
ORCID: https://orcid.org/0000-0002-9712-2391

Inga Yu. Kalinina — Cand. Sci. (Med.), Teaching Assistant at the Department of Pharmacology and Clinical Pharmacology, Omsk State Medical University; Physician at the Department of Therapy, City Clinical Emergency Hospital No. 1.
Contact information: i.u.kalinina@mail.ru;
644099, Omsk, Pereleta str., 9.
ORCID: https://orcid.org/0000-0001-8249-1533

Alexander R. Propp — Dr. Sci. (Med.), Teaching Assistant of the Department of Hospital Surgery, Omsk State Medical University; Deputy Chief Physician for Surgery, City Clinical Emergency Hospital No. 1.
Contact information: par1108@mail.ru;
644112, Omsk, Pereleta str., 9.
ORCID: https://orcid.org/0000-0003-4794-5928

Dmitry A. Sulim — Radiologist of the Department of Radiation Diagnostics, City Clinical Emergency Hospital No. 1.
Contact information: Chudosulim@mail.ru;
644112, Omsk, Pereleta str., 9.

Сведения об авторах

Котов Игорь Игнатьевич* — доктор медицинских наук, доцент, профессор кафедры госпитальной хирургии им. М.С. Макохи ФГБОУ ВО «Омский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; торакальный хирург отделения травматологии и ортопедии БУЗОО «Городская клиническая больница скорой медицинской помощи № 1».
Контактная информация: i.i.kotov@mail.ru;
644099, г. Омск, ул. Ленина, 12.
ORCID: https://orcid.org/0000-0002-9712-2391

Калинина Инга Юрьевна — кандидат медицинских наук, ассистент кафедры фармакологии, клинической фармакологии ФГБОУ ВО «Омский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; терапевт отделения терапии БУЗОО «Городская клиническая больница скорой медицинской помощи № 1».
Контактная информация: i.u.kalinina@mail.ru;
644112, г. Омск, ул. Перелета, 9.
ORCID: https://orcid.org/0000-0001-8249-1533

Пропп Александр Робертович — доктор медицинских наук, ассистент кафедры госпитальной хирургии ФГБОУ ВО «Омский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; заместитель главного врача по хирургии БУЗОО «Городская клиническая больница скорой медицинской помощи № 1».
Контактная информация: par1108@mail.ru;
644112, г. Омск, ул. Перелета, 9.
ORCID: https://orcid.org/0000-0003-4794-5928

Сулим Дмитрий Александрович — врач-рентгенолог отделения лучевой диагностики БУЗОО «Городская клиническая больница скорой медицинской помощи № 1».
Контактная информация: Chudosulim@mail.ru;
644112, г. Омск, ул. Перелета, 9.

Submitted: 19.06.2023 Accepted: 15.09.2023 Published: 29.12.2023
Поступила: 19.06.2023 Принята: 16.09.2023 Опубликована: 29.12.2023

* Corresponding author / Автор, ответственный за переписку

https://doi.org/10.22416/1382-4376-2023-33-6-109-120
УДК 616.381-002.951.21-089

Успешное хирургическое лечение «сложного» эхинококкоза брюшной полости

А.Б. Гончаров[1,*], Ю.А. Степанова[1], В.С. Широков[1], И.А. Турченко[1], Ю.А. Коваленко[1], Д.В. Калинин[1], Б.Н. Гурмиков[1], А.В. Чжао[2,3]

[1] *ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр хирургии им. А.В. Вишневского» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Российская Федерация*
[2] *АО «Европейский медицинский центр», Москва, Российская Федерация*
[3] *ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Российская Федерация*

Цель: представить сложности хирургического лечения пациентов с множественным и сочетанным эхинококковым поражением.
Основные положения. Пациентке 47 лет, до 29 лет проживавшей в Средней Азии, установлен диагноз множественного эхинококкоза брюшной полости (CE1-2): II, IVb, V, VI, VII сегментов печени, верхнего и нижнего полюсов селезенки, малого и большого сальника, тонкой кишки, поддиафрагмального пространства, области гепатодуоденальной связки, желудочно-ободочной связки. Выполнено оперативное вмешательство: атипичная резекция V, VI, VII сегментов печени, субтотальная перицистэктомия, холецистэктомия, субтотальная перицистэктомия кист II и IVb сегментов печени, субтотальная перицистэктомия кист селезенки, резекция большого сальника, эхинококкэктомия из малого сальника, брыжейки тонкой кишки, гепатодуоденальной связки, желудочно-ободочной связки, дренирование брюшной полости. Перицистэктомия осуществлена по методике НМИЦ хирургии им. А.В. Вишневского.
Заключение. Ввиду особенностей течения гельминтоза и выраженной вариабельности поражения разработать универсальные и эффективные лечебные алгоритмы крайне сложно. Представленное клиническое наблюдение демонстрирует пример успешного применения специальной хирургической тактики лечения «сложного» эхинококкоза брюшной полости с хорошим отдаленным результатом наблюдения.
Ключевые слова: эхинококкоз, «сложный» эхинококкоз, «сочетанный» эхинококкоз, «множественный» эхинококкоз, диагностика, тактика лечения
Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования: Гончаров А.Б., Степанова Ю.А., Широков В.С., Турченко И.А., Коваленко Ю.А., Калинин Д.В., Гурмиков Б.Н., Чжао А.В. Успешное хирургическое лечение «сложного» эхинококкоза брюшной полости. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2023;33(6):109–120. https://doi.org/10.22416/1382-4376-2023-33-6-109-120

Successful Surgical Treatment of “Complex” Abdominal Echinococcosis

Anton B. Goncharov[1,*], Yuliia A. Stepanova[1], Vadim S. Shirokov[1], Ivan A. Turchenko[1], Yury A. Kovalenko[1], Dmitry V. Kalinin[1], Beslan N. Gurmikov[1], Alexey V. Chzhao[2,3]

[1] *National Medical Research Center of Surgery named after A. Vishnevsky, Moscow, Russian Federation*
[2] *JSC “European medical center”, Moscow, Russian Federation*
[3] *Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Moscow, Russian Federation*

Aim: to present the difficulties of surgical treatment of patients with multiple and combined echinococcal lesions.
Key points. A 47-year-old patient who lived in Central Asia for up to 29 years of age was diagnosed with multiple echinococcosis of the abdominal cavity (CE1-2): II, Ivb, V, VI, VII segments of the liver, upper and lower poles of the spleen, lesser and greater omentum, small intestine, subphrenic space, area of the hepatoduodenal ligament, gastrocolic ligament. Surgical intervention was performed: atypical resection of liver segments V, VI, VII, subtotal pericystectomy, cholecystectomy, subtotal pericystectomy of cysts of II and IVb liver segments, subtotal pericystectomy of splenic cysts, resection of the greater omentum, echinococcectomy of the lesser omentum, mesentery of the small intestine, hepatoduodenal ligament, gastrocolic ligament, drainage of the abdominal cavity. Pericystectomy was carried out according to the technique of the National Medical Research Center of Surgery named after A. Vishnevsky.
Conclusion. Due to the peculiarities of the course of helminthiasis and the pronounced variability of the lesion, it is extremely difficult to develop universal and effective treatment algorithms. The presented clinical observation demonstrates an example of the successful use of special surgical tactics for the treatment of “complex” echinococcosis of the abdominal cavity with good long-term follow-up results.

Keywords: echinococcosis, “complex” echinococcosis, “combined” echinococcosis, “multiple” echinococcosis, diagnosis, treatment tactics
Conflict of interest: the authors declare that there is no conflict of interest.

For citation: Goncharov A.B., Stepanova Yu.A., Shirokov V.S., Turchenko I.A., Kovalenko Yu.A., Kalinin D.V., Gurmikov B.N., Chzhao A.V. Successful Surgical Treatment of “Complex” Abdominal Echinococcosis. Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology. 2023;33(6):109–120. https://doi. org/10.22416/1382-4376-2023-33-6-109-120

Введение

Эхинококкоз — тяжелое паразитарное заболевание, возбудителем которого является гельминт *Echinococcus granulosus sensu lato* из класса *Cestoda*. Окончательными хозяевами паразита являются псовые — как дикие представители (волки, лисицы), так и домашние собаки. Основными путями заражения человека, который является промежуточным хозяином, служат алиментарный и контактно-бытовой. Заражение происходит при случайном проглатывании яиц паразита, при этом образуется онкосфера, которая через стенку тонкой кишки проникает в систему воротной вены, откуда попадает в печень и далее в другие органы, в том числе в легкие [1]. В органах формируются гидатидные кисты, внутри которых образуются зачатки новых особей паразита. Внешняя оболочка кисты представлена фиброзной капсулой — перицистой, которая является результатом реактивного воспалительного процесса в пораженном органе; средний слой — эктоциста, хитиновая оболочка, образуемая паразитом; внутренний — эндоциста, ростковый слой, из которого отпочковываются новые жизнеспособные сколексы и дочерние кисты. Масса новых сколексов и малых по размеру дочерних кист, свободно плавающих в основной паразитарной полости, получили название эхинококкового песка за счет характерной картинки, получаемой при ультразвуковом исследовании (УЗИ). Один кубический миллиметр такого эхинококкового песка содержит более 400 000 сколексов. При прорыве дочернего пузыря они способны имплантироваться и образовывать множество новых кист, подобных материнской. Обычно оболочка гидатидной кисты непроницаема, и дочерние паразиты не могут проникнуть в паренхиму органа, однако при нагноении кисты или обызвествлении капсулы в случае гибели паразита возможна диссеминация сколексов [2].

Географически эхинококкоз широко распространен, а определение отдельных эндемичных регионов затруднено ввиду нехватки средств диагностики в некоторых регионах [1, 3]. По данным Всемирной организации здравоохранения, наибольшее распространение эхинококк получил в Аргентине, Перу, Восточной Африке, а также в Центральной Азии и Китае. В указанных регионах частота заражения эхинококкозом может превышать 50 случаев на 100 000 человек в год. На территории Российской Федерации средняя первичная заболеваемость составляет 0,37–0,39 на 100 000 населения в год, однако в отдельных эндемичных регионах показатели заболеваемости могут достигать 10 % от общего числа населения в год [4]. При этом послеоперационная смертность и риск рецидива находятся на уровне 2,2 и 6,5 % соответственно, что делает лечение эхинококкоза актуальной проблемой современной медицины [5].

Одними из наиболее часто поражаемых органов при эхинококкозе являются печень (75 % случаев) и легкие (15 %). Только 10 % приходится на остальные органы [6]. Селезенка, почки, сердце и головной мозг поражаются значительно реже [7]. В литературе описаны редкие локализации паразита в поднижнечелюстной, поджелудочной и щитовидной железах, надпочечниках, кавернозном синусе, крыло-небной ямке, носоглотке, основании черепа, плевре, передней стенке грудной клетки, желчном пузыре, голени, паховом канале, яичниках, позвоночнике, костях и других органах и тканях [8–12]. Обнаружение кисты обычно происходит случайно, во время ультразвукового, томографического или рентгеновского обследования.

Термин «сочетанный эхинококкоз» применим в случае локализации эхинококковых кист более чем в одном органе (в двух, реже — в трех органах в различных сочетаниях). Эхинококковые кисты могут локализоваться в различных органах брюшной полости, в брюшной и грудной полости, а также отдаленно относительно основного поражения [13–18]. Полиорганный эхинококкоз является крайне серьезной формой заболевания, которая потенциально может быть фатальной. Нередко сочетанный эхинококкоз распознается поздно из-за того, что после первичной диагностики бывают недостаточно полно обследованы другие органы. Поскольку сочетанное эхинококковое поражение не является редкостью, целенаправленный поиск эхинококковых кист органов грудной клетки и брюшной полости немаловажен при обследовании и постановке диагноза.

Термин «множественный эхинококкоз» используют при описании нескольких кист в одном органе, что довольно часто встречается. Множественный эхинококкоз печени, по данным различных авторов, наблюдают в 4,15–63,20 % случаев [19–23].

Диагностика эхинококкоза печени осложнена отсутствием специфичных клинических симптомов данного заболевания: гидатидные кисты способны годами развиваться в организме хозяина,

Таблица 1. Классификация WHO-IWGE УЗИ эхинококковых кист
Table 1. WHO-IWGE classification of ultrasound images of cystic echinococcosis

Тип кисты *Cyst type*	Статус *Status*	Характеристика / *Characteristics*
CL	–	Однокамерное кистозное образование, содержимое однородно, без внутренних перегородок *Single-chamber cystic formation, the contents are homogeneous, without internal partitions*
CE1	Активна *Active*	Как правило, однокамерное кистозное образование с однородным анэхогенным содержимым. При смене положения тела пациента порой можно визуализировать гидатидный песок (протосколексы) *As a rule, a single-chamber cystic formation with homogeneous anechoic content. When the patient's body position changes, hydatid sand (protoscolex) can sometimes be visualized*
CE2	Активна *Active*	Кистозное образование с внутренними перегородками. Дочерние кисты не имеют четкой структуры деления и могут полностью заполнять материнскую *Cystic formation with internal septa. Daughter cysts do not have a clear division structure and can completely fill the maternal one*
CE3a	Переходная форма *Transitional form*	Дочерние кисты имеют отслоившиеся мембраны, признак «водной лилии» *Daughter cysts have peeled membranes, a sign of "water lily"*
CE3b		Дочерние кисты в твердом матриксе *Daughter cysts in hard matrix*
CE4	Неактивна *Inactive*	Отсутствие дочерних кист. Кистозное содержимое неоднородной эхогенности, может напоминать «бычий глаз» *Absence of daughter cysts. The cystic contents have heterogeneous echogenicity and may resemble a bull's eye*
CE5	Неактивна *Inactive*	Стенка кисты напоминает арку, частично или полностью кальцинирована *The cyst wall resembles an arch and is partially or completely calcified*

не вызывая при этом у пациента выраженных жалоб [5, 24]. Полноценная диагностика основана на современных лучевых и ультразвуковых методах при проявлении специфической настороженности.

В настоящий момент используется классификация эхинококковых кист по данным УЗИ, предложенная рабочей группой ВОЗ по эхинококкозу (WHO informal working group on echinococcosis, WHO-IWGE) [25].

На данный момент в оперативном лечении эхинококкоза превалирует тактика радикального хирургического вмешательства по типу перицистэктомии или резекции пораженного органа — такой подход достоверно снижает риск развития послеоперационных осложнений и рецидивов заболевания [26].

Ввиду поздней диагностики в 60 % при проведении хирургического лечения возникают различные технические сложности, что привело к введению нами термина «сложного» эхинококкоза печени. «Сложный» эхинококкоз предполагает: множественное билобарное поражение печени кистами, расположенными интрапаренхиматозно, и/или одной и более кистами > 7,5 см; большие (≥ 7,5 см), центрально расположенные кисты (SI, SII, SIV, SVIII); близость к крупным структурам печени, а также резидуальный эхинококкоз печени после множественных повторных операций; множественный эхинококкоз органов брюшной полости; осложненный эхинококкоз печени: наличие свищей, стриктуры желчных протоков, цирроз печени, рубцовая деформация передней брюшной стенки, прочное сращение с диафрагмой, забрюшинными органами, вовлечение печеночно-двенадцатиперстной связки [27]. M. Kilic et al. выявили, что диаметр гидатидной кисты печени служит независимым фактором риска возникновения желчного свища в послеоперационном периоде. При диаметре кисты 7,5 см чувствительность и специфичность этого признака составили 79 и 73 % соответственно [28].

В НМИЦ хирургии им. А.В. Вишневского был разработан и успешно применяется метод оперативного пособия при «сложном» эхинококкозе [27]:

1. После формирования доступа область оперативного вмешательства тщательно отграничивается салфетками с раствором 20 %-го NaCl для предотвращения имплантационного распространения паразита.

2. Оперируемую кисту пунктируют, проводится эвакуация содержимого с помощью аспиратора большого диаметра.

3. После аспирации жидкости полость кисты заполняют гипертоническим раствором, затем обрабатывают с помощью ультразвуковой кавитации аппаратами типа Harmonic в течение трех минут, что позволяет уничтожить в стенках кисты возможные оставшиеся сколексы.

4. После тщательной ревизии и обработки полости кисты выполняется иссечение фиброзной капсулы до ткани печени.

Таблица 2. Доля сочетанного (мультиорганного) поражения при лечении больных с эхинококкозом в НМИЦ хирургии им. А.В. Вишневского за период 2012–2022 гг.

Table 2. The proportion of combined (multiorgan) cysts in the treatment of patients with echinococcosis at the National Medical Research Center of Surgery named after A. Vishnevsky in 2012–2022

Год *Year*	Общее число больных *Total number of patients*	Сочетанное (мультиорганное) поражение *Combined (multiorgan) damage*
2012	16	2 (12,5 %)
2013	16	3 (18,75 %)
2014	18	5 (27,8 %)
2015	10	1 (10 %)
2016	16	6 (37,5 %)
2017	19	4 (21,05 %)
2018	13	0 (0)
2019	25	7 (28 %)
2020	11	1 (9,09 %)
2021	20	4 (20 %)
2022	11	4 (36,4 %)
Всего / *Total*	**175**	**37 (49,3 %)**

Таблица 3. Доля множественных эхинококковых кист при поражении печени (данные НМИЦ хирургии им. А.В. Вишневского за период 2012–2022 гг.)

Table 3. The proportion of multiple echinococcal cysts in liver damage (data obtained at the National Medical Research Center of Surgery named after A. Vishnevsky in 2012–2022)

Год *Year*	Общее число больных *Total number of patients*	Множественные кисты *Multiple cysts*
2012	16	5 (31,25 %)
2013	16	9 (56,25 %)
2014	18	7 (38,88 %)
2015	10	5 (50 %)
2016	16	5 (31,25 %)
2017	19	8 (42,11 %)
2018	13	4 (30,76 %)
2019	25	15 (60 %)
2020	11	4 (36,36 %)
2021	20	10 (50 %)
2022	11	3 (27,27 %)
Всего / *Total*	**175**	**75 (42,85 %)**

Использование данной методики эффективно предохраняет от возможного рецидива эхинококкоза и позволяет выполнять оперативные вмешательства более щадящим образом.

Нередки наблюдения, когда после удаления гидатидных кист на их месте образуются остаточные жидкостные полости. Хирургическая тактика относительно таких образований не стандартизирована, и принятие решений основывается на данных динамического наблюдения [27, 29, 30].

В НМИЦ хирургии им. А.В. Вишневского случаи сочетанного эхинококкоза были проанализированы как доля от общего числа пациентов, поступивших в клинику с данной патологией за период 2012–2022 гг. (табл. 2). Отмечено достаточно стабильное число таких больных в год (от 10 до 37,5 %).

Наиболее часто отмечено эхинококковое поражение печени. Доля множественных эхинококковых кист при поражении печени за период с 2012 по 2022 г. представлена в таблице 3. В целом за период в 10 лет количество таких больных было не менее 27,27 % и достигало 50–60 %.

Представляем клиническое наблюдение, иллюстрирующее технику оперативного вмешательства и отдаленные результаты лечения при «сложном» эхинококкозе с множественными кистами печени и сочетанным поражением органов брюшной полости и экстраорганной локализацией.

Клиническое наблюдение

Пациентка, 47 лет, до 29 лет проживала в Средней Азии. Наличие эхинококкового поражения было

заподозрено в 1997 г., когда проходила стационарное лечение по поводу гепатита В. После выписки из стационара специфического антипаразитарного лечения не получала. Отмечала боли спастического характера в верхней половине живота, возникавшие с частотой примерно один раз в две недели. Со слов пациентки, проходила лечение у гастроэнтеролога с подозрением на язвенную болезнь желудка, диагноз не был подтвержден. В 2019 г. боли участились, что послужило причиной для обращения в Национальный медицинский исследовательский центр хирургии им. А.В. Вишневского.

При амбулаторном МРТ-исследовании органов брюшной полости (08.05.2019 г.) свободной и осумкованной жидкости в брюшной полости не выявлено (рис. 2). Печень увеличена, краниокаудальный размер правой доли — 19 см, контур ее деформирован за счет билобарных округлых кистозных структур: в IV сегменте — многокамерная, размерами 82 × 76 × 66 мм; в V—VI сегментах определяется наибольшее образование, замещающее паренхиму печени, которое в структуре содержит множественные сообщающихся между собой кистозные образования с общими размерами 157 × 115 × 137 мм; субкапсулярно в II—III сегментах определяются 4 кисты диаметром до 22, 39, 32 и 33 мм. Образования неправильной формы с неровными внутренними и внешними контурами имеют Т2-гиперинтенсивный сигнал и участки выпадения МР-сигнала в структуре. Капсула образований имеет гипоинтенсивный сигнал.

Ворота печени интактны. Внутри- и внепеченочные желчные протоки не расширены. Воротная вена — 10 мм. Образования вышеописанной структуры определяются экстраорганно: по контуру II—III сегментов — размерами 75 × 40 × 40 мм; по переднему контуру печени — малых размеров до 10 мм в диаметре; у ворот и по нижнему контуру

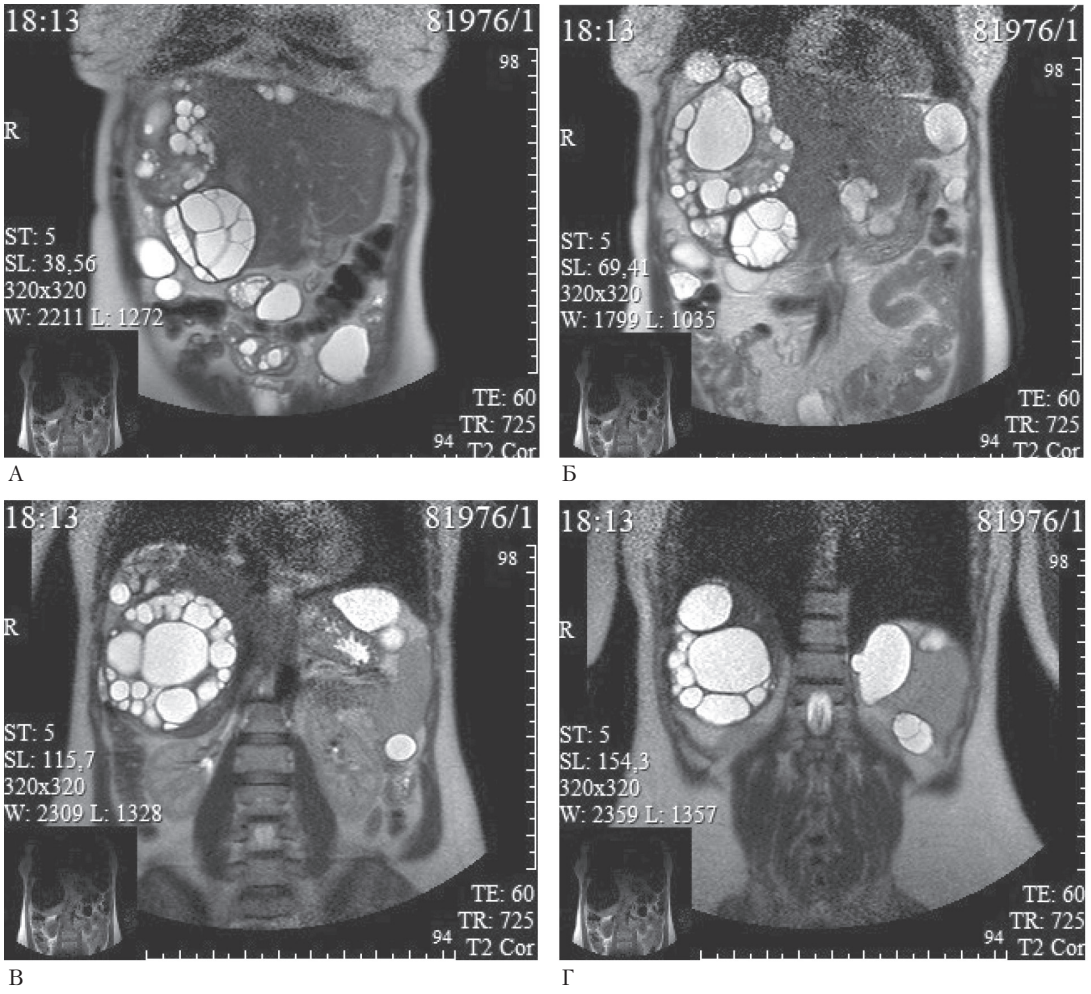


Рисунок 1. МРТ-изображения множественного эхинококкоза брюшной полости, Т2 cor: А—Г — последовательные изображения спереди назад

Figure 1. MRI images of multiple echinococcosis of the abdominal cavity, T2 cor: А—Г — sequential images from front to back

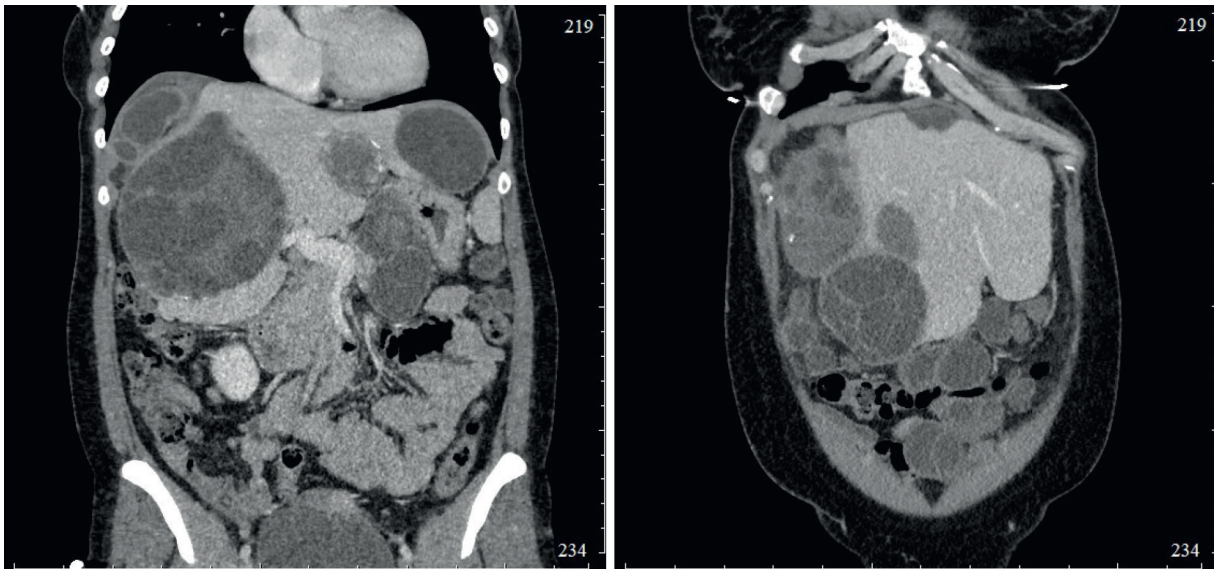


Рисунок 2. МСКТ-изображение до операции (венозная фаза): определяются множественные кистозные многополостные образования различных размеров в печени, контакт образования с правой ветвью воротной вены, кисты по контуру селезенки, киста в сальниковой сумке, киста в структуре селезенки; в капсуле и перегородках кист определяются немногочисленные кальцинаты

Figure 2. MSCT image before surgery (venous phase): multiple cystic multicavitary lesions of various sizes in the liver, contact of the lesion with the portal vein right branch, cysts along the contour of the spleen, a cyst in the omental sac, a cyst in the structure of the spleen; a few calcifications are determined in the capsule and septa of the cysts

селезенки — 2 кисты размерами до 46 × 32 и 1,4 × 16 мм; по ходу кишки межпетельно определяются множественные кисты диаметром до 12 мм.

Желчный пузырь с тонкими стенками, конкременты не визуализируются.

Поджелудочная железа дольчатого строения, не увеличена, контуры ее четкие, структура однородная. Главный панкреатический проток не расширен, определяется на всем протяжении. Парапанкреатическая клетчатка не изменена.

В структуре селезенки выявлены жидкостные образования неоднородной плотности (аналогичные вышеописанным). Наибольшее образование в верхнем полюсе селезенки, размер 54 × 41 мм.

Надпочечники не изменены, с ровными четкими контурами. Очаговых образований в их структуре не выявлено.

Почки не изменены, с неровными четкими контурами. Чашечно-лоханочная система и мочеточники не расширены.

Лимфатические узлы на уровнях сканирования не увеличены, не изменены.

Заключение. МР-картина паразитарного поражения печени, селезенки, с наличием кист экстраорганной локализации; вероятнее всего, эхинококкоз. Гепатоспленомегалия.

При амбулаторном МСКТ-исследовании органов брюшной полости (07.08.2019 г.) свободной и осумкованной жидкости в брюшной полости не выявлено.

Печень увеличена в размерах, краниокаудальный размер правой доли — 20 см, контур ее деформирован за счет наличия билобарно расположенных округлых кистозных образований: в IV сегменте — многокамерная киста размерами 82 × 76 × 80 мм; в V–VI с распространением на VII–VIII сегменты печени — наибольшее образование, замещающее паренхиму печени, которое в структуре содержит множественные сообщающихся между собой дочерние кисты общими размерами 167 × 117 × 157 мм; субкапсулярно во II–III сегментах определяются 4 кисты диаметром от 30 до 39 мм. Образования преимущественно неправильной овоидной формы с неровными внутренними и внешними контурами (волнообразными), имеют толстые, частично обызвествленные стенки толщиной до 4,5–5 мм. Плотность жидкостного компонента образований — от –5 до 5 HU, контрастный препарат не накапливают ни в одну из фаз исследования (рис. 2, 3).

Внутри- и внепеченочные желчные протоки не расширены. Воротная вена диаметром 10 мм.

Часть образований расположена экстраорганно: по контуру II–III сегментов определяется киста размерами 92 × 55 × 65 мм; по переднему контуру печени — экстраорганные кисты малых размеров

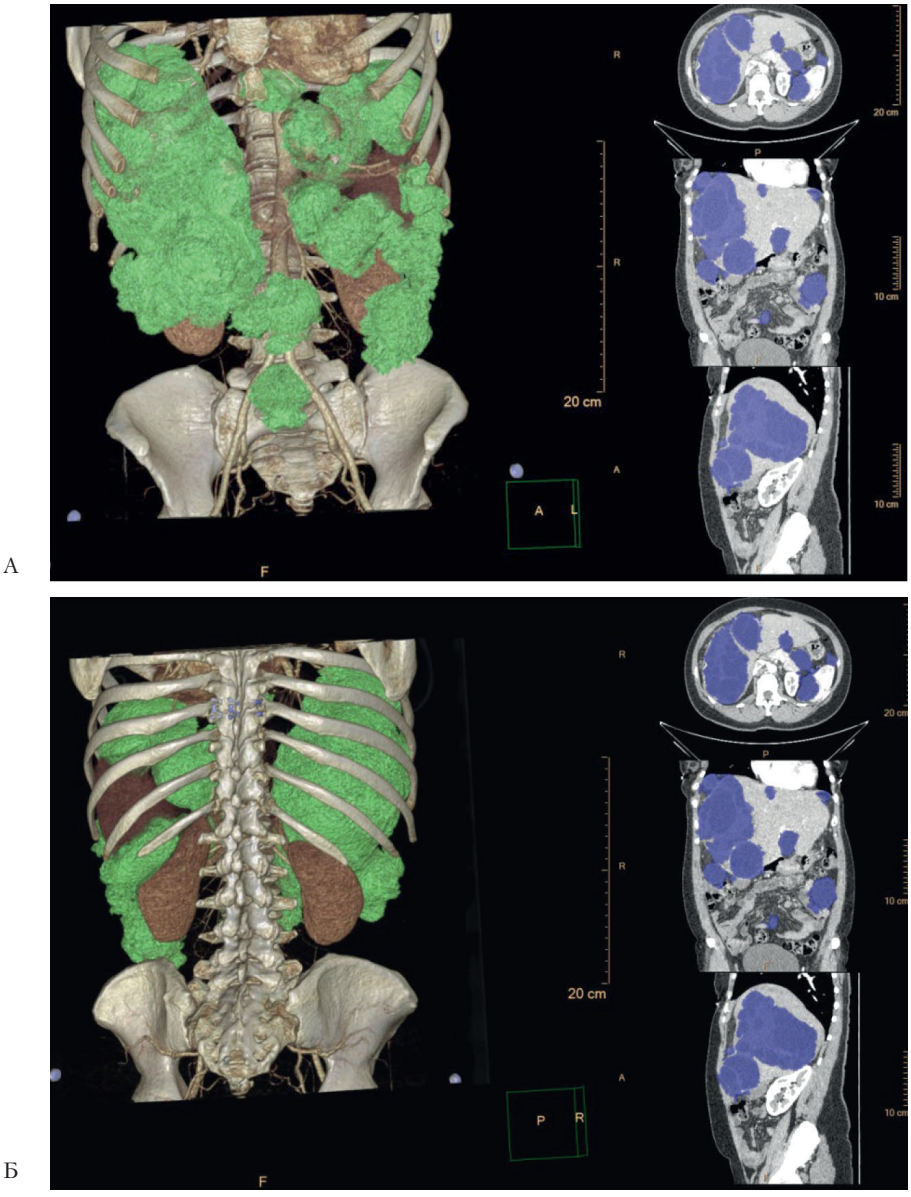


Рисунок 3. Трехмерная реконструкция МСКТ-изображений множественного эхинококкоза брюшной полости (зеленым помечены эхинококковые кисты: А — вид спереди; Б — вид сзади)

Figure 3. Three-dimensional reconstruction of MSCT images of multiple echinococcosis of the abdominal cavity (hydatid cysts are marked in green: A — front view; Б — rear view)

(до 10 мм в диаметре); у ворот, по нижнему контуру селезенки дифференцируются 3 кисты размерами до 50 × 33, 14 × 16 и 54 × 37 мм; меж петель кишки локализуются множественные кисты диаметром до 30 мм (рис. 2, 3).

Селезенка увеличена, в структуре определяются жидкостные образования неоднородной плотности. Наибольшее образование в верхнем полюсе селезенки, размер 61 × 49 мм. У ворот селезенки визуализируется экстраорганная киста размерами 32 × 48 мм.

Желудок расположен обычно, не расправлен. Парагастральная клетчатка не изменена. Петли тонкой кишки не расширены. Петли тонкой кишки, отделы толстой кишки расположены обычно. Толстая кишка умеренно пневматизирована, органической патологии со стороны толстой и тонкой кишки не выявлено.

При просмотре в костном окне костно-деструктивных, костно-травматических изменений не выявлено.

Заключение. КТ-картина паразитарного поражения печени, селезенки, с наличием кист экстраорганной локализации; вероятнее всего, эхинококкоз; при сравнении с данными МРТ-исследования от 08.05.2019 г. — без признаков роста. Убедительных данных за нарушение

целостности стенок кист на момент исследования не получено. Гепатоспленомегалия.

21 августа 2019 г. пациентка была госпитализирована в НМИЦ хирургии им. А.В. Вишневского для оперативного лечения.

При поступлении клинический и биохимический анализы крови не показали клинически значимых отклонений от референсных значений.

При предоперационном обследовании выполнено МСКТ головы и органов грудной клетки: патологических изменений в веществе головного мозга не выявлено, данных за паразитарное поражение органов грудной клетки не получено. Фиброзные изменения обоих легких. Кальцинат в левом легком. Инфильтративных изменений в паренхиме легких не выявлено.

26 августа 2019 г. выполнено оперативное вмешательство: атипичная резекция V, VI, VII сегментов печени, субтотальная перицистэктомия, холецистэктомия, субтотальная перицистэктомия кист II и IVb сегментов печени, субтотальная перицистэктомия кист селезенки, резекция большого сальника, эхинококкэктомия из малого сальника, брыжейки тонкой кишки, гепатодуоденальной связки, желудочно-ободочной связки, дренирование брюшной полости. Перицистэктомия выполнена по методике НМИЦ хирургии им. А.В. Вишневского.

Интраоперационный диагноз: Множественный эхинококкоз брюшной полости (CE1-2): II, IVb, V, VI и VII сегментов печени, верхнего и нижнего полюсов селезенки, малого и большого сальника, тонкой кишки, поддиафрагмального пространства, области гепатодуоденальной связки, желудочно-ободочной связки (рис. 4).

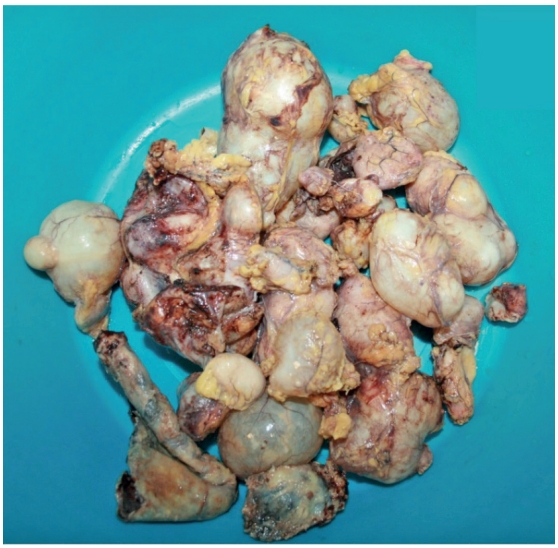
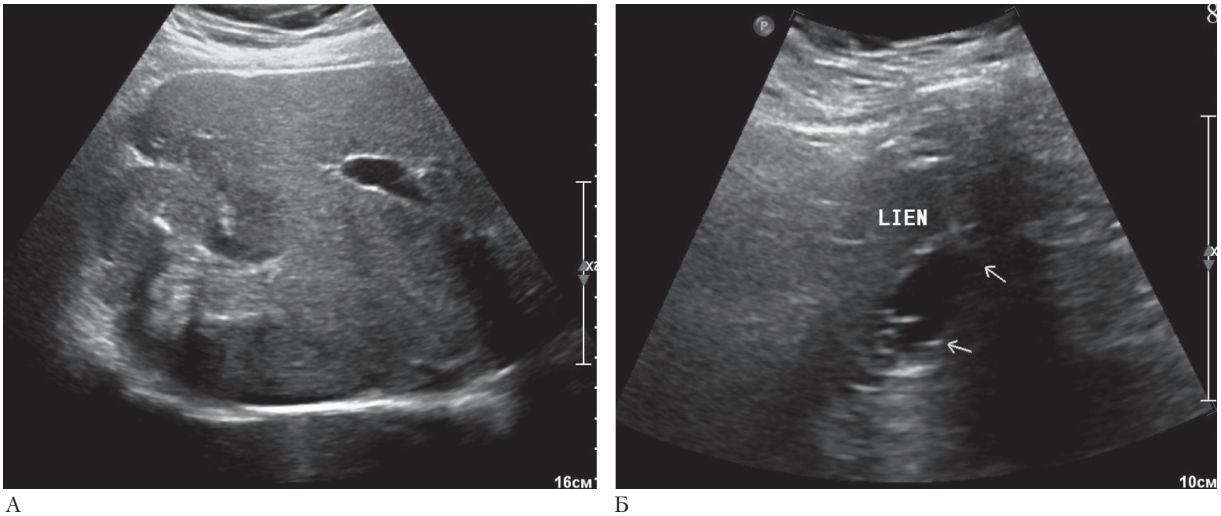


Рисунок 4. Макропрепараты удаленных эхинококковых кист

Figure 4. Macropreparation of removed echinococcal cysts

Ранний послеоперационный период протекал без особенностей: пациентка отмечала жалобы на умеренные боли в области послеоперационной раны. Анализы крови показали увеличение АЛТ (164 Ед./л) и АСТ (151 Ед./л), незначительный нейтрофильный лейкоцитоз. Пациентка была активизирована в первые сутки после оперативного вмешательства.



А Б

Рисунок 5. УЗИ после оперативного вмешательства: А — зона резекции печени; Б — жидкостное скопление (указано стрелками) в зоне вмешательства у селезенки (LIEN)

Figure 5. Ultrasound images after surgery: А — area of liver resection; Б — fluid accumulation (indicated by arrows) in the area of intervention near the spleen (LIEN)

При контрольном УЗИ в зоне резекции печени жидкостных скоплений не выявлено, паренхима неравномерной эхоплотности, сосудистый рисунок сохранен (рис. 5А). У нижнего полюса селезенки по внутренней поверхности определяется жидкостное скопление / образование вытянутой формы с единичными тонкими гиперэхогенными перегородками, размер 35,8 × 20,8 × 30,3 мм (рис. 5Б). Аналогичное по структуре скопление с диффузно неоднородным содержимым размерами 42,7 × 32,5 мм определяется между маткой и мочевым пузырем по левому контуру.

При контрольной МСКТ: культя печени размерами 19 × 9 см, контуры ровные и четкие, плотность паренхимы не изменяется (60 HU). По краю резекции определяются включения кальция (рис. 6А). Внутри- и внепеченочные желчные протоки не расширены, гепатикохоледох — до 5,5 мм. Желчный пузырь не визуализируется. Воротная вена — до 16 мм, селезеночная вена — до 10 мм, верхняя брыжеечная вена — до 12 мм.

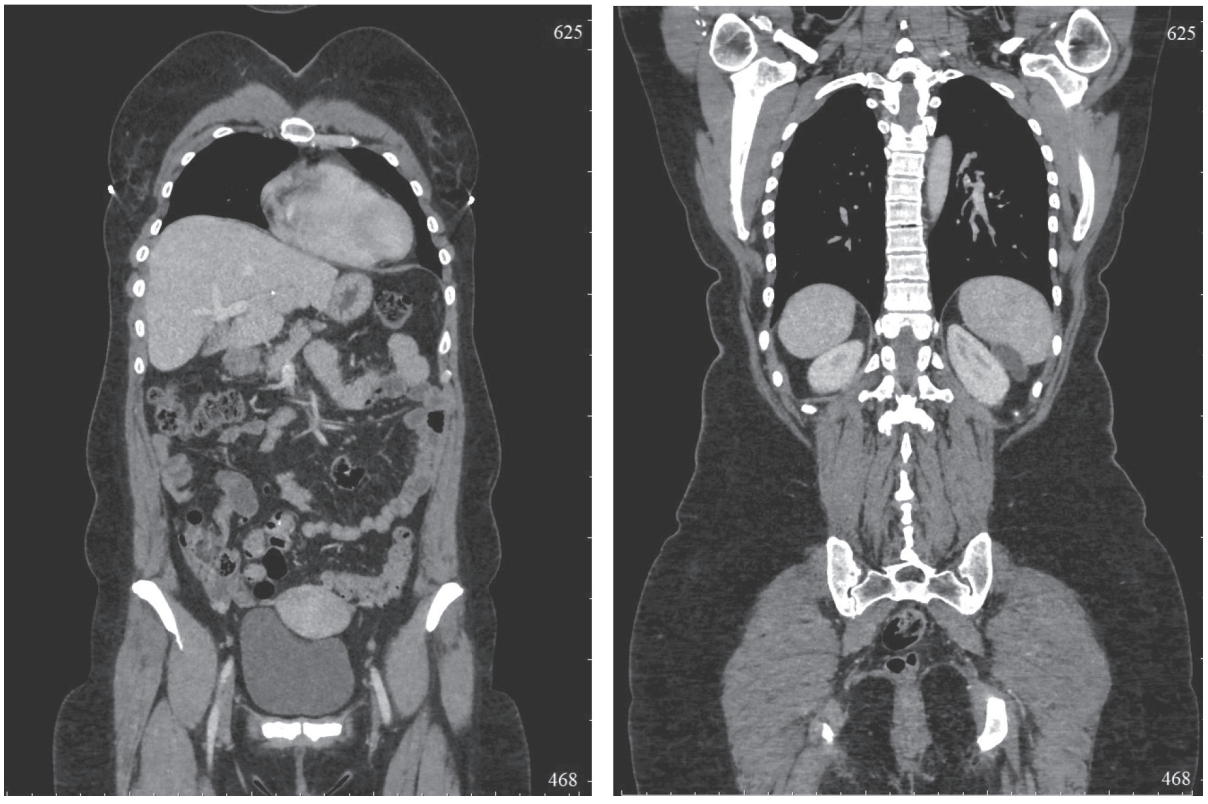
Поджелудочная железа правильно расположена, в размерах не увеличена. Плотность паренхимы не изменена (44 HU). Очаговых образований нет. Главный панкреатический проток не расширен, нитевидный. Парапанкреатическая клетчатка не изменена. Парапанкреатические лимфоузлы не увеличены.

Селезенка обычной формы с ровными контурами, не увеличена (селезеночный индекс — 200). Паренхима однородная, без патологических очагов. По нижнему контуру селезенки визуализируется киста овоидной формы размерами 30 × 25 × 45 мм с выраженным экзоорганным компонентом (рис. 6Б).

Надпочечники не изменены.

Почки типично расположены, объем паренхимы сохранен. Рентгеноконтрастных конкрементов не выявляется. Чашечно-лоханочная система и мочеточники не расширены. В паренхиме почек визуализируются мелкие простые кисты.

В малом тазу между телом матки и дном мочевого пузыря визуализируется инкапсулированное



А Б

Рисунок 6. МСКТ (венозная фаза) после хирургического лечения, разные уровни сканирования: А — отмечаются послеоперационные изменения по краю резекции печени, воротная вена проходима, кисты между петель тонкой кишки и в большом сальнике отсутствуют; Б — остаточная полость у нижнего полюса селезенки, кисты между петель тонкой кишки и в большом сальнике отсутствуют

Figure 6. MSCT (venous phase) after surgical treatment, different levels of scanning: A — there are postoperative changes along the edge of the liver resection, the portal vein is patent, there are no cysts between the loops of the small intestine and in the greater omentum; Б — residual cavity at the lower pole of the spleen, there are no cysts between the loops of the small intestine and in the greater omentum

жидкостное скопление размерами 73 × 40 × 20 мм. В верхней трети шейки матки киста округлой формы диаметром 10 мм.

Лимфатические узлы на уровне сканирования не увеличены.

Заключение. Состояние после атипичной резекции V, VI, VII сегментов печени, субтотальной перицистэктомии, холецистэктомии, субтотальной перицистэктомии кист II и IVb сегментов печени, субтотальной перицистэктомии кист селезенки, резекции большого сальника, эхинококкэктомии из малого сальника, брыжейки тонкой кишки, гепатодуоденальной связки, желудочно-ободочной связки. Кистозные включения в селезенке и малом тазу, вероятно, остаточная полость в области селезенки, погибшая гидатидная киста в полости малого таза. Кистозное образование шейки матки, наиболее вероятно — наботова киста.

Пациентка была выписана в удовлетворительном состоянии на 9-е сутки после операции.

За время наблюдения (42 месяца) данных за рецидив не получено.

Заключение

Эхинококкоз является широко распространенным паразитарным заболеванием. В последние годы значительная миграция населения в нашей стране увеличила численность больных с множественным и сочетанным поражением. Ввиду особенностей течения гельминтоза и выраженной вариабельности поражения разработать универсальные и эффективные лечебные алгоритмы крайне сложно, что обуславливает актуальность данной проблемы. Представленное клиническое наблюдение демонстрирует пример успешного применения в НМИЦ хирургии им. А.В. Вишневского специальной хирургической тактики лечения «сложного» эхинококкоза брюшной полости с хорошим отдаленным результатом наблюдения.

Литература / References

1. *Wen H., Vuitton L., Tuxun T., Li J., Vuitton D.A., Zhang W., et al.* Echinococcosis: Advances in the 21st century. *Clin Microbiol Rev*. 2019;32(2):e00075–18. DOI: 10.1128/CMR.00075-18
2. *Чжао А.В., Икрамов Р.З.* Хирургическое лечение эхинококкоза печени. *Consilium Medicum. Хирургия (Прил.)*. 2016;2:15–7. [*Zhao A.V., Ikramov R.Z.* Surgical treatment of liver echinococcosis. *Consilium Medicum. Surgery (Suppl.)*. 2016;2:15–7. (In Russ.)].
3. *Deplazes P., Rinaldi L., Alvarez Rojas C.A., Torgerson P.R., Harandi M.F., Romig T., et al.* Global distribution of alveolar and cystic echinococcosis. *Adv Parasitol*. 2017;95:315–493. DOI: 10.1016/bs.apar.2016.11.001
4. *Минаев С.В., Мащенко А.Н., Айдемиров А.Н., Анисимов И.Н., Герасименко И.Н., Рубанова М.Ф.* Эпидемиологическая характеристика эхинококкоза среди взрослого и детского населения Ставропольского края. *Доктор.Ру*. 2018;7(151):35–8. [*Minaev S.V., Mashchenko A.N., Aidemirov A.N., Anisimov I.N., Gerasimenko I.N., Rubanova M.F.* Epidemiological characteristics of echinococcosis among the adult and child population of the Stavropol Territory. *Doctor.Ru.* 2018;7(151):35–8. (In Russ.)].
5. *World Health organization.* Echinococcosis. URL: https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/echinococcosis
6. *Erman T., Tuna M., Göçer I., Ildan F., Zeren M., Cetinalp E.* Intracranial intraosseous hydatid cyst. Case report and review of literature. *Neurosurg Focus*. 2001;11(1):ECP1. DOI: 10.3171/foc.2001.11.1.9
7. *Teggi A.* An up-to-date on clinical management of human cystic echinococcosis. *Parassitologia*. 2004;46(4):405–7.
8. *Kireşi D.A., Karabacakoğlu A., Odev K., Karaköse S.* Uncommon locations of hydatid cysts. *Acta Radiol*. 2003;44(6):622–36. DOI: 10.1080/02841850312331287749
9. *El Kohen A., Benjelloun A., El Quessar A., Derraz S., Lazrak A., Jazouli N., et al.* Multiple hydatid cysts of the neck, the nasopharynx and the skull base revealing cervical vertebral hydatid disease. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 2003;67(6):655–62. DOI: 10.1016/s0165-5876(03)00059-4
10. *Goel M.M., Verma N., Sagar M.* Disseminated intra-abdominal hydatidosis causing acute intestinal obstruction — ararepresentation. *BMJ Case Rep*. 2010;2010:bcr0620103066. DOI: 10.1136/bcr.06.2010.3066
11. *Kumar S., Gautam S., Prakash R., Kumar S., Srivastava V.K.* Simultaneous primary hydatid cysts of liver and spleen with spontaneous intraperitoneal rupture of liver cyst. *J Clin Diagn Res*. 2014;8(11):NJ01. DOI: 10.7860/JCDR/2014/9097.5105
12. *Grozavu C., Ilias M., Pantile D.* Multivisceral echinococcosis: Concept, diagnosis, management. *Chirurgia (Bucur)*. 2014;109(6):758–68.
13. *Потапов А.А., Горяйнов С.А., Охлопков В.А., Кравчук А.Д., Захарова Н.Е., Подопригора А.Е. и др.* Множественный эхинококкоз головного мозга, сердца и почек. *Вопросы нейрохирургии им. Н.Н. Бурденко*. 2011;75(1):57–65. [*Potapov A.A., Goryainov S.A., Okhlopkov V.A., Kravchuk A.D., Zakharova N.E., Podoprigora A.E., et al.* Multiple echinococcosis of the brain, heart and kidneys. *Voprosy Neirokhirurgii imeni N.N. Burdenko*. 2011;75(1):57–65. (In Russ.)].
14. *Touma D., Sersté T., Ntounda R., Mulkay J.P., Buset M., Van Laethem Y.* The liver involvement of the hydatid disease: A systematic review designed for the hepato-gastroenterologist. *Acta Gastroenterol Belg*. 2013;76(2):210–8.
15. *Zheng X., Zou Y., Yin C.* Rare presentation of multi-organ abdominal echinococcosis: Report of a case and review of literature. *Int J Clin Exp Pathol*. 2015;8(9):11814–48.
16. *Cai X., Cai H., Gan Q., Chang W., Yuan F., Luo W., et al.* Case report: Rare presentation of multivisceral echinococcosis. *Am J Trop Med Hyg*. 2019;100(5):1204–7. DOI: 10.4269/ajtmh.18-0673
17. *Liu D., Guo Y.P., Rayhangul A., Wang Q.P., Yang Q., Wang G.H., et al.* Multiple organ echinococcosis: Report of one case and literature review. *Zhongguo Yi Xue Ke Xue Yuan Xue Bao*. 2020;42(6):840–4. (In Chinese). DOI: 10.3881/j.issn.1000-503X.12807
18. *Kalita J.M., Naveenraj P., Jain V., Kumar D., Tak V., Garg P.K., et al.* Cystic echinococcosis of liver and spleen communicating to the lung: A rare case. *J Lab Physicians*. 2022;14(3):351–4. DOI: 10.1055/s-0042-1742416
19. *Аскерханов Р.П.* Хирургия эхинококкоза. *Махачкала: Дагестанское книжное издательство*, 1976. [*Askerkhanov R.P.* Surgery for echinococcosis. *Makhachkala: Dagestan book publishing house*, 1976. (In Russ.)].
20. *Монхтогоо Б., Ишдорж Ц., Эрдэне С.* Осложнения множественного эхинококкоза печени. *Acta biologica scientifica*. 2005;7(45):79–80. [*Monkhtogoo B., Ishdorj Ts., Erdene S.* Complications of multiple liver echinococcosis. *Acta biologica scientifica*. 2005;7(45):79–80. (In Russ.)].
21. *Yasin F., Ghazanfar H., Assad S., Bhatti S.A.* Management of massively enlarged multiple hydatid cysts in the liver of a pediatric patient. *Cureus*. 2017;9(9):e1643. DOI: 10.7759/cureus.1643

22. *Hălmaciu I., Suciu B.A., Molnar C., Russu P.C., Butiurca V.O., Tilincă M., et al.* Multiple hepatic hydatid cysts — review of the literature and case report. *Chirurgia (Bucur).* 2021;116(4):492–502. DOI: 10.21614/chirurgia.116.4.492
23. *Centers for Disease Control and Prevention.* DPDx — Laboratory Identification of Parasites of Public Health Concern. Echinococcosis. URL: https://www.cdc.gov/dpdx/echinococcosis/index.html
24. *Agudelo Higuita N.I., Brunetti E., McCloskey C.* Cystic echinococcosis. *J Clin Microbiol.* 2016;54(3):518–23. DOI: 10.1128/JCM.02420-15
25. *Venkatesh M., Knipe H., Deng F., et al.* 2001 WHO classification of hepatic hydatid cysts. *Reference article, Radiopaedia.org.* DOI: 10.53347/rID-26148. URL: https://radiopaedia.org/articles/2001-who-classification-of-hepatic-hydatid-cysts
26. *Pang Q., Jin H., Man Z., Wang Y., Yang S., Li Z., et al.* Radical versus conservative surgical treatment of liver hydatid cysts: A meta-analysis. *Front Med.* 2018;12(3):350–9. DOI: 10.1007/s11684-017-0559-y
27. *Гончаров А.Б., Коваленко Ю.А., Айвазян Х.А., Икрамов Р.З., Маринова Л.А., Вишневский В.А. и др.* «Сложный» эхинококкоз печени. *Анналы хирургической гепатологии.* 2021;26(4):32–40. [*Goncharov A.B., Kovalenko Yu.A., Aivazyan Kh.A., Ikramov R.Z., Marinova L.A., Vishnevsky V.A., et al.* "Complex" echinococcosis of the liver. *Annaly khirurgicheskoy gepatologii = Annals of HPB Surgery.* 2021;26(4):32–40. (In Russ)]. DOI: 10.16931/1995-5464.2021-4-32-40
28. *Kilic M., Yoldas O., Koc M., Keskek M., Karakose N., Ertan T., et al.* Can biliary-cyst communication be predicted before surgery for hepatic hydatid disease: does size matter? *Am J Surg.* 2008;196(5):732–5. DOI: 10.1016/j.amjsurg.2007.07.034
29. *Humood T.A., Hilali F.J.* Surgical management of remaining cavity after open cystectomy for hepatic hydatidosis relative study of different methods. *International Surgery Journal.* 2018;5(8):2717–22. DOI: 10.18203/2349-2902.isj20183190
30. *Ozacmak I.D., Ekiz F., Ozmen V., Isik A.* Management of residual cavity after partial cystectomy for hepatic hydatidosis: Comparison of omentoplasty with external drainage. *Eur J Surg.* 2000;166(9):696–9. DOI: 10.1080/110241500750008448

Сведения об авторах

Гончаров Антон Борисович* — научный сотрудник онкологического отделения хирургических методов лечения ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр хирургии им. А.В. Вишневского» Министерства здравоохранения Российской Федерации.
Контактная информация: anton_goncharov@inbox.ru;
117997, Москва, ул. Большая Серпуховская, 27.
ORCID: https://orcid.org/0000-0002-3528-036X

Степанова Юлия Александровна — доктор медицинских наук, профессор, ученый секретарь ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр хирургии им. А.В. Вишневского» Министерства здравоохранения Российской Федерации.
Контактная информация: stepanovaua@mail.ru;
117997, Москва, ул. Большая Серпуховская, 27.
ORCID: https://orcid.org/0000-0002-2348-4963

Широков Вадим Сергеевич — врач-рентгенолог отделения рентгенологии и магнитно-резонансных исследований ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр хирургии им. А.В. Вишневского» Министерства здравоохранения Российской Федерации.
Контактная информация: vadimshirokov@yandex.ru;
117997, Москва, ул. Большая Серпуховская, 27.
ORCID: https://orcid.org/0000-0001-7683-3672

Турченко Иван Александрович — клинический ординатор ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр хирургии им. А.В. Вишневского» Министерства здравоохранения Российской Федерации.
Контактная информация: iturchenko57@gmail.com;
117997, Москва, ул. Большая Серпуховская, 27.
ORCID: https://orcid.org/0000-0003-3773-0536

Коваленко Юрий Алексеевич — доктор медицинских наук, старший научный сотрудник онкологического отделения хирургических методов лечения ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр хирургии им. А.В. Вишневского» Министерства здравоохранения Российской Федерации.
Контактная информация: kovalenko@ixv.ru;
117997, Москва, ул. Большая Серпуховская, 27.
ORCID: https://orcid.org/0000-0001-9879-6403

Information about the authors

Anton B. Goncharov* — Researcher, Oncology Department of Surgical Treatment Methods, National Medical Research Center of Surgery named after A. Vishnevsky.
Contact information: anton_goncharov@inbox.ru;
117997, Moscow, Bolshaya Serpukhovskaya str., 27.
ORCID: https://orcid.org/0000-0002-3528-036X

Yuliia A. Stepanova — Dr. Sci. (Med.), Professor, Scientific Secretary, National Medical Research Center of Surgery named after A. Vishnevsky.
Contact information: stepanovua@mail.ru;
117997, Moscow, Bolshaya Serpukhovskaya str., 27.
ORCID: https://orcid.org/0000-0002-2348-4963

Vadim S. Shirokov — Radiologist, Department of Radiology and Magnetic Resonance Research, National Medical Research Center of Surgery named after A. Vishnevsky.
Contact information: vadimshirokov@yandex.ru;
117997, Moscow, Bolshaya Serpukhovskaya str., 27.
ORCID: https://orcid.org/0000-0001-7683-3672

Ivan A. Turchenko — Clinical Resident, National Medical Research Center of Surgery named after A. Vishnevsky.
Contact information: iturchenko57@gmail.com;
117997, Moscow, Bolshaya Serpukhovskaya str., 27.
ORCID: https://orcid.org/0000-0003-3773-0536

Yury A. Kovalenko — Dr. Sci. (Med.), Senior Researcher, Oncology Department of Surgical Treatment Methods, National Medical Research Center of Surgery named after A. Vishnevsky.
Contact information: kovalenko@ixv.ru;
117997, Moscow, Bolshaya Serpukhovskaya str., 27.
ORCID: https://orcid.org/0000-0001-9879-6403

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

Калинин Дмитрий Валерьевич — кандидат медицинских наук, заведующий патологоанатомическим отделением ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр хирургии им. А.В. Вишневского» Министерства здравоохранения Российской Федерации.
Контактная информация: kalinin@ixv.ru;
117997, Москва, ул. Большая Серпуховская, 27.
ORCID: https://orcid.org/0000-0001-6247-9481

Гурмиков Беслан Нуралиевич — кандидат медицинских наук, заведующий онкологическим отделением хирургических методов лечения ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр хирургии им. А.В. Вишневского» Министерства здравоохранения Российской Федерации.
Контактная информация: Gurmicov@mail.ru;
117997, Москва, ул. Большая Серпуховская, 27.
ORCID: https://orcid.org/0000-0001-5958-3608

Чжао Алексей Владимирович — доктор медицинских наук, профессор, руководитель хирургической клиники АО «Европейский медицинский центр»; профессор кафедры неотложной и общей хирургии им. профессора А.С. Ермолова ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации.
Контактная информация: alexeyzhao@gmail.com;
129090, Москва, ул. Щепкина, 35.
ORCID: https://orcid.org/0000-0002-0204-8337

Dmitry V. Kalinin — Cand. Sci. (Med.), Head of the Pathology Department, National Medical Research Center of Surgery named after A. Vishnevsky.
Contact information: kalinin@ixv.ru;
117997, Moscow, Bolshaya Serpukhovskaya str., 27.
ORCID: https://orcid.org/0000-0001-6247-9481

Beslan N. Gurmikov — Cand. Sci. (Med.), Head of the Oncology Department of Surgical Treatment Methods, National Medical Research Center of Surgery named after A. Vishnevsky.
Contact information: Gurmicov@mail.ru;
117997, Moscow, Bolshaya Serpukhovskaya str., 27.
ORCID: https://orcid.org/0000-0001-5958-3608

Alexey V. Zhao — Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of Surgery Clinic, JSC "European Medical Center"; Professor of the Department of Emergency and General Surgery named after A.S. Ermolov, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education.
Contact information: alexeyzhao@gmail.com;
129090, Moscow, Shchepkina str., 35.
ORCID: https://orcid.org/0000-0002-0204-8337

Поступила: 31.03.2023 Принята: 05.06.2023 Опубликована: 29.12.2023
Submitted: 31.03.2023 Accepted: 05.06.2023 Published: 29.12.2023

https://doi.org/10.22416/1382-4376-2023-33-6-109-120
UDC 616.381-002.951.21-089

Successful Surgical Treatment of "Complex" Abdominal Echinococcosis

Anton B. Goncharov[1,*], Yuliia A. Stepanova[1], Vadim S. Shirokov[1], Ivan A. Turchenko[1], Yury A. Kovalenko[1], Dmitry V. Kalinin[1], Beslan N. Gurmikov[1], Alexey V. Chzhao[2,3]

[1] *National Medical Research Center of Surgery named after A. Vishnevsky, Moscow, Russian Federation*
[2] *JSC "European medical center", Moscow, Russian Federation*
[3] *Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Moscow, Russian Federation*

Aim: to present the difficulties of surgical treatment of patients with multiple and combined echinococcal lesions.
Key points. A 47-year-old patient who lived in Central Asia for up to 29 years of age was diagnosed with multiple echinococcosis of the abdominal cavity (CE1-2): II, IVb, V, VI, VII segments of the liver, upper and lower poles of the spleen, lesser and greater omentum, small intestine, subphrenic space, area of the hepatoduodenal ligament, gastrocolic ligament. Surgical intervention was performed: atypical resection of liver segments V, VI, VII, subtotal pericystectomy, cholecystectomy, subtotal pericystectomy of cysts of II and IVb liver segments, subtotal pericystectomy of splenic cysts, resection of the greater omentum, echinococcectomy of the lesser omentum, mesentery of the small intestine, hepatoduodenal ligament, gastrocolic ligament, drainage of the abdominal cavity. Pericystectomy was carried out according to the technique of the National Medical Research Center of Surgery named after A. Vishnevsky.
Conclusion. Due to the peculiarities of the course of helminthiasis and the pronounced variability of the lesion, it is extremely difficult to develop universal and effective treatment algorithms. The presented clinical observation demonstrates an example of the successful use of special surgical tactics for the treatment of "complex" echinococcosis of the abdominal cavity with good long-term follow-up results.
Keywords: echinococcosis, "complex" echinococcosis, "combined" echinococcosis, "multiple" echinococcosis, diagnosis, treatment tactics
Conflict of interest: the authors declare that there is no conflict of interest.

For citation: Goncharov A.B., Stepanova Yu.A., Shirokov V.S., Turchenko I.A., Kovalenko Yu.A., Kalinin D.V., Gurmikov B.N., Chzhao A.V. Successful Surgical Treatment of "Complex" Abdominal Echinococcosis. Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology. 2023;33(6):109–120. https://doi. org/10.22416/1382-4376-2023-33-6-109-120

Успешное хирургическое лечение «сложного» эхинококкоза брюшной полости

А.Б. Гончаров[1,*], Ю.А. Степанова[1], В.С. Широков[1], И.А. Турченко[1], Ю.А. Коваленко[1], Д.В. Калинин[1], Б.Н. Гурмиков[1], А.В. Чжао[2,3]

[1] *ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр хирургии им. А.В. Вишневского» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Российская Федерация*

[2] *АО «Европейский медицинский центр», Москва, Российская Федерация*

[3] *ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Российская Федерация*

Цель: представить сложности хирургического лечения пациентов с множественным и сочетанным эхинококковым поражением.
Основные положения. Пациентке 47 лет, до 29 лет проживавшей в Средней Азии, установлен диагноз множественного эхинококкоза брюшной полости (CE1-2): II, IVb, V, VI, VII сегментов печени, верхнего и нижнего полюсов селезенки, малого и большого сальника, тонкой кишки, поддиафрагмального пространства, области гепатодуоденальной связки, желудочно-ободочной связки. Выполнено оперативное вмешательство: атипичная резекция V, VI, VII сегментов печени, субтотальная перицистэктомия, холецистэктомия, субтотальная перицистэктомия кист II и IVb сегментов печени, субтотальная перицистэктомия кист селезенки, резекция большого сальника, эхинококкэктомия из малого сальника, брыжейки тонкой кишки, гепатодуоденальной связки, желудочно-ободочной связки, дренирование брюшной полости. Перицистэктомия осуществлена по методике НМИЦ хирургии им. А.В. Вишневского.
Заключение. Ввиду особенностей течения гельминтоза и выраженной вариабельности поражения разработать универсальные и эффективные лечебные алгоритмы крайне сложно. Представленное клиническое

наблюдение демонстрирует пример успешного применения специальной хирургической тактики лечения «сложного» эхинококкоза брюшной полости с хорошим отдаленным результатом наблюдения.
Ключевые слова: эхинококкоз, «сложный» эхинококкоз, «сочетанный» эхинококкоз, «множественный» эхинококкоз, диагностика, тактика лечения
Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования: Гончаров А.Б., Степанова Ю.А., Широков В.С., Турченко И.А., Коваленко Ю.А., Калинин Д.В., Гурмиков Б.Н., Чжао А.В. Успешное хирургическое лечение «сложного» эхинококкоза брюшной полости. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2023;33(6):109–120. https://doi.org/10.22416/1382-4376-2023-33-6-109-120

Introduction

Echinococcosis is a severe parasitic disease, the causative agent of which is the helminth *Echinococcus granulosus sensu lato* from the genus *Cystodes*. The main hosts of the parasite are mammals of the order of dogs, both wild (wolves, foxes) and domestic individuals. The main routes of infection with echinococci are alimentary and household. Infection occurs by accidental ingestion of parasite eggs, oncosphere is formed, it penetrates through the wall of the small intestine into the portal vein system, from where it is transported with the blood stream and can affect various organs, mainly the liver and lungs [1]. Hydatid cysts are formed in these organs, inside which the rudiments of new parasites form. The outer shell of the cyst is represented by a fibrous capsule, a pericyst, which is the result of reactive inflammatory processes in the affected organ; the middle layer is an ectocyst, the chitinous shell formed by the parasite; the inner layer is an endocyst, the growth layer from which new viable scolexes and daughter cysts bud off. The mass of new scolexes and small daughter cysts floating freely in the main parasitic cavity are called echinococcal sand — due to the characteristic picture obtained by ultrasound or radiation diagnosis. One cubic millimeter of such echinococcal sand contains more than 400,000 scolexes. When a daughter bladder bursts, they can implant and form many new cysts similar to the mother cyst. Usually, the hydatid cyst shell is impermeable and daughter parasites cannot penetrate into the organ parenchyma; however, dissemination of scolexes is possible in case of cyst suppuration or calcification of the capsule in case of parasite death [2].

Geographically, echinococcosis is widespread, and it is difficult to identify specific endemic regions due to the lack of diagnostic tools in some regions [1, 3]. According to the World Health Organization, echinococcus is most common in Argentina, Peru, Eastern Africa, Central Asia and China. In these regions, the incidence of echinococcosis can exceed 50 per 100,000 people per year. On the territory of the Russian Federation, the average primary incidence is 0.37–0.39 per 100,000 population per year, but in some endemic regions, the incidence rates can reach 10 % of the total population per year [4]. At the same time, postoperative mortality and the risk of recurrence are at the level of 2.2 and 6.5 %, respectively, which makes the treatment of echinococcosis an urgent problem of modern medicine [5].

The organs that are most often affected in echinococcosis are liver (75 % of cases) and lungs (15 %). Only 10 % of cases occur in the rest of the body [6]. Spleen, kidneys, heart, and brain are affected much less frequently [7]. Rare localizations of the parasite in the submandibular, pancreas and thyroid glands, adrenal glands, cavernous sinus, wing palate fossa, nasopharynx, skull base, pleura, anterior chest wall, gallbladder, tibia, inguinal canal, ovaries, spine, bones and other organs and tissues have been described in the literature [8–12]. Detection of cysts usually occurs incidentally during ultrasound, tomography, or X-ray examination.

The term “combined echinococcosis” is applied in case of localization of echinococcal cysts in more than one organ: in two, rarely — in three organs in various combinations. Localization of echinococcal cysts can be in various organs of the abdominal cavity, abdominal and thoracic cavity, as well as with remote localizations relative to the main lesion [13–18]. Polyorganic echinococcosis is an extremely serious form of the disease, which can be potentially fatal. Often, combined echinococcosis is recognized late because other organs are not fully examined after initial diagnosis.

The term “multiple echinococcosis” is used when describing several cysts within one organ; it is a fairly common form of this disease. According to various authors, multiple echinococcosis of the liver ranges from 4.15 to 63.2 % [19–23].

Thus, since combined echinococcal lesions are not uncommon, a targeted search for echinococcal cysts of the thoracic and abdominal organs is important in the examination and diagnosis.

Diagnosis of hepatic echinococcosis is complicated by the absence of specific clinical symptoms or syndromes of the disease: hydatid cysts can develop in the host organism for years without causing significant complaints [5, 24]. Full-fledged diagnosis is possible if modern radiotherapy and ultrasound diagnostics equipment is available, as well as if specific vigilance is displayed. Currently, the following diagnostic classification of echinococcal cysts is used, proposed by the WHO informal working group on echinococcosis (WHO-IWGE) in 2001 [25].

At present, the tactics of radical surgical intervention by pericystectomy or resection of the affected

Table 1. WHO-IWGE classification of ultrasound images of cystic echinococcosis
Таблица 1. Классификация WHO-IWGE УЗИ эхинококковых кист

Cyst type *Тип кисты*	Status *Статус*	Characteristics / *Характеристика*
CL	–	Single-chamber cystic formation, the contents are homogeneous, without internal partitions *Однокамерное кистозное образование, содержимое однородно, без внутренних перегородок*
CE1	Active *Активна*	As a rule, a single-chamber cystic formation with homogeneous anechoic content. When the patient's body position changes, hydatid sand (protoscolex) can sometimes be visualized *Как правило, однокамерное кистозное образование с однородным анэхогенным содержимым. При смене положения тела пациента порой можно визуализировать гидатидный песок (протосколексы)*
CE2	Active *Активна*	Cystic formation with internal septa. Daughter cysts do not have a clear division structure and can completely fill the maternal one *Кистозное образование с внутренними перегородками. Дочерние кисты не имеют четкой структуры деления и могут полностью заполнять материнскую*
CE3a	Transitional form *Переходная форма*	Daughter cysts have peeled membranes, a sign of "water lily" *Дочерние кисты имеют отслоившиеся мембраны, признак «водной лилии»*
CE3b		Daughter cysts in hard matrix *Дочерние кисты в твердом матриксе*
CE4	Inactive *Неактивна*	Absence of daughter cysts. The cystic contents have heterogeneous echogenicity and may resemble a bull's eye *Отсутствие дочерних кист. Кистозное содержимое неоднородной эхогенности, может напоминать «бычий глаз»*
CE5	Inactive *Неактивна*	The cyst wall resembles an arch and is partially or completely calcified *Стенка кисты напоминает арку, частично или полностью кальцинирована*

organ prevails in the surgical treatment of echinococcosis; this approach significantly reduces the risk of postoperative complications and recurrences of the disease [26].

Due to late diagnosis, in 60 % of cases various technical difficulties arise during surgical treatment, which led us to introduce the term "complex" hepatic echinococcosis. "Complex" echinococcosis implies such criteria as multiple bilobar liver lesions with cysts located intraparenchymatously and/or one or more cysts > 7.5 cm; large (≥ 7.5 cm) centrally located cysts (SI, SII, SIV, SVIII); proximity to large tubular structures of the liver, as well as residual hepatic echinococcosis after multiple repeated operations; multiple echinococcosis of abdominal cavity organs, complicated hepatic echinococcosis: the presence of fistulas, strictures of bile ducts, cirrhosis of the liver, scar deformation of the anterior abdominal wall, firm fusion with the diaphragm, retroperitoneal organs, involvement of the hepatic-duodenal ligament [27]. M. Kilic et al. determined that there is a direct dependence of biliary fistula occurrence in the postoperative period on the cyst size. At the threshold value of cyst diameter of 7.5 cm, sensitivity and specificity were 79 % and 73 %, respectively [28].

The following method of surgical aid has been developed and successfully applied in the National Medical Research Center of Surgery named after A. Vishnevsky [27]:

1. After forming the access, the area of surgical intervention is carefully delineated with tissues containing 20 % NaCl solution to prevent implantation spread of the parasite.

2. The operated cyst is punctured, evacuating the contents with a large diameter aspirator.

3. After aspiration of the fluid, the cyst cavity is filled with hypertonic solution, then treated with ultrasonic cavitation with Harmonic type apparatuses for 3 minutes, which allows to destroy possible remaining scolexes in the walls of the cyst.

4. After careful revision and treatment of the cyst cavity, excision of the fibrous capsule to the liver tissue is performed.

The use of this technique effectively protects against possible recurrence of echinococcosis and allows to perform surgical interventions in a more sparing manner.

It is not uncommon to observe that after removal of hydatid cysts, residual fluid cavities are formed in their place. Surgical tactics for such masses are non-standardized and decision-making is based on dynamic follow-up data [27, 29, 30].

Cases of combined echinococcosis were analyzed at the National Medical Research Center of Surgery named after A. Vishnevsky. Cases of combined echinococcosis were analyzed for the total proportion of admitted patients with this pathology for the period 2012–2022 (Table 2). The number of such patients per year is quite stable (from 10 to 37.5 %).

Table 2. The proportion of combined (multiorgan) cysts in the treatment of patients with echinococcosis at the National Medical Research Center of Surgery named after A. Vishnevsky in 2012–2022

Таблица 2. Доля сочетанного (мультиорганного) поражения при лечении больных с эхинококкозом в НМИЦ хирургии им. А.В. Вишневского за период 2012–2022 гг.

Year *Год*	Total number of patients *Общее число больных*	Combined (multiorgan) damage *Сочетанное (мультиорганное) поражение*
2012	16	2 (12.5 %)
2013	16	3 (18.75 %)
2014	18	5 (27.8 %)
2015	10	1 (10 %)
2016	16	6 (37.5 %)
2017	19	4 (21.05 %)
2018	13	0 (0)
2019	25	7 (28 %)
2020	11	1 (9.09 %)
2021	20	4 (20 %)
2022	11	4 (36.4 %)
Total /*Всего*	**175**	**37 (49.3 %)**

Table 3. The proportion of multiple echinococcal cysts in liver damage (data obtained at the National Medical Research Center of Surgery named after A. Vishnevsky in 2012–2022)

Таблица 3. Доля множественных эхинококковых кист при поражении печени (данные НМИЦ хирургии им. А.В. Вишневского за период 2012–2022 гг.)

Year *Год*	Total number of patients *Общее число больных*	Multiple cysts *Множественные кисты*
2012	16	5 (31.25 %)
2013	16	9 (56.25 %)
2014	18	7 (38.88 %)
2015	10	5 (50 %)
2016	16	5 (31.25 %)
2017	19	8 (42.11 %)
2018	13	4 (30.76 %)
2019	25	15 (60 %)
2020	11	4 (36.36 %)
2021	20	10 (50 %)
2022	11	3 (27.27 %)
Total /*Всего*	**175**	**75 (42.85 %)**

Echinococcal lesions of the liver were the most frequently observed. Data analysis of the number of echinococcal cysts in liver lesions for the period from 2012 to 2022 is presented in Table 3. In general, for the period of 10 years, the number of such patients was not less than 27.27 % and reached 50–60 %.

We present a clinical observation illustrating the technique of surgical intervention, describing the clinical picture and long-term results in "complex" echinococcosis (combined lesion of abdominal cavity organs with extra-organic localization, multiple liver lesions).

Clinical observation

Patient D., 47-years-old female, lived in Central Asia until the age of 29. The presence of echinococcal lesions was suspected in 1997, when she underwent inpatient treatment for hepatitis B. After discharge from the hospital, she did not receive specific antiparasitic treatment. She noted spastic pain with a frequency of about once every two weeks. According to the patient, she was treated by a gastroenterologist on suspicion of gastric ulcer, the diagnosis was not confirmed. In 2019, the pains became more frequent, which was the reason for seeking help.

During MRI-study of the abdominal cavity organs, outpatient (May 8, 2019) no free and condensed fluid in the abdominal cavity was detected.

The liver was enlarged, the craniocaudal size of the right lobe was 19 cm, its contour was deformed due to bilobar rounded cystic structures: in segment IV — multichambered, 82 76 66 mm in size; in segments V–VI the largest formation replacing the liver

parenchyma was determined, the structure contained multiple communicating cystic formations, total size 157 × 115 × 137 mm; subcapsularly in segments II–III four cysts were determined, with diameters up to 22 mm, 39 mm, 32 mm, and 33 mm. The masses were irregularly shaped with uneven internal and external contours, had T2-hyperintense signal and areas of MR-signal dropout in the structure. The capsule of the masses had hypointense signal (Fig. 1).

The liver gate was intact. Intra- and extrahepatic bile ducts were not dilated. The portal vein was 10 mm.

Also, the formations of the above-described structure were determined extraorganically: along the contour of segments II–III — 75 × 40 × 40 mm in size; along the anterior contour of the liver — small size (up to 10 mm in diameter); at the gate and along the lower contour of the spleen — 2 cysts, up to 46 × 32 mm and 1,4 × 16 mm in size; along the course of the intestine multiple interloop cysts up to 12 mm in diameter were determined.

The gallbladder was defined with thin walls, no concrements were visualized.

The pancreas was of lobular structure, not enlarged, its contours were clear, its structure —homogeneous. The main pancreatic duct was not dilated, defined throughout. Parapancreatic tissue was not changed.

In the structure of the spleen fluid masses of heterogeneous density (similar to those described above) were detected. The largest mass — in the upper pole of the spleen, 54 × 41 mm in size.

The adrenal glands were unchanged, with smooth, clear contours. No focal formations were detected in their structure.

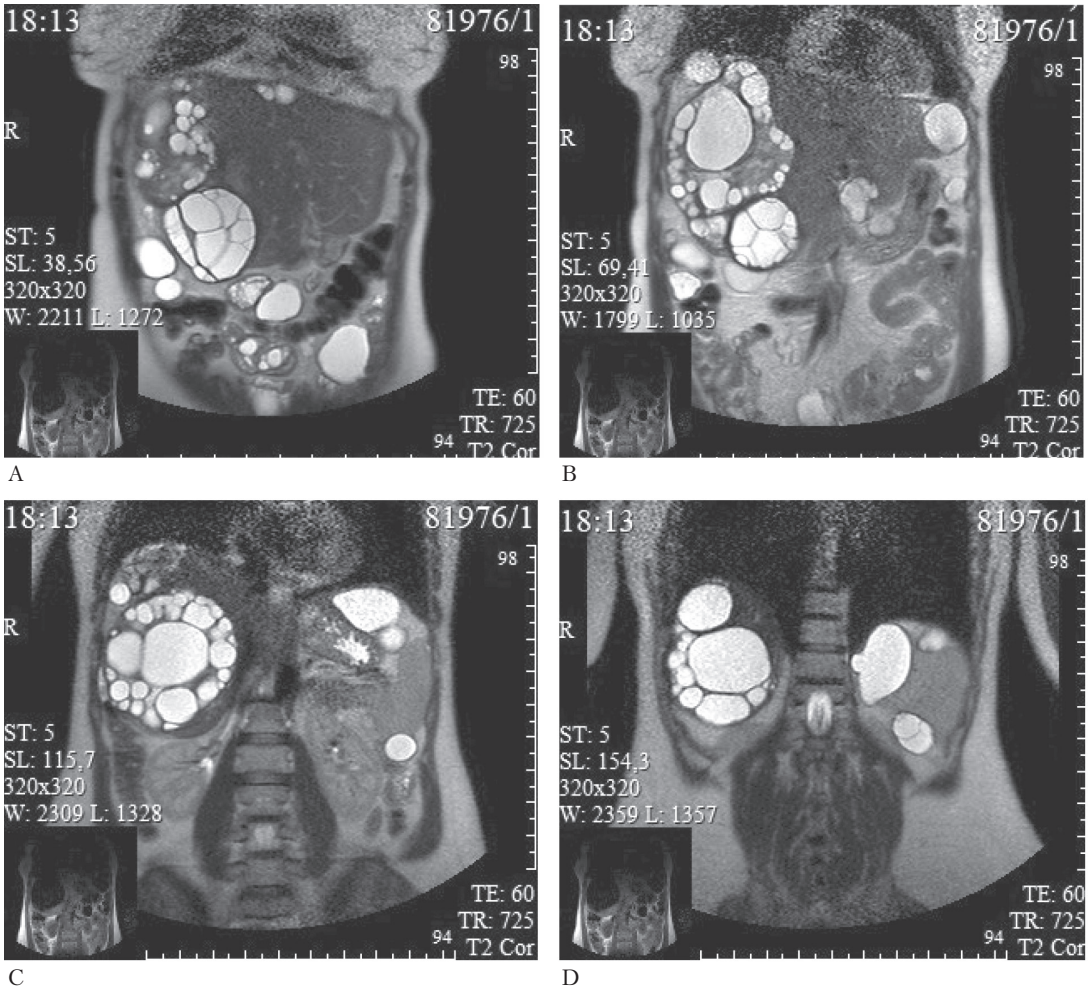


Figure 1. MRI images of multiple echinococcosis of the abdominal cavity, T2 cor: A–D — sequential images from front to back

Рисунок 1. МРТ-изображения множественного эхинококкоза брюшной полости, T2 cor: A–D — последовательные изображения спереди назад

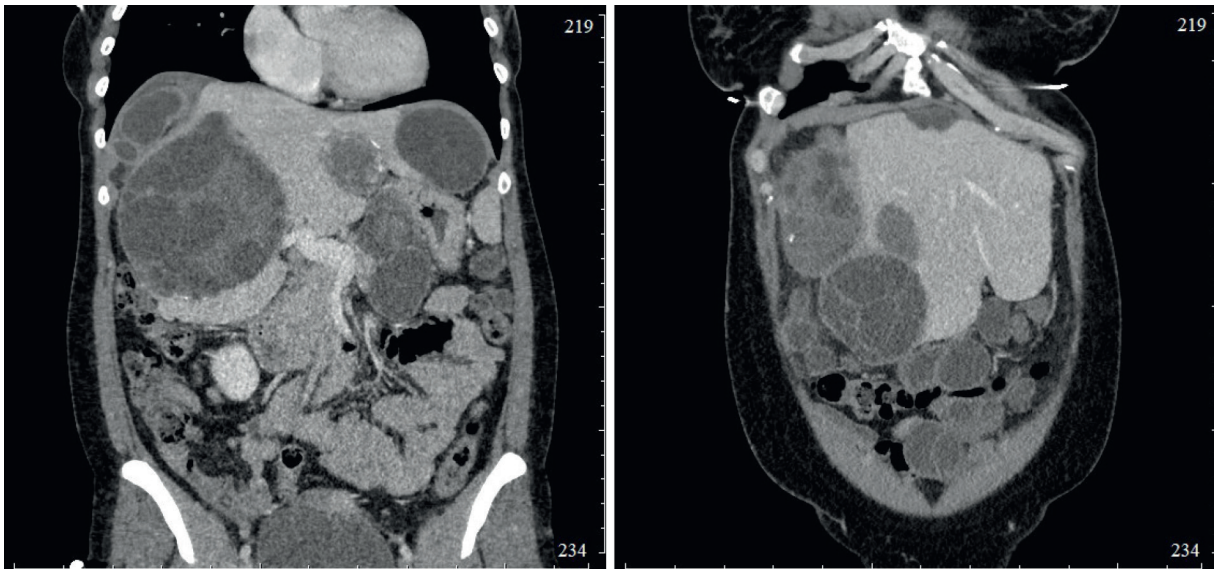


Figure 2. MSCT image before surgery (venous phase): multiple cystic multicavitary lesions of various sizes in the liver, contact of the lesion with the portal vein right branch, cysts along the contour of the spleen, a cyst in the omental sac, a cyst in the structure of the spleen; a few calcifications are determined in the capsule and septa of the cysts

Рисунок 2. МСКТ-изображение до операции (венозная фаза): определяются множественные кистозные многополостные образования различных размеров в печени, контакт образования с правой ветвью воротной вены, кисты по контуру селезенки, киста в сальниковой сумке, киста в структуре селезенки; в капсуле и перегородках кист определяются немногочисленные кальцинаты

The kidneys were unchanged, with irregular, clear contours. The pelvicalyceal system and ureters were not dilated. Lymph nodes at the levels of scanning were not enlarged, not changed.

Conclusion. MR-picture of parasitic lesion of the liver, spleen, with the presence of cysts of extraorganic localization, most likely echinococcosis. Hepatosplenomegaly.

Outpatient MSCT-study of abdominal cavity organs (August 7, 2019) did not detect free and drained fluid in the abdominal cavity.

The liver was enlarged in size, the craniocaudal size of the right lobe was 20 cm, its contour was deformed due to the presence of bilobar rounded cystic masses: in segment IV — a multichamber cyst, 82 × 76 × 80 mm in size; in liver segments V–VI with spreading to VII–VIII the largest formation replacing the liver parenchyma was determined, its structure contained multiple daughter cysts communicating with each other, with total size 167 × 117 × 157 mm; subcapsularly in segments II–III there were 4 cysts, 30 to 39 mm in diameter. The masses were predominantly of irregular ovoid shape with irregular internal and external contours (wavy), had thick, partially calcified walls up to 4.5–5 mm thick. The density of the fluid component of the masses was from –5 to 5 HU, contrast agent was not accumulated in any of the phases of the study (Figs. 3, 4).

Intra- and extrahepatic bile ducts were not dilated. The portal vein was defined with a diameter of 10 mm.

Some of the masses were located extraorganically: a cyst with the size of 92 × 55 × 65 mm was detected along the contour of segments II–III; extraorganic cysts of small size (up to 10 mm in diameter) were determined along the anterior contour of the liver; three cysts with the size up to 50 × 33 mm, 14 × 16 mm and 54 × 37 mm were differentiated at the gate, along the lower contour of the spleen; multiple cysts with the diameter up to 30 mm were localized between the intestinal loops (Figs. 2, 3).

The gallbladder was typical in shape, with thin walls, no radiographic contrast concretions were visualized.

Pancreas was of lobular structure, not enlarged, its contours were clear. The structure was homogeneous. The main pancreatic duct was not dilated, defined throughout. Parapancreatic cellular tissue was not changed.

The spleen was enlarged, fluid masses of heterogeneous density were detected in the structure. The largest mass was in the upper pole of the spleen with the size of 61 × 49 mm. An extra-organ cyst with the dimensions of 32 × 48 mm was visualized at the spleen gate.

Adrenal glands had even, clear contours. There were no focal masses.

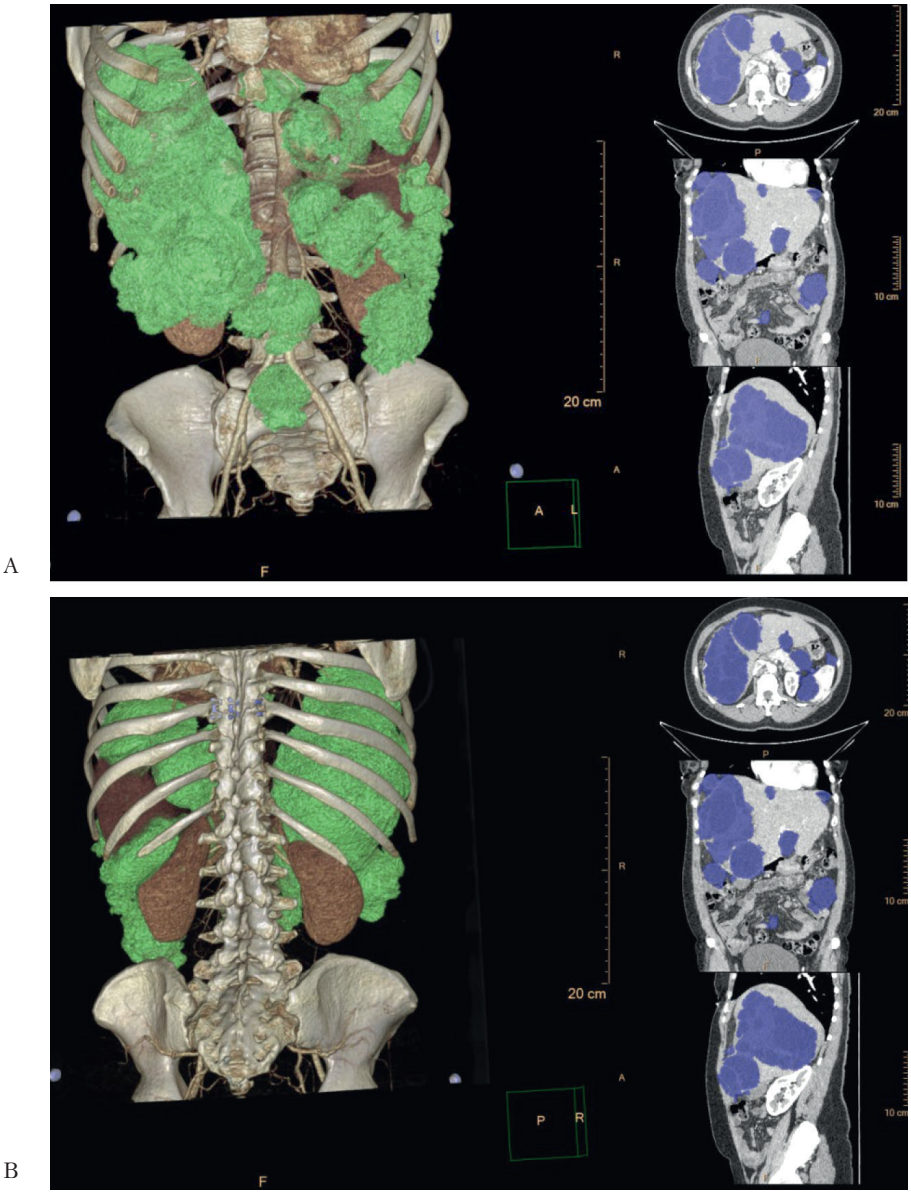


Figure 3. Three-dimensional reconstruction of MSCT images of multiple echinococcosis of the abdominal cavity (hydatid cysts are marked in green: A — front view; B — rear view)

Рисунок 3. Трехмерная реконструкция МСКТ-изображений множественного эхинококкоза брюшной полости (зеленым помечены эхинококковые кисты: A — вид спереди; B — вид сзади)

Kidneys were with irregular, clear contours. The pelvicalyceal system and ureters were not dilated. The excretory function was without peculiarities. X-ray contrast concrements were not revealed.

Lymph nodes at the levels of scanning were not enlarged, not changed.

The stomach was located normally, not spread. Paragastric tissue was not changed. The loops of the small intestine were not dilated. Small intestine loops, sections of the colon — usually located. The large intestine was moderately pneumatized, no organic pathology on the part of the large and small intestine was revealed.

When viewed in the bone window, no bone-destructive, bone-traumatic changes were detected.

Conclusion. CT-picture of parasitic lesion of the liver, spleen, with the presence of cysts of extraorganic localization, most likely echinococcosis, in comparison with the data of MRI study dated as of May 8, 2019 — without signs of growth. There were no convincing data for cysts wall integrity violation at the moment of the study. Hepatosplenomegaly.

On August 21, 2019, the patient was hospitalized to the National Medical Research Center of Surgery named after A. Vishnevsky for surgical treatment.

On admission, blood tests showed no clinically significant deviations from reference values.

MSCT of the head and chest organs revealed no pathologic changes in the brain substance, no evidence of parasitic lesions of the chest organs. Fibrous changes in both lungs. Calcinate in the left lung. Infiltrative changes in the lung parenchyma were not revealed.

Based on the data of preoperative examination on August 26, 2019, surgical intervention was performed: atypical resection of liver segments V, VI and VII, subtotal pericystectomy, cholecystectomy, subtotal pericystectomy of cysts of liver segments II and IVb, subtotal peristectomy of spleen cysts, resection of the greater omentum, echinococcectomy from the small omentum, small intestine mesentery, hepatoduodenal ligament, gastrocolic ligament, drainage of the abdominal cavity (pericystectomy according to the method of the the National Medical Research Center of Surgery named after A. Vishnevsky.

Intraoperative diagnosis: Multiple echinococcosis of the abdominal cavity (CE1-2): II, IVb, V, VI, VII segments of the liver, upper and lower poles of the spleen, small and large omentum, small intestine, subdiaphragmatic space, hepatoduodenal ligament area, gastric-obstetric ligament (Fig. 4).

The early postoperative period was uneventful: the patient complained of moderate pain in the area of the postoperative wound. Blood tests showed increased ALT (164 U/L) and AST (151 U/L), slight neutrophilic leukocytosis. The patient was activated on the first day after surgical intervention. At

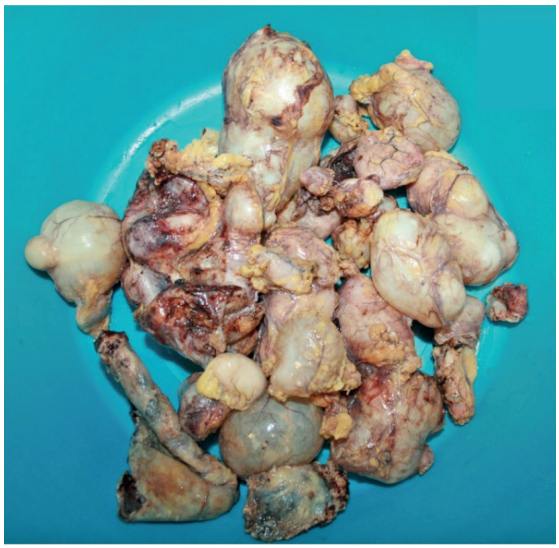
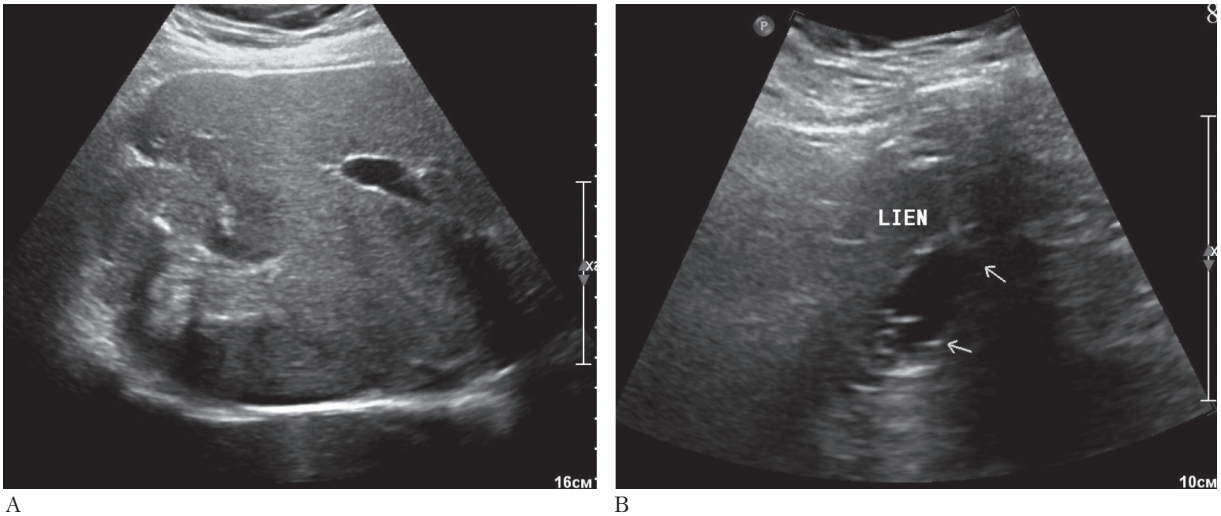


Figure 4. Macropreparation of removed echinococcal cysts

Рисунок 4. Макропрепараты удаленных эхинококковых кист

the control ultrasound no fluid accumulations were detected in the area of liver resection, parenchyma was of uneven echo density, vascular pattern was preserved (Fig. 5A).

At the lower pole of the spleen, a fluid accumulation/formation of elongated shape with single thin hyperechogenic septa, 35.8 × 20.8 × 30.3 mm, was detected on the inner surface (Fig. 5B). A collection of similar structure with diffusely heterogeneous



A B

Figure 5. Ultrasound images after surgery: A — area of liver resection; B — fluid accumulation (indicated by arrows) in the area of intervention near the spleen (LIEN)

Рисунок 5. УЗИ после оперативного вмешательства: А — зона резекции печени; В — жидкостное скопление (указано стрелками) в зоне вмешательства у селезенки (LIEN)

contents, measuring 42.7 × 32.5 mm, was determined between the uterus and bladder along the left contour.

Control MSCT showed the liver stump with 19 × 9 cm of size, contours ware smooth and clear, parenchyma density was unchanged (60 HU). Calcium inclusions were determined along the resection margin (Fig. 6A). Intra- and extrahepatic bile ducts were not dilated, hepaticocholedochus — up to 5.5 mm. The gallbladder was not visualized. Portal vein — up to 16 mm, splenic vein — up to 10 mm, superior mesenteric vein — up to 12 mm.

The pancreas was correctly located, not enlarged in size. Parenchyma density — not changed (44 HU). There were no focal formations. The main pancreatic duct is not dilated, thread-like. The parapancreatic tissue was not changed. Parapancreatic lymph nodes were not enlarged.

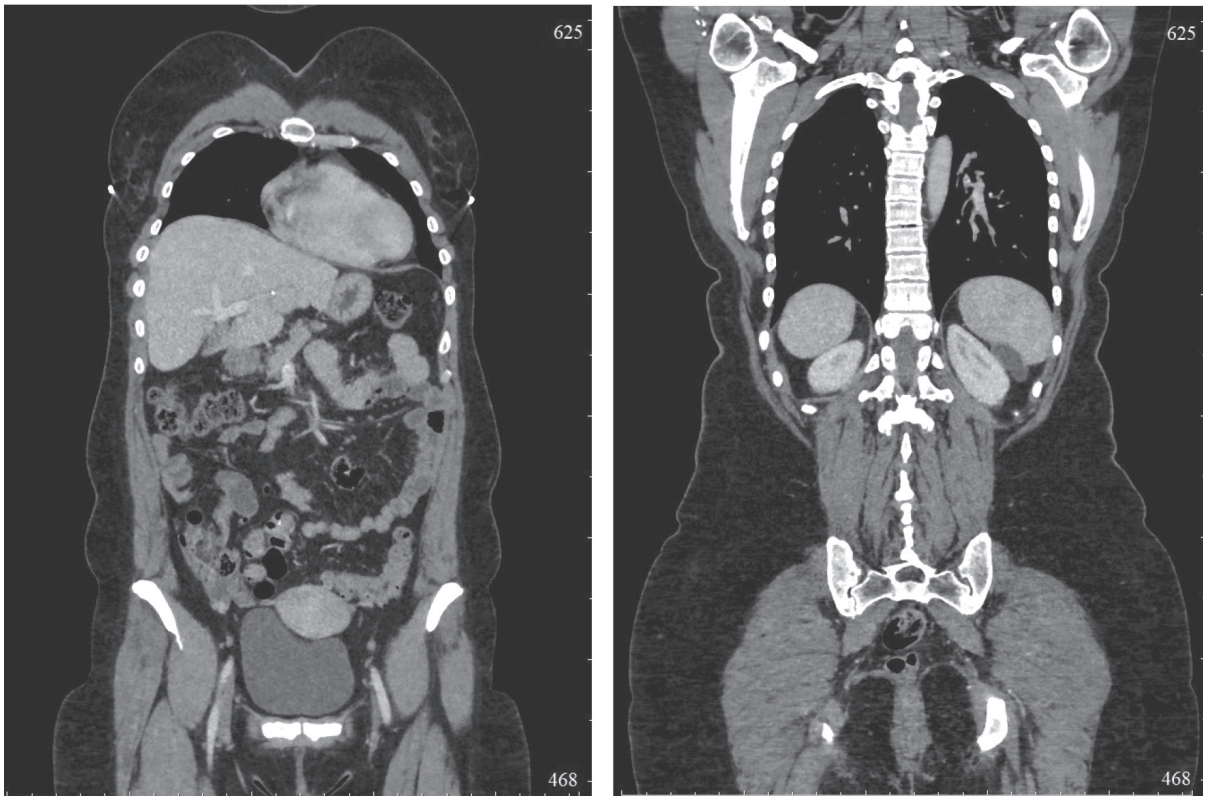
Spleen of normal shape with smooth contours, not enlarged (spleen index — 200). The parenchyma was homogeneous, without pathologic foci. A 30 × 25 × 45 mm ovoid cyst with a pronounced exorganous component was visualized along the lower contour of the spleen (Fig. 6B).

The stomach was not flattened. Duodenal walls — without visible focal / infiltrative changes, duodenal lumen was not significantly deformed. The walls of the small and large intestine at the level of the study were without visible focal, infiltrative changes.

Adrenal glands were unchanged.

The kidneys were typically located, the volume of parenchyma was preserved. X-ray contrast concrements were not detected. The pelvicalyceal system and ureters were not dilated. Small simple cysts were visualized in the renal parenchyma.

An encapsulated fluid accumulation of 73 × 40 × 20 mm in size was visible in the pelvis between the body of the uterus and the bottom of the bladder. In the upper third of the cervix there was a rounded cyst with a diameter of 10 mm.



A B

Figure 6. MSCT (venous phase) after surgical treatment, different levels of scanning: A — there are postoperative changes along the edge of the liver resection, the portal vein is patent, there are no cysts between the loops of the small intestine and in the greater omentum; B — residual cavity at the lower pole of the spleen, there are no cysts between the loops of the small intestine and in the greater omentum

Рисунок 6. МСКТ (венозная фаза) после хирургического лечения, разные уровни сканирования: А — отмечаются послеоперационные изменения по краю резекции печени, воротная вена проходима, кисты между петель тонкой кишки и в большом сальнике отсутствуют; В — остаточная полость у нижнего полюса селезенки, кисты между петель тонкой кишки и в большом сальнике отсутствуют

Lymph nodes at the level of scanning were not enlarged.

Conclusion. Condition after atypical resection of liver segments V, VI and VII, subtotal pericystectomy, cholecystectomy, subtotal pericystectomy of cysts of liver segments II and IVb, subtotal pericystectomy of spleen cysts, resection of the greater omentum, echinococcectomy from the lesser omentum, small intestine mesentery, hepatoduodenal ligament, gastroduodenal ligament. Cystic inclusions in the spleen and pelvis, probably a residual cavity in the spleen, a dead hydatid cyst in the pelvic cavity. Cystic formation of the cervix, most probably — a naboth cyst.

The patient was discharged in satisfactory condition on day 9 after surgery. No data for recurrence were obtained during follow-up (42 months).

Conclusion

Echinococcosis is a parasitic disease widespread in the central part of Russia. In recent years, significant migration of the population in our country has raised the number of patients with combined echinococcal lesions and multiple organ damage. Due to the peculiarities of the course of helminthiasis and the marked variability of the lesions, it is extremely difficult to develop universal and effective treatment algorithms, which determines the relevance of this problem. This clinical observation demonstrates an example of successful application of a special surgical tactic for the treatment of "complex" abdominal echinococcosis with a good long-term follow-up result in the National Medical Research Center of Surgery named after A. Vishnevsky.

References / Литература

1. *Wen H., Vuitton L., Tuxun T., Li J., Vuitton D.A., Zhang W., et al.* Echinococcosis: Advances in the 21st century. *Clin Microbiol Rev*. 2019;32(2):e00075–18. DOI: 10.1128/CMR.00075-18
2. *Чжао А.В., Икрамов Р.З.* Хирургическое лечение эхинококкоза печени. *Consilium Medicum. Хирургия (Прил.)*. 2016;2:15–7. [*Zhao A.V., Ikramov R.Z.* Surgical treatment of liver echinococcosis. *Consilium Medicum. Surgery (Suppl.)*. 2016;2:15–7. (In Russ.)].
3. *Deplazes P., Rinaldi L., Alvarez Rojas C.A., Torgerson P.R., Harandi M.F., Romig T., et al.* Global distribution of alveolar and cystic echinococcosis. *Adv Parasitol*. 2017;95:315–493. DOI: 10.1016/bs.apar.2016.11.001
4. *Минаев С.В., Мащенко А.Н., Айдемиров А.Н., Анисимов И.Н., Герасименко И.Н., Рубанова М.Ф.* Эпидемиологическая характеристика эхинококкоза среди взрослого и детского населения Ставропольского края. *Доктор.Ру*. 2018;7(151):35–8. [*Minaev S.V., Mashchenko A.N., Aidemirov A.N., Anisimov I.N., Gerasimenko I.N., Rubanova M.F.* Epidemiological characteristics of echinococcosis among the adult and child population of the Stavropol Territory. *Doctor.Ru*. 2018;7(151):35–8. (In Russ.)].
5. *World Health organization.* Echinococcosis. URL: https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/echinococcosis
6. *Erman T., Tuna M., Göçer I., Ildan F., Zeren M., Cetinalp E.* Intracranial intraosseous hydatid cyst. Case report and review of literature. *Neurosurg Focus*. 2001;11(1):ECP1. DOI: 10.3171/foc.2001.11.1.9
7. *Teggi A.* An up-to-date on clinical management of human cystic echinococcosis. *Parassitologia*. 2004;46(4):405–7.
8. *Kireşi D.A., Karabacakoğlu A., Odev K., Karaköse S.* Uncommon locations of hydatid cysts. *Acta Radiol*. 2003;44(6):622–36. DOI: 10.1080/02841850312331287749
9. *El Kohen A., Benjelloun A., El Quessar A., Derraz S., Lazrak A., Jazouli N., et al.* Multiple hydatid cysts of the neck, the nasopharynx and the skull base revealing cervical vertebral hydatid disease. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 2003;67(6):655–62. DOI: 10.1016/s0165-5876(03)00059-4
10. *Goel M.M., Verma N., Sagar M.* Disseminated intra-abdominal hydatidosis causing acute intestinal obstruction — a rare presentation. *BMJ Case Rep*. 2010;2010:bcr0620103066. DOI: 10.1136/bcr.06.2010.3066
11. *Kumar S., Gautam S., Prakash R., Kumar S., Srivastava V.K.* Simultaneous primary hydatid cysts of liver and spleen with spontaneous intraperitoneal rupture of liver cyst. *J Clin Diagn Res*. 2014;8(11):NJ01. DOI: 10.7860/JCDR/2014/9097.5105
12. *Grozavu C., Ilias M., Pantile D.* Multivisceral echinococcosis: Concept, diagnosis, management. *Chirurgia (Bucur)*. 2014;109(6):758–68.
13. *Потапов А.А., Горяйнов С.А., Охлопков В.А., Кравчук А.Д., Захарова Н.Е., Подопригора А.Е. и др.* Множественный эхинококкоз головного мозга, сердца и почек. *Вопросы нейрохирургии им. Н.Н. Бурденко*. 2011;75(1):57–65. [*Potapov A.A., Goryainov S.A., Okhlopkov V.A., Kravchuk A.D., Zakharova N.E., Podoprigora A.E., et al.* Multiple echinococcosis of the brain, heart and kidneys. *Voprosy Neirokhirurgii imeni N.N. Burdenko*. 2011;75(1):57–65. (In Russ.)].
14. *Touma D., Sersté T., Ntounda R., Mulkay J.P., Buset M., Van Laethem Y.* The liver involvement of the hydatid disease: A systematic review designed for the hepato-gastroenterologist. *Acta Gastroenterol Belg*. 2013;76(2):210–8.
15. *Zheng X., Zou Y., Yin C.* Rare presentation of multi-organ abdominal echinococcosis: Report of a case and review of literature. *Int J Clin Exp Pathol*. 2015;8(9):11814–48.
16. *Cai X., Cai H., Gan Q., Chang W., Yuan F., Luo W., et al.* Case report: Rare presentation of multivisceral echinococcosis. *Am J Trop Med Hyg*. 2019;100(5):1204–7. DOI: 10.4269/ajtmh.18-0673
17. *Liu D., Guo Y.P., Rayhangul A., Wang Q.P., Yang Q., Wang G.H., et al.* Multiple organ echinococcosis: Report of one case and literature review. *Zhongguo Yi Xue Ke Xue Yuan Xue Bao*. 2020;42(6):840–4. (In Chinese). DOI: 10.3881/j.issn.1000-503X.12807
18. *Kalita J.M., Naveenraj P., Jain V., Kumar D., Tak V., Garg P.K., et al.* Cystic echinococcosis of liver and spleen communicating to the lung: A rare case. *J Lab Physicians*. 2022;14(3):351–4. DOI: 10.1055/s-0042-1742416
19. *Аскерханов Р.П.* Хирургия эхинококкоза. *Махачкала: Дагестанское книжное издательство*, 1976. [*Askerkhanov R.P.* Surgery for echinococcosis. *Makhachkala: Dagestan book publishing house*, 1976. (In Russ.)].
20. *Монхтогоо Б., Ишдорж Ц., Эрдэне С.* Осложнения множественного эхинококкоза печени. *Acta biologica scientifica*. 2005;7(45):79–80. [*Monkhtogoo B., Ishdorj Ts., Erdene S.* Complications of multiple liver echinococcosis. *Acta biologica scientifica*. 2005;7(45):79–80. (In Russ.)].
21. *Yasin F., Ghazanfar H., Assad S., Bhatti S.A.* Management of massively enlarged multiple hydatid cysts in the liver of a pediatric patient. *Cureus*. 2017;9(9):e1643. DOI: 10.7759/cureus.1643
22. *Hălmaciu I., Suciu B.A., Molnar C., Russu P.C., Butiurca V.O., Tilincă M., et al.* Multiple hepatic hydatid cysts — review of the literature and case report. *Chirurgia (Bucur)*. 2021;116(4):492–502. DOI: 10.21614/chirurgia.116.4.492

23. *Centers for Disease Control and Prevention.* DPDx — Laboratory Identification of Parasites of Public Health Concern. Echinococcosis. URL: https://www.cdc.gov/dpdx/echinococcosis/index.html
24. *Agudelo Higuita N.I., Brunetti E., McCloskey C.* Cystic echinococcosis. *J Clin Microbiol*. 2016;54(3):518–23. DOI: 10.1128/JCM.02420-15
25. *Venkatesh M., Knipe H., Deng F., et al.* 2001 WHO classification of hepatic hydatid cysts. *Reference article, Radiopaedia.org*. DOI: 10.53347/rID-26148. URL: https://radiopaedia.org/articles/2001-who-classification-of-hepatic-hydatid-cysts
26. *Pang Q., Jin H., Man Z., Wang Y., Yang S., Li Z., et al.* Radical versus conservative surgical treatment of liver hydatid cysts: A meta-analysis. *Front Med*. 2018;12(3):350–9. DOI: 10.1007/s11684-017-0559-y
27. *Гончаров А.Б., Коваленко Ю.А., Айвазян Х.А., Икрамов Р.З., Маринова Л.А., Вишневский В.А. и др.* «Сложный» эхинококкоз печени. *Анналы хирургической гепатологии*. 2021;26(4):32–40. [*Goncharov A.B., Kovalenko Yu.A., Aivazyan Kh.A., Ikramov R.Z., Marinova L.A., Vishnevsky V.A., et al.* "Complex" echinococcosis of the liver. *Annaly khirurgicheskoy gepatologii = Annals of HPB Surgery*. 2021;26(4):32–40. (In Russ)]. DOI: 10.16931/1995-5464.2021-4-32-40
28. *Kilic M., Yoldas O., Koc M., Keskek M., Karakose N., Ertan T., et al.* Can biliary-cyst communication be predicted before surgery for hepatic hydatid disease: does size matter? *Am J Surg*. 2008;196(5):732–5. DOI: 10.1016/j.amjsurg.2007.07.034
29. *Humood T.A., Hilali F.J.* Surgical management of remaining cavity after open cystectomy for hepatic hydatidosis relative study of different methods. *International Surgery Journal*. 2018;5(8):2717–22. DOI: 10.18203/2349-2902.isj20183190
30. *Ozacmak I.D., Ekiz F., Ozmen V., Isik A.* Management of residual cavity after partial cystectomy for hepatic hydatidosis: Comparison of omentoplasty with external drainage. *Eur J Surg*. 2000;166(9):696–9. DOI: 10.1080/110241500750008448

Information about the authors

Anton B. Goncharov* — Researcher, Oncology Department of Surgical Treatment Methods, National Medical Research Center of Surgery named after A. Vishnevsky.
Contact information: anton_goncharov@inbox.ru;
117997, Moscow, Bolshaya Serpukhovskaya str., 27.
ORCID: https://orcid.org/0000-0002-3528-036X

Yuliia A. Stepanova — Dr. Sci. (Med.), Professor, Scientific Secretary, National Medical Research Center of Surgery named after A. Vishnevsky.
Contact information: stepanovua@mail.ru;
117997, Moscow, Bolshaya Serpukhovskaya str., 27.
ORCID: https://orcid.org/0000-0002-2348-4963

Vadim S. Shirokov — Radiologist, Department of Radiology and Magnetic Resonance Research, National Medical Research Center of Surgery named after A. Vishnevsky.
Contact information: vadimshirokov@yandex.ru;
117997, Moscow, Bolshaya Serpukhovskaya str., 27.
ORCID: https://orcid.org/0000-0001-7683-3672

Ivan A. Turchenko — Clinical Resident, National Medical Research Center of Surgery named after A. Vishnevsky.
Contact information: iturchenko57@gmail.com;
117997, Moscow, Bolshaya Serpukhovskaya str., 27.
ORCID: https://orcid.org/0000-0003-3773-0536

Yury A. Kovalenko — Dr. Sci. (Med.), Senior Researcher, Oncology Department of Surgical Treatment Methods, National Medical Research Center of Surgery named after A. Vishnevsky.
Contact information: kovalenko@ixv.ru;
117997, Moscow, Bolshaya Serpukhovskaya str., 27.
ORCID: https://orcid.org/0000-0001-9879-6403

Сведения об авторах

Гончаров Антон Борисович* — научный сотрудник онкологического отделения хирургических методов лечения ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр хирургии им. А.В. Вишневского» Министерства здравоохранения Российской Федерации.
Контактная информация: anton_goncharov@inbox.ru;
117997, Москва, ул. Большая Серпуховская, 27.
ORCID: https://orcid.org/0000-0002-3528-036X

Степанова Юлия Александровна — доктор медицинских наук, профессор, ученый секретарь ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр хирургии им. А.В. Вишневского» Министерства здравоохранения Российской Федерации.
Контактная информация: stepanovaua@mail.ru;
117997, Москва, ул. Большая Серпуховская, 27.
ORCID: https://orcid.org/0000-0002-2348-4963

Широков Вадим Сергеевич — врач-рентгенолог отделения рентгенологии и магнитно-резонансных исследований ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр хирургии им. А.В. Вишневского» Министерства здравоохранения Российской Федерации.
Контактная информация: vadimshirokov@yandex.ru;
117997, Москва, ул. Большая Серпуховская, 27.
ORCID: https://orcid.org/0000-0001-7683-3672

Турченко Иван Александрович — клинический ординатор ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр хирургии им. А.В. Вишневского» Министерства здравоохранения Российской Федерации.
Контактная информация: iturchenko57@gmail.com;
117997, Москва, ул. Большая Серпуховская, 27.
ORCID: https://orcid.org/0000-0003-3773-0536

Коваленко Юрий Алексеевич — доктор медицинских наук, старший научный сотрудник онкологического отделения хирургических методов лечения ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр хирургии им. А.В. Вишневского» Министерства здравоохранения Российской Федерации.
Контактная информация: kovalenko@ixv.ru;
117997, Москва, ул. Большая Серпуховская, 27.
ORCID: https://orcid.org/0000-0001-9879-6403

* Corresponding author / Автор, ответственный за переписку

Dmitry V. Kalinin — Cand. Sci. (Med.), Head of the Pathology Department, National Medical Research Center of Surgery named after A. Vishnevsky.
Contact information: kalinin@ixv.ru;
117997, Moscow, Bolshaya Serpukhovskaya str., 27.
ORCID: https://orcid.org/0000-0001-6247-9481

Beslan N. Gurmikov — Cand. Sci. (Med.), Head of the Oncology Department of Surgical Treatment Methods, National Medical Research Center of Surgery named after A. Vishnevsky.
Contact information: Gurmicov@mail.ru;
117997, Moscow, Bolshaya Serpukhovskaya str., 27.
ORCID: https://orcid.org/0000-0001-5958-3608

Alexey V. Zhao — Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of Surgery Clinic, JSC "European Medical Center"; Professor of the Department of Emergency and General Surgery named after A.S. Ermolov, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education.
Contact information: alexeyzhao@gmail.com;
129090, Moscow, Shchepkina str., 35.
ORCID: https://orcid.org/0000-0002-0204-8337

Калинин Дмитрий Валерьевич — кандидат медицинских наук, заведующий патологоанатомическим отделением ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр хирургии им. А.В. Вишневского» Министерства здравоохранения Российской Федерации.
Контактная информация: kalinin@ixv.ru;
117997, Москва, ул. Большая Серпуховская, 27.
ORCID: https://orcid.org/0000-0001-6247-9481

Гурмиков Беслан Нуралиевич — кандидат медицинских наук, заведующий онкологическим отделением хирургических методов лечения ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр хирургии им. А.В. Вишневского» Министерства здравоохранения Российской Федерации.
Контактная информация: Gurmicov@mail.ru;
117997, Москва, ул. Большая Серпуховская, 27.
ORCID: https://orcid.org/0000-0001-5958-3608

Чжао Алексей Владимирович — доктор медицинских наук, профессор, руководитель хирургической клиники АО «Европейский медицинский центр»; профессор кафедры неотложной и общей хирургии им. профессора А.С. Ермолова ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации.
Контактная информация: alexeyzhao@gmail.com;
129090, Москва, ул. Щепкина, 35.
ORCID: https://orcid.org/0000-0002-0204-8337

Submitted: 31.03.2023 Accepted: 05.06.2023 Published: 29.12.2023
Поступила: 31.03.2023 Принята: 05.06.2023 Опубликована: 29.12.2023

https://doi.org/10.22416/1382-4376-2023-33-6-121-124
УДК 616.3(047)

CC BY NC ND

Вторая Российская олимпиада по гастроэнтерологии

О.Ю. Зольникова, С.С. Кардашева, Ю.О. Шульпекова, Н.Л. Джахая, А.В. Седова

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

3–5 ноября 2023 г. в рамках 125-й осенней сессии Национальной школы гастроэнтерологии, гепатологии Российской гастроэнтерологической ассоциации (РГА) состоялся финал второй Российской олимпиады по гастроэнтерологии.

В олимпийский комитет Российской олимпиады по гастроэнтерологии традиционно вошли главные гастроэнтерологи регионов Российской Федерации, а возглавил работу комитета академик РАН, д.м.н., профессор В.Т. Ивашкин — Главный внештатный гастроэнтеролог МЗ РФ, научный руководитель Национальной школы гастроэнтерологии, гепатологии РГА.

Отборочный этап олимпиады прошел во время 123-й весенней сессии Школы в апреле 2023 г. В отборочном туре участвовали все желающие из числа слушателей, независимо от возраста и стажа работы. Необходимо было ответить на вопросы-задачи по гастроэнтерологии различной степени сложности. В числе заданий были вопросы по эндоскопической картине болезни Менетрие и болезни Крона, тактике ведения пациентов с пищеводом Барретта, хроническим панкреатитом, воспалительными заболеваниями кишечника, особенностям клинической картины гепато-пульмонального синдрома, мальформации Абернети, рака желудка и гипервитаминоза А.

При помощи электронной обработки результатов были отобраны 12 человек, которые представили наибольшее количество правильных ответов за наиболее короткое время.

В финале олимпиады приняли участие 9 победителей отборочного тура:

1. Гирфанова Лилия Гумаровна, врач-гастроэнтеролог, диетолог, врач ультразвуковой диагностики, «Кабинет доктора Гирфановой» (г. Пермь);
2. Мелешко Светлана Григорьевна, врач-гастроэнтеролог, ЧУЗ «Клиническая больница “РЖД-Медицина”» (г. Хабаровск);
3. Гаранина Елена Владиславовна, кандидат медицинских наук, старший специалист направления «Гастроэнтерология и инфекционные болезни», Медицинский центр «УГМК-Здоровье» (г. Екатеринбург);
4. Тураева Фатима Ибрагимовна, врач-гастроэнтеролог, Международный медицинский центр «Медикал Он Груп» (г. Москва);
5. Сакова Светлана Александровна, кандидат медицинских наук, врач-гастроэнтеролог высшей категории, ОБУЗ «Ивановская областная клиническая больница» — клиническая база ФГБОУ ВО «Ивановская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации (г. Иваново);
6. Мирошникова Елена Юрьевна, врач-гастроэнтеролог, АНО «Центральная клиническая больница Святителя Алексия» (г. Москва);
7. Кондрашова Юлия Владимировна, кандидат медицинских наук, врач-гастроэнтеролог, преподаватель высшей школы, факультет последипломного образования ФГБОУ ВО «Астраханский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, ФБУ Центр реабилитации СФР «Тинаки» (г. Астрахань);
8. Якоб Ирина Викторовна, врач-гастроэнтеролог, КДЦ «Добрый доктор» (г. Барнаул);
9. Парамонов Константин Рюрикович, врач-эндоскопист, гастроэнтеролог, филиал № 5 ГБУЗ МО «Щелковская больница» (р.п. Монино).

Олимпиада никого не оставила равнодушным, и кроме команды участников отборочного тура была сформирована команда слушателей зала, среди которых в последующем тоже был определен победитель.

Принимавшим участие в олимпиаде было необходимо решить 37 заданий в течение 40 минут. Вопросы касались не только специальности «гастроэнтерология», но были также посвящены интересным фактам истории медицины.

Примеры вопросов:

1. Сестра Мэри Джозеф обратила внимание хирурга Мейо на симптом, наблюдающийся при раке поджелудочной железы, желудка и толстой кишки. Мейо описал его в публикации 1928 г. Какой это симптом? Варианты ответов: узелковое образование в области пупка; расширение венозных коллатералей боковых отделов живота; энофтальм; хилезный асцит. (Верный ответ: узелковое образование в области пупка.)



Рисунок 1. Награждение победителя олимпиады Мелешко Светланы Григорьевны проводят члены олимпийского комитета профессора А.В. Ткачев и И.Б. Хлынов. Вручаются кубок, медаль и почетный диплом «Лучший гастроэнтеролог 2023 г. Победитель второй Российской олимпиады по гастроэнтерологии»

Figure 1. The award ceremony for the winner of the Olympiad, Svetlana G. Meleshko, is carried out by members of the Olympic Committee, Professors A.V. Tkachev and I.B. Khlynov. A cup, medal and honorary diploma "Best gastroenterologist 2023. Winner of the second Russian Olympiad in Gastroenterology" are awarded

2. Кто из ученых выделил и предложил применять непатогенный штамм Escherichia coli для профилактики кишечных инфекций? Варианты ответов: Илья Ильич Мечников; Альфред Ниссле; Луи Пастер; Альфред Кох. (Верный ответ: Альфред Ниссле.)

3. Термин «цирроз печени» был впервые введен... Варианты ответов: канадским врачом У. Ослером; английским врачом Т. Аддисоном; немецким врачом Г. фон Гельмгольцем; французским врачом Р. Лаэннеком. (Верный ответ: Р. Лаэннеком.)

4. Для аутоиммунного панкреатита 1-го типа верно одно из представленных ниже утверждений: 1) нехарактерно вовлечение других органов; 2) часто сочетается с язвенным колитом; 3) определяется повышение уровня IgG4 > 2 норм; 4) гистологически определяется: инфильтрация нейтрофилами, микроабсцессы. (Верный ответ: 3.)



Рисунок 2. Медаль победителя второй Российской олимпиады по гастроэнтерологии 2023 г.

Figure 2. Medal of the winner of the second Russian Olympiad in Gastroenterology 2023



Рисунок 3. Награждение Гараниной Елены Владиславовны, занявшей в олимпиаде второе место, проводят члены олимпийского комитета профессора А.В. Ткачев и И.Б. Хлынов

Figure 3. The award ceremony for Elena V. Garanina, who took second place in the Olympiad, is carried out by members of the Olympic Committee, Professors A.V. Tkachev and I.B. Khlynov



Рисунок 4. Награждение Кондрашовой Юлии Викторовны, занявшей в олимпиаде третье место, проводят члены олимпийского комитета профессора А.В. Ткачев и И.Б. Хлынов

Figure 4. The awarding of Yulia V. Kondrashova, who took third place in the Olympiad, is carried out by members of the Olympic Committee, Professors A.V. Tkachev and I.B. Khlynov



Рисунок 5. Награждение призера олимпиады от команды слушателей Боярко Алексея Владимировича проводят члены олимпийского комитета профессора А.В. Ткачев и И.Б. Хлынов

Figure 5. The award ceremony for the Olympiad winner from the team of students, Alexey V. Boyarko, is carried out by members of the Olympic Committee, Professors A.V. Tkachev and I.B. Khlynov



Рисунок 6. Призеров и участников олимпиады от всей души поздравили руководитель Национальной школы гастроэнтерологии, гепатологии РГА академик РАН, профессор В.Т. Ивашкин и исполнительный директор Школы профессор О.Ю. Зольникова

Figure 6. The winners and participants of the Olympiad were heartily congratulated by the head of the National College of Gastroenterology and Hepatology of the Russian Gastroenterological Association, Academician of the Russian Academy of Sciences, Professor V.T. Ivashkin and the Executive Director of the College, Professor O.Yu. Zolnikova

5. Что из перечисленного верно в отношении муцинозной кистозной неоплазии поджелудочной железы? 1) доброкачественная кистозная опухоль поджелудочной железы; 2) предшественник внутрипротоковой папиллярной муцинозной неоплазии; 3) преимущественно встречается у мужчин среднего возраста; 4) гистологический признак — строма овариального типа в стенке кисты. (Верный ответ: 4.)

Следует отметить, что все призеры олимпиады проявили высокую степень подготовленности и прекрасно справились со сложными заданиями.

Чемпионом второй Российской олимпиады по гастроэнтерологии 2023 г. стала **Мелешко Светлана Григорьевна**, которой при общей поддержке слушателей торжественно вручены наградная медаль и кубок «Лучший гастроэнтеролог 2023 г.» (рис. 1, 2).

Второе место заняла **Гаранина Елена Владиславовна** (рис. 3), третье место — **Кондрашова Юлия Владимировна** (рис. 4).

Победителем команды зала стал **Боярко Алексей Владимирович**, кандидат медицинских наук, врач-гастроэнтеролог Федерального научно-клинического центра ФМБА России (г. Москва). Все призеры были отмечены почетными дипломами участника Российской гастроэнтерологической олимпиады (рис. 5, 6).

Опыт проведенных олимпиад свидетельствует о несомненном интересе врачей самого разного возраста и стажа к подобной форме обучения и контроля. Элементы соревновательности, возможность расширить свой кругозор, дружеская и праздничная обстановка помогают сплотить аудиторию, способствуют дальнейшему общению слушателей, пробуждают дополнительный интерес и способствуют более глубокому пониманию специальности. По опыту Национальной школы гастроэнтерологии, гепатологии РГА такую форму живого научного общения было бы очень полезно рассматривать как элемент последипломного совершенствования врачей.

Сведения об авторах

Зольникова Оксана Юрьевна — 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); исполнительный директор Национальной школы гастроэнтерологии, гепатологии Российской гастроэнтерологической ассоциации.
Контактная информация: zolnikova_o_yu@staff.sechenov.ru;
119991, г. Москва, ул. Погодинская, 1, стр. 1.
ORCID: https://orcid.org/0000-0002-6701-789X

Шульпекова Юлия Олеговна — кандидат медицинских наук, доцент 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: shulpekova_yu_o@staff.sechenov.ru;
119435, г. Москва, ул. Погодинская, 1, стр. 1.
ORCID: https://orcid.org/0000-0002-5563-6634

Кардашева Светлана Станиславовна — кандидат медицинских наук, доцент 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: kardasheva_s_s@staff.sechenov.ru;
119435, г. Москва, ул. Погодинская, 1, стр. 1.
ORCID: https://orcid.org/0000-0002-5116-2144

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

Седова Алла Владимировна — кандидат медицинских наук, ассистент 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: sedovaav@yandex.ru;
119435, г. Москва, ул. Погодинская, 1, стр. 1.
ORCID: https://orcid.org/0000-0003-1644-264X

Information about the authors

Oxana Yu. Zolnikova — Dr. Sci. (Med.), Professor of the Department of Internal Diseases Propedeutics, Gastroenterology and Hepatology, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); Executive Director of the National College of Gastroenterology and Hepatology of the Russian Gastroenterological Association.
Contact information: zolnikova_o_yu@staff.sechenov.ru;
119991, Moscow, Pogodinskaya str., 1, build. 1.
ORCID: https://orcid.org/0000-0002-6701-789X

Yulia O. Shulpekova — Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Internal Diseases Propedeutics, Gastroenterology and Hepatology, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).
Contact information: shulpekova_yu_o@staff.sechenov.ru;
119991, Moscow, Pogodinskaya str., 1, build. 1.
ORCID: https://orcid.org/0000-0002-5563-6634

Svetlana S. Kardasheva — Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Internal Diseases Propedeutics, Gastroenterology and Hepatology, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).
Contact information: kardasheva_s_s@staff.sechenov.ru;
119435, Moscow, Pogodinskaya str., 1, build. 1.
ORCID: https://orcid.org/0000-0002-5116-2144

Natiya L. Dzhakhaya — Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Internal Diseases Propedeutics, Gastroenterology and Hepatology, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).
Contact information: nj4@yandex.ru;
119435, Moscow, Pogodinskaya str., 1, build. 1.
ORCID: https://orcid.org/0000-0001-5081-3390

Alla V. Sedova — Cand. Sci. (Med.), Assistant Professor of the Department of Internal Diseases Propedeutics, Gastroenterology and Hepatology, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).
Contact information: sedovaav@yandex.ru;
119435, Moscow, Pogodinskaya str., 1, build. 1.
ORCID: https://orcid.org/0000-0003-1644-264X

Опубликована: 29.12.2023
Published: 29.12.2023

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

https://doi.org/10.22416/1382-4376-2023-33-6-121-124
UDC 616.3(047)

CC BY NC ND

Second Russian Gastroenterology Olympiad

Oxana Yu. Zolnikova, Svetlana S. Kardasheva, Yulia O. Shulpekova, Natiya L. Dzhakhaya, Alla V. Sedova

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

The Second Russian Olympiad in Gastroenterology was held on November 3, 2023, as a part of the 125th autumn session of the National College of Gastroenterology and Hepatology of the Russian Gastroenterological Association (RGA).

The Olympic Committee traditionally included the chief regional gastroenterologists and was headed by Academician of the Russian Academy of Sciences Doctor of Medical Sciences Vladimir T. Ivashkin — Chief Freelance Gastroenterologist of the Ministry of Health of the Russian Federation, Scientific Director of the National College of Gastroenterology, Hepatology of the RGA.

The qualifying round of the Olympiad took place during the 123rd spring session of the College in April 2023. All the interested physicians had the opportunity to participate in this round, regardless of the age and professional experience. The participants had to answer the questions of variable complexity in the field of gastroenterology. Some clinical tasks, for example, were related to endoscopic characteristics of Menetrier's disease, Crohn's disease, or to the problems of the management in Barrett's esophagus, chronic pancreatitis, inflammatory bowel diseases, or to the characteristics of hepatopulmonary syndrome, Abernethy's malformation, gastric cancer, hypervitaminosis A.

According to the best results of electronic processing of results (the maximum of correct answers in the shortest time) 12 winners of the qualifying round were selected.

In November, nine of them had taken part in the Olympics final:

1. Liliya G. Girfanova — Gastroenterologist, Nutritionist, Specialist in sonography, "Dr. Girfanova'office" (Perm);
2. Svetlana G. Meleshko — Gastroenterologist, Clinical Hospital "Russian Railways-Medicine" (Khabarovsk);
3. Elena V. Garanina — Cand. Sci. (Med.), Senior Specialist in gastroenterology and infectious diseases, Medical Center "UGMK-Zdorovye" (Ekaterinburg);
4. Fatima I. Turaeva — Gastroenterologist, International Medical Center "Medical On Group" (Moscow);
5. Svetlana A. Sakova — Cand. Sci. (Med.), Gastroenterologist, Ivanovo Regional Clinical Hospital — clinical base of the Ivanovo State Medical Academy of the Ministry of Health of the Russian Federation (Ivanovo);
6. Elena Yu. Miroshnikova — Gastroenterologist, St. Alexius Central Clinical Hospital (Moscow);
7. Yulia V. Kondrashova — Cand. Sci. (Med.), Gastroenterologist, Higher school teacher, Faculty of Postgraduate Education, Astrakhan State Medical University, Rehabilitation Center of the SFR "Tinaki" (Astrakhan);
8. Irina V. Yakob — Gastroenterologist, Clinical and Diagnostic center "Dobryy doktor" (Barnaul);
9. Konstantin R. Paramonov — Endoscopist, Gastroenterologist, Branch No. 5, Shchelkovo Hospital (Monino settlement).

The Olympiad left no one indifferent, and in addition to the team of participants in the qualifying round, a team of audience members was formed, among whom the winner was subsequently determined.

Those who took part in the Olympiad had to solve 37 tasks within 40 minutes. The questions concerned not only the specialty "gastroenterology", but were also devoted to interesting facts from the history of medicine.

Here are examples of questions:

1. Sister Mary Joseph had notified the attention of the famous surgeon Mayo to a sign which may be observed in pancreatic, gastric and colon cancer. Mayo had published its description in 1928. What is this sign? Answer options: 1) nodule in the navel area; 2) venous collaterals of the lateral parts of the abdomen; 3) enophthalmos; 4) chylous ascites. (Correct answer: 1.)

2. Which scientist had isolated a non-pathogenic strain of Escherichia coli and proposed to use it in clinical practice for the prevention of intestinal infections? Answer options: 1) Ilya I. Mechnikov; 2) Alfred Nissle; 3) Louis Pasteur; 4) Alfred Koch. (Correct answer: 3).

3. The term "liver cirrhosis" was first introduced by … ? Answer options: 1) Canadian physician W. Osler; 2) British physician T. Addison;



Figure 1. The award ceremony for the winner of the Olympiad, Svetlana G. Meleshko, is carried out by members of the Olympic Committee, Professors A.V. Tkachev and I.B. Khlynov. A cup, medal and honorary diploma "Best gastroenterologist 2023. Winner of the second Russian Olympiad in Gastroenterology" are awarded

Рисунок 1. Награждение победителя олимпиады Мелешко Светланы Григорьевны проводят члены олимпийского комитета профессора А.В. Ткачев и И.Б. Хлынов. Вручается кубок, медаль и почетный диплом «Лучший гастроэнтеролог 2023 г. Победитель второй Российской олимпиады по гастроэнтерологии»

3) German physician G. von Helmholtz; 4) French physician R. Laennec. (Correct answer: 4.)

4. For autoimmune pancreatitis type 1, one of the following statements is true: 1) Involvement of other organs is not a characteristic feature; 2) Combination with ulcerative colitis is seen frequently; 3) An increase in the level of IgG4 > 2 upper normal limits is determined; 4) The histological features include neutrophil infiltration, microabscesses. (Correct answer: 3.)

5. Which of the following is true for the pancreatic mucinous cystic neoplasia? 1) It is a benign cystic tumor; 2) It is a precursor of intraductal papillary mucinous neoplasia; 3) Predominantly occurs in middle-aged men; 4) The typical histological sign — ovarian stroma in the cyst wall. (Correct answer: 4.)



Figure 2. Medal of the winner of the second Russian Olympiad in Gastroenterology 2023

Рисунок 2. Медаль победителя второй Российской олимпиады по гастроэнтерологии 2023 г.



Figure 3. The award ceremony for Elena V. Garanina, who took second place in the Olympiad, is carried out by members of the Olympic Committee, Professors A.V. Tkachev and I.B. Khlynov

Рисунок 3. Награждение Гараниной Елены Владиславовны, занявшей в олимпиаде второе место, проводят члены олимпийского комитета профессора А.В. Ткачев и И.Б. Хлынов





Figure 4. The awarding of Yulia V. Kondrashova, who took third place in the Olympiad, is carried out by members of the Olympic Committee, Professors A.V. Tkachev and I.B. Khlynov

Рисунок 4. Награждение Кондрашовой Юлии Викторовны, занявшей в олимпиаде третье место, проводят члены олимпийского комитета профессора А.В. Ткачев и И.Б. Хлынов

Figure 5. The award ceremony for the Olympiad winner from the team of students, Alexey V. Boyarko, is carried out by members of the Olympic Committee, Professors A.V. Tkachev and I.B. Khlynov

Рисунок 5. Награждение призера олимпиады от команды слушателей Боярко Алексея Владимировича проводят члены олимпийского комитета профессора А.В. Ткачев и И.Б. Хлынов



Figure 6. The winners and participants of the Olympiad were heartily congratulated by the head of the National College of Gastroenterology and Hepatology of the Russian Gastroenterological Association, Academician of the Russian Academy of Sciences, Professor V.T. Ivashkin and the Executive Director of the College, Professor O.Yu. Zolnikova

Рисунок 6. Призеров и участников олимпиады от всей души поздравили руководитель Национальной школы гастроэнтерологии, гепатологии РГА академик РАН, профессор В.Т. Ивашкин и исполнительный директор Школы, профессор О.Ю. Зольникова

It should be noted that all the Olympiad medalists showed a high degree of preparedness and coped with difficult tasks perfectly.

The champion of the second Russian Olympiad in Gastroenterology 2023 was **Svetlana G. Meleshko**, who, with the general support of the listeners, was solemnly awarded the award medal and cup "Best Gastroenterologist 2023." (Figs. 1, 2).

Elena V. Garanina took second place (Fig. 3), third place went to **Yuliya V. Kondrashova** (Fig. 4).

The winner of the Audience team was **Alexey V. Boyarko**, Cand. Sci. (Med.), Gastroenterologist from the Federal Scientific and Clinical Center of the Federal Medical and Biological Agency of Russia (Moscow). All winners were awarded

honorary diplomas of participation in the Russian Gastroenterological Olympiad (Figs. 5, 6).

The experience of the Olympiads testifies to the undoubted interest of doctors of all ages and experience in this form of training and control. Elements of competition, the opportunity to broaden your horizons, a friendly and festive atmosphere help to unite the audience, promote further communication between listeners, awaken additional interest and contribute to a deeper understanding of the specialty. According to the experience of the National College of Gastroenterology, Hepatology of the Russian Gastroenterological Association, this form of live scientific communication would be very useful to consider as an element of postgraduate improvement of doctors.

Сведения об авторах

Зольникова Оксана Юрьевна — 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); исполнительный директор Национальной школы гастроэнтерологии, гепатологии Российской гастроэнтерологической ассоциации.
Контактная информация: zolnikova_o_yu@staff.sechenov.ru;
119991, г. Москва, ул. Погодинская, 1, стр. 1.
ORCID: https://orcid.org/0000-0002-6701-789X

Шульпекова Юлия Олеговна — кандидат медицинских наук, доцент 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: shulpekova_yu_o@staff.sechenov.ru;
119435, г. Москва, ул. Погодинская, 1, стр. 1.
ORCID: https://orcid.org/0000-0002-5563-6634

Кардашева Светлана Станиславовна — кандидат медицинских наук, доцент 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: kardasheva_s_s@staff.sechenov.ru;
119435, г. Москва, ул. Погодинская, 1, стр. 1.
ORCID: https://orcid.org/0000-0002-5116-2144

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

Седова Алла Владимировна — кандидат медицинских наук, ассистент 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: sedovaav@yandex.ru;
119435, г. Москва, ул. Погодинская, 1, стр. 1.
ORCID: https://orcid.org/0000-0003-1644-264X

Information about the authors

Oxana Yu. Zolnikova — Dr. Sci. (Med.), Professor of the Department of Internal Diseases Propedeutics, Gastroenterology and Hepatology, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); Executive Director of the National College of Gastroenterology and Hepatology of the Russian Gastroenterological Association.
Contact information: zolnikova_o_yu@staff.sechenov.ru;
119991, Moscow, Pogodinskaya str., 1, build. 1.
ORCID: https://orcid.org/0000-0002-6701-789X

Yulia O. Shulpekova — Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Internal Diseases Propedeutics, Gastroenterology and Hepatology, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).
Contact information: shulpekova_yu_o@staff.sechenov.ru;
119991, Moscow, Pogodinskaya str., 1, build. 1.
ORCID: https://orcid.org/0000-0002-5563-6634

Svetlana S. Kardasheva — Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Internal Diseases Propedeutics, Gastroenterology and Hepatology, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).
Contact information: kardasheva_s_s@staff.sechenov.ru;
119435, Moscow, Pogodinskaya str., 1, build. 1.
ORCID: https://orcid.org/0000-0002-5116-2144

Natiya L. Dzhakhaya — Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Internal Diseases Propedeutics, Gastroenterology and Hepatology, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).
Contact information: nj4@yandex.ru;
119435, Moscow, Pogodinskaya str., 1, build. 1.
ORCID: https://orcid.org/0000-0001-5081-3390

Alla V. Sedova — Cand. Sci. (Med.), Assistant Professor of the Department of Internal Diseases Propedeutics, Gastroenterology and Hepatology, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).
Contact information: sedovaav@yandex.ru;
119435, Moscow, Pogodinskaya str., 1, build. 1.
ORCID: https://orcid.org/0000-0003-1644-264X

Published: 29.12.2023
Опубликована: 29.12.2023

* Corresponding author / Автор, ответственный за переписку