

Серии научно-практических рецензируемых журналов



Медицинский алфавит

№ 20 / 2021



MEDICAL ALPHABET Practical
Russian Professional Medical Journal Gastroenterology

Практическая (2) ГАСТРОЭНТЕРОЛОГИЯ



- Опыт российских кафедр
- Клинические исследования
- Опыт применения
- Лекции для врачей
- Обзоры
- Новинки фармпрепаратов
- Новые технологии
- Конференции и выставки

www.medalfavit.ruwww.med-alphabet.com

ИЗЖОГА
ОТРЫЖКА
БОЛЬ
ТЯЖЕСТЬ
ВЗДУТИЕ
ДИАРЕЯ
ЗАПОР

РЕБАГИТ®

СПОСОБСТВУЕТ УСТРАНЕНИЮ ПОВЫШЕННОЙ
ПРОНИЦАЕМОСТИ СЛИЗИСТОЙ ОБОЛОЧКИ –
ОСНОВНОЙ ПРИЧИНЫ ЗАБОЛЕВАНИЙ ЖКТ
И ДРУГИХ БОЛЕЗНЕЙ 1, 2, 3, 4



ЛП-001831

Ребамипид включен в Консенсус экспертов Российской ассоциации геронтологов и гериатров:
Новая коронавирусная инфекция SARS-CoV-2 (COVID19) у пациентов пожилого и старческого возраста:
особенности профилактики, диагностики и лечения.

PRO.MED.CS
Praha a.s.
www.rebagit.ru

ИНФОРМАЦИЯ ДЛЯ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ И МЕДИЦИНСКИХ РАБОТНИКОВ

1. Lijma K. et al. Rebamipide, a Cytoprotective Drug, Increases Gastric Mucus Secretion in Human: Evaluations with Endoscopic Gastrin Test. Dig Dis Sci. 2009 Jun; 54 (7): 1500–1507.
2. Suzuki T. et al. «Prophylactic effect of rebamipide on aspirin-induced gastric lesions and disruption of tight junctional protein zonula occludens-1 distribution». J Pharmacol Sci. 2008 Mar;106(3):469–77.
3. Kleine A. et al. Stimulation of prostaglandin biosynthesis mediates gastroprotective effect of rebamipide in rats. Dig Dis Sci. 1993;38:1441–1449.
4. Tarnawski AS et al. Rebamipide activates genes encoding angiogenic growth factors and Cox2 and stimulates angiogenesis: a key to its ulcer healing action? Dig Dis Sci. 2004 Feb;49(2):202-9.

Уполномоченный представитель держателя РУ в РФ: ЗАО «ПРО.МЕД.ЦС», 115193, г. Москва, ул. 7-я Кожуховская, д. 15, стр. 1. Тел./факс: (495) 679-07-03, (985) 993-04-15. info@promedics.ru

Научный сайт журнала
www.med-alfabet.com

Медицинский портал
издательства
www.medalfavit.ru

Издательство медицинской
литературы

ООО «Альфомед»
+7 (495) 616-48-00
+7 (495) 116-17-70
medalfavit@mail.ru
Россия, 129515, Москва, а/я 94

Учредитель и главный редактор
издательства

Татьяна Владимировна Синецкая

Адрес редакции

Москва, ул. Академика
Королева, 13, стр. 1, оф. 720

Главный редактор журнала

Александр Сергеевич Ермолов,
д.м.н., проф., член-корр. РАН,
заслуженный деятель науки РФ

Руководитель проекта
«Практическая
гастроэнтерология»

Елизавета П. Гершман
medalfavit1@mail.ru

Технический редактор

Александр Сергеевич Савельев

Руководитель отдела

продвижения, распространения
и выставочной деятельности

Борис Борисович Будович
medalfavit_pr@mail.ru

Журнал включен в перечень ВАК.
Публикуемые материалы могут
не отражать точку зрения редакции.
Исключительные (имущественные)
права с момента получения
материалов принадлежат редакции
журнала «Медицинский алфавит».
Любое воспроизведение материалов
или иллюстраций допускается
с письменного разрешения издателя
и указанием ссылки на журнал.
Редакция не несет ответственности
за содержание рекламных
материалов. К публикации
принимаются статьи, подготовленные
в соответствии с правилами редакции.
За точность сведений
об авторах, правильность цитат
и библиографических данных
ответственность несут авторы.
В научной электронной библиотеке
elibrary.ru доступны полные тексты
статей. Каждой статье присвоен
идентификатор цифрового
объекта DOI.

Журнал зарегистрирован
Министерством РФ по делам
печати, теле-, радиовещания
и средств массовых коммуникаций.
Свидетельство о регистрации
средства массовой информации
ПИ № 77-11514 от 04.01.2002.

Подписка: через редакцию
(podpiska.ma@mail.ru), на портале
medalfavit.ru и по почтовым каталогам,
«Почта России» и «Урал-Пресс».

Периодичность: 38 номеров в год.

Подписано в печать 15.07.2021.

Формат А4. Цена договорная.

© Медицинский алфавит, 2021

Содержание

- 7 Псевдомембранозный колит у пациентов, инфицированных SARS-CoV-2
Е. Ю. Еремина, И. В. Герасименко, Е. С. Шинкевич
- 13 Желудочно-кишечные симптомы у инфицированных SARS-CoV-2: акцент на повышенную проницаемость слизистой оболочки
Е. Ю. Еремина
- 21 Возможности профилактики структурных изменений печени у больных хроническим некалькулезным холециститом
М. В. Печерских, Л. И. Ефремова
- 25 Выбор тактики комбинированного лечения пациентов со злокачественными онкозаболеваниями толстой кишки
Л. Н. Костюченко, Г. Г. Варванина, Г. С. Михайлянц, М. А. Данилов
- 29 Патогенетические механизмы формирования анемического синдрома у пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника
Ю. П. Успенский, Ю. А. Фоминых, К. Н. Наджафова, О. И. Ведута
- 35 Антибиотик-ассоциированная диарея в условиях стационара: частота встречаемости и вопросы профилактики
Ю. П. Успенский, Н. В. Барышников
- 38 Диагностическая роль ASL-перфузии печени при магнитно-резонансной томографии в оценке риска развития портальной гипертензии у пациентов с вирусными гепатитами
Е. Н. Симакина, Т. Г. Морозова
- 44 Состояние верхних отделов желудочно-кишечного тракта у пациентов с морбидным ожирением до и после бариатрического хирургического вмешательства
С. В. Тихонов, К. А. Анисимова, В. Д. Декканова, К. В. Папин, Н. В. Родионова, Т. М. Коржилова, С. Г. Баландов, Д. И. Василевский, Н. В. Бакулина, В. И. Симаненков
- 52 Подписка

Журнал «Медицинский алфавит» включен в перечень научных рецензируемых изданий, рекомендуемых Высшей аттестационной комиссией Минобрнауки России для опубликования основных научных результатов диссертаций на соискание ученых степеней кандидата и доктора наук по специальностям:

- 14.01.01. Акушерство и гинекология (медицинские науки);
14.01.04. Внутренние болезни (медицинские науки);
14.01.05. Кардиология (медицинские науки);
14.01.06. Психиатрия (медицинские науки);
14.01.10. Кожные и венерические болезни (медицинские науки);
14.01.11. Нервные болезни (медицинские науки);
14.01.12. Онкология (медицинские науки);
14.01.13. Лучевая диагностика, лучевая терапия (медицинские науки);
14.01.14. Стоматология (медицинские науки);
14.01.17. Хирургия (медицинские науки);
14.01.22. Ревматология (медицинские науки);
14.01.25. Пульмонология (медицинские науки);

- 14.01.28. Гастроэнтерология (медицинские науки);
14.02.01. Гигиена (медицинские науки);
14.02.02. Эпидемиология (медицинские науки);
14.03.09. Клиническая иммунология, аллергология (медицинские науки);
14.03.10. Клиническая лабораторная диагностика (медицинские науки).

В связи с продвижением контента журнала в международном научном сообществе и расширением его индексирования в наукометрических базах данных Scopus, Research4Life, WorldCat, Crossref и т.п., просим оформлять ссылки для цитирования строго по образцу.

Образец для цитирования: Минушкин О. Н., Масловский Л. В., Львова Н. В., Легкова К. С., Гордиенко Е. С., Проценко О. А., Магомедрасулова А. В., Шапошникова О. Ф. Билиарная дисфункция (в свете рекомендаций Рим-IV): диагностика, лечение. Медицинский алфавит. 2020; (10): 5–10. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2020-10-5-10>



Journal's Website

www.med-alphabet.com

Publishing House's Website

www.medalfavit.ru

Founder and Editor-in-Chief

Tatyana Sinitska

Alfmed Publishing

+7 (495) 616-4800

+7 (495) 116-1770

medalfavit@mail.ru

Box 94, Moscow, 129515, Russia

Editorial Office

Office 720, Bldg. 1, 13

Academician Korolev Str.,

Moscow, Russia

Editor-in-Chief

Alexander Ermolov

Corr. Member of RAS, Doctor

of Medical Sciences., Prof.

'Practical Gastroenterology'

Project Manager

Elizabeth Gershman

medalfavit1@mail.ru

Technical Editor

Alexander Savelyev

Promotion and Distribution

Boris Budovich

medalfavit_pr@mail.ru

The Medical Alphabet is included into the list of scientific peer-reviewed periodicals recommended by the Higher Attestation Commission of the Ministry of Education and Science of Russia for publishing scientific results of dissertations for the degree of Candidate and Doctor of Sciences.

Authors' materials do not necessarily reflect the opinion of the Editorial Office.

All exclusive (property) rights on materials printed belong to the Editorial Office from the time of their receipt. Any reproduction of materials is allowed with a reference to the Medical Alphabet after a written permission of the publisher.

The Editorial Office is not responsible for the content of ads.

Only articles prepared in accordance with the Editorial Office's rules are accepted for publication. Authors are responsible for the accuracy of information, the correctness of citations and bibliographic data.

The full texts of our articles are available at elibrary.ru.

DOI is assigned to each article.

Registered at the Federal Service for Supervision of Mass Media, Telecommunications, and Protection of Cultural Heritage. Registration ПИ № 77-11514 of 04.01.2002.

Frequency of publication: 38 issues per year.

Subscription: podpiska.ma@mail.ru
Free price.

Signed for press: 15 July 2021.

© 2021 Medical Alphabet

Contents

- 7 **Pseudomembranous colitis in patients infected with SARS-CoV-2**
E. Yu. Eremina, I. V. Gerasimenko, E. S. Shinkevich
- 13 **Gastrointestinal symptoms in SARS-CoV-2 infected: emphasis on increased mucosal permeability**
E. Yu. Eremina
- 21 **Prevention of structural changes in liver in patients with chronic acalculous cholecystitis**
M. V. Pecherskikh, L. I. Efremova
- 25 **Choice of tactics of combined treatment of patients with malignant diseases of colon**
L. N. Kostyuchenko, G. G. Varvanina, G. S. Mikhailyants, M. A. Danilov
- 29 **Pathogenetic mechanisms of anemic syndrome formation in patients with inflammatory bowel diseases**
Yu. P. Uspenskiy, Yu. A. Fominykh, K. N. Nadzhafova, O. I. Veduta
- 35 **Antibiotic-associated diarrhea in hospital: frequency and prophylaxis**
Yu. P. Uspenskiy, N. V. Baryshnikova
- 38 **Diagnostic role of ASL-perfusion of liver in magnetic resonance imaging in assessing risk of developing portal hypertension in patients with viral hepatitis**
E. N. Simakina, T. G. Morozova
- 44 **Upper gastrointestinal tract condition in patients with morbid obesity before and after bariatric surgery**
S. V. Tikhonov, K. A. Anisimova, V. D. Dekkanova, K. V. Papin, N. V. Rodionova, T. M. Korzhilova, S. G. Balandov¹, D. I. Vasilevsky, N. V. Bakulina, V. I. Simanenkova
- 52 **Subscription**

The Medical Alphabet is included into the list of scientific peer-reviewed periodicals recommended by the Higher Attestation Commission of the Ministry of Education and Science of Russia for publishing scientific results of dissertations for the degree of Candidate and Doctor of Sciences in the following specialties:

- 14.01.01. Obstetrics and Gynecology (Medical Sciences);
- 14.01.04. Internal Diseases (Medical Sciences);
- 14.01.05. Cardiology (Medical Sciences);
- 14.01.06. Psychiatry (Medical Sciences);
- 14.01.10. Skin and Venereal Diseases (Medical Sciences);
- 14.01.11. Nervous Diseases (Medical Sciences);
- 14.01.12. Oncology (Medical Sciences);
- 14.01.13. X-Ray Diagnostics, Radiation Therapy (Medical Sciences);
- 14.01.14. Dentistry (Medical Sciences);
- 14.01.17. Surgery (Medical Sciences);
- 14.01.22. Rheumatology (Medical Sciences);

- 14.01.25. Pulmonology (Medical Sciences);
- 14.01.28. Gastroenterology (Medical Sciences);
- 14.02.01. Hygiene (Medical Sciences);
- 14.02.02. Epidemiology (Medical Sciences);
- 14.03.09. Clinical Immunology, Allergology (Medical Sciences);
- 14.03.10. Clinical Laboratory Diagnostics (Medical Sciences).

Due to promotion of the journal's content in the international scientific community and indexing it in scientific databases i.e., Scopus, Research4Life, WorldCat, Crossref, etc., we ask authors to provide links for citations according to the sample.

Citation sample: Minushkin O. N., Maslovsky L. V., Lvova N. V., Legkova K. S., Gordienko E. S., Protsenko O. A., Magomedrasulova A. V., Shaposhnikova O. F. Biliary dysfunction (according to recommendations of Rome IV): diagnosis, treatment. *Medical alphabet*. 2020; (10): 5–10. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2020-10-5-10>

Главный редактор журнала

Ермолов Александр Сергеевич, д.м.н., проф., член-корр. РАН, заслуженный деятель науки РФ ГБУЗ «НИИ скорой помощи им. Н.В. Склифосовского ДЗМ» (Москва)

Редакционный совет журнала

Акимкин Василий Геннадьевич («Эпидемиология и гигиена»), д.м.н., проф., акад. РАН, директор ФБУН «ЦНИИ эпидемиологии» Роспотребнадзора (Москва)

Артамонова Елена Владимировна («Диагностика и онкотерапия»), д.м.н., проф., НИИ клинической онкологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава РФ (Москва)

Бабаева Аида Руфатовна («Ревматология»), д.м.н., проф., кафедра факультетской терапии ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава РФ (Волгоград)

Балан Вера Ефимовна («Современная гинекология»), д.м.н., проф., вице-президент Российской ассоциации по менопаузе, ГБУЗ МО «Московский областной НИИ акушерства и гинекологии» (Москва)

Барбараш Ольга Леонидовна («Коморбидные состояния»), д.м.н., проф., ФГБНУ «НИИ комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний» (Кемерово)

Берестень Наталья Федоровна («Современная функциональная диагностика»), д.м.н., проф., кафедра клинической физиологии и функциональной диагностики Академического образовательного центра фундаментальной и трансляционной медицины ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава РФ (Москва)

Голубев Валерий Леонидович («Неврология и психиатрия»), д.м.н., проф., кафедра нервных болезней ФПФОВ ФГАУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава РФ (Москва)

Евдокимов Евгений Александрович («Неотложная медицина»), д.м.н., проф., Заслуженный врач РФ, советник ректора, зав. кафедрой анестезиологии и неотложной медицины ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России (Москва)

Круглова Лариса Сергеевна («Дерматология»), д.м.н., проф., ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия» Управления делами Президента РФ (Москва)

Кузнецова Ирина Всеволодовна («Современная гинекология»), д.м.н., проф., советник директора ФГБУ Научный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени В.И. Кулакова (Москва)

Кулаков Анатолий Алексеевич («Стоматология»), д.м.н., проф., акад. РАН, отделение клинической и экспериментальной имплантологии ФГБУ НМИЦ «ЦНИИ стоматологии и челюстно-лицевой хирургии» Минздрава РФ (Москва)

Минушкин Олег Николаевич («Практическая гастроэнтерология»), д.м.н., проф., зав. кафедрой терапии и гастроэнтерологии ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия» Управления делами Президента России (Москва)

Оганов Рафаэль Гегамович («Кардиология»), д.м.н., проф., акад. РАН, отдел профилактики коморбидных состояний ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины» Минздрава РФ (Москва)

Орлова Наталья Васильевна («Современная поликлиника»), д.м.н., проф., кафедра поликлинической терапии лечебного факультета ФГАУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава РФ (Москва)

Остроумова Ольга Дмитриевна, д.м.н., проф., зав. кафедрой терапии и полиморбидной патологии ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава РФ (Москва)

Падюков Леонид Николаевич, проф. отделения ревматологии медицинского отдела Каролинского института (г. Стокгольм, Швеция)

Сандриков Валерий Александрович, акад. РАН, ФГБНУ «Российский научный центр хирургии им. акад. Б.В. Петровского» (Москва)

Щербо Сергей Николаевич («Современная лаборатория»), д.м.н., проф., ФГАУ ВО «Российский университет дружбы народов» (Москва)

Редакционная коллегия «Практическая гастроэнтерология»

Главный редактор серии «Практическая гастроэнтерология»

Минушкин Олег Николаевич (Москва), д.м.н., проф., вице-президент Российской гастроэнтерологической ассоциации, вице-президент Научного общества гастроэнтерологов России по Центральному федеральному округу, гл. гастроэнтеролог Главного медицинского управления УД Президента России, зав. кафедрой терапии и гастроэнтерологии ФГБУ ДПО «ЦГМА» Управления делами Президента России

Алексеев Сергей Алексеевич (г. Хабаровск), д.м.н., проф., гл. гастроэнтеролог Дальневосточного федерального округа, гл. гастроэнтеролог Хабаровского края, зав. кафедрой госпитальной терапии ФГБОУ ВО «Дальневосточный ГМУ», рук. клиники внутренних болезней Дорожной клинической больницы на ст. Хабаровск-1 ДВЖД

Бордин Дмитрий Станиславович (Москва), д.м.н., зав. отделом патологии поджелудочной железы, желчных путей и верхних отделов пищеварительного тракта ГБУЗ «Московский клинический НПЦ им. А.С. Логанова», проф. кафедры общей врачебной практики (семейной медицины) ФДПО, интернатуры и ординатуры ГБОУ ВО «Тверской государственный медицинский университет»

Григорьева Ирина Николаевна (г. Новосибирск), д.м.н., проф. кафедры терапии центра постдипломного образования врачей медицинского факультета БГУ ВО «НГУ», в.н.с., рук. сектора биохимических исследований в гастроэнтерологии ФГБНУ «НИИ терапии и профилактической медицины»

Еремина Елена Юрьевна (г. Саранск), д.м.н., проф., заслуженный врач Республики Мордовия, гл. гастроэнтеролог Минздрава Республики Мордовия, директор гастроэнтерологического центра, зав. кафедрой пропедевтики внутренних болезней ФГБОУ ВО «Национальный исследовательский МГУ имени Н.П. Огарева»

Лазебник Леонид Борисович (Москва), д.м.н., президент Научного общества гастроэнтерологов России, член президиума Национальной медицинской палаты, член правления Московского научного общества терапевтов, вице-президент Общества геронтологов, проф. кафедры поликлинической терапии лечебного факультета ФГБОУ ВО «МГМСУ имени А.И. Евдокимова»

Левченко Светлана Владимировна (Москва), к.м.н., ассистент кафедры поликлинической терапии ФГБОУ ВО «МГМСУ имени А.И. Евдокимова»

Ливзан Мария Анатольевна (г. Омск), д.м.н., проф., гл. гастроэнтеролог Омской области, зав. кафедрой факультетской терапии с курсом профессиональных болезней лечебного факультета, проректор по научно-исследовательской работе ФГБОУ ВО «ОмГМУ»

Максимов Валерий Алексеевич (Москва), д.м.н., академик Российской академии медико-технических наук, заслуженный врач России, заслуженный деятель науки России, вице-президент научного общества гастроэнтерологов России, проф. кафедры диетологии и нутрициологии ФГБОУ ДПО «РМАПО»

Орешко Людмила Саварбековна (Санкт-Петербург), д.м.н., проф. кафедры пропедевтики внутренних болезней лечебного факультета ФГБОУ ВО «СЗГМУ имени И.И. Мечникова»

Осипенко Марина Федоровна (г. Новосибирск), д.м.н., проф., врач высшей категории, гл. терапевт и гл. гастроэнтеролог г. Новосибирска Минздрава Новосибирской области, зав. кафедрой пропедевтики внутренних болезней, ученый секретарь, член центральной методической комиссии по терапии лечебного факультета, рук. департамента по науке, инновациям и информатизации, член проблемной комиссии по внутренним болезням, член диссертационного совета по внутренним болезням ФГБОУ ВО «НГМУ»

Сайфутдинов Рафик Галимзянович (г. Казань), д.м.н., проф., член-корр. АН ВШ, акад. ЕА АМН, заслуженный деятель науки Татарстана, председатель Общества гастроэнтерологов Татарстана, гл. гастроэнтеролог Татарстана, гл. редактор журнала «Дневник казанской медицинской школы», зав. кафедрой терапии ФГБОУ ДПО «КГМА»

Скворцов Всеволод Владимирович (Волгоград), д.м.н., доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней ФГБОУ ВО «ВолГМУ»

Ткаченко Евгений Иванович (Санкт-Петербург), д.м.н., проф., первый вице-президент Научного общества гастроэнтерологов России (НОГР), вице-президент НОГР по Северо-Западному федеральному округу, член правления Ленинградского научного общества терапевтов имени С.П. Боткина, зав. кафедрой пропедевтики внутренних болезней лечебного факультета ФГБОУ ВО «СЗГМУ имени И.И. Мечникова»

Editor-in-Chief

Ermolov A.S., MD, professor, Research Institute of Emergency Care n.a. N.V. Sklifosovsky (Moscow, Russia)

Editorial Board

Akimkin V.G. (*Epidemiology and Hygiene*), DM Sci, professor, RAS acad., Central Research Institute of Epidemiology (Moscow, Russia)

Artamonova E.V. (*Diagnostics and Oncotherapy*), DM Sci, professor, National Medical Research Centre of Oncology n.a. N.N. Blokhin (Moscow, Russia)

Babaeva A.R. (*Rheumatology*), DM Sci, professor, Volgograd State Medical University (Volgograd, Russia)

Balan V.E. (*Modern Gynecology*), DM Sci, professor, Vice President of the Russian Menopause Association, Moscow Regional Research Institute for Obstetrics and Gynecology (Moscow, Russia)

Barbarash O.L. (*Comorbid Conditions*), DM Sci, professor, Research Institute for Complex Problems of Cardiovascular Diseases (Kemerovo, Russia)

Beresten N.F. (*Modern Functional Diagnostics*), DM Sci, professor, Russian Medical Academy for Continuing Professional Education (Moscow, Russia)

Golubev V.L. (*Neurology and Psychiatry*), DM Sci, professor, First Moscow State Medical University n.a. I.M. Sechenov (Moscow, Russia)

Evdokimov E.A. (*Emergency Medicine*), DM Sci, professor, Russian Medical Academy for Continuing Professional Education (Moscow, Russia)

Kruglova L.S. (*Dermatology*), DM Sci, professor, Central State Medical Academy of the Administrative Department of the President of Russia (Moscow, Russia)

Kuznetsova I.V. (*Modern Gynecology*), DM Sci, professor, Scientific Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology n. a. V.I. Kulakov (Moscow, Russia)

Kulakov A.A. (*Dentistry*), DM Sci, professor, RASci corr. member, Central Research Institute of Dental and Maxillofacial Surgery (Moscow, Russia)

Minushkin O.N. (*Practical Gastroenterology*), DM Sci, professor, Central State Medical Academy of the Administrative Department of the President of Russia (Moscow, Russia)

Oganov R.G. (*Cardiology*), DM Sci, professor, RAS acad., National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine (Moscow, Russia)

Orlova N.V. (*Modern Polyclinic*), DM Sci, professor, Russian National Research Medical University n.a. N.I. Pirogov (Moscow, Russia)

Ostroumova O.D., DM Sci, professor, Russian Medical Academy for Continuing Professional Education (Moscow, Russia)

Padyukov L.N., professor, Karolinska Institute (Stockholm, Sweden)

Sandrikov V.A., RASci acad., Russian Scientific Centre for Surgery n.a. acad. B.V. Petrovsky (Moscow, Russia)

Scherbo S.N. (*Modern Laboratory*), DM Sci, professor, Peoples' Friendship University of Russia (Moscow, Russia)

Editorial Board of 'Practical Gastroenterology' series

Editor-in-Chief of 'Practical Gastroenterology' series

Minushkin O.N., DM Sci, prof., vice-president of Russian Gastroenterological Association, vice-president of Scientific Society of Gastroenterologists of Russia for Central Federal District, chief gastroenterologist of Main Medical Directorate of President of Russia Administration, head of Therapy and Gastroenterology Dept at Central State Medical Academy, Moscow, Russia

Alekseenko S.A., DM Sci, prof., chief gastroenterologist of Far Eastern Federal District, chief gastroenterologist of Khabarovsk Krai, head of Hospital Therapy Dept of Far Eastern State Medical University, head of Clinic of Internal Diseases of Road Clinical Hospital at Khabarovsk-1 Station of Far Eastern Railway, Khabarovsk, Russia

Bordin D.S., DM Sci, head of Pathology of Pancreas, Biliary Tract and Upper Digestive Tract Dept at Moscow Clinical Scientific and Practical Centre n.a. A.S. Loginov, prof. at General Practice (Family Medicine), Internship and Residency Dept of Tver State Medical University, Moscow, Russia

Grigoryeva I.N., DM Sci, prof. at Therapy Dept of Centre for Postgraduate Education of Doctors of Faculty of Medicine of Novosibirsk State University, freelance researcher, head of Sector of Biochemical Research in Gastroenterology at Research Institute of Therapy and Preventive Medicine, Novosibirsk, Russia

Eryomina E. Yu., DM Sci, prof., honored doctor of Mordovian Republic, chief gastroenterologist of Ministry of Health of Mordovian Republic, director of Gastroenterology Centre, head of Propedeutics of Internal Medicine Dept at National Research Mordovian State University n.a. N.P. Ogaryov, Saransk, Russia

Lazebnyk L.B., DM Sci, prof. at Polyclinic Therapy Dept of Faculty of General Medicine at Moscow State University of Medicine and Dentistry n.a. A.I. Evdokimov, president of Scientific Society of Gastroenterologists of Russia, member of presidium of National Medical Chamber, Member of board of Moscow Scientific Society of Physicians, vice-president of Society of Gerontologists, Moscow, Russia

Levchenko S.V., PhD Med, assistant at Polyclinic Therapy Dept of Moscow State University of Medicine and Dentistry n.a. A.I. Evdokimov, Moscow, Russia

Livzan M.F., DM Sci, prof., chief gastroenterologist of Omsk Region, head of Faculty Therapy at Dept of Faculty of Medicine, vice-rector for Research in Omsk State Medical University, Omsk, Russia

Maksimov V.A., DM Sci, acad. of Russian Academy of Medical and Technical Sciences, honored doctor of Russia, honored scientist of Russia, vice-president of Scientific Society of Gastroenterologists of Russia, prof. at Nutritional Medicine and Nutriciology Dept in Russian Medical Academy for Continuing Professional Education, Moscow, Russia

Oreshko L.S., DM Sci, prof. at Propedeutics of Internal Diseases Dept of Faculty of Medicine in North-Western State Medical University n.a. I.I. Mechnikov, Saint Petersburg, Russia

Osipenko M.F., DM Sci, prof., MD of highest category, chief therapist and chief gastroenterologist of Novosibirsk City, head of Propedeutics of Internal Diseases Dept, scientific secretary, member of Central Methodological Commission for Therapy of Faculty of Medicine, head of Science, Innovation and Informatization Dept, member of Problem Commission on Internal Medicine, member of Dissertation Council on Internal Medicine at Novosibirsk State Medical University, Novosibirsk, Russia

Saifutdinov R.G., DM Sci, prof., corr. member at AN VSh, acad. at EA AMS, honored scientist of Tatarstan, chairman of Society of Gastroenterologists of Tatarstan, chief gastroenterologist of Tatarstan, editor-in-chief of 'The Diary of Kazan Medical School', head of Therapy Dept in Kazan State Medical Academy, Kazan, Russia

Skvortsov V.V., DM Sci, associate prof. at Dept of Propedeutics of Internal Medicine in Volgograd State Medical University, Volgograd, Russia

Tkachenko E.I., DM Sci, prof., first vice-president of Scientific Society of Gastroenterologists of Russia (NOGR), vice-president of NOGR for North-Western Federal District, board member of Leningrad Scientific Society of Physicians n.a. S.P. Botkin, head of Dept of Propedeutics of Internal Diseases at Faculty of Medicine in North-Western State Medical University n.a. I.I. Mechnikov, Saint Petersburg, Russia

Псевдомембранозный колит у пациентов, инфицированных SARS-CoV-2

Е. Ю. Еремина, И. В. Герасименко, Е. С. Шинкевич

ФГБОУ ВО «Мордовский государственный университет имени Н.П. Огарева», г. Саранск

РЕЗЮМЕ

В статье приведены данные по зарегистрированным в регионе случаям псевдомембранозного колита у пациентов, инфицированных SARS-CoV-2. Осуществлен предварительный анализ 214 случаев заболевания псевдомембранозным колитом, из которых 99 человек умерли. В качестве иллюстрации значимости проблемы приведена история болезни пациента с коронавирусной инфекцией и псевдомембранозным колитом. Представлена точка зрения о причинах возрастания числа случаев заболевания псевдомембранозным колитом в период пандемии COVID-19.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: псевдомембранозный колит, коронавирусная инфекция.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Pseudomembranous colitis in patients infected with SARS-CoV-2

E. Yu. Eremina, I. V. Gerasimenko, E. S. Shinkevich

Mordovia State University n.a. N.P. Ogarev, Saransk, Russia

SUMMARY

The article presents data on cases of pseudomembranous colitis registered in the region in patients infected with SARS-CoV-2. A preliminary analysis of 214 cases of pseudomembranous colitis was carried out, of which 99 people died. As an illustration of the significance of the problem, the medical history of a patient with coronavirus infection and pseudomembranous colitis is presented. The article presents a point of view on the reasons for the increase in the number of cases of pseudomembranous colitis during the COVID-19 pandemic.

KEY WORDS: pseudomembranous colitis, coronavirus infection.

CONFLICT OF INTEREST. The authors declare no conflict of interest.

Инфекция SARS-CoV-2 с момента своего появления продемонстрировала чрезвычайное многообразие клинической симптоматики и вовлеченность практически всех органов и систем человека в патологический процесс. Это в полной мере касается и дебюта заболевания, и периода разгара, и постковидного периода. Основными факторами, определяющими разнообразие клиники, тяжесть течения болезни и ее последствия, являются, с одной стороны, индивидуальные особенности пациентов, в числе которых генетический и метаболический статус, состояние иммунной системы и структура микробиоценозов, имеющиеся заболевания и их медикаментозная терапия, а с другой – мутации вируса SARS-CoV-2.

Появление гастроинтестинальных симптомов в дебюте заболевания у пациентов, инфицированных SARS-CoV-2, наводит на мысль о вирус-опосредованном генезе симптоматики со стороны пищеварительной системы вследствие доказанного тропизма SARS-CoV-2 к желудочно-кишечному тракту [1]. С этим могут быть связаны и часто (до 60 % случаев) наблюдаемые у пациентов с COVID-19 в отсутствии других очевидных причин изменения со стороны печени (гепатомегалия, повышение активности аминотрансфераз, γ -глутамилтранспептидазы [ГГТП], билирубина) в начале заболевания, когда они еще не могут быть объяснены медикаментозно-индуцированным поражением органа [2]. Серьезной проблемой в период пандемии стали участвовавшие случаи тяжелых, в том числе псевдомембранозных, колитов у инфицированных SARS-CoV-2 пациентов.

Таблица 1
Распределение зарегистрированных на территории РМ больных псевдомембранозным колитом по возрасту

Возраст, лет	30–40	40–50	50–60	60–70	70 и выше
Количество больных	7	29	42	79	27

Таблица 2
Сроки развития кишечной симптоматики от начала коронавирусной инфекции

Дни	До 10	10–15	16–20	21–25	26–30	31 и более
Число пациентов	38	75	46	8	3	6

По нашим данным, на территории Республики Мордовия с июня 2020 по февраль 2021 года среди инфицированных SARS-CoV-2 были зарегистрированы 214 случаев псевдомембранозного колита. При этом следует отметить, что единственный документированный случай псевдомембранозного колита был зарегистрирован на территории Мордовии 43 года назад. Среди анализированной группы больных псевдомембранозным колитом было 137 женщин и 77 мужчин в возрасте от 38 до 86 лет (табл. 1).

В большинстве случаев дебют кишечной симптоматики отмечался через 10–20 дней от начала клинических проявлений инфекции SARS-CoV-2 (табл. 2). Из них у 62 пациентов (29 %) гастроинтестинальные симптомы регистрировались в течение нескольких дней (от 3 до 9) в дебюте заболевания, в последующем исчезали и вновь появлялись спустя 3–14 дней после завершения медикаментозной терапии.

У 168 пациентов наблюдалось рецидивирующее течение заболевания (от 1 до 5 рецидивов). Исследования на токсыны *Clostridium difficile* были проведены 186 пациентам, положительный результат был зарегистрирован в 8,6% случаев. Эпидочагов, как потенциальных источников внутрибольничного инфицирования пациентов, обнаружено не было. У отдельных больных в кале обнаруживали повышенный титр грибов рода *Candida*, аспергилл и клебсиелл. Расширенный посев кала на широкий спектр возбудителей всем пациентам не производился.

За анализированный период умерли 99 пациентов, что составило 46,3% зарегистрированных с данным заболеванием, в том числе мужчин – 45, женщин – 54. Во всех случаях отмечалась выраженная гипопроотеинемия/гипоальбуминемия. Причиной смерти абсолютного большинства больных стали полиорганная недостаточность и сепсис. Традиционные осложнения псевдомембранозного колита (токсический мегаколон, перфорация, перитонит), а также кишечная непроходимость в качестве непосредственной причины смерти были зарегистрированы лишь в четырех случаях.

В качестве иллюстрации течения псевдомембранозного колита при инфекции *SARS-CoV-2* приводим историю болезни пациента А. 1952 г.р., который находился на стационарном лечении с 02.11 по 06.12.2020 года (первая госпитализация) с диагнозом, указанным ниже.

Основное заболевание: новая коронавирусная инфекция *SARS-CoV-2*, тяжелая форма. Двусторонняя очаговая сливная пневмония (справа до 75% и слева до 65%, КТ-3). Осложнения: ДН II–III ст. Псевдомембранозный колит, среднетяжелое течение. Сопутствующие заболевания: ИБС Стенокардия напряжения III ФК. Нарушение ритма – желудочковая и наджелудочковая экстрасистолия. Гипертоническая болезнь III, риск IV. ХСН I. ФК III. Сахарный диабет II типа. Гипергликемия. Язвенная болезнь желудка, ст. клинической ремиссии. Хронический фарингит.

Из анамнеза: туберкулез, онко-, вензаболевания, вирусный гепатит, ВИЧ/СПИД отрицает. Аллергологический анамнез: без особенностей. В связи с имеющимися заболеваниями постоянно принимает аллапинин, бисопролол, периндоприл. Кровь, кровезаменители и компоненты крови не переливали. От гриппа не привит. Пределы Мордовии не покидал, проживает с дочерью, перенесшей COVID-19 в легкой форме.

Болен с 27.10.2020, диагноз новой коронавирусной инфекции выставлен амбулаторно на основании клинических данных; принимал гидроксихлорохин, апиксабан 5 мг/сут, интерферон альфа-2b интраназально. Температура с 38 °С снижалась до субфебрильных цифр. В ночь на 02.11.2020 – повторное повышение температуры тела до 38 °С и выше. Появилась одышка при физической нагрузке. Госпитализирован в ковидный стационар.

Объективно: при поступлении общее состояние средней степени тяжести. Положение активное. Сознание ясное. Температура тела 37,9 °С. Телосложение правильное. Конституция – нормостеник. Рост – 174 см, вес – 98 кг. ИМТ – 32,3 кг/м². Щитовидная железа не пальпируется. Кожные покровы обычной окраски, чистые. Периферических отеков нет. Лимфатические узлы не увеличены. Грудная клетка правильной формы. Перкуторный звук ясный, легочный. Над всей поверхностью легких дыхание везикулярное,

хрипов нет. ЧДД – 20–22 в мин. Область сердца не изменена. Верхушечный толчок в V межреберье на 1,5 см кнаружи от левой среднеключичной линии. Границы сердца: правая – в IV межреберье по правому краю грудины, левая – в V межреберье на 1,5 см кнаружи от левой среднеключичной линии, верхняя – в III межреберье. Тоны сердца приглушены, ритм правильный с ЧСС 95 уд./мин, АД – 145/90 мм рт. ст. Ротовая полость в норме. Язык чистый, влажный. Живот мягкий, безболезненный при пальпации. Печень не увеличена. Симптом Пастернацкого отрицательный с обеих сторон. Физиологические отправления не нарушены.

Результаты обследования при поступлении в стационар: ПЦР-тест на РНК *SARS-CoV-2* положительный. Сатурация – 97%.

КТ органов грудной клетки: по всем легочным полям с обеих сторон определяются множественные участки уплотнения легочной ткани по типу нежного «матового стекла», без четких контуров, сливного характера, на фоне умеренно выраженных ретикулярных изменений. Объем поражения легочной ткани визуально тяжелой степени тяжести (50–75%): справа – 60%, слева – 50%. Легочный рисунок четкий, усилен, деформирован. Корни легких структурные, расширены. Просвет трахеи и крупных бронхов не сужен. Бронхи видны до субсегментарного уровня, не деформированы. Средостение расположено по средней линии. Регионарные внутригрудные лимфоузлы визуализируются, не увеличены. Диафрагма расположена обычно. В плевральной полости свободная жидкость не видна. Камеры сердца визуально расширены. Листок перикарда не утолщен. Аорта, коронарные артерии кальцинированы. Заключение: КТ-признаки двусторонней полисегментарной вирусной пневмонии, вероятно, на стадии прогрессирования, высокая вероятность COVID-19 тяжелой степени (КТ-3).

ЭКГ: синусовый ритм с ЧСС 84 уд./мин. Электрическая ось сердца горизонтальная. Признаки гипертрофии левого желудочка и левого предсердия. Эхо-КС: невыраженное уплотнение стенок аорты. Расширение восходящего отдела аорты. Невыраженное уплотнение створок аортального и митрального клапана, вероятно, дегенеративное, аортальная регургитация I ст., митральная регургитация I ст. Гипертрофия стенок левого желудочка. Умеренная дилатация полости левого предсердия, другие полости сердца не расширены (размеры полостей правых отделов сердца – у верхней границы условной нормы). Нарушений локальной и глобальной сократимости левого желудочка не выявлено. Диастолическая дисфункция левого желудочка I типа. Систолическое давление в легочной артерии умеренно повышено.

Общий анализ крови от 02.11.20: Нб – 134 г/л, эритроциты – $4,3 \times 10^{12}/л$, Ht – 38%, тромбоциты – $135 \times 10^9/л$, лейкоциты – $6,2 \times 10^9/л$, п. – 2, с. – 84, л. – 8, м. – 4, СОЭ – 27 мм/ч. Сахар крови – 16,7 ммоль/л, мочевина – 9,0 ммоль/л, креатинин – 0,123 ммоль/л, билирубин общий (непрямой) – 13,6 ммоль/л, АСТ – 28 Е/л, АЛТ – 31 Е/л, СРБ – 72 мг/л, холестерин – 4,9 ммоль/л, общий белок – 65 г/л. МНО – 1,1, ПТИ – 92%, фибриноген – 4900, АЧТВ – 23».

Назначено: гидроксихлорохин (продолжение), инсуффляции увлажненного кислорода, дексаметазон 12 мг раз в сутки внутривенно капельно, апиксабан 10 мг/сут, амброксол, лозартан, бисопролол, инсулиноterapia по уровню гликемии,

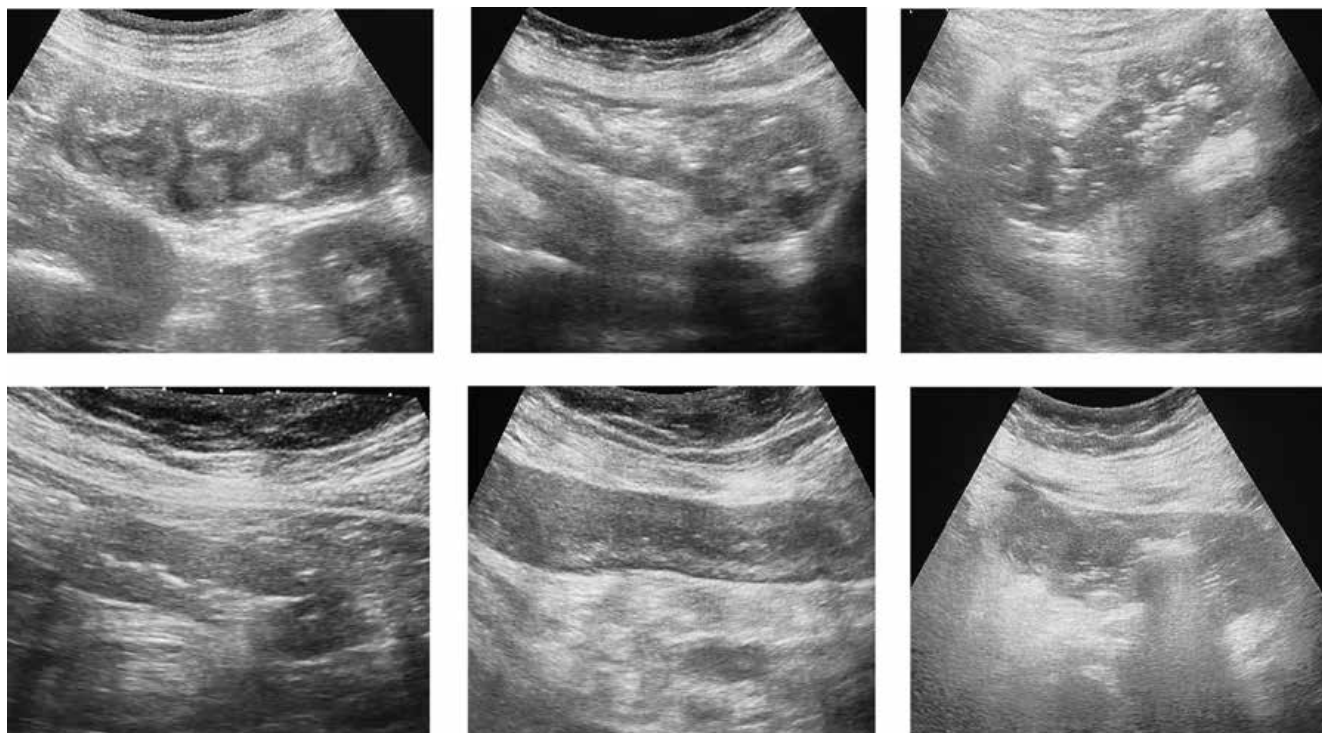


Рисунок 1. УЗИ кишечника у пациента с псевдомембранозным колитом, развившимся на фоне инфекции SARS-CoV-2.

жаропонижающая терапия. 02.11.2020 проведено переливание патогенредуцированной плазмы (200 мл), с иммуносупрессивной целью введен тоцилизумаб 162 мг подкожно однократно.

В динамике сохраняется повышение температуры тела вечером до 39 °С, проводятся повторные переливания патогенредуцированной плазмы (всего четыре в течение месяца). В связи с появлением лейкоцитоза ($16,2 \times 10^9/\text{л}$), слизистогнойной мокроты с антибактериальной целью назначен лефлоракт внутривенно капельно два раза в день; увеличена доза дексаметазона до 24 мг/сут, назначен ремаксол 400 мл внутривенно капельно раз в день. В динамике – снижение температуры тела до 36,5–37,3 °С, но усиление одышки.

По данным повторной КТ органов грудной клетки: признаки двухсторонней полисегментарной вирусной пневмонии на стадии прогрессирования, высокая вероятность COVID-19 тяжелой степени тяжести (КТ-3). КТ-признаки ХНЗЛ (поражение легочной ткани: справа – до 85 % и слева – до 70 %). Сатурация на атмосферном воздухе – 84 %, на инсуффляции увлажненного кислорода – 94 %.

Больной переведен в ОРИТ. Получает калий-магнелию, дексаметазон (36 мг/сут), лефлоракт, ибуклин, бераксол, лозартан, бисопролол, оксигенотерапию, переливание патогенредуцированной плазмы.

С 7 ноября состояние пациента улучшается, температура нормальная, сатурация – 93 % на инсуффляции увлажненного кислорода, переведен в отделение. 09.11.2020 (14-й день от начала заболевания): жалобы на жидкий стул до семи раз в сутки. Лефлоракт отменен в связи с предполагаемой антибиотикоассоциированной диареей.

УЗИ ОБП. Печень не увеличена, контуры ровные, четкие, паренхима диффузно-неоднородная, эхогенность умеренно повышена, сосудистый рисунок сохранен. Внутривенные протоки не расширены. Холедох не расширен, 0,6 см. Желчный пузырь деформирован, размеры $8,1 \times 2,6$ см. Стенка

уплотнена, не утолщена, 0,3 см. Содержимое неоднородное, эхогенная взвесь в шейке. Поджелудочная железа визуализируется. Размеры: головка 3,2 см, тело 2,2 см, хвост фрагментарно 2,0 см. Контуры ровные, нечеткие, структура однородная, эхогенность повышена. Селезенка не увеличена, $8,9 \times 3,4$ см. Структура однородная. Стенки кишечника утолщены до 0,6 см, гипоэхогенные, просвет сужен. В малом тазу незначительное количество свободной жидкости. Заключение: УЗ-признаки диффузных изменений паренхимы печени и поджелудочной железы, хронического холецистита, изменений стенок кишечника по типу псевдомембранозного колита.

Назначен метронидазол 500 мг 3 раза в сутки, энтерол 2 капсулы 2 раза в день. Продолжается терапия биспрололом, спиронолактоном, калий-магнелией, цитоплавином, дексаметазоном 24 мг/сут, апиксабаном.

12.11.2020 вновь повышается температура тела до 38,5 °С. Жидкий стул до 4 раз в сутки. Сатурация – 92 % на инсуффляции увлажненного кислорода. Дополнительно назначены интерферон бета-1b (инфибета) 0,3 мг подкожно раз в сутки (через день), цилапанем 1,0 внутривенно капельно 3 раза в день, энтеросгель по 1 столовой ложке 3 раза в день. На фоне терапии состояние пациента улучшилось, дефекация и температура нормализовались, с 16.11.2020 снижена доза дексаметазона до 8 мг/сут.

20.11.2020 возобновление жидкого неоформленного стула, без примесей, до 10 раз в сутки, в том числе ночью, температура тела не повышалась. Отмечает усиление слабости. Одышка не беспокоит. Анализ кала на токсины клостридиальной флоры: токсин А не обнаружен, токсин Б не обнаружен. Электролиты крови: натрий – 139,4 ммоль/л, калий – 4,35 ммоль/л, кальций – 1,25 ммоль/л. Общий белок – 56 г/л, альбумины – 39 г/л: альфа₁–5, альфа₂–19, бета – 11, гамма – 21.

УЗ-исследование кишечника 20.11.2020 (рис. 1) – утолщение стенок всех отделов ободочной, сигмовидной кишки

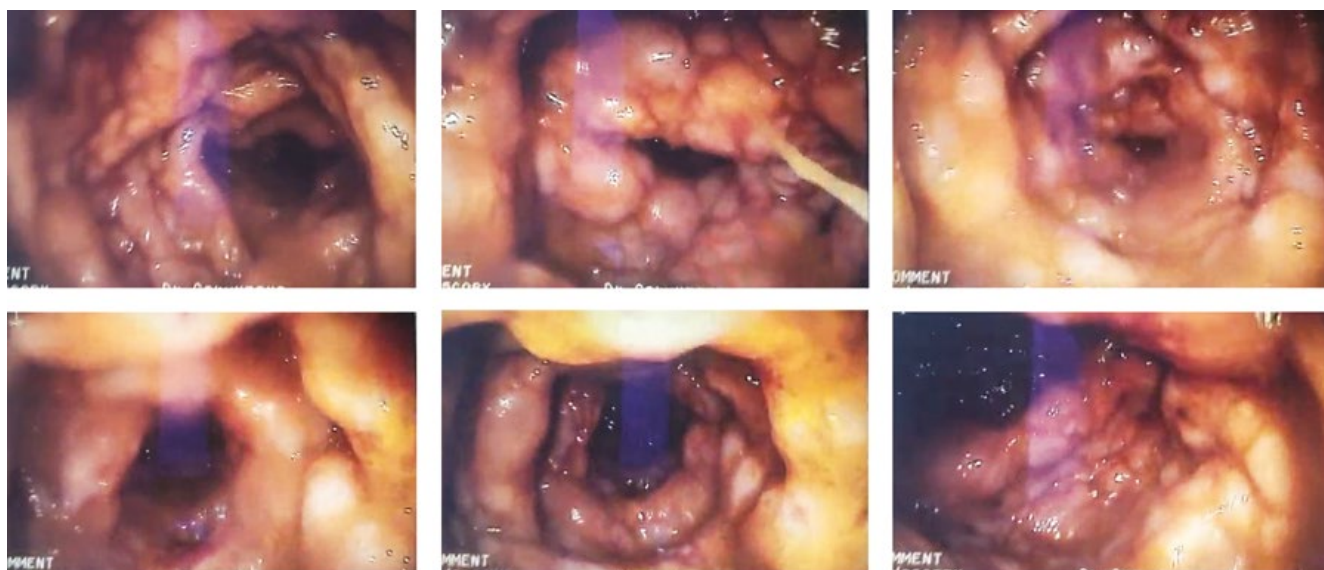


Рисунок 2. Колоноскопия у пациента А., 1952 г.р., с псевдомембранозным колитом.

до 1,0 см с нарушением послойной дифференциации, гипозоженным базальным слоем. Визуализируется небольшое количество жидкости в межпетельном пространстве. Заключение: УЗ-признаки псевдомембранозного колита.

21.11.2020. Колоноскопия – осмотр до купола слепой кишки. Илеоцекальный клапан не дифференцируется, устье аппендикса не визуализируется, стенки слепой кишки тотально выстланы налетом бело-желтого цвета. Просвет ободочной кишки не изменен, тонус снижен, циркулярные складки обычных размеров. Слизистая оболочка гиперемирована, отечна, во всех отделах содержит большое количество единичных и сливных бело-желтого цвета бляшек, плотно спаянных с подлежащей слизистой, сосудистый рисунок визуализируется фрагментарно. Взята биопсия из бляшки. Прямая кишка: просвет не изменен, стенки эластичные. Заключение: Эндоскопическая картина тотального псевдомембранозного панколита с преимущественным поражением нисходящего отдела ободочной и сигмовидной кишки (рис. 2).

К лечению добавлено: ванкорус 500 мг 4 раза в день, стерофундин 1000 мл внутривенно капельно раз в день, проведено переливание человеческого альбумина 20 % – 100,0 мл внутривенно капельно (№ 3).

24.11.2020. Сохраняется жидкий стул, беспокоит слабость. Температура тела 37 °С. Общий анализ крови Hb – 106 г/л, эритроциты – $4,12 \times 10^{12}/л$, Ht – 32 %, тромбоциты – $86 \times 10^9/л$, лейкоциты – $1,6 \times 10^9/л$, п. – 2, с. – 74, л. – 18, м. – 6, СОЭ – 77 мм/ч.

26.11.2020 жалобы на слабость. Температура тела не повышалась. Сатурация – 96 % на воздухе. Стул – 1 раз за сутки оформленный. Биохимический анализ крови: глюкоза – 16,8 ммоль/л, мочевины – 9,2 ммоль/л, креатинин – 0,103 ммоль/л, билирубин общий (непрямой) – 20,7 ммоль/л, АСТ – 30 Е/л, АЛТ – 220 Е/л, СРБ – 17 мг/л, холестерин – 4,9 ммоль/л, общий белок – 67 г/л. МНО – 1,0, ПТИ – 96 %, фибриноген – 3800, АЧТВ – 33». Общий белок – 65 г/л, альбумины – 44 г/л, альфа₁ – 45,27 %, альфа₂ – 15,97 %, бета – 14,12 %, гамма – 20,00 %.

27.11.2020. КТ органов грудной клетки (без контраста): по сравнению с 12.11.2020 определяется значительное уменьшение количества, размеров и интенсивности участков уплотнения легочной ткани по типу консолидации на фоне выраженных ретикулярных изменений. Объем поражения легочной ткани визуальное значительный (50–75 %): справа – до 65 % и слева – до 45 %. В плевральной полости справа свободная жидкость шириной 1–2 мм, слева не определяется. В остальном КТ-картина прежняя. Заключение: КТ-признаки двусторонней полисегментарной вирусной пневмонии, вероятно, на стадии пика, высокая вероятность COVID-19 тяжелой степени (КТ-3). КТ-признаки ХНЗЛ. Правосторонний минимальный гидроторакс.

13.12.20. Анализ крови: Hb – 119 г/л, Le – $5,0 \times 10^9/л$, э. – 2, с. – 72, л. – 19, м. – 7, СОЭ – 25 мм/ч. Сахар – 7,6 ммоль/л, мочевины – 9,4 ммоль/л, креатинин – 0,093 ммоль/л, билирубин общий (непрямой) – 17,7 ммоль/л, АСТ – 27 Е/л, АЛТ – 64 Е/л, холестерин – 4,9 ммоль/л, общий белок – 67 г/л. МНО – 1,1, ПТИ – 93 %, фибриноген – 4300, АЧТВ – 19».

14.12.2020, учитывая стабильную гемодинамику, данные КТ органов грудной клетки в динамике, результат биохимических анализов крови, больной выписан решением ВК под амбулаторное наблюдение терапевта.

Рекомендовано: гипохолестериновая и гипогликемическая диета. Аписабан 2,5 мг 2 раза в день в течение 4 недель с последующим переходом на аспирин 100 мг вечером; глибенкламид 5 мг по 1 таблетке 1–2 раза в день под контролем уровня гликемии; бисопролол 2,5 мг утром; аллапинин 12,5 мг 3 раза в день; ванкорус по 500 мг 4 раза в день 2 недели, далее – постепенное снижение дозы; максилак по 2 капсулы в обед 4 недели; эластическое бинтование конечностей.

После выписки из стационара через 3 дня вновь повышение температуры тела до 37,8 °С, многократный жидкий стул до 15 раз в сутки желтого цвета со слизью, общая слабость, периодические боли в животе, отсутствие аппетита.

Госпитализирован повторно с диагнозом «псевдомембранозный колит средней степени тяжести, рецидив. Новая коронавирусная инфекция (КТ – 60 % поражения

легочной ткани), тяжелая форма, стадия реконвалесценции. Внегоспитальная двухсторонняя пневмония. ДН II ст. ИБС: стенокардия напряжения III ФК. Нарушение ритма: впервые возникший (в момент госпитализации) пароксизм фибрилляции предсердий, тахисистолия, желудочковая экстрасистолия (анамнестически). Гипертоническая болезнь III, риск IV, ХСН I. ФК III. Сахарный диабет II типа. Гипергликемия».

Объективно: состояние тяжелое, ЧД – 25 в мин, АД – 100/60. Живот мягкий, чувствительный во всех отделах. Сатурация – 93%. ЭКГ – фибрилляция предсердий с ЧСЖ 106 уд/мин. ЭОС горизонтальная. Признаки гипертрофии левого желудочка и левого предсердия. Анализ крови: лейкоциты – $13,4 \times 10^9/\text{л}$, гемоглобин – 119 г/л, глюкоза – 15,9 ммоль/л.

Назначено: метронидазол 0,1 % – 100,0 внутривенно капельно 3 раза в день, ванкорус 500 мг перорально 4 раза в день, дексаметазон 12 мг внутривенно капельно раз в день, апиксабан 10 мг/сут, максилак по 2 капсулы в обед, бисопролол, инсулинотерапия, амброксол, оксигенотерапия. Пароксизм фибрилляции предсердий купирован коргликардом и калий-магниевого смеси.

19–25.12.2020: состояние без отрицательной динамики. Температура тела не повышалась. Ритм сердца правильный, ЧСС 60–70 уд/мин. АД – 100/60 мм рт. ст. Стул до двух раз в сутки. Боли в животе не беспокоят. Живот мягкий, активно на пальпацию не реагирует. Сатурация – 98% без кислорода.

УЗИ кишечника 24.12.2020: петли кишечника, особенно в области печеночного изгиба и ректосигмовидного отдела, утолщены до 13 мм, гипозхогенные, просвет сужен. Свободная жидкость в брюшной полости на момент осмотра не лоцируется. Заключение: УЗ-признаки псевдомембранозного колита.

Общий анализ крови 20.12.2020. Нб – 123 г/л, эритроциты – $4,4 \times 10^{12}/\text{л}$, Нт – 36%, тромбоциты – $138 \times 10^9/\text{л}$, лейкоциты – $5,1 \times 10^9/\text{л}$, п. – 10, с. – 80, л. – 8, м. – 2, СОЭ – 45 мм/ч. Сахар крови – 16,1 ммоль/л, мочевины – 9,6 ммоль/л, креатинин – 0,118 ммоль/л, билирубин общий – 13,79 ммоль/л, АСТ – 34 Е/л, АЛТ – 16 Е/л, ЛДГ – 514 Е/л, КФК-МВ – 12 Е/л, СРБ – 108 мг/л.

26.12.2020. Беспокоит слабость. Гемоглобин – 76 г/л. Общий белок – 48–53 г/л. Снижена доза дексаметазона до 4 мг внутривенно раз в день, проведено переливание свежезамороженной плазмы 270 мл и эритроцитарной массы 300 мл. 28.12.2020: инфузия альбумина человеческого 20% – 100,0 внутривенно капельно.

30.12.2020. Стул до четырех раз в сутки. Температура тела не повышалась. Сатурация – 96% на воздухе. С целью нутритивной поддержки назначен Нутрикомп Диабетон 200 мл 5 раз в день.

12.01.2021. Температура тела не повышалась. Стул два раза в сутки полуоформленный. Появились геморрагические высыпания на поверхности стоп, отеки голеней и стоп, более выражены на правой голени (сохранялись 5 дней). Общий анализ крови Нб – 98 г/л, эритроциты – $3,36 \times 10^{12}/\text{л}$, Нт – 31%, тромбоциты – $126 \times 10^9/\text{л}$, Le – $3,7 \times 10^9/\text{л}$, п. – 1, с. – 73, л. – 23, м. – 2, СОЭ – 21 мм/ч. Анизоцитоз, пойкилоцитоз. Общий белок – 57 г/л, альбумины – 48 г/л, аль-

фа₁ – 4,75%, альфа₂ – 14,36%, бета – 12,01%, гамма – 20,44%. Электролиты: натрий – 139,9 ммоль/л, калий – 4,17 ммоль/л, кальций – 1,24 ммоль/л. Сахар крови – 12,0 ммоль/л, мочевины – 8,6 ммоль/л, креатинин – 0,097 ммоль/л, билирубин общий/непрямой 20,8 ммоль/л, АСТ – 30 Е/л, АЛТ – 16 Е/л, холестерин – 3,7 ммоль/л, МНО – 1,0, ПТИ – 96%, фибриноген – 3980, АЧТВ – 22», СРБ – 5 мг/л.

20.01.2021 пациент выписан с улучшением домой с рекомендацией продолжить прием ванкомицина 1,5 г/сут, пробиотиков, энтеросорбентов, апиксабана 5 мг/сут, лечение по поводу кардиологической патологии и сахарного диабета.

26.01.2021 – рецидив желудочно-кишечной симптоматики – диарея до 10 раз в сутки, стул водянистый, малоинтенсивная распространенная абдоминальная боль, повышение температуры до 39 °С, тошнота, анорексия, слабость. От госпитализации отказался, назначено амбулаторное лечение: ванкомицин 1,5 г в день, метронидазол 1 г в день, рифаксимин 600 мг в сутки, ребагит 300 мг в сутки. На 7-й день состояние улучшилось – температура нормализовалась, стул 2–3 раза в день, кашицеобразный. В последующем состояние пациента постепенно улучшалось (период наблюдения: до 1 апреля 2021 года). Наблюдение за пациентом и лечение продолжают.

Длительное время считалось, что основной причиной развития патоморфологических изменений в кишечнике в виде псевдомембранозного колита является антибактериальная терапия. Однако увеличение числа больных с данной патологией на фоне коронавирусной инфекции, даже с учетом бесконтрольного и в большинстве случаев необоснованного применения антибиотиков в начале пандемии, не может в полной мере объяснить сложившуюся ситуацию. В нашей практике имеется ряд наблюдений за пациентами с относительно легким и среднетяжелым течением COVID-19, не получавшими антибактериальные или противовирусные препараты (им проводилась терапия амбулаторно в виде индивидуально назначаемых сочетаний парацетамола, индометацина, местных антисептиков, муколитиков, апиксабана, дексаметазона и др.), у которых диарея и боли в животе появлялись через 10–20 дней после редукции респираторных симптомов и получения отрицательного ПЦР-теста на SARS-CoV-2 из носа и носоглотки. У части из них кишечная симптоматика прогрессировала до псевдомембранозного колита. Это может свидетельствовать о том, что развитие кишечной патологии в постковидном периоде не всегда можно объяснить исключительно проводимой антибактериальной терапией в связи с COVID-19, хотя, безусловно, значение медикаментозной терапии, применяемой для лечения пациентов с COVID-19 и ее осложнений, в развитии патологии кишечника бесспорно. При этом негативные аспекты влияния терапии на кишечный микробиоценоз связаны не только с антибактериальными, но и с используемыми в лечении пациентов с COVID-19 антиретровирусными препаратами.

Очевидно, что причины и механизмы развития псевдомембранозного колита у инфицированных SARS-CoV-2 пациентов поликомпонентны. Они включают в себя прямое воздействие вируса на эпителий кишечника, вирус-опосре-

дованное изменение кишечного микробиома, длительную персистенцию вируса *SARS-CoV-2* в кишечнике пациентов с COVID-19, активацию системы провоспалительных цитокинов, формирование системного воспаления, патологических иммунных реакций и аутоиммунных процессов, васкулит и микротромбозы. Дополнительный фекально-оральный путь трансмиссии вируса, возможный в том числе и после исчезновения респираторных проявлений инфекции [3, 4], может объяснить рецидив заболевания в виде кишечной симптоматики (нередко тяжелой и рецидивирующей) после редукции основных, респираторных, проявлений COVID-19. Все это обуславливает необходимость мониторинга симптоматики со стороны пищеварительной системы в течение 4–8 недель после купирования респираторных проявлений болезни [3, 5].

Список литературы / References

1. Pan Lei, Mu Mi, Yang, Pengcheng et al. Clinical Characteristics of COVID-19 Patients With Digestive Symptoms in Hubei, China: A Descriptive, Cross-Sectional, Multicenter Study. *The American Journal of Gastroenterology*. 2020. Vol. 115, Issue 5. P. 766–773. DOI: 10.14309/ajg.0000000000000620.
2. Jinyang Gu, MD, Bing Han, MD, Jian Wang, MS COVID-19: Gastrointestinal manifestations and potential fecal-oral transmission. preprint. DOI: <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2020.02.054>.
3. Xiao F, Tang M, et al. Evidence for gastrointestinal infection of SARS-CoV-2. *Gastroenterology*. 2020 Mar 3; preprint. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2020.02.055>.
4. Lijuan C, Lou J, Bai Y et al. COVID-19 Disease with Positive Fecal and Negative Pharyngeal and Sputum Viral Tests. *American Journal of Gastroenterology*, preprint. https://journals.lww.com/ajg/Citation/publishahead/COVID-19_Disease-With-Positive-Fecal-and-Negative.99371.aspx.
5. Wang W, Xu Y, Gao R, et al. Detection of SARS-CoV-2 in Different Types of Clinical Specimens. *JAMA*. Published online March 11, 2020. DOI: 10.1001/jama.2020.3786.

Статья поступила / Received 18.04.2021
Получена после рецензирования / Revised 25.05.2021
Принята в печать / Accepted 21.06.2021

Сведения об авторах

Еремина Елена Юрьевна, д.м.н., проф., гл. внештатный гастроэнтеролог МЗ Республики Мордовия, зав. кафедрой пропедевтики внутренних болезней

Герасименко Ирина Валериевна, к.м.н. доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней, eLibrary. SPIN-код: 2805-6680.
<https://orcid.org/0000-0002-2627-6852>

Шинкевич Евгения Сергеевна, аспирант кафедры пропедевтики внутренних болезней, eLibrary. SPIN-код: 3286-9999

ФГБОУ ВО «Мордовский государственный университет имени Н.П. Огарева», г. Саранск

Автор для переписки: Еремина Елена Юрьевна. E-mail: eeu61@mail.ru

About authors

Eremina Elena Yu., DM Sci, professor, chief freelance gastroenterologist of the Ministry of Health of the Republic of Mordovia, head of Dept of Propedeutics of Internal Medicine

Gerasimenko Irina V., PhD Med, associate professor of Dept of Propedeutics of Internal Diseases, eLibrary. SPIN-код: 2805-6680.
<https://orcid.org/0000-0002-2627-6852>

Shinkevich Evgeniya S., post-graduate student of Dept of Propedeutics of Internal Diseases, eLibrary. SPIN-код: 3286-9999

Mordovia State University n.a. N.P. Ogarev, Saransk, Russia

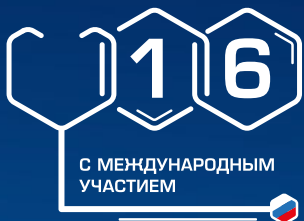
Corresponding author: Eremina Elena Yu. E-mail: eeu61@mail.ru

Для цитирования: Еремина Е.Ю., Герасименко И.В., Шинкевич Е.С. Псевдомембранозный колит у пациентов, инфицированных SARS-CoV-2. Медицинский алфавит. 2021; (20): 7–12. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2021-20-7-12>

For citation: Eremina E. Yu., Gerasimenko I. V., Shinkevich E. S. Pseudomembranous colitis in patients infected with SARS-CoV-2. *Medical alphabet*. 2021; (20): 7–12. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2021-20-7-12>



Посвящается 150-летию со дня рождения Д.Д. Плетнева



С МЕЖДУНАРОДНЫМ УЧАСТИЕМ

НАЦИОНАЛЬНЫЙ КОНГРЕСС ТЕРАПЕВТОВ

МОСКВА, 17–19 НОЯБРЯ 2021 ГОДА

МЕЖДУНАРОДНЫЙ
ВЫСТАВОЧНЫЙ
ЦЕНТР
«КРОКУС ЭКСПО»



Зарегистрироваться на сайте congress.rnmot.ru

Конгресс-оператор: ООО «КСТ Групп», Москва, Научный проезд, 14Ас1
KST
 Телефон: +7(495)518-26-70
 Электронная почта: info@kstgroup.ru



Желудочно-кишечные симптомы у инфицированных SARS-CoV-2: акцент на повышенную проницаемость слизистой оболочки

Е. Ю. Еремина

ФГБОУ ВО «Мордовский государственный университет имени Н.П. Огарева», г. Саранск

РЕЗЮМЕ

В статье приводятся данные о распространенности гастроинтестинальной симптоматики у пациентов с COVID-19, механизмах ее развития, влиянии на течение заболевания и тактике медикаментозной терапии. Отмечается, что персистенция вируса SARS-CoV-2 в кишечнике может быть ответственна за увеличение длительности заболевания и развитие мультиорганных поражений, поскольку кишка, с одной стороны, является местом проникновения и репликации вируса SARS-CoV-2, а с другой – потенциальным источником распространения вируса благодаря повышенной кишечной проницаемости на фоне инфекции и нарушенного микробиоценоза. Исходя из этого представляется патогенетически обоснованным использование в комплексной терапии пациентов препаратов, способствующих нормализации кишечного микробиоценоза и кишечной проницаемости.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: коронавирусная инфекция, желудок, кишечник, лечение.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ. Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Gastrointestinal symptoms in SARS-CoV-2 infected: emphasis on increased mucosal permeability

E. Yu. Eremina

Mordovia State University n.a. N.P. Ogarev, Saransk, Russia

SUMMARY

The article presents data on the prevalence of gastrointestinal symptoms in patients with COVID-19, the mechanisms of its development, the impact on the course of the disease and the tactics of drug therapy. It is noted that the persistence of the SARS-CoV-2 virus in the intestine may be responsible for an increase in the duration of the disease and the development of multi-organ lesions, since the intestine, on the one hand, is the site of penetration and replication of the SARS-CoV-2 virus, and on the other, is a potential source of virus spread due to increased intestinal permeability against the background of infection and disturbed microbiocenosis. Based on this, it seems pathogenetically justified to use drugs in the complex therapy of patients that contribute to the normalization of intestinal microbiocenosis and intestinal permeability.

KEY WORDS: coronavirus infection, stomach, intestines, treatment.

CONFLICT OF INTEREST. The author declares no conflict of interest.

Несмотря на очевидную доминанту респираторной симптоматики у большинства клинически манифестных больных с COVID-19, у части пациентов (по разным данным, от 18 до 50,5 % [1–4]) с подтвержденной коронавирусной инфекцией и примерно у каждого четвертого госпитализированного пациента с COVID-19 [5] в дебюте заболевания отмечается симптоматика со стороны желудочно-кишечного тракта. Она может сочетаться с респираторными проявлениями заболевания или же часть времени протекать в моноварианте. Приводятся данные о том, что у 3–10 % инфицированных SARS-CoV-2 пациентов заболевание вначале характеризовалось исключительно гастроинтестинальными симптомами – тошнотой, рвотой, диареей, абдоминальными болями, потерей аппетита, а респираторная симптоматика появлялась позднее [3, 6]. По данным L. Pan *et al.* [3], симптомы, ассоциируемые с патологией пищеварительной системы, встречались в 50,5 % случаев, в том числе в 78,6 % отмечалось отсутствие аппетита вплоть до анорексии, в 3,9 % – рвота, в 1,9 % – абдоминальная боль и в 34 % – диарея. При легком течении COVID-19 диарея была самым частым

желудочно-кишечным симптомом и у каждого пятого пациента – первым симптомом болезни. Длительность диареи, развившейся в дебюте инфекции SARS-CoV-2, составляла от 1 до 14 дней, со средней продолжительностью 5 дней и частотой дефекаций 4–6 раз в день [3].

Развитие гастроинтестинальной симптоматики в дебюте заболевания обусловлено тропизмом SARS-CoV-2 к желудочно-кишечному тракту [1–4]. Обнаружение РНК SARS-CoV-2 и внутриклеточного окрашивания вирусного нуклеокапсидного белка в цитоплазме клеток железистого эпителия желудка и эпителиоцитов кишечника позволило предположить, что SARS-CoV-2 напрямую заражает эти клетки желудочно-кишечного тракта, чем и объясняется соответствующая симптоматика [7]. Вирусы инфицируют железистые и покровные эпителиальные клетки кишечника, используя экспрессированные рецепторы и другие условия для внутриклеточной репликации [8]. После проникновения вируса в цитоплазму эпителиоцитов синтезируются вирус-специфические РНК и белки для сборки новых вирионов, которые могут распространяться по желудочно-кишечному тракту. Обнаружение вирусной РНК в фекалиях

позволило предположить, что инфекционные вирионы секретируются из инфицированных вирусом клеток желудочно-кишечного тракта [9, 10]. Это послужило свидетельством дополнительного фекально-орального пути распространения вируса *SARS-CoV-2* [8,9].

Пациенты с гастроинтестинальными симптомами имеют более длительное время от начала заболевания до госпитализации, чем пациенты без подобных симптомов (9,0 против 7,3 дня). По мере того как тяжесть заболевания возрастает, гастроинтестинальные симптомы становятся также более выраженными. Такие пациенты в большей степени нуждаются в антимикробной терапии, чем те, у кого не было симптомов со стороны органов пищеварения, имеют в среднем более высокий уровень сывороточных АСТ и АЛТ, более низкое количество моноцитов, более длительное протромбиновое время [3].

Имеющиеся на сегодняшний день данные позволяют предположить, что в развитии кишечной симптоматики у пациентов, инфицированных *SARS-CoV-2*, имеют значение несколько подчас синергично действующих факторов. К ним относятся прямое влияние вируса на кишечные эпителиоциты, вирус-ассоциированное нарушение кишечного микробиоценоза с избыточным ростом патогенной флоры, повреждение кишечника вследствие системного и местного гипериммунного ответа, бактериальная и вирусная транслокация на фоне повышенной проницаемости эпителия, нарушение микроциркуляции в стенке кишки, гипоксия и неблагоприятные эффекты медикаментозной терапии [8, 11]. При этом вирус может поражать желудочно-кишечный тракт несколькими путями: с помощью рецептор-опосредованного проникновения в клетки, посредством индукции воспаления и изменения проницаемости слизистой оболочки, за счет изменения состава микробиоты кишечника. Перечисленные факторы способствуют нарушению оси «кишка – легкие», персистенции и прогрессированию респираторной симптоматики [12]. Благодаря сложной комбинации патогенетических механизмов повреждения тканей, инициируемых вирусом *SARS-CoV-2*, воспалительный процесс в кишечнике может принимать затяжной характер, распространяясь на лимфатические пути, мезентериальные лимфатические узлы и кровеносные сосуды [13], поддерживая системное воспаление. Это косвенно подтверждает тот факт, что в мазках из прямой кишки вирус выявляют дольше, чем в мазках из рото- и носоглотки: у большинства взрослых больных – на протяжении 10 дней, а иногда и позже, особенно у получающих глюкокортикостероиды, а также у детей [14]. Описаны случаи выделения вирусов из кишечника на протяжении полутора месяцев [15]. Одновременно фиксируется увеличение мезентериальных ишемических осложнений у больных без иных предпосылок к их возникновению [16–18].

Персистенция вируса *SARS-CoV-2* в кишечнике может быть ответственна за увеличение длительности заболевания и развитие мультиорганных поражений, поскольку кишка, с одной стороны, является местом проникновения и репликации вируса *SARS-CoV-2*, а с другой – потенци-

альным источником распространения вируса благодаря повышенной кишечной проницаемости на фоне инфекции и нарушенного микробиоценоза [19–21]. Все это обуславливает необходимость мониторинга желудочно-кишечной симптоматики в течение острого периода заболевания, а также в течение 4–8 недель после купирования респираторных проявлений болезни в так называемом постковидном периоде [9, 22]. Актуальность пролонгированного мониторинга пациентов с COVID-19, имеющих желудочно-кишечную симптоматику, обусловлена еще и возросшей в период пандемии частотой антибиотикоассоциированных поражений кишечника, в том числе псевдомембранозного колита.

Широкое и зачастую необоснованное назначение антибактериальных препаратов в начале пандемии COVID-19 внесло негативную лепту в участвовавшие случаи тяжелых колитов в период инфекции *SARS-CoV-2*, а также в постковидном периоде. Согласно нашим данным, у абсолютного большинства пациентов с псевдомембранозным колитом его развитию предшествовала антибактериальная терапия, назначаемая на этапе амбулаторного лечения и (или) в стационаре. Среди проанализированных 214 пациентов до момента диагностирования псевдомембранозного колита антибиотики принимали амбулаторно 196 пациентов, в том числе азитромицин – 73, амоксициллин с клавулановой кислотой – 37, азитромицин + цефтриаксон – 11, цефиксим – 8, левофлоксацин – 3, цефтриаксон + левофлоксацин – 3, азитромицин + левофлоксацин – 2, цефтриаксон – 1, амоксициллин + левофлоксацин – 1, ципрофлоксацин – 1. В стационаре антибиотики получали 128 пациентов, из которых 72 принимали их и до госпитализации: азитромицин – 30, цефтриаксон – 29, левофлоксацин – 30, цефтриаксон + левофлоксацин – 11, азитромицин + цефтриаксон – 10, цефтриаксон + меропенем – 2, амоксициллин с клавулановой кислотой + левофлоксацин – 5, разные комбинации (азитромицин + цефотаксим + левофлоксацин; азитромицин + цефепим, амоксициллин с клавулановой кислотой + эритромицин, амоксициллин с клавулановой кислотой + азитромицин) – 11 пациентов. Вместе с тем были зарегистрированы единичные случаи псевдомембранозного колита у пациентов с COVID-19, не связанные напрямую с приемом антибактериальных препаратов и (или) предшествующим пребыванием в условиях стационара.

Клиническая картина у анализируемых больных была в целом типичной для псевдомембранозного колита и в 78,5% случаев характеризовалась рецидивами. При колоноскопии чаще всего отмечалось тотальное поражение толстой кишки, начиная с купола слепой кишки и до ректосигмоидного угла, с преимущественным поражением нисходящей ободочной кишки и в половине случаев – с интактной прямой кишкой. На фоне различной выраженности воспаления отмечались единичные геморрагии. Псевдомембраны отличались значительными размерами, склонностью к слиянию, тонус кишки и сфинктеров, как правило, был резко снижен. Гистологическая картина слизистой ободочной кишки характеризовалась неспецифическими изменениями различной степени вы-

раженности: лимфо-плазмочитарной инфильтрацией, отеком стромы, гиперплазией желез, мукоидизацией эпителия, микротромбозами, а также десквамацией эпителия, некрозами и скоплением фибринозного экссудата на поверхности слизистой оболочки. Связь патологии с инфекцией *Clostridium difficile* (по данным исследования кала на токсины А и В *Clostridium difficile*) прослеживалась лишь в 8,6 % случаев.

Существенное значение в развитии тяжелых поражений кишечника и системных осложнений у инфицированных SARS-CoV-2 пациентов принадлежит нарушению кишечного микробиоценоза. В исследовании Xu *et al.* [23] установлено, что кишечный дисбиоз с уменьшением уровней *Lactobacilli* и *Bifidobacteria* наблюдался у 18 % больных COVID-19 в ранней стадии и у 53 % – в поздних стадиях заболевания. Нарушение количественного и качественного состава микрофлоры сопровождалось развитием воспаления в кишечнике с увеличением количества Ес-клеток, уровня провоспалительных цитокинов, изменением проницаемости кишечной стенки, моторики кишки и висцеральной гипералгезией.

Университет Гонконга провел исследование лабораторных образцов от 100 пациентов с подтвержденным диагнозом COVID-19, чтобы выяснить, связана ли микробиота кишечника с тяжестью инфекционного процесса [24]. Оказалось, что микробиом кишечника у пациентов с COVID-19 и у неинфицированных имел значительные отличия, причем независимо от того, принимались ли пациентами лекарственные препараты. Было установлено, что некоторые микроорганизмы-комменсалы с известными иммуномодулирующими свойствами, такие как *Faecalibacterium prausnitzii*, *Eubacterium rectale* и часть бифидобактерий у пациентов с коронавирусной инфекцией были представлены ограниченно. Нарушение состава микробиоты коррелировало с более тяжелым течением COVID-19 и повышением в крови концентрации воспалительных цитокинов, С-реактивного белка, ЛДГ, АСТ и ГГТП [24]. Измененный состав микробиоты сохранялся в течение 30 дней после разрешения респираторных симптомов инфекции SARS-CoV-2.

Представляется очевидным, что инфекция SARS-CoV-2, а также назначаемая в связи с инфекцией и ее осложнениями медикаментозная терапия способны модифицировать состав кишечной микробиоты у человека. Снижение уровня комменсальных бактерий с важными физиологическими функциями, такими как продукция бутирата, способствует избыточному росту в кишечнике условно патогенных и патогенных бактерий (в числе которых и *Clostridium difficile*), грибов, которые в комплексе с прямым воздействием инфекции SARS-CoV-2 на эпителиоциты кишечника, нарушениями, опосредованными АПФ2, оксидативным стрессом и гипоксией, изменениями кишечной нервной и иммунной систем и повышением уровня провоспалительных цитокинов могут привести к серьезной патологии кишечника у пациентов с COVID-19 на любом этапе заболевания. Перечисленными механизмами можно объяснить появление большого количества пациентов с псевдомембранозным колитом на фоне пандемии, ко-

торый в доковидный период встречался крайне редко. В этой связи представляется очевидной необходимость своевременной коррекции желудочно-кишечных симптомов у инфицированных SARS-CoV-2 пациентов с учетом высокой степени вероятности формирования тяжелых форм колита, сопровождающихся высокой летальностью. При этом приходится учитывать, что диагностические возможности у таких пациентов в силу объективных и субъективных обстоятельств в период пандемии COVID-19 ограничены. Особенно это касается эндоскопических методов исследования, которые следует назначать лишь по строгим показаниям.

В этих условиях лечебный подход к коррекции желудочно-кишечных симптомов у пациентов с COVID-19 должен быть тщательно выверенным. Нерезко выраженные симптомы могут быть купированы минимальным набором симптоматических средств – алюминийсодержащими антацидами, оказывающими холеадсорбционный и закрепляющий эффект при диарее; энтеросорбентами (смектит, энтеросгель, полифепан), которые могут связывать и нейтрализовывать токсины в просвете толстой кишки. Показано назначение пробиотика, содержащего *Saccharomyces boulardii* или лактосодержащих пробиотиков (*Lactobacillus rhamnosus*), применение которых может снизить заболеваемость антибиотико-ассоциированной диареей и является перспективным направлением лечения и профилактики инфекции *Clostridium difficile* [25]. Всемирная гастроэнтерологическая организация (WGO) рекомендует для профилактики *Clostridium difficile* – ассоциированной диареи и рецидивов заболевания пробиотики, содержащие штаммы *Lactobacillus acidophilus* (*Lactobacillus acidophilus* CL1285, *Lactobacillus acidophilus* NCFM 109 и др.), *Lactobacillus casei* (*Lactobacillus casei* LBC 80R и *Lactobacillus casei* DN 114), *Lactobacillus rhamnosus* HN 001, *Lactobacillus bulgaricus*, *Streptococcus thermophilus*, *Saccharomyces boulardii* CNCM I-745, *Bifidobacterium spp.*, а также пребиотик олигофруктозу [26]. При легких формах поражения кишечника в спокойном постковидном периоде целесообразно применение пищевых волокон, вначале – растворимых, затем нерастворимых. Пищевые волокна в неизменном виде попадают в толстую кишку, где под воздействием микробиоты метаболизируются до короткоцепочечных жирных кислот – главного источника энергии для колоноцитов, которые стимулируют пролиферацию клеток, образование слизи и кровотока в слизистой оболочке кишечника.

С осторожностью следует относиться к применению лоперамида, спазмолитиков и холинолитиков у пациентов с желудочно-кишечными проявлениями COVID-19, а при диагностированном псевдомембранозном колите (равно как и при отсутствии эндоскопической верификации диагноза) назначение данных препаратов может быть нежелательным из-за риска развития токсической дилатации толстой кишки. Назначение лоперамида должно быть ограничено 1–2 днями, поскольку может задерживать выделение вируса и эндотоксинов, способствуя тем самым персистенции иммунно-воспалительного процесса в кишечнике и соответственно системного воспаления. В от-

Таблица 1
Результаты метаанализа [29]

Автор и страна исследования	Неблагоприятные клинические исходы	
	Вероятность развития осложнений у пациентов, принимавших ИПП, %	Вероятность развития осложнений у пациентов, не принимавших ИПП, %
McKeigue, Шотландия	8,4	5,4
Ramachandran, США	34,8	16
Lee, Корея	18,4	12
Luxenburger, Германия	48,4	20
Li, Китай	44,2	9,8

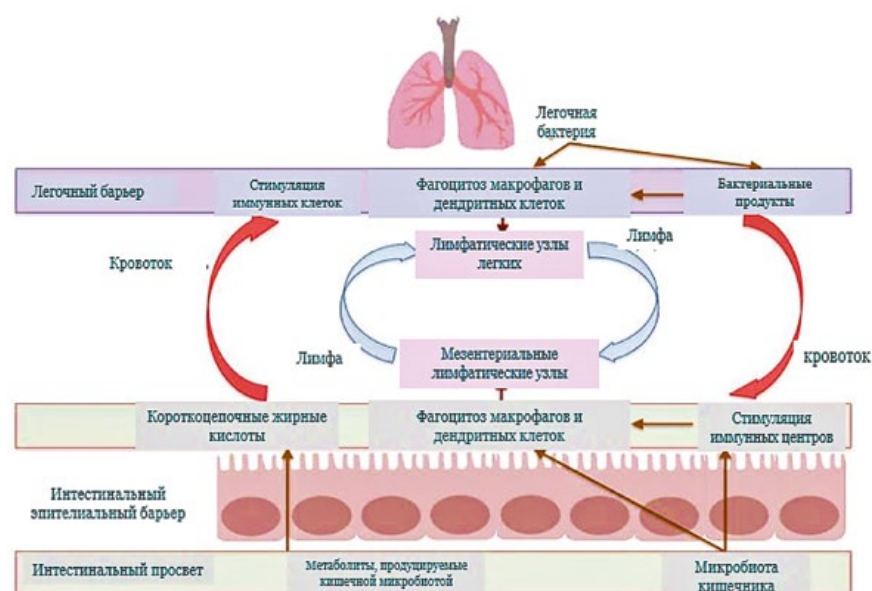


Рисунок 1. Двунаправленная «кишечно-легочная ось» [33].

сутствии очевидных и жизненных показаний не следует назначать пациентам с COVID-19 для купирования симптомов со стороны желудочно-кишечного тракта и профилактики нежелательных явлений медикаментозной терапии ингибиторы протонной помпы. Результаты корейского общенационального когортного исследования [27] показали, что текущее и прошлое использование ингибиторов протонной помпы не увеличивает восприимчивость к инфекции SARS-CoV-2, как предполагалось ранее. Однако текущее использование этих препаратов ассоциируется с худшими исходами COVID-19.

Согласно исследованию ученых Фрайбургского университета, применение ингибиторов протонной помпы является негативным прогностическим фактором для развития вторичных инфекций при COVID-19 [28]. Специалисты Международного медицинского университета Куала-Лумпура (Малайзия), заинтересовавшись этой работой, провели метаанализ нескольких исследований, чтобы оценить связь между приемом ингибиторов протонной помпы и неблагоприятным исходом COVID-19 [29]. В метаанализ были включены пять исследований, в которых анализировались данные 37372 пациентов (табл. 1).

Эксперты заключили, что подавление выработки соляной кислоты у пациентов с COVID-19 вызывает или усугубляет избыточный бактериальный рост в кишечнике, приводящий в условиях нарушенной кишечной проницаемости к бактериальной или вирусной транслокации и развитию неблагоприятных исходов, в том числе вторичной пневмонии. Была принята рекомендация о том, что решение о прекращении приема ингибиторов протонной помпы пациентами с COVID-19 должно основываться на индивидуальной оценке риска и пользы от их применения [30].

Тактика лечения клинически выраженной диареи в дебюте коронавирусной инфекции основана на ее преимущественно секреторном и экссудативном генезе, характерном для энтеротропных вирусов [31]. В связи с этим в лечении таких пациентов, наряду с вышеперечисленными препаратами, используется пероральная или парентеральная регидрация. Для неспецифической санации кишечника могут быть применены кишечные антисептики (нифурадел или нифуроксазид), а также кишечный антибиотик рифаксимин на 7–14 дней. При отсутствии эффекта целесообразно рассмотреть вопрос о назначении аminosалицилатов (сульфасалазин, месалазин). В качестве препарата-цитопротектора обосновано применение ребамипида (Ребагита) по 100 мг 3 раза в день на 4–8 недель.

В связи с растущим в последнее время беспокойством по поводу безопасности ингибиторов протонной помпы при коронавирусной инфекции и в постковидном периоде, терапия Ребагитом представляется альтернативным вариантом лечения пациентов, имеющих гастроинтестинальные симптомы, а также профилактики нежелательных явлений медикаментозной терапии на желудочно-кишечный тракт [20]. Применение Ребагита пациентами с новой коронавирусной инфекцией патогенетически обосновано его универсальным цитопротективным действием в отношении слизистой оболочки пищевода, желудка и кишечника, а также доказанной способностью уменьшать повышенную проницаемость слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта [32].

Повышенная проницаемость кишечной слизистой в настоящее время рассматривается как один из основных факторов развития и прогрессирования многих заболеваний не только пищеварительной системы, но и других органов и систем. Увеличение проницаемости слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта под воздействием вируса приводит к транслокации микробных компонентов, а также метаболитов, в числе которых короткоцепочечные жирные кислоты, продуцируемые бактериями кишеч-

ника, вызывая системный и местный воспалительный иммунный ответ посредством распространения через кровоток и лимфатическую систему. Данный иммунный ответ может затрагивать различные органы, в том числе легкие и повторно – кишечник, поскольку они являются сложно связанными взаимными влияниями органами (рис. 1) [33].

Множество факторов способствуют повышению проницаемости кишечника. К ним относятся прямое повреждение энтероцитов *SARS-CoV-2*, системная воспалительная реакция и ишемия стенки кишечника, вторичная по отношению к связанной с *SARS-CoV-2* эндотелиальной дисфункции. Увеличение проницаемости приводит к транслокации микробных компонентов, таких как MAMPs (микробно-ассоциированный молекулярный паттерн), вызывая воспалительный иммунный ответ TLR-экспрессирующими клетками брыжейки жира (в основном макрофагами и адипоцитами). Провоспалительные цитокины, продуцируемые брыжеечным жиром, опосредуют системное воспаление и усугубляют острый респираторный дистресс-синдром (рис. 2) через брыжеечный лимфодренаж [34].

Повышенная кишечная проницаемость ассоциирована с более тяжелым течением COVID-19, включая полиорганную недостаточность [34]. При этом установлено, что у пациентов с системной воспалительной реакцией отмечается повышенная проницаемость даже в отсутствии желудочно-кишечных симптомов. В этой связи принципиально важно начать принимать ребамипид (Ребагит) уже на ранних стадиях заболевания, поскольку увеличение проницаемости слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта, развившееся под влиянием вируса, может быть причиной развития не только местных воспалительно-деструктивных изменений в кишечной слизи, но и персистенции системного воспаления, развития полиорганных поражений, а следовательно, усугублять тяжесть состояния больных [35]. В этой связи назначение препарата, способного

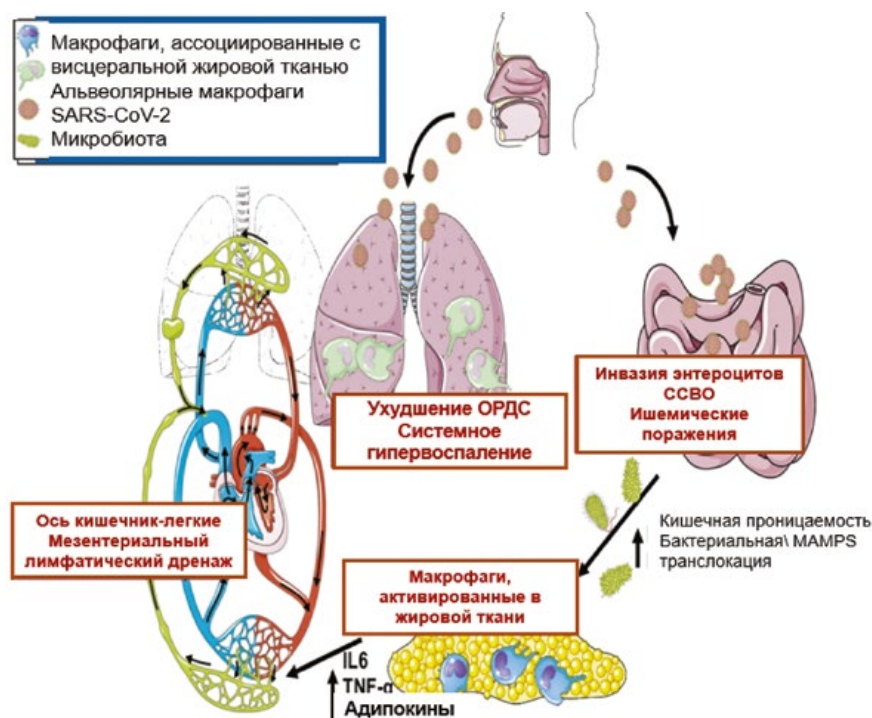


Рисунок 2. Увеличение проницаемости ЖКТ под воздействием вируса может опосредовать системное воспаление и усугублять острый респираторный дистресс-синдром [34].

ограничить повышенную проницаемость слизистой желудочно-кишечного тракта и бактериально-вирусную транслокацию, представляется патогенетически обоснованным.

Ребамипид включен ведущими специалистами-гастроэнтерологами в клинические рекомендации российских профессиональных ассоциаций по лечению и профилактике коронавирусной инфекции как препарат базисной терапии заболеваний желудочно-кишечного тракта, снижающий как риск заражения, так и риск отдаленных последствий инфекции [11, 12, 31, 36, 37]. Учитывая, что курсовой прием ребамипида (Ребагита) способствует восстановлению слоя слизи на поверхности эпителиоцитов и при этом не снижает кислотообразующую функцию желудка, имеются веские предпосылки для использования препарата в период пандемии с целью защиты слизистых оболочек желудочно-кишечного тракта от проникновения коронавируса, а также для лечения и профилактики медикаментозно-индуцированных поражений пищевода, желудка и кишечника.

Многочисленные экспериментальные и клинические исследования, показали, что механизм действия ребамипида многогранен. Цитопротективный эффект обусловлен способностью препарата стимулировать синтез простагландинов, прежде всего E2 и G12, а также желудочной слизи и гликопротеинов – основных факторов защиты слизистой оболочки [38]. Доказана способность препарата повышать экспрессию эпидермального фактора роста и его рецепторов – стимуляторов пролиферации эпителия, подавлять активацию нуклеарного фактора κB, что приводит к блокаде продукции провоспалительных цитокинов, в том числе интерлейкина-8 (ИЛ-8), ответственного за миграцию нейтрофилов и других клеток в зону воспаления в местах проникновения патогена, а также хемокинов. Ребамипид обладает антиоксидантными свойствами – способствует уменьшению продукции свободных радикалов и ингибированию продуктов оксидативного стресса [39, 40]. Показана способность препарата защищать клетки эпителия от повреждающего действия желчных кислот [41].

Благодаря перечисленным эффектам ребамипид (Ребагит) продемонстрировал эффективность при лечении различных заболеваний желудочно-кишечного тракта. Многоцентровое рандомизированное одиночное слепое

плацебо-контролируемое исследование Soon Man Yoon *et al.* показало, что ребамипид значительно повышает эффективность терапии гастроэзофагеальной рефлюксной болезни, снижает риск ее рецидивов [42], а также уменьшает риск развития пищевода Барретта [43].

Назначение Ребагита способствует эффективному устранению симптомов функциональной и органической диспепсии [44]. Благодаря восстановлению целостности эпителиального барьера желудка ребамипид способствует регрессу клинических, эндоскопических и гистологических признаков хронического гастрита. При этом уменьшается выраженность симптомов, степень повреждения и воспаления слизистой оболочки, восстанавливается целостность эпителиального барьера [45, 46].

Ребамипид способствует улучшению кровоснабжения слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта и ее барьерной функции, оказывает противовоспалительное и протекторное действие при воздействии на слизистую желудочно-кишечного тракта этанола, кислот, щелочей, ацетилсалициловой кислоты и НПВП [39].

При аспирин-индуцированных поражениях тонкой кишки в эксперименте использование ребамипида способствует улучшению состояния кишечной стенки за счет стимулирования пролиферации эпителиоцитов и регенерации эпителиальных повреждений тонкой кишки путем регулирования экспрессии ЦОГ-2 и накопления β -катенина [47]. Предполагается также, что ребамипид может быть использован в качестве профилактики НПВП-гастропатии и энтеропатии путем модуляции микробиоты и подавления воспаления слизистой оболочки в тонкой кишке за счет снижения активности экспрессии генов ФНО- α и двойной оксидазы-2 [48]. В рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании K. Tozawa и соавт. (2014) на здоровых добровольцах была установлена эффективность ребамипида при вызванных аспирином и клопидогрелем повреждениях слизистой оболочки желудка [49]. Использование видеокапсульной эндоскопии позволило установить протективный эффект ребамипида при эрозивно-язвенных, в том числе НПВП-индуцированных поражениях слизистой оболочки не только для гастродуоденальной зоны, но и для всей тонкой кишки [50].

Позитивное влияние ребамипида на слизистую оболочку толстой кишки было подтверждено в эксперименте [51]. В корейском экспериментальном исследовании продемонстрировано, что применение ребамипида значительно уменьшает проявления острого радиационно-индуцированного колита, оказывает противовоспалительный эффект, защищает от бактериальной транслокации, увеличивает количество бокаловидных клеток в слизистой оболочке толстой кишки и стимулирует их дифференцировку, повышает экспрессию муцина-2 в колоноцитах, способствует восстановлению плотных межклеточных контактов, что в итоге приводит к устранению повышенной проницаемости кишечной стенки и восстановлению целостности кишечного барьера [52].

В клинических исследованиях ребамипид продемонстрировал эффективность в отношении купирования симптомов и восстановления структуры слизистой оболочки кишечника при синдроме раздраженного кишечника, что сделало его применение актуальным при данном заболевании в том числе в условиях коронавирусной инфекции [36].

В рандомизированном мультицентровом пилотном исследовании H. Ogata *et al.* продемонстрирована эффективность и безопасность ребамипида в лечении активного дистального язвенного колита, сопоставимая с месалазином [53]. Одновременно было установлено, что 12-недельное лечение ребамипидом привело к ремиссии язвенного колита у 81,8 % пациентов. Из них 63 % пациентов решили продолжить лечение ребамипидом для пролонгирования эффекта.

Как известно, входными воротами для коронавируса являются эпителий верхних дыхательных путей и эпителиоциты желудка и кишечника. Вирус проникает в клетки-мишени, имеющие рецепторы АПФ2. Рецепторы АПФ2 представлены в эпителии дыхательных путей и желудочно-кишечного тракта, поэтому органы дыхания и пищеварения одинаково восприимчивы к этой инфекции. Основной и более быстро достижимой мишенью для вируса являются альвеолярные клетки II типа легких, поскольку в желудочно-кишечном тракте присутствуют естественные защитные механизмы, затрудняющие проникновение вируса в клетку. К таковым относят нормальную кислотность желудка и слой слизи, покрывающий эпителий. Соляная кислота уничтожает большую часть вирусов, а слой слизи препятствует контакту вируса с мишенью – рецептором АПФ2.

Однако в силу различных причин (пожилой возраст, хронические заболевания желудочно-кишечного тракта, прием ингибиторов протонной помпы и т. д.) защита гастроинтестинальной слизистой может быть ослаблена, что повышает риск инфицирования коронавирусом. Учитывая, что ребамипид восстанавливает слой слизи на поверхности эпителиоцитов и при этом не снижает кислотообразующую функцию желудка, имеются веские предпосылки для использования препарата в период пандемии с целью защиты слизистых оболочек от проникновения коронавируса, а также для лечения и профилактики медикаментозно-индуцированных поражений пищевода, желудка и кишечника.

Результаты ранее выполненных исследований [54–57] указывают на то, что защитное действие ребамипида распространяется не только на слизистую желудочно-кишечного тракта, но и на эпителиоциты носоглотки и дыхательных путей, где он также восстанавливает толщину слоя слизи и препятствует проникновению вируса в клетку. Для защиты слизистых оболочек в период пандемии коронавирусной инфекции ребамипид следует назначать по той же схеме, что и при лечении заболеваний желудочно-кишечного тракта: по 1 таблетке (100 мг) 3 раза в день в течение 4–8 недель. Применение ребамипида целесообразно для пациентов из группы риска, имеющих хронические заболевания желудочно-

но-кишечного тракта и печени, сердечно-сосудистой и дыхательной систем, а также у лиц, длительно принимающих нестероидные противовоспалительные и антитромбоцитарные препараты [57].

Неблагоприятный прогноз связан с развитием у пациентов с COVID-19 псевдомембранозного колита, характеризующегося тяжелым, рецидивирующим течением, с быстрым формированием гипопроteinемии, гипоальбуминемии, нарушением водно-электролитного обмена и полиорганной недостаточностью. В этом случае для подавления роста патогенной флоры, в том числе *Clostridium difficile*, назначаются метронидазол (250 мг 4 раза в день или 500 мг 3 раза в день) и ванкомицин, доза которого может варьировать от 500 мг (125 мг 4 раза в день) до 2 г в сутки (оптимально до 1,5 г в сутки) в зависимости от тяжести колита. Если основное заболевание пациента требует продолжения противомикробной терапии, то целесообразно заменить препараты на «мнее колитогенные», такие как тигециклин, который является также препаратом выбора при сегментарном геморрагическом колите, вызываемом *Klebsiella oxytoca*. Для терапии диареи, связанной с *Clostridium difficile*, показан фидаксомицин, который превосходит ванкомицин и метронидазол в достижении стойкого разрешения симптоматики у пациентов с диареей, ассоциированной с *Clostridium difficile* [58], однако препарат пока не зарегистрирован в РФ.

Необходимыми условиями лечения пациентов с псевдомембранозным колитом являются адекватная регидратация и коррекция водно-солевого обмена. По показаниям осуществляется парентеральное питание, корректируется гипопроteinемия (гипоальбуминемия).

Терапия, назначаемая в связи с желудочно-кишечной симптоматикой инфицированным SARS-CoV-2, должна быть тщательно сопоставлена с терапией респираторных и в целом полиорганных проявлений COVID-19, включающей в себя различные сочетания противовирусных, нестероидных противовоспалительных препаратов, глюкокортикостероидов, антикоагулянтов, патогенредуцированной плазмы, препаратов биологической терапии и других, предусмотренных протоколами, утвержденными Минздравом РФ и клиническими рекомендациями профессиональных сообществ.

В завершении хотелось бы сказать о том, что пандемия COVID-19 во многом изменила наши представления о процессах, происходящих в организме вследствие вирусной агрессии. Однако остается еще много неясного в патогенезе многообразных расстройств, вызванных инфекцией SARS-CoV-2 и затрагивающих практически все органы и системы. Что касается патологии желудочно-кишечного тракта, прямо или косвенно связанной с коронавирусной инфекцией, то и здесь предстоит еще большая работа. Пока же ясно лишь то, что мы столкнулись с новой и не вполне понятной патологией, требующей детального изучения в условиях междисциплинарного взаимодействия специалистов для решения актуальных лечебно-диагностических задач, обусловленных многообразием клинических вариантов инфекции

SARS-CoV-2 и постковидных расстройств, протекающих с вовлечением в патологический процесс практически всех органов и систем.

Список литературы / References

- Guan W, Ni Z, Hu Y, et al. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. N Engl J Med. 2020; NEJMoa2002032. [cited 2020 Apr 16] Available from: <http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa2002032>.
- Jin X, Lian J-S, Hu J-H, et al. Epidemiological, clinical and virological characteristics of 74 cases of coronavirus-infected disease 2019 (COVID-19) with gastrointestinal symptoms. Gut. 2020; gutfnl-2020-320926 [cited 2020 Apr 13] Available from: <http://gut.bmj.com/lookup/doi/10.1136/gutfnl-2020-320926>.
- Pan Lei, Mu Mi, Yang, Pengcheng et al. Clinical Characteristics of COVID-19 Patients With Digestive Symptoms in Hubei, China: A Descriptive, Cross-Sectional, Multicenter Study. The American Journal of Gastroenterology. 2020. Vol. 115 (5). P. 766–773. DOI: 10.14309/ajg.0000000000000620.
- Zhou P., Yang X.L., Wang X.G., et al. Discovery of a novel coronavirus associated with the recent pneumonia outbreak in humans and its potential bat origin [J/OL]. 2020 [2020-01-23]. <https://www.biorxiv.org/content/10.1101/2020.01.22.914952v2>. DOI: 10.1101/2020.01.22.914952.
- Fern S, Fisher C, Pakala T, et al. Analysis of gastrointestinal and hepatic manifestations of SARS-CoV-2 infection in 892 patients in Queens, NY. Clin Gastroenterol Hepatol. 2020. Vol. 18 (10). P. 2378–9.
- Shahraz Sultan, Osama Altayar, Shazia M. Siddique, et al. AGA Institute Rapid Review of the GI and Liver Manifestations of COVID-19, Meta-Analysis of International Data, and Recommendations for the Consultative Management of Patients with COVID-19. Gastroenterology. 2020. Vol. 159 (1). P. 320–334. e27.
- Yuhao Zhang et al. New understanding of the damage of SARS-CoV-2 – infection outside the respiratory system. Biomed Pharmacother. 2020, Apr 28 110195. DOI: 10.1016/j.biopha.2020.110195.
- Gu J, Han B, Wang J. COVID-19: gastrointestinal manifestations and potential fecal-oral transmission. Gastroenterology. 2020. Vol. 158 (6). P. 1518–9.
- Xiao F, Tang M, et al. Evidence for gastrointestinal infection of SARS-CoV-2. Gastroenterology. 2020 Mar 3; <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2020.02.055>
- Lijuan C, Lou J, Bai Y et al. COVID-19 Disease with Positive Fecal and Negative Pharyngeal and Sputum Viral Tests. American Journal of Gastroenterology, preprint. https://journals.lww.com/ajg/Citation/jpubshahead/COVID_19_Disease_With_Positive_Fecal_and_Negative.99371.aspx.
- Сарсенбаева А.С., Лазебник Л.Б. Диарея при COVID-19 у взрослых. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2020. № 6 (178). С. 42–54. Sarsenbaeva A.S., Lazebnik L.B. Diarrhea in COVID-19 in adults. Experimental and Clinical Gastroenterology. 2020. No. 6 (178). P. 42–54.
- Ивашкин В.Т., Золникова О.Ю., Охлобыстин А.В. и др. Новая коронавирусная инфекция (COVID-19) и система органов пищеварения. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2020. № 30 (2). С. 7. Ivashkin V.T., Zolnikova O. Yu., Okhlobystin A. V. et al. New coronavirus infection (COVID-19) and the digestive system. Russian journal of gastroenterology, hepatology, coloproctology. 2020. No. 30 (2). P. 7.
- Mönkemüller K, Fry L, Rickes S. COVID-19, coronavirus, SARS-CoV-2 and the small bowel. Rev Esp Enferm Dig. 2020. Vol. 112 (5). P. 383–8.
- Ling Y, Xu SB, Lin YX, et al. Persistence and clearance of viral RNA in 2019 novel coronavirus disease rehabilitation patients. Chin Med J (Engl). 2020. Vol. 133 (9). P. 1039–43.
- Wu Y, Guo C, Tang L, et al. Prolonged presence of SARS-CoV-2 viral RNA in faecal samples. Lancet Gastroenterol Hepatol. 2020. Vol. 5 (5). P. 434–5.
- Vartanoglu Aktokmakyan T, Tokocin M, Meric S, et al. Is mesenteric ischemia in COVID-19 patients a surprise? Surg Innov. 2020; 1533350620962892.
- Cheung S, Quiva JC, Pillai A, et al. Superior mesenteric artery thrombosis and acute intestinal ischemia as a consequence of COVID-19 infection. Am J Case Rep. 2020. Vol. 21: e925753.
- Parry AH, Wani AH, Yaseen M. Acute mesenteric ischemia in severe Coronavirus-19 (COVID-19): possible mechanisms and diagnostic pathway. Acad Radiol. 2020. Vol. 27 (8). P. 1190.
- Trottein, F., Sokol, H., Potential causes and consequences of gastrointestinal disorders during a SARS-CoV-2 infection. Cell Reports. 2020. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.celrep.2020.107915>.
- Mathieu Uzzan et al. Why is SARS-CoV-2 infection more severe in obese men? The gut lymphatics – Lung axis hypothesis. Medical Hypotheses. 2020. Vol. 144; 110023.
- Cholankeril George, Podboy Alexander, Aivaliotis Vasiliki Irene et al. Association of Digestive Symptoms and Hospitalization in Patients With SARS-CoV-2 Infection. The American Journal of Gastroenterology. 2020. Vol. 115 (7). P. 1129–1132. DOI: 10.14309/ajg.0000000000000712.
- Wang W, Xu Y, Gao R, et al. Detection of SARS-CoV-2 in Different Types of Clinical Specimens. JAMA. Published online March 11, 2020. DOI: 10.1001/jama.2020.3786.
- Kaijin Xu, Hongliu Cai, Yihong Shen Management of corona virus disease-19 (COVID-19): the Zhejiang experience. 2020. Vol. 49 (1). P. 147–157. DOI: 10.3785/j.issn.1008-9292.2020.02.02.
- Yun Kit Yeoh, Tao Zuo, Grace Chung-Yan Lui, et al. Gut microbiota composition reflects disease severity and dysfunctional immune responses in patients with COVID-19. Gut. 2021. Vol. 70 (4). P. 698–706. DOI: 10.1136/gutfnl-2020-323020.
- Шельгин Ю.А., Алешкин В.А., Сухина М.А., и др. Клинические рекомендации Национальной ассоциации специалистов по контролю инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи, и Общероссийской общественной некоммерческой организации «Ассоциация колопроктологов России» по диагностике, лечению и профилактике *Clostridium difficile*-ассоциированной диареи. Колопроктология. 2018. № 3 (65). С. 7–23. DOI: 10.33878/2073-7556-2018-0-3-7-23.

- Shelygin Yu.A., Aleshkin V., Sukhina M.A., et al. Clinical guidelines of the National Association of Specialists in the Control of Infections Associated with the Provision of Medical Care, and the All-Russian public non-profit organization «Association of Coloproctologists of Russia» for diagnosis, treatment and prevention of Clostridium difficile-associated diarrhea. *Coloproctology*. 2018. No. 3 (65). P. 7–23. DOI: 10.33878/2073-7556-2018-0-3-7-23.
26. Сказываева Е.В., Скалинская М.И., Бакулин И.Г. и др. Обновленные клинические рекомендации по инфекции Clostridium difficile Американского общества специалистов по инфекционным болезням (IDSA) и Американского общества специалистов в области эпидемиологии здравоохранения (SHEA): краткий обзор основных положений, критические замечания и возможные перспективы. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 201. № 165 (5). С. 3–14. DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-165-5-3-14. Skazyvayeva E.V., Skalinskaya M.I., Bakulin I.G. Infectious Diseases Specialists of America (IDSA) and Health Epidemiology Society of America (SHEA) Updated Clinical Guidelines for Clostridium difficile Infection: A Summary of Key Points, Critiques, and Potential Perspectives. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 201. No. 165 (5). P. 3–14. DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-165-5-3-14.
 27. Li J., Cao J. et al. Risk Factors of Secondary Infections in Severe and Critical Patients Hospitalized with COVID-19: A Case-Control Study. *Research Square*. 2020. P. 1–9.
 28. Luxenburger H., Sturm L., Biever P., et al. Treatment with proton pump inhibitors increases the risk of secondary infections and ARDS in hospitalized patients with COVID-19: coincidence or underestimated risk factor? *Journal of Internal Medicine*. 2021. Vol. 289 (1). P. 121–124.
 29. Kow C.S., Hasan S.S. Use of proton pump inhibitors and risk of adverse clinical outcomes from COVID-19: a meta-analysis. *Journal of Internal Medicine*. 2021. Vol. 289 (1). P. 125–128.
 30. McKeigue P.M., Kennedy S., Weir A. et al. Associations of severe COVID-19 with polypharmacy in the REACT-SCOT case-control study. *BMJ*. 2020. Preprint. P. 1–23.
 31. Временные методические рекомендации: «Болезни органов пищеварения в условиях пандемии новой коронавирусной инфекции (COVID-19)». Консенсус экспертов Межрегиональной общественной организации «Общество гастроэнтерологов и гепатологов «Северо-Запад», Российского общества профилактики неинфекционных заболеваний и Профильной комиссии по терапии и общей врачебной практике Минздрава России. Драпкина О.М., Маев И.В., Бакулин И.Г. и др. Профилактическая медицина. 2020. Т. 23, № 3 (Приложение). Interim guidelines: «Diseases of the digestive system in the context of the novel coronavirus infection (COVID-19) pandemic». Consensus of experts of the International Public Organization «Society of Gastroenterologists and Hepatologists» North-West, the Russian Society for the Prevention of Non-communicable Diseases and the Specialized Commission for Therapy and General Medical Practice of the Ministry of Health of Russia. Drapkina O.M., Mayev I.V., Bakulin I.G. and other Preventive medicine. 2020. Vol. 23, No. 3 (Appendix).
 32. Ogata H, Kamada N, Inoue N et al. A randomized, multicentre pilot study comparing mesazazine enemas and rebamipide enemas for active ulcerative colitis. *Gut*. 2006. Vol. 55 (suppl. 5). A129.
 33. Swadha Anand and Sharmila S. Mande, Diet, Microbiota and Gut-Lung Connection. *Front Microbiol*. 2018. Vol. 9. P. 2147.
 34. Uzzan M. et al. Who is SARS-CoV-2 infection more severe in obese men? The gut lymphatics lung axis hypothesis. *Medical Hypotheses*. 2020. Vol. 144. P. 11002.
 35. Ishihara K, Komuro Y, Nishiyama N et al. Effect of rebamipide on mucus secretion by endogenous prostaglandin-independent mechanism. *Drug Res*. 1992. Vol. 42. P. 1462–1466.
 36. Гриневич В.Б., Кравчук Ю.А., Педь В.И. и др. Ведение пациентов с заболеваниями органов пищеварения в период пандемии COVID-19. Клинические рекомендации Научного общества гастроэнтерологов России. Экспериментальная и клин. гастроэнтерология. 2020. № 179 (7). С. 4–51. DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-179-7-4-51. Grinevich V.B., Kravchuk Yu.A., Ped' V.I. et al. Management of patients with diseases of the digestive system during the COVID-19 pandemic. Clinical guidelines of the Scientific Society of Gastroenterologists of Russia. *Experimental and clinical gastroenterology*. 2020. No. 179 (7). S. 4–51. DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-179-7-4-51.
 37. Воробьева Н.М., Ткачева О.Н. Плейотропные эффекты гастроэнтеропротектора ребамипида. *Терапия*. 2020. № 4. С. 142–151. doi: <https://dx.doi.org/10.18565/therapy.2020.4.142-151>. Vorobieva NM, Tkacheva ON. Pleiotropic effects of the gastroenteroprotector rebamipide. *Therapy*. 2020. No. 4. P. 142–151. DOI: <https://dx.doi.org/10.18565/therapy.2020.4.142-151>.
 38. Arakawa T, Higuchi K, Fujiwara Y et al. 15th Anniversary of Rebamipide: Looking Ahead to the New Mechanisms and New Applications. *Dig Dis Sci*. 2005. Vol. 50 (1). S3–S11. DOI: 10.1007/s10620-005-2800-9.
 39. Kim H, Seo JY, Kim KH. Inhibition of lipid peroxidation, NF kappa B activation and IL-8 production by rebamipide in Helicobacter pylori-stimulated gastric epithelial cells. *Dig Dis Sci*. 2000. Vol. 45. P. 621–628. DOI: 10.1023/a:1005474013988.
 40. Tamawski A, Arakawa T, Kobayashi K. Rebamipide treatment activates EGF and its receptor expression in normal and ulcerated gastric mucosa. The molecular mechanism of its ulcer healing action. *J Gastroenterol Hepatol*. 1997. Vol. 12 (suppl.): A221.
 41. Watanabe S, Wang X-E, Hirose M. et al. Effects of rebamipide on bile acid induced inhibition of gastric epithelial repair in a rabbit cell culture model. *Aliment Pharmacol Ther*. 1996. Vol. 10 (6). P. 927–932. DOI: 10.1046/j.1365-2036.1996.105276000.
 42. Soon Man Yoon et al. The effect of rebamipide in patients with gastroesophageal reflux disease, including non-erosive reflux disease: a multi-center, randomized, single-blind, placebo-controlled study. *Gastroenterology*. 2019. Vol. 156 (6). S5.
 43. Yukie Kohata et al. Rebamipide Alters the Esophageal Microbiome and Reduces the Incidence of Barrett's Esophagus in a Rat Model. *Dig Dis Sci Springer Science*. 2015. Vol. 60 (9). P. 2654–61.
 44. Mohamed Hasif Jaafar et al. Efficacy of Rebamipide in Organic and Functional Dyspepsia: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Dig Dis Sci*. 2018. Vol. 63. P. 1250–1260.
 45. Marcellus Simadibrata et al. Antifree radical & antiinflammatory effect of rebamipide in chronic gastritis. *Open Journal of Gastroenterology*. 2013. Vol. 3. P. 72–77.
 46. Chitapanarux T. et al. An open-labeled study of rebamipide treatment in chronic gastritis patients with dyspeptic symptoms refractory to proton pump inhibitors. *Dig Dis Sci*. 2008. Vol. 53 (11). P. 2896–903.
 47. Lai Y, Zhong W, Yu T., et al. Rebamipide Promotes the Regeneration of Aspirin-Induced Small-Intestine Mucosal Injury through Accumulation of β -Catenin. *PLoS One*. 2015. Vol. 10 (7): e0132031. DOI: 10.1371/journal.pone.0132031. eCollection 2015.
 48. Satoshi Kurata, Takako Nakashima, Takako Osaki et al. Rebamipide protects small intestinal mucosal injuries caused by indomethacin by modulating intestinal microbiota and the gene expression in intestinal mucosa in a rat model. *J Clin Biochem Nutr*. 2015. Vol. 56 (1). P. 20–27.
 49. Tazawa K., Oshima T., Okugawa T. et al. A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study of Rebamipide for Gastric Mucosal Injury Taking Aspirin With or Without Clopidogrel. *Dig. Dis. Sci*. 2014. Vol. 59 (8). P. 1885–90.
 50. Fujimori S., Takahashi Y., Gudis K. Rebamipide has the potential to reduce the intensity of NSAID-induced small intestinal injury: a double-blind, randomized, controlled trial evaluated by capsule endoscopy. *J. Gastroenterol*. 2011. Vol. 46 (1). P. 57–64.
 51. H Jing X Jianming I Xiaochang M Qiao Effect of rebamipide on colonic mucosal barrier of experimental colitis in mice. *Inflammatory Bowel Diseases*. 2008. Vol. 14, Issue suppl. 1, Pages S34 https://academic.oup.com/ibdjournal/article-abstract/14/suppl_1/S34/4653935?redirectedFrom=fulltext
 52. Jang H., Park S., Lee J. et al. Rebamipide alleviates radiation-induced colitis through improvement of goblet cell differentiation in mice. *J Gastroenterol Hepatol*. 2018. Vol. 33 (4). P. 878–86. DOI: 10.1111/jgh.14021.
 53. Ogata H, Kamada N, Inoue N et al. A randomized, multicentre pilot study comparing mesazazine enemas and rebamipide enemas for active ulcerative colitis. *Gut*. 2006. Vol. 55 (supl. 5): A129.
 54. Lee S.Y., Kang E.J., Hur G.Y. et al. The inhibitory effects of rebamipide on cigarette smoke-induced airway mucin production. *Respir Med*. 2006. Vol. 100 (3). P. 503–11. DOI: 10.1016/j.rmed.2005.06.006.
 55. Gohil P., Thakkar H., Gohil U., Deshpande S. Preliminary studies on the effect of rebamipide against the trypsin and egg-albumin induced experimental model of asthma. *Acta Pharm*. 2011. Vol. 61 (4). P. 427–33. DOI: 10.2478/v10007-011-0033-3.
 56. Murakami I., Zhang R., Kubo M. et al. Rebamipide suppresses mite-induced asthmatic responses in NC/Nga mice. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*. 2015. Vol. 309 (8). L872–78. DOI: 10.1152/ajplung.00194.2015.
 57. Воробьева Н.М., Ткачева О.Н. Плейотропные эффекты гастроэнтеропротектора ребамипида. *Терапия*. 2020. № 4. С. 142–151. DOI: <https://dx.doi.org/10.18565/therapy.2020.4.142-151>. Vorobieva NM, Tkacheva ON. Pleiotropic effects of the gastroenteroprotector rebamipide. *Therapy*. 2020. No. 4. P. 142–151. DOI: <https://dx.doi.org/10.18565/therapy.2020.4.142-151>.
 58. Sartelli M, Di Bella S, McFarland LV, Khanna S, et al. 2019 update of the WSES guidelines for management of Clostridioides (Clostridium) difficile infection in surgical patients. *World J Emerg Surg*. 2019. Vol. 14. C. 8. DOI: 10.1186/s13017-019-0228-3.

Статья поступила / Received 18.04.2021
Получена после рецензирования / Revised 25.05.2021
Принята в печать / Accepted 21.06.2021

Сведения об авторе

Еремина Елена Юрьевна, д.м.н., проф., гл. внештатный гастроэнтеролог МЗ Республики Мордовия, зав. кафедрой пропедевтики внутренних болезней.

ФГБОУ ВО «Мордовский государственный университет имени Н.П. Огарева», г. Саранск

Для переписки: **Еремина Елена Юрьевна**. E-mail: eeu61@mail.ru

Для цитирования: Еремина Е.Ю. Желудочно-кишечные симптомы у инфицированных SARS-CoV-2: акцент на повышенную проницаемость слизистой оболочки. *Медицинский алфавит*. 2021; (20): 13–20. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2021-20-13-20>

About author

Eremina Elena Yu., DM Sci, professor, chief freelance gastroenterologist of the Ministry of Health of the Republic of Mordovia, head of Dept of Propedeutics of Internal Medicine

Mordovia State University n.a. N.P. Ogarev, Saransk, Russia

For correspondence: **Eremina Elena Yu**. E-mail: eeu61@mail.ru

For citation: Eremina E. Yu. Gastrointestinal symptoms in SARS-CoV-2 infected: emphasis on increased mucosal permeability. *Medical alphabet*. 2021; (20): 13–20. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2021-20-13-20>



Возможности профилактики структурных изменений печени у больных хроническим некалькулезным холециститом

М. В. Печерских, Л. И. Ефремова

Кафедра внутренних болезней с курсами лучевых методов диагностики и лечения, ВПТ ФГБОУ ВО «Ижевская государственная медицинская академия» Минздрава России, г. Ижевск

РЕЗЮМЕ

Хронический некалькулезный холецистит является причиной нарушений функционального состояния печени в виде застоя во внутрипеченочных желчных протоках и снижения активности гепатоцитов и рассматривается в рамках единой патологии гепатобилиарного тракта. Комплексная терапия с включением препарата адemetионин, который, помимо гепатопротекторного действия, оказывает влияние на отток внутрипеченочной желчи, способствует восстановлению выявленных нарушений.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: холецистит, нарушение функции печени, внутрипеченочный холестаз.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Prevention of structural changes in liver in patients with chronic acalculous cholecystitis

M. V. Pecherskikh, L. I. Efremova

Izhevsk State Medical Academy, Izhevsk, Russia

SUMMARY

Chronic acalculous cholecystitis is the cause of violations of the functional state of the liver in the form of stagnation in the intrahepatic bile ducts and a decrease in the activity of hepatocytes and is considered within the framework of a single pathology of the hepatobiliary tract. Complex therapy with the inclusion of the drug ademetionine, which in addition to the hepatoprotective effect affects the outflow of intrahepatic bile, contributes to the restoration of the detected violations.

KEY WORDS: cholecystitis, impaired liver function, intrahepatic cholestasis.

CONFLICT OF INTEREST. The authors declare no conflict of interest.

Хронический некалькулезный холецистит (ХНХ) является рецидивирующим заболеванием, проявляющимся длительным воспалением в стенке желчного пузыря с последующим развитием атрофии стромы и ее склеротическим изменениям [4].

В немногочисленных исследованиях ряда авторов имеются данные о гистологическом состоянии печени у пациентов с острой патологией билиарного тракта. Большинство результатов указывает на признаки воспалительно-дистрофического поражения гепатоцитов, напрямую зависящие от степени воспаления в желчном пузыре [5]. Отмечено, что изменение функционального состояния печени при острой патологии желчного пузыря касается снижения процессов регенерации гепатоцитов, их работа продолжается за счет «резервных механизмов» [1].

Сдвиги значений, характерных для синдрома цитолиза и холестаза, выявляются чаще всего у пациентов с острой патологией билиарного тракта [5, 6]. Однако в литературе имеются немногочисленные данные о нарушении функции печени у больных хроническим калькулезным и некалькулезным холециститом [2, 3].

Комплексных исследований по изучению функционального состояния печени и билиарного тракта при ХНХ и вариантов устранения выявленных нарушений недостаточно.

Цель исследования: выявить ведущие изменения функционального состояния печени у больных ХНХ и разработать способы их коррекции.

Материалы и методы

На базе дневного стационара гастроэнтерологического отделения было обследовано 123 пациента с ХНХ при получении информированного согласия больных на включение и одобренное этической комиссией ФГБОУ ВО «ИГМА» Минздрава РФ. Среди больных было 90 женщин и 33 мужчины. Средний возраст пациентов составил $43,74 \pm 1,26$ года. Группа сравнения состояла из 30 практически здоровых лиц (18 женщин и 12 мужчин), не предъявляющих жалобы со стороны желудочно-кишечного тракта, средний возраст составил $39,30 \pm 2,79$ года.

Пациентам было проведено биохимическое исследование крови (АсАТ, АлАТ, ЛДГ, ЩФ, ГГТП, общий билирубин, ХС), динамическая гепатобилисцинтиграфия (ДГБС) с радиофармпрепаратом (РФП) Тс-99m Бромезида активностью 1mCi (37MBq) при помощи однофотонной эмиссионной компьютерной томографии (ОФЭКТ/КТ) Symbia T2 фирмы Siemens и многофракционное дуоденальное зондирование (МФДЗ).

Таблица 1
Показатели трансаминаз у пациентов группы наблюдения и сравнения

Показатель (Ед/л)	Группа наблюдения (n = 102)	Группа сравнения (n = 30)	p
АсАТ	25,75 ± 0,83	19,83 ± 0,77	< 0,0001
АлАТ	22,75 ± 1,14	18,66 ± 0,73	0,0400

Примечание: p – достоверность отличий между группой наблюдения и группой сравнения.

Таблица 2
Показатели синдрома холестаза у пациентов группы наблюдения и сравнения

Показатель	Группа наблюдения (n = 102)	Группа сравнения (n = 30)	p
ЩФ, Ед/л	90,08 ± 5,19	67,03 ± 3,91	0,0002
ГТП, Ед/л	32,92 ± 4,06	19,95 ± 1,30	0,0020
ХС, ммоль/л	5,30 ± 0,11	4,70 ± 0,14	< 0,0001
Общий билирубин, мкмоль/л	12,40 ± 0,77	11,04 ± 1,24	–

Примечание: p – достоверность отличий между группой наблюдения и группой сравнения.

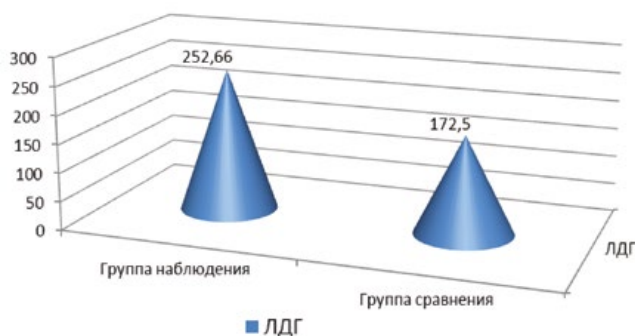


Рисунок 1.

Для решения поставленных задач пациенты были поделены на две группы: основная группа принимала стандартную терапию ХНХ (противомикробный препарат, спазмолитик и желчегонный препарат) и адеметионин в дозировке 400 мг по одной таблетке 2 раза в день в течение месяца, больным группы контроля назначалась только стандартная терапия ХНХ.

Статистическая обработка результатов исследования проведена общепринятыми методиками вариационной статистики с использованием прикладных программ BioStat (Primer of Biostatistics, «Практика», Москва, 2009, версия 4.03.) и Microsoft Excel 2010 (США).

Полученные результаты

У пациентов с ХНХ показатели трансаминаз не превышали референсных значений, но были достоверно выше аналогичных показателей в группе сравнения, что может свидетельствовать о возможном риске развития цитолиза (табл. 1).

Необходимо уточнить, что у 25 % был истинный синдром цитолиза, поскольку значения трансаминаз превышали и референсные значения.

У пациентов группы наблюдения уровень ЛДГ превышал референсное значение и соответствующий показатель группы сравнения, он составил $252,66 \pm 13,85$ и $172,50 \pm 4,26$ Ед/л соответственно ($p < 0,0001$) (рис. 1).

Биохимические показатели синдрома холестаза превышали среднестатистические значения у 75 % больных ХНХ (табл. 2).

Полученные лабораторные данные были сопоставлены с результатами многофракционного дуоденального зондирования и динамической гепатобилисцинтиграфии.

Порция А желчи при МФДЗ получена за короткое время ($15,86 \pm 1,10$ мин) и в малом объеме ($19,58 \pm 1,26$ мл), что является признаком воспалительных изменений слизистой оболочки двенадцатиперстной кишки, а также воспаления или гипертонуса большого дуоденального соска. На втором этапе МФДЗ нарушений желчеотделения выявлено не было. III фаза характеризовалась признаками гипертонуса сфинктера Люткенса ($5,07 \pm 0,46$ мл за $8,02 \pm 1,09$ мин). Для IV этапа была характерна гиперкинетическая дисфункция желчного пузыря, поскольку время получения желчи было ниже среднестатистических показателей более чем на 20 % ($23,31 \pm 2,68$ мин).

Объем желчи порции В ($50,65 \pm 5,37$ мл) свидетельствовал о снижении депонирующей функции ЖП в связи с уменьшением его размера на фоне хронического воспаления.

Показатель порции С был увеличен в два раза относительно среднестатистических значений ($98,87 \pm 8,88$ мл), что является признаком застойных явлений во внутрипеченочных желчных протоках. Высокие значения напряжения истечения желчи (2,0) указывают на большой объем выделившейся желчи, находящейся под высоким давлением, за длительное время ($47,35 \pm 3,35$ мин).

У 60 % пациентов группы наблюдения регистрировалось неравномерное распределение РФП в паренхиме печени. У пациентов группы наблюдения было удлинение времени экскреции желчи более чем на 38 % относительно данных группы сравнения, что свидетельствует о внутрипеченочном холестазе ($p < 0,001$). Расширение внутрипеченочных желчных протоков, которое является признаком застоя желчи, было выявлено у 47 % пациентов. Достоверное увеличение Тлат ЖП на 44 % дает основание говорить о нарушении оттока желчи из ЖП, вызванного уменьшением эластичности его стенок из-за хронического воспаления и гипертонуса сфинктера Люткенса. Период полувыведения радиофармпрепарата из желчного пузыря был на 21 % ниже у пациентов группы наблюдения, что является признаком гиперкинетической дискинезии ЖП ($p < 0,001$).

После проведенного обследования пациенты с ХНХ были разделены на две группы: контроля и основную группу.

Пациенты группы контроля получали стандартную терапию ХНХ спазмолитическим, антимикробным и желчегонным препаратами, больным основной группы совместно со стандартной терапией был назначен препарат

адеметионин с гепатопротективным и антидепрессивным свойствами в дозировке 400 мг по 1 таблетке 2 раза в день в течение месяца.

Биохимические показатели синдромов цитолиза и холестаза достоверно снизились у пациентов основной группы. Так, значения АсАТ и АлАТ снизились на 20 % ($p = 0,001$), ЛДГ на 18 % ($p = 0,050$). У больных группы контроля достоверное снижение зарегистрировано только уровня АсАТ – на 12 % ($p = 0,020$), у двух других отмечен рост. Отмечено уменьшение данных ЩФ и ГГТП в группе с адметионином на 28 и 25 % соответственно ($p = 0,001$; 0,1), в группе со стандартной терапией аналогичные показатели снизились в среднем не более чем на 6,5 % ($p > 0,050$).

После проведенной терапии пациентам обеих групп было проведено многофракционное дуоденальное зондирование с оценкой желчевыделительной функции печени и ЖП, функционального состояния сфинктерного аппарата билиарного тракта и микроскопическим исследованием желчи.

Данные исследования свидетельствуют о достоверном снижении времени и объема III фазы у пациентов основной группы, подтверждающие нормализацию количества желчи в холедохе и разрешении гипертонической дисфункции сфинктера Люткенса. На IV этапе у пациентов группы контроля сохраняются признаки гиперкинетической дисфункции ЖП в отличие от больных основной группы.

В V фазу выявлен достоверно меньший объем выделяемой желчи и напряженности ее истечения у пациентов основной группы, что может служить свидетельством уменьшения давления во внутривисцеральных желчных протоках и холестаза (табл. 3).

Метод ДГБС позволил оценить функциональное состояние гепатоцитов, внутривисцеральных желчных протоков, сфинктерного аппарата билиарного тракта и желчного пузыря у пациентов основной группы в сравнении до и после лечения.

По результатам ДГБС выявлено достоверное уменьшение $T_{1/2}$ на 13 %, что свидетельствует о снижении желчной гипертензии и уменьшении застойных явлений во внутривисцеральных желчных протоках ($p = 0,040$) (табл. 4).

Нормализация показателя тонуса сфинктера Люткенса положительным образом повлияла на восстановление оттока желчи из ЖП, тем самым Тлат ЖП снизилось на 25 %. Укорочение времени Тлат ЖП свидетельствует о нормализации сократительной функции ЖП и выделения желчи из него.

На МФДЗ после лечения гиперкинетическая дисфункция ЖП не была выявлена, что было подтверждено на ДГС повышением значения $T_{1/2}$ ЖП на 11 % ($p = 0,009$) (табл. 5).

Таким образом, у больных ХНХ на фоне воспалительных и моторных нарушений желчного пузыря и желчевыводящих путей выявлены признаки нарушений функции печени в виде внутривисцерального холестаза с риском развития цитолиза.

С выраженным клиническим эффектом в комплексной терапии хронического некалькулезного холецистита ис-

Таблица 3
Динамика показателей многофракционного дуоденального зондирования

Этап	Группа контроля (n = 21)			Основная группа (n = 30)		
	t, мин	V, мл	H	t, мин	V, мл	H
I	28,01 ± 1,03*	46,47 ± 1,24*	1,65	14,40 ± 0,62	21,00 ± 0,85	1,45
II	6,05 ± 0,04	–	–	5,30 ± 0,48	–	–
III	4,81 ± 0,04*	8,25 ± 0,06*	1,72	4,74 ± 0,52	3,00 ± 0,16	0,63
IV	26,11 ± 1,23*	58,65 ± 2,34*	2,25	34,20 ± 1,01	49,20 ± 1,83	1,43
V	60,00 ± 1,83*	85,81 ± 3,26*	1,43	48,80 ± 2,54	62,00 ± 0,85	1,27

Примечание: * – – достоверность отличий между группой контроля и основной группой ($p < 0,001$).

Таблица 4
Изменение поглотительной и экскреторной функции печени

Показатель (мин)	Основная группа до лечения (n = 30)	Основная группа после лечения (n = 20)	p
Tmax	13,08 ± 1,17	12,32 ± 0,42	–
$T_{1/2}$	42,58 ± 2,65	37,00 ± 0,93*	0,04

Примечание: p – достоверность отличий между основной группой до и после лечения.

Таблица 5
Показатели функции желчного пузыря при проведении динамической гепатобилисцинтиграфии в динамике

Показатель (мин)	Основная группа до лечения (n = 30)	Основная группа после лечения (n = 20)	p
Тлат ЖП	11,42 ± 2,65	8,57 ± 0,75	–
$T_{1/2}$ ЖП	45,57 ± 1,11	50,71 ± 1,62*	0,009
Tmax ЖП	36,42 ± 2,88	32,85 ± 3,91	–

Примечание: p – достоверность отличий между основной группой до и после лечения.

пользован препарат адеметионин, который, помимо гепатопротекторного действия, оказывал положительное влияние на отток желчи по внутривисцеральным желчным протокам. Учитывая механизмы лечебного действия указанной схемы, можно предположить положительный эффект в отношении профилактики развития желчнокаменной болезни и возможных структурных изменений печени.

Список литературы / References

1. Антопольская Е. В. Морфофункциональное состояние ткани печени при панкреатитах и желчнокаменной болезни в сочетании с холециститом. Е. В. Антопольская, И. А. Швейнов В сборнике: Университетская наука: взгляд в будущее. Материалы международной научно-практической конференции, посвященной 81-летию Курского государственного медицинского университета и 50-летию фармацевтического факультета. В 3 томах. 2016. С. 301–306.
Antopolskaya E. V. Morphofunctional state of liver tissue in pancreatitis and gallstone disease in combination with cholecystitis. E. V. Antopolskaya, I. A. Shveinov In the collection: University science: a look into the future. Materials of the international scientific and practical conference dedicated to the 81st anniversary of Kursk State Medical University and the 50th anniversary of the Faculty of Pharmacy. In 3 volumes. 2016. P. 301–306.
2. Власов А. П. Поражение печени при остром деструктивном холецистите. А. П. Власов, Н. С. Шейранов, Т. И. Власова [и др.]. Современные проблемы науки и образования. 2017. № 5. С. 187.

Vlasov A. P. Liver damage in acute destructive cholecystitis. A. P. Vlasov, N. S. Sheiranov T. I. Vlasov [and others]. Modern problems of science and education. 2017. No. 5. P. 187.

3. Коркин А. Л. Диагностическое значение лабораторных показателей холестаза и ферментативного профиля трансаминаз для оценки степени бактериохолии у пациентов с заболеваниями желчных путей. А. Л. Коркин, Е. А. Угреблова, А. В. Грибачева. Вестник СурГУ. Медицина. 2016. № 4 (30). С. 26–29. A. L. Korkin Diagnostic value of laboratory parameters of cholestasis and enzymatic profile of transaminases for assessing the degree of bacteriocholia in patients with biliary tract diseases. A. L. Korkin, E. A. Ugorelova, A. V. Gribachev. Bulletin of SRSU. Medicine. 2016. No. 4 (30). P. 26–29.
4. Максимов В. А. Конспект врача. Хронический некалькулезный холецистит. В. А. Максимов. Медицинская газета. 2013. № 62. С. 8–9. Maksimov V. A. Doctor's summary. Chronic non-calculous cholecystitis. V. A. Maksimov. Medical newspaper. 2013. No. 62. P. 8–9.
5. Семерикова Н. А. Особенности морфологических изменений печени у лиц с избыточной массой тела и калькулезным холециститом. Н. А. Семерикова, Г. Г. Фрейнд, А. В. Попов, Л. Ф. Палатова, А. И. Ершова. Сибирский медицинский журнал (г. Томск). 2011. Т. 26. № 4–2. С. 154–156.

Semerikova N. A. Features of morphological changes in the liver in persons with overweight and calculous cholecystitis. N. A. Semerikova, G. G. Freund, A. V. Popov, L. F. Palatova, A. I. Ershova. Siberian Medical Journal (Tomsk). 2011. T. 26. No. 4–2. P. 154–156.

6. Шербатых А. В. Изменение активности щелочной фосфатазы и гамма-глутамилтрансферазы в сыворотке крови пациентов с острым и хроническим холециститом. А. В. Шербатых, В. И. Бахтайрова, И. Э. Егорова [и др.]. Сибирский медицинский журнал (г. Иркутск). 2015. Т. 137. № 6. С. 68–71. A. V. Shcherbatykh Changes in the activity of alkaline phosphatase and gamma glutamyltransferase in the blood serum of patients with acute and chronic cholecystitis. A. V. Shcherbatykh, V. I. Bakhtairova, I. E. Egorova [and others]. Siberian medical journal (Irkutsk). 2015. V. 137. No. 6. P. 68–71.

Статья поступила / Received 3.06.2021
Получена после рецензирования / Revised 11.06.2021
Принята в печать / Accepted 16.06.2021

Сведения об авторах

Печерских Мария Вячеславна, очный аспирант кафедры внутренних болезней с курсами лучевых методов диагностики и лечения, ВПТ.
E-mail: dr.pech_ma@mail.ru

Ефремова Людмила Ивановна, д.м.н., доцент кафедры внутренних болезней с курсами лучевых методов диагностики и лечения, ВПТ.
E-mail: lucky-victorya@yandex.ru

Кафедра внутренних болезней с курсами лучевых методов диагностики и лечения, ВПТ ФГБОУ ВО «Ижевская государственная медицинская академия» Минздрава России, г. Ижевск

Ответственный за переписку: Печерских Мария Вячеславна.
E-mail: dr.pech_ma@mail.ru

About authors

Pecherskikh Maria V., full-time postgraduate student of Dept of Internal Diseases with courses of radiation methods of diagnosis and treatment, VPT.
E-mail: dr.pech_ma@mail.ru

Efremova Lyudmila I., DM Sci, associate professor of Dept of Internal Diseases with courses of radiation methods of diagnosis and treatment, HMT.
E-mail: lucky-victorya@yandex.ru

Izhevsk State Medical Academy, Izhevsk, Russia

Corresponding author: Pecherskikh Maria V. E-mail: dr.pech_ma@mail.ru

Для цитирования: Печерских М. В., Ефремова Л. И. Возможности профилактики структурных изменений печени у больных хроническим некалькулезным холециститом. Медицинский алфавит. 2021; (20): 21–24. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2021-20-21-24>

For citation: Pecherskikh M. V., Efremova L. I. Prevention of structural changes in liver in patients with chronic acalculous cholecystitis. Medical alphabet. 2021; (20): 21–24. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2021-20-21-24>









13-14 октября 2021 г.
Санкт-Петербург

Научно-практическая конференция,
посвящённая 10-летию со дня образования
СЗГМУ им. И. И. Мечникова

Профилактическая и клиническая медицина

2021

Вас ждут актуальные доклады и интересная экспозиция!

Место проведения конференции: Московский пр., д. 97А,
отель «Холидей Инн Московские Ворота».

Онлайн трансляция на сайте: www.medum.org

Выбор тактики комбинированного лечения пациентов со злокачественными онкозаболеваниями толстой кишки

А. Н. Костюченко, Г. Г. Варванина, Г. С. Михайлянц, М. А. Данилов

ГБУЗ г. Москвы «Московский клинический научный центр Департамента здравоохранения Москвы»

РЕЗЮМЕ

Цель работы. Определить дефиницию нутриционного угасания и его характеристики в различные фазы канцерогенеза, показать роль консультирования нутрициологом в выборе программ персонализированной метаболической коррекции.

Материалы и методы. 107 пациентов с аденокарциномой головки поджелудочной железы (T3 и T4). Помимо традиционных методов, оценивали нутритивный статус по параметрам известного персонализированного алиментационно-волемического диагноза и основных общих метаболических синдромов (воспалительного, гиперметаболизма-гиперкатаболизма, токсико-анемического, анорексии-кахексии).

Результаты. Выделены фазы нутриционного угасания, в соответствии с которыми разработаны оригинальные схемы метаболической коррекции. Эффективность применявшихся программ, рассчитанных по степени НУ, оказалась существенно выше в сравнении со стандартными решениями. Целесообразность использования такой тактики подтверждена (помимо традиционных тестов) измерением метаболизма в лизосомах (по данным анализа уровня катепсина L с помощью ИФА в сыворотке крови рассматриваемых групп пациентов).

Выводы. 1) При определении тактики нутриционного лечения онкопациентов целесообразно выделять фазы нутриционного угасания, на основании которых проводить дифференцированную метаболическую коррекцию. 2) Роль нутриционного консультирования (наряду с консультированием хирургом и анестезиологом) позволяет уточнить стратегию лечения пациентов с онкологической патологией, а в ряде случаев и внести коррективы в выбор характера оперативного пособия.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: нутриционное угасание, колоректальный рак, катепсин L.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Choice of tactics of combined treatment of patients with malignant diseases of colon

L. N. Kostyuchenko, G. G. Varvanina, G. S. Mikhailyants, M. A. Danilov

Moscow Clinical Scientific Centre, Moscow, Russia

SUMMARY

The aim. To determine the definition of nutritional extinction and its characteristics in various phases of carcinogenesis, to show the role of nutritional counseling in the selection of personalized metabolic correction programs.

Materials and methods. 107 patients with pancreatic head adenocarcinoma (T3 and T4). In addition to traditional methods, the nutritional status was assessed according to the parameters of the well-known personalized alimentary-volemic diagnosis and the main common metabolic syndromes (inflammatory, hypermetabolism-hypercatabolism, toxic-anemic, anorexia-cachexia).

Results. The phases of nutritional extinction are identified, in accordance with which the original schemes of metabolic correction are developed. The effectiveness of the programs used, calculated according to the degree of well-being, was significantly higher in comparison with standard solutions. The feasibility of using this tactic was confirmed (in addition to traditional tests) by measuring the metabolism in lysosomes (according to the analysis of the level of cathepsin L using ELISA in the blood serum of the considered groups of patients).

Conclusions. 1) When determining the tactics of nutritional treatment of cancer patients, it is advisable to distinguish the phases of nutritional extinction, on the basis of which to carry out a differentiated metabolic correction. 2) The role of nutritional counseling (along with consulting with a surgeon and an anesthesiologist) allows you to clarify the strategy of treatment of patients with oncological pathology, and in some cases, make adjustments to the choice of the nature of the surgical aid.

KEY WORDS: nutritional extinction, colorectal cancer, cathepsin L.

CONFLICT OF INTEREST. The authors declare no conflict of interest.

Вступление

Современный принцип выбора противоопухолевого лечения — это его индивидуализация в зависимости от патоморфологических и биологических (молекулярно-генетических) особенностей опухоли, а также особенностей организма больного. Ежегодно в практику входят как новые противоопухолевые препараты, так и апробируются новые технологические подходы к ведению пациентов со злокачественными новообразованиями в различных фазах канцерогенеза.

Цель данной работы: определить дефиницию нутриционного угасания и его характеристики в различные фазы канцерогенеза, показать роль консультирования нутрициологом в выборе программ персонализированной метаболической коррекции.

Материалы и методы

Под наблюдением находилось 108 пациентов с колоректальным раком (T3 и T4). Помимо традиционных методов обследования (охарактеризованных в «Клинических рекомендациях», утвержденных Общероссийским национальным союзом «Ассоциация онкологов России» в 2019–2020 годах) [1, 2, 3, 4], оценивали нутритивный статус по параметрам известного персонализированного АД (алиментационно-волемического диагноза) и основных общих метаболических синдромов (воспалительного, гиперметаболизма-гиперкатаболизма, токсико-анемического, анорексии-кахексии), а также параметров биоимпедансометрии состава тела. Ранний маркер молекулярных нарушений катепсин L определяли методом ELISA. Статобработка — по Statistic 15.

Степень нутритионного угасания

Пациенты, подвергшиеся радикальному хирургическому и (или) комплексному лечению (1 степень)

Снижение ЖЕЛ и резервов дыхания ниже 60 % как прогностический фактор сложного п/о периода
Вторичный иммунодефицит различной степени выраженности
Снижение ФВ сердца ниже 50%
3–8 баллов по APACHE
Потребности около 90 г/сут белка, энергопотребности 2500–2600 ккал/сут
Дефицит циркулирующего белка, невыраженный дефицит соматических белков
ПИФ и АСФ практически не определяются
По AVD 31–32 балла и др.

Пациенты, получавшие только различные схемы химиотерапии (2 степень)

Синдром кишечной недостаточности
В ряде случаев — наличие стом
Молекулярные маркеры (повышенный липолиз, повышенный катаболизм мышечного белка при сниженном его синтезе в мышцах)
Шкала Карновского 40 и более баллов
АВД более 33
Эндотоксикоз (может быть 1, 2 или 3 степени, чаще 2 степени)
Потребности около 3500–4000 ккал/сут, протеиновые потребности 110–120 г/сут
Печечно-почечная дисфункция различной выраженности
Дефицит жидкости
Снижение соматического белка
Снижение общих липидов
Дефицит железа, калия
Тяжесть 9–11 по APACHE
ИНТОКСИКАЦИОННЫЙ СИНДРОМ
ПАЦИЕНТЫ с высоким ИНР, печеночной дисфункцией, выживаемость до 3–4 лет [34 балла по критериям AVD]

Крайне тяжелые пациенты, получающие паллиативную помощь (3 степень)

Рост жидкости в тканевом секторе (ОВ и ВВ рост = прогноз –)
Дефицит циркулирующих калия, магния, цинка
РЕФРАКТЕРНАЯ КАХЕКСИЯ, снижение общей липидной массы, соматического белка, висцерального белка
Токсико-анемический синдром
Печечно-почечная недостаточность
Степень тяжести 12 и > по APACHE
Потребности в белке 78–84 г/сут
Энергопотребности 1200–1300 ккал/сут
Синдром кишечной недостаточности (нарушение активности кишечной микрофлоры, угнетение пищеварительно-транспортной функции, в ряде случаев – наличие стом)
Шкала Карновского 40 и менее
Молекулярные маркеры (ПИФ высокий при АСФ в норме) [36 и более баллов]

Рисунок 1. Критерии степеней нутритионного угасания в соответствии с AVD [3].

Результаты

В последнее время в стационары для хирургического и химиолечения зачастую поступают пациенты, имеющие не очень сниженную массу тела (в том числе не сниженную совсем), пациенты с различной степенью кахексии составляют всего около 10%. При этом в нутритионной коррекции и поддержке (НП) и нутритионной коррекции нуждаются около 30% больных с измененными параметрами белково-энергетического, волемического, электролитного гомеостаза. НП – это процесс обеспечения адекватного питания с помощью методов, отличных от обычного приема пищи, включающих в себя парентеральное питание, трубчатое (в том числе интрагастральное и энтеральное через стому и др.) питание или их комбинацию. Но не всем необходим полный набор сред НП. Так, в терминальной фазе «пациенты умирают не потому, что не едят, но они не едят потому, что умирают» (Cecily Saunders, 2005).

Для диагностики данного состояния рекомендуют тестовую процедуру (регидратации, питания).

У нетерминальных пациентов в ряде случаев сохранено в какой-то степени всасывание, но выражен интоксикационный синдром, у ряда больных – болевой синдром и др. Каковы же критерии выбора объема оказания дифференцированной (персонализированной) нутритионной помощи этим различным группам пациентов?

Отвечая на данный вопрос, нам удалось выделить три группы пациентов с различными уровнями метаболических нарушений, позволяющих определить фазы постепенной деградации метаболических процессов, обозначенных нами как нутритионное угасание (НУ). В основу выделения групп, как указывалось выше, положены критерии, опирающиеся на известный AVD и основные метаболические синдромы, характерные для онкопациентов (рис. 1 и 2).

Как правило, первую фазу НУ составляли пациенты после хирургического и комбинированного лечения с нутритионной недостаточностью в 30–31 балл по AVD, вторую фазу – пациенты с нутритионной недостаточностью в 32–34 балла по AVD с присоединившимся выраженным токсико-анемическим синдромом, третью фазу – паллиативные пациенты с нутритионной недостаточностью в 35 и более баллов, в том числе со значительной встречаемостью болевого синдрома. Нутритионная недостаточность у этих групп соответствовала критериям, приведенным на рисунке 1.

В соответствии с выделенными степенями определена тактика лечения. При I степени НУ целесообразно использование нутритивной поддержки по потребностям, по рекомендациям ESPEN; при II степени НУ в структуре нутритионной поддержки обязательно использование детоксицирующего компонента (в частности, детоксикационное питание специальными нутритивными составами в зависимости от фазы детоксикации); при III степени – заместительная нутритионная поддержка низкоэнергетическими низкобелковыми составами в сочетании (рис. 3) с анальгезирующей терапией и психологической поддержкой, что согласуется с тактикой, описанной К. Лезером с соавт. (2013).

Для обеспечения такого персонализированно-группового подхода особенно была актуальна не скрининговая, а полная диагностика нарушений нутритионного статуса, обеспечиваемого специалистом-нутрициологом. В связи с этим целью второй части работы стало показать необходимость метаболического консультирования (консультации нутрициолога) уже в предоперационном периоде, что может ограничить выбор характера оперативного вмешательства. Были отобраны две группы пациентов с аденокарциномами головки поджелудочной железы в стадиях T2N0M0, T2N1M0, T3N1M1, T4N0M1, составившие соответственно две группы (прошедшие неoadьювантную консультацию только хирурга и анестезиолога и прошедшие консультацию хирурга, анестезиолога и нутрициолога). Пациенты первой группы (25 человек) прошли предоперационное консультирование у анестезиолога, хирурга. Вторая группа пациентов (11 человек), помимо консультации анестезиолога и хирурга, обследована нутрициологом. У всех оценены операционный, анестезиологический и нутритионный риски по стандартным методикам и определена тактика лечения, учитывающая в том числе нутритионный риск. Оказалось, что у второй группы послеоперационный период протекал более легко, с меньшим количеством хирургических и метаболических осложнений, в 1,5 раза меньшим койко-днем. При этом операционный и анестезиологический риски не всегда

ОСНОВНЫЕ ОБЩИЕ МЕТАБОЛИЧЕСКИЕ СИНДРОМЫ В ОНКОЛОГИИ

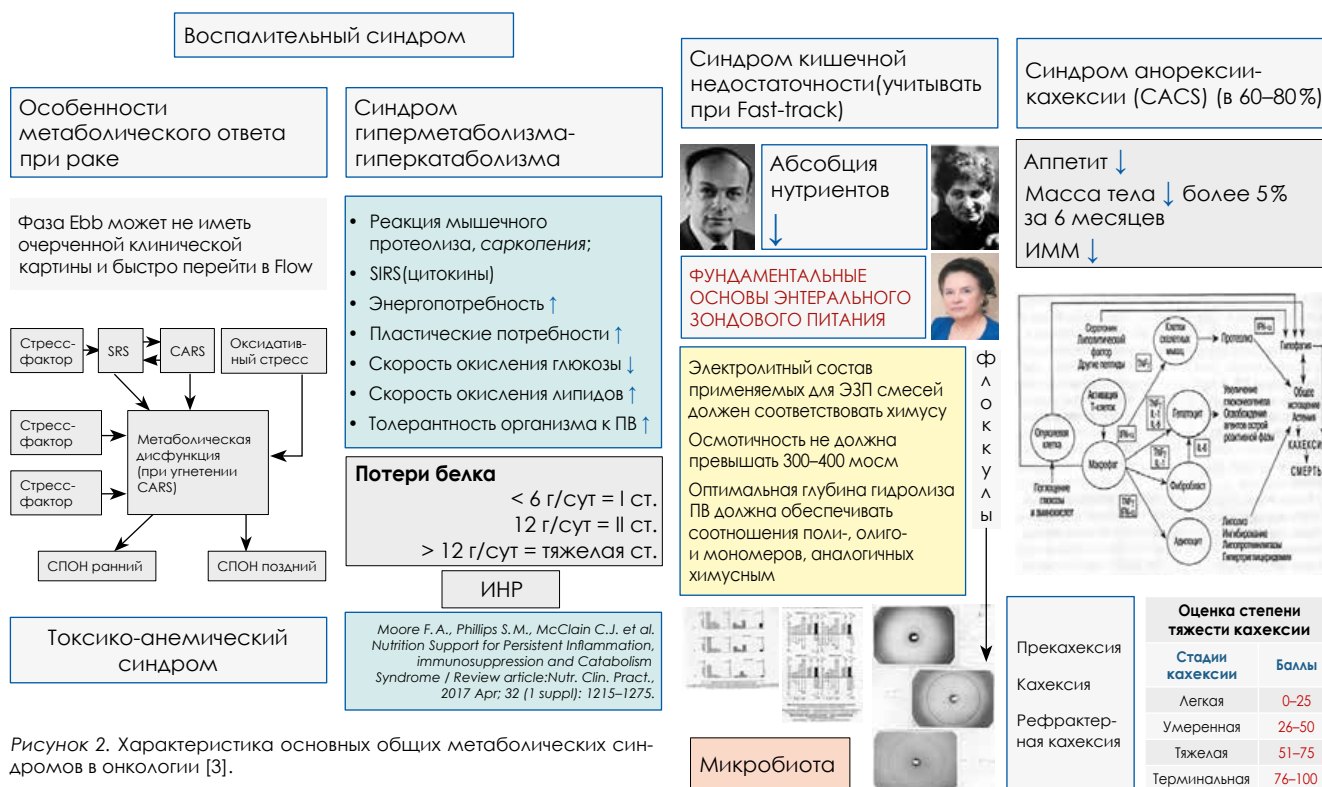


Рисунок 2. Характеристика основных общих метаболических синдромов в онкологии [3].

коррелировали с нутриционным риском (НР). В связи с этим НР еще в дооперационном периоде становится весьма значимым показателем, а его определение обязательным. Следует отметить, что данные биоимпедансометрии характеризуют состояние водных разделов, ФУ (фазового угла) и активной массы тела и коррелируют с биохимическими характеристиками метаболического статуса и метаболического риска, что позволяет с их помощью быстро верифицировать программу неoadъювантной нутриционной коррекции в зависимости от степени нутриционного угасания, определяющего возможность выбора характера лечения (хирургического, комбинированного, паллиативного).

Следовательно, роль неoadъювантного метаболического консультирования пациентов с онкопатологией весьма существенна, а неoadъювантная нутриционная коррекция и нутриционное консультирование – обязательный компонент лечения больных онкологическими заболеваниями толстой кишки.

Эффективность применявшихся программ, рассчитанных по степени НУ, оказалась существенно выше в сравнении со стандартными решениями. Целесообразность использования такой тактики подтверждена (помимо традиционных тестов) измерением [5] метаболизма в лизосомах (по данным анализа уровня катепсина L с помощью ИФА в сыворотке крови рассматриваемых групп пациентов). Достоверной оказалась связь катепсина L (раннего маркера лизосомального повреждения) с риском развития нутриционно-метаболических сдвигов при КРР и при аденокарциноме поджелудочной железы. Изменения концентрации катепсина L в крови до проведения адъювантной ХТ коррелировало в 86% случаев с поражениями печени (гепатомегалия, гепатоз, рост АЛТ и АСТ, фиброз, цирроз, терминальная стадия печеночной недостаточности), в 87% – сердечно-сосудистой системы

(дислипидемия, рост риска сердечно-сосудистых заболеваний), в 22% – с поражением кишечника (мальабсорбция, снижение активности интестинальных ферментов), в 36% – селезенки (спленомегалия, анемия, тромбоцитопения). При этом НР (нутриционный риск) был высокий. После комбинированного лечения под прикрытием нутриционной коррекции у пациентов в I и II стадиях НУ, несмотря на некоторое снижение нутритивных параметров, НР был средний или не изменялся, а катепсин L в 69% случаев был близок даже к целевым значениям (в I стадии НУ), в 25% имел тенденцию к снижению (у пациентов со II стадией НУ), а в 6% оставался повышенным (пациенты с III стадией НУ и частично, у 15%, во II стадии НУ). Изменение уровня катепсина L под влиянием комбинации хирургического и ХТ-лечения коррелировало также с данными БИМ (рост общей и внеклеточной воды прогностически неблагоприятен, а уровень катепсина L предельно низок). Это свидетельствует о влиянии катепсина L на метаболическую активность лизосом с последующим распадом нутриентных компонентов. Катепсин L может служить в качестве раннего маркера нутритивной дисфункции и еще одного маркера для определения тактики ведения онкопациентов, так как служит также маркером неблагоприятного нутриционного прогноза (НП) и контроля за эффективностью проводимого лечения.

Заключение

Таким образом, при определении тактики нутриционного лечения онкопациентов целесообразно выделять фазы нутриционного угасания, на основании которых проводить дифференцированную метаболическую коррекцию. При этом роль нутриционного консультирования (наряду с консультированием хирургом и анестезиологом) позволяет уточнить

СХЕМА СОПРОВОДИТЕЛЬНОЙ НП

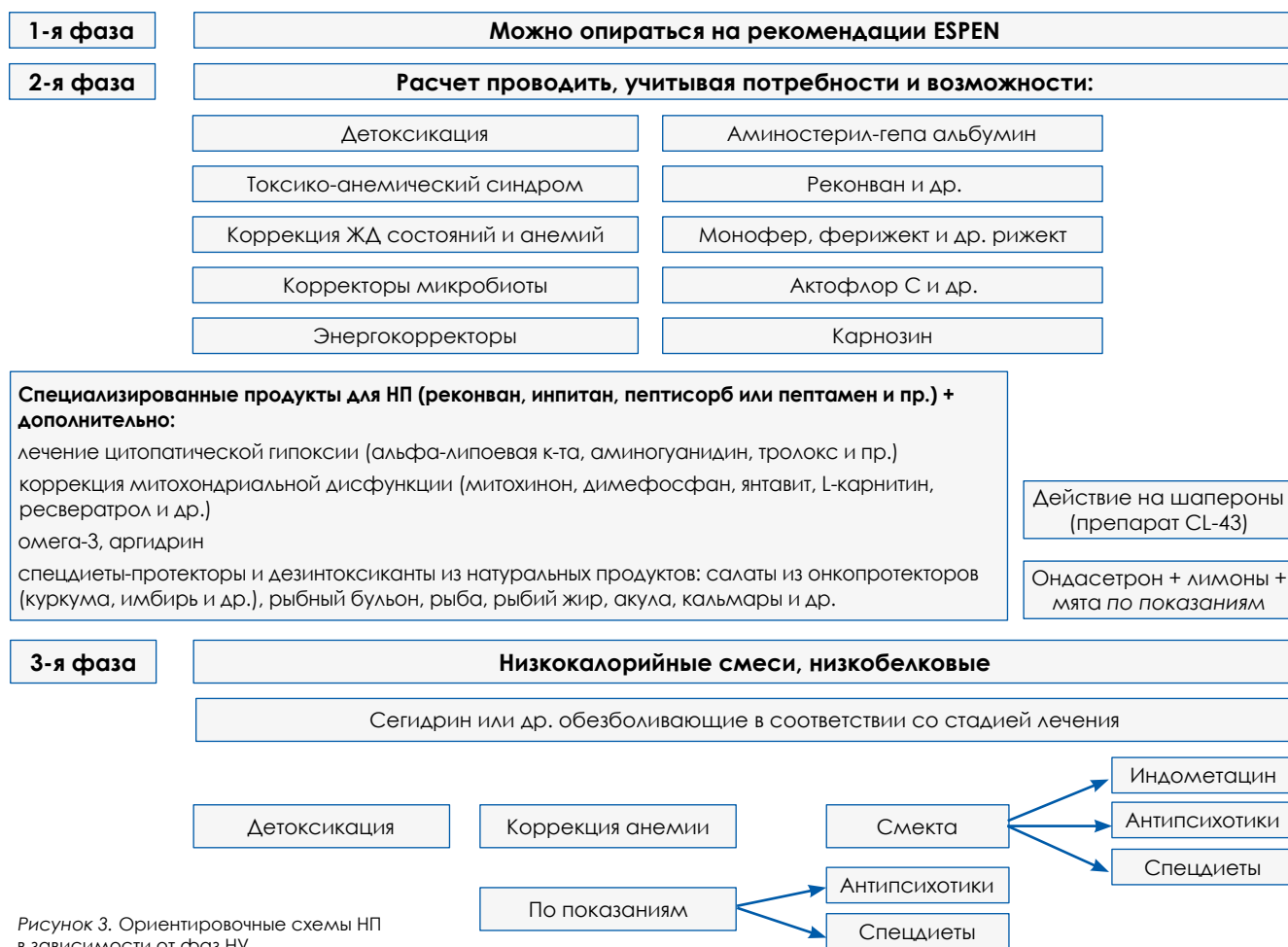


Рисунок 3. Ориентировочные схемы НП в зависимости от фаз НУ.

стратегию лечения пациентов с онкологической патологией, а в ряде случаев и внести коррективы в выбор характера оперативного пособия. Кроме того, такой патофизиологический подход к выбору схем нутриционной реабилитации онкопациентов обеспечит в будущем базу для проведения энтеральной и парентеральной коррекции с использованием метаболического моделирования.

Список литературы / References

1. К. Лезер с соавт. Питание в современной онкологии. Бремен. 2013. 128 с. K. Leser et al. Nutrition in modern oncology. Bremen 2013. 128 p.
2. И.Е. Хорошилов. Клиническое питание и нутриционная поддержка. 2018. 192 с. I. E. Khoroshilov. Clinical nutrition and nutritional support. 2018. 192 p.
3. Л.Н. Костюченко. Нутрициология в онкологии пищеварительного тракта. М. 2019. 345 с. L. N. Kostyuchenko. Nutrition in oncology of the digestive tract. M. 2019. 345 p.

4. Клинические рекомендации Общероссийского национального союза «Ассоциация онкологов России» 2019–2020 г. Clinical guidelines of the All-Russian National Union «Association of Oncologists of Russia» 2019–2020.
5. Nidhi Singh, Prasenjit Das, Surabhi Gupta, Vikas Sachdev et al., Plasma cathepsin L: a prognostic marker for pancreatic cancer 2014 Dec 14; 20 (46): 17532–40.
6. Г.Г. Варванина, Л.Н. Костюченко, А.Э. Лычкова. Изменение метаболизма в лизосомах и нутриционная коррекция материалы 47-й научной сессии ЦНИИ гастроэнтерологии «Гастроэнтерология в меняющейся реальности», 4–5 марта 2021 г., Москва. Терапевтический архив. 2021; 93 (2, приложение): 77. DOI: 10.26442/00403660.2021.02.200640. G. G. Varvanina, L. N. Kostyuchenko, A. E. Lychkov. Changes in metabolism in lysosomes and nutritional correction materials of the 47th scientific session of the Central Research Institute of Gastroenterology «Gastroenterology in a Changing Reality», March 4–5, 2021, Moscow. Therapeutic archive. 2021; 93 (2, appendix): 77. DOI: 10.26442/00403660.2021.02.200640.

Статья поступила / Received 19.05.2021
 Получена после рецензирования / Revised 10.06.2021
 Принята в печать / Accepted 16.06.2021

Сведения об авторах

Костюченко Людмила Николаевна, д.м.н., проф., акад. РАЕ, рук. отдела нутрициологии
Варванина Галина Григорьевна, д.м.н., вед.н.с.
Михайлянц Георгий Сергеевич, д.м.н., проф., рук. отдела колопроктологии
Данилов Михаил Александрович, д.м.н., зав. отделением колопроктологии

ГБУЗ г. Москвы «Московский клинический научный центр Департамента здравоохранения Москвы»

Автор для переписки:

Для цитирования: Костюченко Л.Н., Варванина Г.Г., Михайлянц Г.С., Данилов М.А. Выбор тактики комбинированного лечения пациентов со злокачественными онкозаболеваниями толстой кишки. Медицинский алфавит. 2021; (20): 25–28. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2021-20-25-28>

About authors

Kostyuchenko Lyudmila N., DM Sci, professor, RAN academician, director of Dept of Nutrition
Varvanina Galina G., DM Sci, leading researcher
Mikhailyantz Georgy S., DM Sci, professor, director of Colorectal Dept
Danilov Mikhail A., DM Sci, professor, director of Colorectal Dept, head of Colorectal Dept

Moscow Clinical Scientific Centre, Moscow, Russia

Corresponding author:

For citation: Kostyuchenko L. N., Varvanina G. G., Mikhailyantz G. S., Danilov M. A. Choice of tactics of combined treatment of patients with malignant diseases of colon. Medical alphabet. 2021; (20): 25–28. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2021-20-25-28>

Патогенетические механизмы формирования анемического синдрома у пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника

Ю. П. Успенский^{1,2}, Ю. А. Фоминых^{1,2}, К. Н. Наджафова¹, О. И. Ведута¹

¹ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург

²ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И. П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург

РЕЗЮМЕ

Воспалительные заболевания кишечника являются актуальной проблемой здравоохранения и зачастую осложняются развитием анемического синдрома. В лечении язвенного колита и болезни Крона достигнут значительный прогресс, однако коррекция сопутствующей анемии в большинстве случаев остается недостаточной. В статье подробно рассмотрены патогенетические механизмы формирования анемического синдрома при воспалительных заболеваниях кишечника, а также возможные пути коррекции данного состояния.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: анемия, воспалительные заболевания кишечника, язвенный колит, болезнь Крона.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Pathogenetic mechanisms of anemic syndrome formation in patients with inflammatory bowel diseases

Yu. P. Uspenskiy^{1,2}, Yu. A. Fominykh^{1,2}, K. N. Nadzhafova¹, O. I. Veduta¹

¹Saint Petersburg State Pediatric Medical University, Saint Petersburg, Russia

²First Saint Petersburg State Medical University n.a. I. P. Pavlov, Saint Petersburg, Russia

SUMMARY

Inflammatory bowel diseases are an urgent public health problem and are often complicated by the development of anemic syndrome. Significant progress has been made in the treatment of ulcerative colitis and Crohn's disease, but the correction of associated anemia in most cases remains insufficient. This article describes in detail the pathogenetic mechanisms of the formation of anemic syndrome in inflammatory bowel diseases, as well as possible ways to correct this condition.

KEY WORDS: anemia, inflammatory bowel diseases, ulcerative colitis, Crohn's disease.

CONFLICT OF INTEREST. The authors declare no conflict of interest.

Введение

В настоящее время во всем мире к воспалительным заболеваниям кишечника (ВЗК) приковано внимание специалистов как фундаментальных, так и клинических направлений. Данная группа заболеваний постоянно расширяет свои географию и возрастной диапазон. Язвенный колит (ЯК) и болезнь Крона (БК) имеют меньшую распространенность в сравнении с другими заболеваниями пищеварительного тракта, но в то же время им свойственно тяжелое течение с высокими рисками развития осложнений и летальности. Заболевания поражают преимущественно лиц молодого трудоспособного возраста, приводя к инвалидизации и дисквалификации [1].

Проблема ВЗК локализуется не только в желудочно-кишечном тракте, поэтому данную группу заболеваний можно считать системными. Ведь, кроме классической симптоматики, ЯК и БК включают большое количество самых разных внекишечных проявлений: поражение опорно-двигательного аппарата и гепатобилиарной зоны, гематологические расстройства, кожные и офтальмологические изменения. В литературе есть описание более 130 внекишечных проявлений ВЗК [2].

Анемический синдром является частым спутником ВЗК. Около двух третей пациентов с ВЗК страдают сопутствующей анемией, что значительно ухудшает качество их жизни [3]. Данные о распространенности анемии у данной категории пациентов в различных исследованиях значительно варьируют, и связано это с тем, что изучаемые группы неоднородны, у больных различаются возраст, степень активности и длительность заболевания, получаемая терапия. Среди пациентов с БК распространенность анемии выше, чем среди больных ЯК. Вероятно, это связано с большей протяженностью поражения пищеварительного тракта при БК, так как возможно поражение желудка, двенадцатиперстной и тощей кишки, что будет способствовать развитию синдрома мальабсорбции и впоследствии B_{12} - и (или) фолиеводефицитной анемии, несвойственной для язвенного колита.

Этиопатогенез анемии при ВЗК, как правило, носит многокомпонентный характер и не бывает обусловлен какой-то одной изолированной причиной. Данная статья посвящена обсуждению возможных механизмов развития анемического синдрома, особенностям его диагностики и коррекции у больных ВЗК.

Патофизиология анемического синдрома у больных ВЗК

Выявляемость железодефицитной анемии (ЖДА) при ВЗК в среднем составляет 42 %, а частота выявления при болезни Крона – 36–90 % [4]. Хроническая кровопотеря является наиболее частым состоянием при ВЗК, причем степень ее может варьировать, достигая порой значительных масштабов, особенно при ЯК, результатом чего является развитие железодефицитной постгеморрагической анемии. При БК из-за вовлеченности тонкого кишечника страдают также процессы всасывания железа, витаминов и микроэлементов [5].

При характеристике анемий, связанных с нехваткой железа, принято выделять три основных состояния: абсолютный дефицит железа, функциональный дефицит железа и депонирование железа. Различаются они содержанием железа в депо, этиологическими факторами и ответом на терапию препаратами железа. К стандартным лабораторным параметрам, определяемым для диагностики ЖДА, отнесены ферритин, сывороточное железо, общая железосвязывающая способность сыворотки, трансферрин и степень насыщения трансферрина железом.

Классические характеристики ретикулоцитов, к которым относят относительное и абсолютное их число, позволяют различить гипопролиферативный тип при ЖДА и АХЗ или гиперпролиферативный тип как при гемолитической анемии. Содержание гемоглобина в ретикулоцитах (Ret-He) – самый ранний и чувствительный показатель дефицита железа, поскольку ретикулоциты циркулируют в крови лишь в течение 1–2 суток, тогда как показатели среднего объема эритроцита, среднего содержания гемоглобина в эритроците и гемоглобин отражают позднюю стадию эритропоэза. Показатель Ret-He может использоваться в дифференциальной диагностике функционального и абсолютного дефицита железа. В совокупности с нормальным или повышенным содержанием ферритина низкий уровень Ret-He позволяет заподозрить функциональный дефицит железа, что особенно актуально при воспалительных заболеваниях [6].

Наличие хронического воспаления часто приводит к развитию анемии, схожей с ЖДА, но с более высокими показателями ферритина сыворотки и плохо отвечающей на ферротерапию. Такие состояния составляют половину всех железодефицитных синдромов в медицинской практике, а при ВЗК встречаются значительно чаще.

Анемия хронических заболеваний (АХЗ) была впервые описана G. Cartwright в 1946 году в монографии «Инфекционная анемия» [7]. Для данного синдрома более целесообразно употребление термина «анемия воспаления», поскольку именно воспаление лежит в основе ее развития, и в то же время не все хронические заболевания приводят к развитию анемии хронических заболеваний [4]. Частота встречаемости АХЗ при ВЗК, согласно литературным данным, превышает 40 % [8], при этом запасы железа в организме могут быть достаточными, а насыщение железом трансферрина снижено.

Воспаление влияет на три основных этапа, необходимых для нормального эритропоэза: нарушение транспорта железа, ведущее к его задержке в макрофагах и железодефицитному эритропоэзу; снижение биологической

активности эритропоэтина (Эпо) и ингибирование дифференцировки и пролиферации эритроидных клеток-предшественников. В данный процесс вовлечено несколько механизмов.

Генетически обусловленный сбой иммунной системы у больных ВЗК приводит к запуску процессов аутоиммунного воспаления: активации Т-клеток (CD 3⁺) и моноцитов, что, в свою очередь, стимулирует выработку ими интерферона, интерлейкинов (ИЛ) -1, -6, -10, фактора некроза опухолей – α (ФНО- α) [9], что прямо и опосредованно приводит к нарушению метаболизма железа и угнетению костномозгового кроветворения. Противовоспалительный цитокин ИЛ-10 стимулирует выработку рецепторов трансферрина и с их помощью усиливает захват связанного железа внутрь моноцита [4]. Вместе с тем ФНО- α , ИЛ-1, -6 и -10 стимулируют образование ферритина и депонирование железа, что приводит к снижению концентрации сывороточного железа и его биодоступности красному росту кроветворения.

Ключевую роль в распределении железа играет главный регулятор гомеостаза железа – гепсидин. Гепсидин представляет собой пептид, который вырабатывается в основном в печени в ответ на перегрузку железом или при индукции провоспалительными стимулами, такими как липополисахариды бактерий или интерлейкин-6. В зарубежной литературе можно встретить следующие формулировки термина «гепсидин»: iron hormone (железный гормон) и antimicrobial peptide (антимикробный белок) [10].

Наибольшее содержание гепсидина наблюдается у пациентов с АХЗ, при сочетании АХЗ и ЖДА его содержание несколько ниже. И самые низкие показатели уровня гепсидина определяются у здоровых лиц и в случаях изолированной ЖДА [7]. Что касается анемии, ассоциированной с ВЗК, в литературе встречаются противоречивые данные о связи между уровнем гепсидина и степенью активности ВЗК, корреляции между показателями обмена железа, маркеров воспаления и содержанием гепсидина [11]. Есть исследования, в которых не обнаруживают четкой связи между уровнем гепсидина и уровнем ИЛ-6 и С-реактивного белка, хотя влияние последних на степень активности ВЗК и участие в регуляции работы гепсидина были продемонстрированы ранее [10].

Гепсидин проявляет свою биологическую функцию после связывания с единственным известным экспортером клеточного железа – ферропортином [12], при этом блокируется перенос абсорбированного железа из энтероцитов двенадцатиперстной кишки в кровоток. Данный эффект может усугубляться под действием ФНО- α [13], который повреждает мембрану старых эритроцитов и стимулирует их фагоцитоз, что также способствует задержке железа в макрофагах и моноцитах. Это имеет важное значение, поскольку именно макрофаги участвуют в повторном использовании железа стареющих эритроцитов посредством эритрофагоцитоза. Внутри фагоцитов железо перерабатывается путем ферментативного разложения гема и доставляется ферропортином в кровоток, что покрывает около 90 % суточной потребности в железе [14]. При воспалительных процессах период полужизни эритроцитов

уменьшается в результате воздействия оксидативного стресса и перекисного окисления липидов, что способствует усилению эритрофагоцитоза и снижению рециркуляции железа [14]. Кроме того, про- и противовоспалительные цитокины дополнительно способствуют удержанию железа в моноцитах/макрофагах, стимулируя захват железа и ингибируя транскрипцию ферропортина в этих клетках [15]. Это также приводит к задержке железа в фагоцитах и развитию функционального дефицита железа, что означает снижение доступности его для клеток эритроидного роста гемопоэза (эритроидных предшественников) [16].

Кроме того, провоспалительные цитокины, и в первую очередь интерферон- γ , оказывают прямое ингибирующее действие на созревание эритроидных клеток и активируют процессы их апоптоза, подавляют синтез Эпо и снижают чувствительность к нему эритроидных клеток [17]. Белок острой фазы α -1-антитрипсин способен эффективно связываться с рецептором трансферрина и ингибировать захват железа эритроидными предшественниками, тем самым блокируя рост и дифференцировку клеток.

Как известно, процессы эритропоэза в организме человека регулируются Эпо, который синтезируется в кортикальных интерстициальных клетках почек. Гормон циркулирует в крови и поступает в костный мозг, где связывается с рецепторами на поверхности эритроидных предшественников, что стимулирует их пролиферацию и дальнейшую дифференцировку [18]. Экспрессия этих рецепторов происходит в клетках не только гемопоэтической, но и многих других систем: в центральной нервной и сердечно-сосудистой системах, а также в тканях легких, почек, репродуктивных органов (яичниках, железистой эндометрии) [19].

Главной функцией Эпо является контроль над процессом обеспечения тканей оптимальным количеством кислорода посредством регуляции числа циркулирующих эритроцитов. При адекватной продукции Эпо в костном мозге, к примеру при ЖДА, наблюдается выраженная обратная связь между содержанием Эпо в сыворотке и уровнем гемоглобина. При АХЗ, напротив, уровни эритропоэтина неадекватны степени тяжести анемии [19]. Это частично может быть связано с опосредованным ИЛ-1 и ФНО- α ингибированием продукции Эпо. Более того, цитокины могут мешать передаче сигналов на уровне рецепторов Эпо. Следовательно, в присутствии циркулирующего интерферона- γ или ФНО- α требуется гораздо большее количество Эпо для образования эритроидных колониеобразующих единиц в костном мозге [15]. Кроме того, вызванное иммунной реакцией подавление рецепторов на эритроидных клетках-предшественниках и ограниченная доступность железа для биосинтеза гемма также отрицательно влияют на функции Эпо [16].

Влияние препаратов для лечения ВЗК на процессы эритропоэза

Базисная терапия ВЗК направлена на купирование процессов воспаления. И понятно, что лучшим терапевтическим подходом к устранению анемии при ВЗК является именно компенсация основного заболевания. Препараты, используемые в терапии ВЗК, могут оказывать и прямой положительный эффект в отношении эритропоэза. К при-

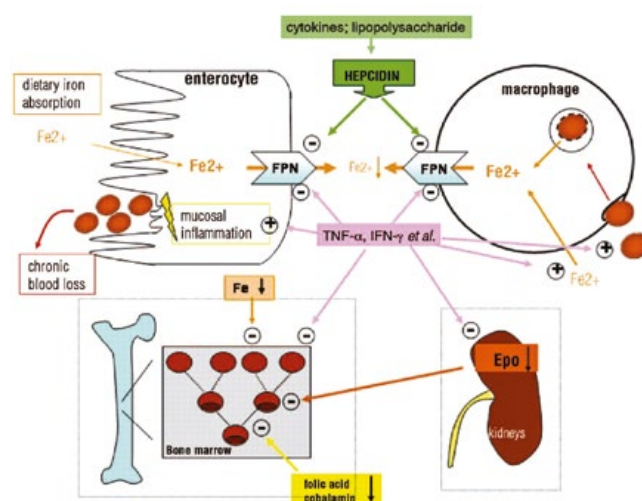


Рисунок. Патопизиологические механизмы развития анемии у пациентов с ВЗК [8].

Примечание: TNF- α – ФНО- α , FPN – ферропортин, IFN- γ – интерферон- γ , Epo – Эпо.

меру, инфликсимаб способен нейтрализовать супрессорный эффект ФНО- α на синтез Эпо, тем самым повышая доступность железа для процессов кроветворения. Также он тормозит процессы цитокин-ассоциированного синтеза ферритина и выработки гепсидина, что способствует лучшей абсорбции железа в кишечнике и высвобождению его из макрофагов [20]. Ну и основной эффект инфликсимаба заключается в заживлении слизистой оболочки, уменьшении количества продуцируемых провоспалительных цитокинов и, конечно же, количества крови, теряемой пациентом через язвы слизистой оболочки кишечника. Было доказано, что уже в течение 2 недель после первого введения инфликсимаба отмечается значительное снижение активности БК, повышение выработки Эпо и улучшение лабораторных показателей красной крови [4].

Данные исследований продемонстрировали основополагающую роль повышения в крови уровня ИЛ-6 в формировании гормонозависимого течения ВЗК. Это обусловлено тем, что кортикостероиды не вызывают снижения гиперпродукции ИЛ-6 [21]. Установлена обратная зависимость между концентрацией ИЛ-6 и содержанием гемоглобина в крови [22]. Как упоминалось выше, ИЛ-6 стимулирует гиперпродукцию гепсидина – важнейшего фактора развития АХЗ. Именно поэтому биологическая терапия моноклональными антителами к рецепторам ИЛ-6 так перспективна в отношении лечения больных ВЗК.

В то же время сами препараты, применяемые для базисной терапии ВЗК, могут спровоцировать развитие гемолитической анемии и миелодиспластического синдрома. В широком применении находятся группы препаратов, которые прямо или косвенно способны вызвать миелосупрессию. Так, известно, что сульфасалазин негативным образом влияет на эритропоэз за счет нескольких механизмов, он снижает содержание фолиевой кислоты и витамина B₁₂, способен индуцировать гемолиз и аплазию [23]. У части пациентов с ВЗК, ранее сенсибилизированных к сульфаниламидам, повторный их прием может запустить процессы формирования иммунных комплексов, связывающих эритроциты. Также в небольшом проценте случаев гемолиз наблюдается

и у больных, получающих 6-меркаптопурин [24]. Иногда у пациентов, принимающих азатиоприн или 6-меркаптопурин, угнетается только «красный росток» кроветворения, при этом в периферической крови отмечается мягкое и бессимптомное снижение уровня гемоглобина.

Диагностические и терапевтические подходы к коррекции анемического синдрома у больных ВЗК

АХЗ без дефицита железа у пациентов с ВЗК встречается редко и наблюдается, как правило, при чрезмерной внутривенной заместительной терапии железом. При хронических заболеваниях анемия в основном нормохромная и нормоцитарная, при сочетании АЗХ с ЖДА чаще проявляется как микроцитарная и гипохромная. Поскольку концентрации сывороточного железа и насыщение трансферрина железом, а также уровни протопорфирина цинка снижаются и при ЖДА, и при АХЗ, и при их сочетании, эти параметры не могут помочь в проведении дифференциальной диагностики. С уровнем трансферрина ситуация иная: он повышается при ЖДА и может быть нормальным или сниженным при АХЗ [4].

В то время как у пациентов с ЖДА концентрации белка ферритина снижены, у пациентов с АХЗ они нормальны или повышены. Это связано с двумя факторами: во-первых, повышенные уровни ферритина отражают задержку железа в моноцитах и макрофагах, а во-вторых – экспрессия ферритина вызывается воспалительным процессом. Следовательно, у пациентов с ВЗК, в отличие от пациентов без воспалительного процесса, уровень ферритина неточно отражает количество запасов железа.

Сывороточный трансферриновый рецептор представляет собой фрагмент мембранного рецептора, его уровень повышается именно тогда, когда доступность железа для эритропоэза низкая, как в случае ЖДА. Этот маркер с высокой чувствительностью и специфичностью выявляет дефицит железа, его концентрация не зависит от наличия сопутствующего воспаления, что позволяет наиболее точно дифференцировать ЖДА и АХЗ.

Доказано, что препараты железа являются эффективным средством лечения анемии у пациентов с ВЗК. Однако применение пероральных препаратов железа у больных ВЗК сопряжено с рядом существенных ограничений. Значительная часть принятого *per os* железа не усваивается и, оставаясь в просвете кишечника, способна индуцировать процессы локального оксидативного стресса, которые активизируют воспаление слизистой оболочки кишечника, усугубляя симптомы ВЗК. Кроме того, железо является питательным субстратом для микроорганизмов, поэтому задержка железа в мононуклеарной/фагоцитарной системе при воспалении можно считать защитным механизмом против прогрессирования основного заболевания. Исследования показывают, что пациенты с показателем степени насыщения трансферрина железа выше 20% и концентрацией ферритина более 100 мкг/г, получающие препараты железа парентерально, имеют больший риск бактериемии, чем пациенты, которые их не получают [25].

Терапия препаратами железа часто плохо переносится пациентами ввиду побочных диспепсических явлений, а длительность лечения составляет несколько месяцев.

У больных БК с поражением или резекцией двенадцатиперстной кишки, где происходит всасывание железа, пероральный прием препаратов железа может быть неэффективным.

Терапией выбора при лечении ЖДА при ВЗК является парентеральное введение препаратов железа. Для внутривенного введения существуют такие его препараты, как глюконат железа, декстран железа, железа (III) гидроксид сахарозный комплекс и препарат последнего поколения карбоксимальтозат железа. Внутривенные формы глюконата и декстрана железа практически не применяются в практике по причине высокой иммуногенности или выраженных токсических эффектов [26]. Наиболее распространенным парентеральным препаратом железа является железа (III) гидроксид сахарозный комплекс. Риск анафилактических и токсических реакций при применении этого препарата значительно ниже, чем при применении декстрана и глюконата, но он не равняется нулю. Подобных эффектов можно не опасаться при применении карбоксимальтозата железа, который позволяет эффективно корректировать дефицит железа за счет возможности введения высокой разовой дозы с высокой скоростью [27]. Данный препарат обладает низкой иммуногенностью, поскольку в его составе отсутствует декстран. Карбоксимальтозат железа после введения быстро поступает в печень и селезенку, затем железо постепенно высвобождается из комплексов и порционно поступает в костный мозг, не допуская развития синдрома вторичной перегрузки железом. Эффективность лечения препаратом подтверждают данные систематического обзора и метаанализа результатов исследований [28]. Изучены эффективность и безопасность препарата и у пациентов с ВЗК [29].

Довольно часто врачи сталкиваются с резистентностью к препаратам железа при лечении анемии у больных ВЗК. В таких случаях целесообразно определять сывороточный уровень Эпо и при необходимости назначать препараты эпоэтина. В настоящее время применяют препараты трех групп: эпоэтин-альфа, эпоэтин-бэта и дарбэпоэтин. Препараты обладают разной степенью аффинности к рецепторам и периодом полувыведения, что позволяет применять различные схемы назначения препарата. Эпоэтин стимулирует захват железа для синтеза гема в эритроидных клетках-предшественниках, а также подавляет выработку цитокинов. В многочисленных исследованиях показан быстрый эффект эпоэтина, позволяющий избежать гемотрансфузий [30]. Есть исследования, демонстрирующие положительное влияние эпоэтина на течение основного заболевания, в том числе его способность вмешиваться в каскад иммунных реакций. Так, длительное использование эпоэтина снижает концентрацию ФНО- α , повышает экспрессию CD 28⁺ Т-клетками и снижает концентрацию ИЛ-10, -12 и ФНО- α в сыворотке крови. Эти эффекты могут быть весьма полезны у пациентов с ВЗК [31].

Следует помнить, что даже при изолированной АХЗ лечение препаратами эпоэтина может вызвать истинный дефицит железа вследствие стимуляции эритропоэза, поэтому комбинированная терапия эпоэтином и парентеральными препаратами железа демонстрирует лучший результат [32]. Есть противоречивые данные о канцеро-

генном эффекте Эпо. Так, по данным экспериментальных моделей и биопсийных материалов, в ряде злокачественных клеток обнаружено большое число рецепторов к Эпо [33], что и обуславливает высокую чувствительность злокачественных клеток к гипоксии. Гормон способен вызывать неоваскуляризацию вследствие перераспределения эндотелиальных клеток-предшественников.

Что касается проведения гемотрансфузий эритроцитарной массы, нельзя считать их терапией выбора при лечении анемий, поскольку возможно развитие немедленных и отсроченных реакций на введение препаратов крови. Кроме того, гемотрансфузия дает лишь временный эффект и не воздействует на этиопатогенез анемии, а продолжительность жизни перелитых эритроцитов гораздо короче, чем у собственных, и составляет примерно 50–60 суток. Проведение гемотрансфузий не рекомендуется при уровне гемоглобина выше 70 г/л. В случае развития острой постгеморрагической анемии в дебюте ВЗК показанием для гемотрансфузии является потеря крови в объеме 30–40 % общего количества, или 15–30 % объема у пациентов с заболеваниями сердечно-сосудистой и дыхательной систем, а также у пациентов с предшествующей анемией.

При дефиците витамина В₁₂ у пациентов с БК, особенно перенесших резекцию тонкой кишки, оптимальным является парентеральный путь введения витамина, при дефиците фолиевой кислоты возможно пероральное и парентеральное введение препарата [34].

Заключение

Анемический синдром при ВЗК представляет собой сочетанный вариант железодефицитной и АХЗ, течение заболевания усугубляется за счет присоединения метаболических расстройств, дефицита витаминов, а также влияния некоторых препаратов для лечения ВЗК. Наличие анемии отягощает течение заболевания, снижая его физические и когнитивные возможности, влияет на частоту и длительность госпитализаций. Детальное понимание патогенеза анемического синдрома у данной категории больных помогает оптимизировать подходы к терапии и улучшить результаты лечения. Разработка новых методов лечения может быть ориентирована на препараты, способные нейтрализовать действие гепсидина, высвободить железо из моноцитов и макрофагов, влиять на рецепторы к Эпо и чувствительность к последнему, а также новые молекулы для стимуляции эритропоэза.

Список литературы / References

1. Веселов А.В., Белоусова Е.А., Бакулин И.Г., Успенский Ю.П., Древал Р.О., Шкурко Т.В., Кашников В.Н., Фоминых Ю.А., Князев О.В., Романов Р.И., Скалинская М.И., Шипицын В.В. Оценка экономического бремени и текущего состояния организации лекарственного обеспечения пациентов с иммуновоспалительными заболеваниями (на примере язвенного колита и болезни Крона) в Российской Федерации. Проблемы социальной гигиены, здравоохранения и истории медицины. 2020; 28 (52): 1137–1145.
2. Veselov A.V., Belousova E.A., Bakulin I.G., Uspensky Yu.P., Dreval R.O., Shkurko T.V., Kashnikov V.N., Fominyh Yu.A., Knyazev O.V., Romanov R.I., Skalkinskaya M.I., Shipitsyn V.V. Assessment of the economic burden and current state of the organization of drug provision for patients with immuno-inflammatory diseases (on the example of ulcerative colitis and crohn's disease) in the Russian Federation. 2020; 28 (52): 1137–1145. (In Russ.)
3. Успенский Ю.П., Наджафова К.Н., Фоминых Ю.А., Древал Р.О., Иванов С.В., Шотик А.В., Филиппова В.Н. Экстраинтестинальные поражения при воспалительных заболеваниях кишечника: фокус на гепатобилиарную систему. Фарматека. 2021; 28 (2): 36–42.
4. Uspensky Yu.P., Nadzhafova K.N., Fominyh Yu.A., Dreval R.O., Ivanov S.V., Sholik A.V., Filippova V.N. Extraintestinal lesions in inflammatory bowel diseases: focus on the hepatobiliary system. Farmateka. 2021; 28 (2): 36–42. (In Russ.) DOI: 10.18565/pharmateka.2021.2.36–42
5. N. Murawska, A. Fabisiak, J. Fichna. Anemia of Chronic Disease and Iron Deficiency Anemia in Inflammatory Bowel Diseases: Pathophysiology, Diagnosis, and Treatment. Inflamm Bowel Dis. 2016; 22 (5): 1198–208. DOI: 10.1097/MIB.0000000000000648
6. Weiss G., Gasche C. Pathogenesis and treatment of anemia in inflammatory bowel disease. Haematologica. 2010; 95: 175–8.
7. Иванов С.В., Успенский Ю.П., Фоминых Ю.А., Хорошилов И.Е. Анемия при язвенном колите: нутриционные аспекты. Медицина: теория и практика. 2018; 3 (1): 34–35.
8. Ivanov S.V., Uspensky Yu.P., Fominyh Yu.A., Horoshilov I.E. Anemia in ulcerative colitis: nutritional aspects. Medicina: teoriya i praktika. 2018; 3 (1): 34–35.
9. Beard J. One person's view of iron deficiency, development, and cognitive function. Am J Clin Nutr. 1995; 62 (4): 709–710.
10. Анушенко А.О., Потапов А.С., Цимбалова Е.Г., Гордеева О.Б. Анемия при воспалительных заболеваниях кишечника у детей. Вопросы современной педиатрии. 2016; 15 (2): 128–140. DOI: 10.15690/vsp.v15i2.1530.
11. Anushenko A.O., Potapov A.S., Cimbalo E.G., Gordeeva O.B. Anemia in inflammatory bowel diseases in children. Voprosy sovremennoy pediatrii. 2016; 15 (2): 128–140. DOI: 10.15690/vsp.v15i2.1530.
12. Gomollon F., Gisbert J.P. Anemia and inflammatory bowel diseases. World J Gastroenterol. 2009; 15: 4659–65.
13. Успенский Ю.П., Иванов С.В., Майорова О.В., Фоминых Ю.А. Воспалительные заболевания кишечника и ожирение: современное состояние проблемы. Медицинский алфавит. 2020; 37: 29–34.
14. Uspensky Yu.P., Ivanov S.V., Majorova O.V., Fominyh Yu.A. Inflammatory bowel diseases and obesity: current state of the problem. Medicinskij alfavit. 2020; 37: 29–34. (In Russ.)
15. Arnold J., Sangwaiya A., Manglam V., et al. Presence of hepcidin-25 in biological fluids: Bile, ascitic and pleural fluids. World J Gastroenterol. 2010; 6 (17): 2129–2133. DOI: 10.3748/wjg.v16.i17.2129.
16. Pakoz Z., Cekic C., Arabul M., et al. Evaluation of the Correlation between Hepcidin Serum Levels and Disease Activity in Inflammatory Bowel Disease. Gastroenterol Res Pract. 2015; 810942. DOI: 10.1155/2015/810942.
17. Nemeth E., Tuffte M.S., Powelson J., Vaughn M.B., Donovan A., Ward D.M. Hepcidin regulates cellular iron efflux by binding to ferroportin and inducing its internalization. Science. 2004; 306 (5704): 2090–3.
18. Johnson D., Babele H., Johnston K., Tennant J., Srai S.K., Sharp P. Tumour necrosis factor alpha regulates iron transport and transporter expression in human intestinal epithelial cells. FEBS Lett. 2004; 573 (1–3): 195–201.
19. Knutson M.D., Oukka M., Koss L.M., Aydemir F., Wessling-Resnick M. Iron release from macrophages after erythrophagocytosis is up-regulated by ferroportin 1 overexpression and down-regulated by hepcidin. Proc Natl Acad Sci USA. 2005; 102 (5): 1324–8. DOI: 10.1073/PNAS.0409409102
20. Means R.T. Recent developments in the anemia of chronic disease. Curr Hematol Rep. 2003; 2 (2): 116–21.
21. Weiss G., Goodnough L. Anemia of chronic disease. N Engl J Med. 2005; 352 (10): 1011–1023. DOI: 10.1056/nejmra041809.
22. Садыгова Г.Г. Анемии при воспалительных заболеваниях кишечника. Колопроктология. 2016; 3 (57): 84–90.
23. Sadygova G.G. Anemia in inflammatory bowel diseases. Koloproktologiya. 2016; 3 (57): 84–90. (In Russ.)
24. Павлов А.Д. Биологическая и клиническая роль эритропоэтина и его рецептора в негемопатических тканях. Вопросы гематологии, онкологии и иммунопатологии в педиатрии. 2004; 3 (1): 12–20.
25. Pavlov A.D. Biological and clinical role of erythropoietin and its receptor in non-hematopoietic tissues. Voprosy gematologii, onkologii i immunopatologii v pediatrii. 2004; 3 (1): 12–20. (In Russ.)
26. Павлов А.Д., Морщакова Е.Ф. Синдром неадекватной продукции эритропоэтина на анемию. Гематология и трансфузиология. 1999; 44 (3): 30–32.
27. Pavlov A.D., Morshchakova E.F. Sindrom neadekvatnoi produktsii eritropoetina na anemiyu. Gematol Transfuziol. 1999; 44 (3): 30–32. (In Russ.)
28. Jelkmann W. Proinflammatory cytokines lowering erythropoietin production. J Interferon Cytokine Res. 1998; 18 (8): 55–559. DOI: 10.1089/jir.1998.18.555.
29. Wine E., Mack D., Hyams J., et al. Interleukin-6 is associated with steroid resistance and reflects disease activity in severe pediatric ulcerative colitis. J Crohns Colitis. 2013; 7 (11): 916–922. DOI: 10.1016/j.jcrohns.2012.12.012.
30. Basseri R., Nemeth E., Vassilaki M., et al. Hepcidin is a key mediator of anemia of inflammation in Crohn's disease. J Crohns Colitis. 2013; 7 (8): 286–291. DOI: 10.1016/j.jcrohns.2012.10.013.
31. Gisbert J.P., Gomollon F. Common misconceptions in the diagnosis and management of anemia in inflammatory bowel disease. Am. J. Gastroenterol. 2008; 103: 1299–1307.
32. Носкова К.К., Лишинская А.А., Парфенов А.И., Князев О.В., Варванина Г.Г., Дроздов В.Н. Риск развития и клинико-патогенетические особенности анемии на фоне базисной терапии воспалительных заболеваний кишечника. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2011; 10: 12–17.
33. Noskova K.K., Lishchinskaya A.A., Parfenov A.I., Knyazev O.V., Varvanina G.G., Drozdov V.N. The risk of developing and clinical and pathogenetic features of anemia against the background of basic therapy of inflammatory bowel diseases. Eksperimental'naya i klinicheskaya gastroenterologiya. 2011; 10: 12–17 (In Russ.)
34. Hayat A. Safety issues with intravenous iron products in the management of anemia in chronic kidney disease. Clin Med Res. 2008; 6 (3–4): 93–102. DOI: 10.3121/cmr.2008.811.
35. Toblli J., Cao G., Olivieri L., et al. Comparison of the renal, cardiovascular and hepatic toxicity data of original intravenous iron compounds. Nephrol Dial Transplant. 2010; 25 (11): 3631–3140. DOI: 10.1093/ndt/gfq260.

27. Авдеев В.Г., Моисеев С.В. Анемия при болезни Крона. Клиническая фармакология и терапия. 2013; 22 (1): 1–6.
Avdeev V.G., Moiseev S.V. Anemiya pri bolezni Krona. Klinicheskaya farmakologiya i terapiya. 2013; 22 (1): 1–6. (In Russ).
28. Moore R., Gaskell H., Rose H., Allan J. Meta-analysis of efficacy and safety of intravenous ferric carboxymaltose (Ferinject) from clinical trial reports and published trial data. BMC Blood Disorders. 2011; 11: 4. DOI: 10.1186/1471-2326-11-4.
29. Kulnigg S., Stoinov S., Simanenkova V. A novel intravenous iron formulation for treatment of anemia in inflammatory bowel disease: the ferric carboxymaltose (FERINJECT®) randomized controlled trial. Am J Gastroenterol. 2007; 103 (5): 1182–1192. DOI: 10.1111/j.1572-0241.2007.01744.x.
30. Littlewood T., Bajetta E., Nortier J., et al. Effects of epoetin alfa on hematologic parameters and quality of life in cancer patients receiving nonplatinum chemotherapy: results of a randomized, double blind, placebo controlled trial. J Clin Oncol. 2001; 19 (11): 2865–2874.

31. Kaltwasser J., Kessler U., Gottschalk R., et al. Effect of recombinant human erythropoietin and intravenous iron on anemia and disease activity in rheumatoid arthritis. J Rheumatol. 2001; 28 (11): 2430–2436.
32. Румянцев А.Г., Морщакова Е.Ф., Павлов А.Д. Эритропоэтин: диагностика, профилактика и лечение анемий. М.: 2003. 448 с.
Rumyantsev A.G., Morshchakova E.F., Pavlov A.D. Eritropoetin: diagnostika, profilaktika i lechenie anemii. Moscow; 2003. 448 p. (In Russ).
33. Yasuda Y., Fujita Y., Matsuo T., et al. Erythropoietin regulates tumour growth of human malignancies. Carcinogenesis. 2003; 24 (9): 1021–1029. DOI: 10.1093/carcin/bgg126.
34. European Consensus on the Diagnosis and Management of Iron Deficiency and Anemia in Inflammatory Bowel Diseases. Journal of Crohn's and Colitis. 2015. 9 (3): 211–222.

Статья поступила / Received 13.05.2021
Получена после рецензирования / Revised 09.06.2021
Принята в печать / Accepted 09.06.2021

Сведения об авторах

Успенский Юрий Павлович, д.м.н., проф., зав. кафедрой факультетской терапии имени проф. В.А. Вальдмана¹, проф. кафедры внутренних болезней стоматологического факультета². E-mail: uspenskiy65@mail.ru. ORCID: 0000-0001-6434-1267

Фоминых Юлия Александровна, д.м.н., доцент, доцент кафедры внутренних болезней стоматологического факультета², проф. кафедры факультетской терапии имени проф. В.А. Вальдмана¹. E-mail: jaf@mail.ru. ORCID: 0000-0002-2436-3813

Наджафова Кямалья Низамитдиновна, ассистент кафедры факультетской терапии имени проф. В.А. Вальдмана¹. E-mail: kyamalyok@yandex.ru. ORCID: 0000-0002-8419-0272

Ведута Олеся Игоревна, студент III курса педиатрического факультета¹. E-mail: vedutaolesya@mail.ru

¹ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург
²ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург

Автор для переписки: Наджафова Кямалья Низамитдиновна.
E-mail: kyamalyok@yandex.ru

Для цитирования: Успенский Ю.П., Фоминых Ю.А., Наджафова К.Н., Ведута О.И. Патогенетические механизмы формирования анемического синдрома у пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника. Медицинский алфавит. 2021; (20): 29–34. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2021-20-29-34>

About authors

Uspenskiy Yuri P., DM Sci, professor, head of Dept of Faculty Therapy¹, professor at Dept of Internal Medicine of Faculty of Dentistry². E-mail: uspenskiy65@mail.ru. ORCID: 0000-0001-6434-1267

Fominykh Yulia A., DM Sci, associate professor at Dept of Internal Medicine of Faculty of Dentistry², professor at Dept of Faculty Therapy¹. E-mail: jaf@mail.ru. ORCID: 0000-0002-2436-3813

Nadzhafova Kamalya N., assistant of Dept of Faculty Therapy¹. E-mail: kyamalyok@yandex.ru. ORCID: 0000-0002-8419-0272

Veduta Olesya I., third-year student of Pediatric Faculty¹. E-mail: vedutaolesya@mail.ru

¹Saint Petersburg State Pediatric Medical University, Saint Petersburg, Russia

²First Saint Petersburg State Medical University n.a. I.P. Pavlov, Saint Petersburg, Russia

Corresponding author: Nadzhafova Kamalya N. E-mail: kyamalyok@yandex.ru

For citation: Uspenskiy Yu. P., Fominykh Yu. A., Nadzhafova K. N., Veduta O. I. Pathogenetic mechanisms of anemic syndrome formation in patients with inflammatory bowel diseases. Medical alphabet. 2021; (20): 29–34. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2021-20-29-34>



13-15 октября 2021

Администрация Волгоградской области,
Комитет здравоохранения Волгоградской области,
Волгоградский государственный медицинский университет,
Выставочный центр "Царицынская ярмарка"

XXXII специализированная межрегиональная выставка

МЕДИЦИНА и ЗДРАВООХРАНЕНИЕ

В рамках выставки специализированная экспозиция
ЗДОРОВЬЕ МАМЫ И МАЛЫША

www.zarexpo.ru



Место проведения: Волгоград Арена
пр. В.И. Ленина, 76

Выставочный центр "Царицынская ярмарка"
Тел./факс: (8442) 26-50-34, e-mail: nastya@zarexpo.ru

Антибиотик-ассоциированная диарея в условиях стационара: частота встречаемости и вопросы профилактики

Ю. П. Успенский^{1,2}, Н. В. Барышникова^{2,3}

¹ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург

²ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И. П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург

³ФГБНУ «Институт экспериментальной медицины», Санкт-Петербург

РЕЗЮМЕ

Цель исследования. Провести анализ распространенности антибиотик-ассоциированной диареи (ААД), вызванной *Clostridium difficile*, в условиях стационара.

Материалы и методы. Под наблюдением находилось 93 пациента, имеющих три и более эпизода неоформленного стула в течение двух последовательных дней или более, развившихся на фоне применения антибиотиков. Всем пациентам был проведен экспресс-анализ кала на наличие токсинов А и В *Clostridium difficile* с помощью теста X/pert C. diff toxin A/B.

Результаты. Токсины А и (или) В *Clostridium difficile* были выявлены у 32 пациентов (34,4 %). У остальных больных (n = 61; 65,6 %) имела место идиопатическая ААД. Обращало на себя внимание, что большинство пациентов, у которых были выявлены токсины *Clostridium difficile* в кале, находились в инфарктном отделении, кардиологической реанимации и травматологических отделениях, то есть имели тяжелые заболевания, сопряженные со снижением иммунитета и гиподинамией.

Выводы. Распространенность ААД, вызванной *Clostridium difficile*, в условиях стационара является высокой. Рекомендуется назначать препараты для коррекции нарушений микрофлоры желудочно-кишечного тракта с первого дня антибиотикотерапии, так как это позволит существенно снизить распространенность клинической манифестации клостридиальной диареи.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: антибиотик-ассоциированная диарея, *Clostridium difficile*, пробиотики, пребиотики.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Antibiotic-associated diarrhea in hospital: frequency and prophylaxis

Yu. P. Uspenskiy^{1,2}, N. V. Baryshnikova^{2,3}

¹Saint Petersburg State Pediatric Medical University, Saint Petersburg, Russia

²First Saint Petersburg State Medical University n.a. I. P. Pavlov, Saint Petersburg, Russia

³Institute for Experimental Medicine, Saint Petersburg, Russia

SUMMARY

The aim. To analyze the prevalence of antibiotic-associated diarrhea (AAD) caused by *Clostridium difficile* in a hospital setting.

Materials and methods. 93 patients with 3 or more episodes of unformed stool (diarrhea) for two consecutive days or more, developed after the use of antibiotics, were monitored. All patients underwent rapid stool analysis for the presence of *Clostridium difficile* A and B toxins using the X/pert C. diff toxin A/B test.

Results. Toxins A and/or B of *Clostridium difficile* were detected in 32 patients (34.4 %). The remaining patients (n = 61; 65.6 %) had idiopathic AAD. The most of the patients who were found to have *Clostridium difficile* toxins in the feces were in the infarction department, cardiology intensive care and trauma departments, i.e. they had severe diseases associated with reduced immunity and inactivity.

Conclusions. The prevalence of AAD caused by *Clostridium difficile* in hospital settings is high. It is recommended to prescribe drugs for the correction of disorders of the gastrointestinal microflora from the first day of antibiotic therapy, since this will significantly reduce the prevalence of clinical manifestation of diarrhea associated with *Clostridium difficile*.

KEY WORDS: antibiotic-associated diarrhea, *Clostridium difficile*, probiotics, prebiotics.

CONFLICT OF INTEREST. The authors declare no conflict of interest.

Антибиотик-ассоциированная диарея (ААД) является серьезной медико-социальной проблемой, так как приводит к ухудшению состояния больных, удлинению сроков временной нетрудоспособности работающих пациентов, а также сопряжена с риском развития рецидивов диареи и псевдомембранозного колита. Согласно определению, ААД – это три и более эпизода неоформленного стула в течение 2 последовательных дней или более на фоне применения антибактериальных средств. Следует помнить, что ААД может возникнуть как на фоне приема антибактериальных препаратов, так и в течение 8 недель после их отмены. Следовательно, при подозрении на ААД очень важен правильно собранный анамнез, в том числе лекарственный. Наиболее часто ААД вызывают антибактериальные препараты следующих групп: клиндамицин, линкомицин, амоксициллин/клавуланат, цефиксим; несколько реже – ампициллин, цефа-

лоспорины (кроме цефиксима), макролиды (эритромицин, кларитромицин), тетрациклины, фторхинолоны [1].

При назначении антибиотиков важно учитывать все возможные факторы риска развития ААД, к которым относятся [2, 3]:

- 1) возраст до 5 лет и старше 65 лет;
- 2) тяжелые соматические заболевания в анамнезе (тяжелые и сочетанные травмы, уремия, тяжелая сердечная недостаточность и др.);
- 3) хронические заболевания органов пищеварения;
- 4) несоблюдение режима приема антибиотиков (слишком короткий или длительный курс, частая смена антибиотиков, высокие дозы препаратов);
- 5) длительное пребывание в стационаре;
- 6) лечение цитостатическими и иммуносупрессивными препаратами, а также врожденные иммунодефициты.

Таблица
Сравнительная характеристика различных вариантов ААД

Характеристика	Диарея, связанная с инфекцией <i>Clostridium difficile</i>	Диарея, не связанная с инфекцией <i>Clostridium difficile</i> (идиопатическая ААД)
Возбудители	<i>Clostridium difficile</i>	<i>Staphylococcus aureus</i> , <i>Klebsiella oxytoca</i> , <i>Salmonella</i> spp., <i>Proteus</i> spp., <i>Enterococcus</i> spp., <i>Candida</i> spp.
Наиболее часто возникает после использования антибиотиков	Клиндамицин, цефалоспорины, ампициллин	Амоксициллин/клавуланат, цеффиксим, цефоперазон
Эпидемиология	Внутрибольничные эпидемические вспышки, хроническое носительство	Спорадические случаи
Вероятность развития ААД в зависимости от дозы антибиотика	Слабая	Сильная
После отмены антибиотика	Диарея часто персистирует и рецидивирует (до 20 % случаев)	В большинстве случаев – разрешение диареи
Лейкоциты в кале	Выявляются у 50–80 %	Не выявляются
Результаты фиброколоноскопии	Признаки колита у 50 %	Патологии нет
Результаты компьютерной томографии	Признаки колита у 50 % больных	Патологии нет
Обнаружение токсинов А и (или) В в анализе кала	Присутствуют	Отсутствуют
Осложнения	Токсическая мегаколон, гипоальбуминемия, дегидратация	Крайне редко
Лечение	Отмена антибиотика, ванкомицин или метронидазол, рифаксимин, сахаромиды	Отмена антибиотика, антидиарейные средства, пробиотики
Профилактика	Рациональное назначение антибиотиков, использование пробиотиков	Рациональное назначение антибиотиков, использование пробиотиков

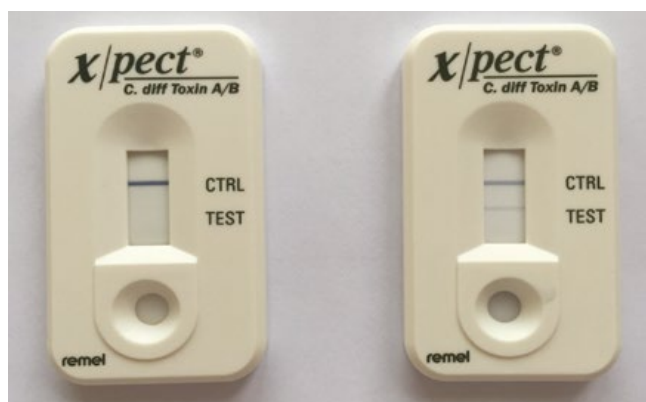


Рисунок 1. Пример результата теста X/pert C. diff toxin A/B (А – отрицательный результат; Б – положительный).

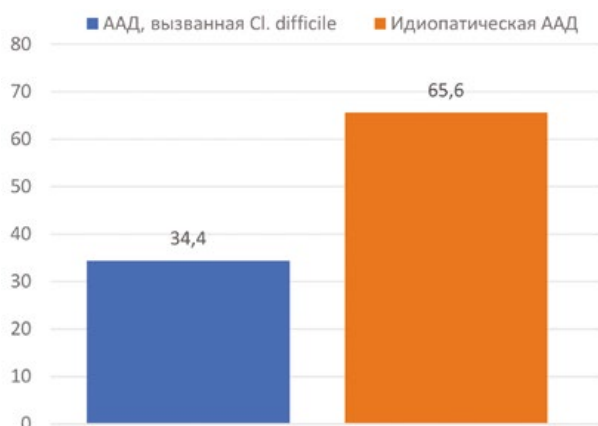


Рисунок 2. Частота встречаемости различных типов ААД в стационаре (в процентах).

При появлении жалоб на диарею и подозрении на ААД в обязательном порядке показано проведение исследования на наличие в кале повышенного содержания *Clostridium difficile*, так как клостридиальная ААД отличается более тяжелым течением вплоть до псевдомембранозного колита, возможным развитием рецидивов, а также труднее

поддается терапии. Другой вариант течения заболевания – идиопатическая, или неклостридиальная, ААД. Разделение ААД на два варианта связано с особенностями течения, диагностических находок, а также подходов к лечению каждого варианта (см. табл.) [4, 5, 6].

Целью нашей работы стал анализ распространенности антибиотик-ассоциированной диареи, вызванной *Clostridium difficile*, в условиях стационара на базе СПб ГБУЗ «Елизаветинская больница».

Материалы и методы

В течение 2 лет в стационаре было выявлено 93 пациента, имеющих три и более эпизода неоформленного стула в течение 2 последовательных дней или более, развившихся на фоне применения антибиотиков. Всем пациентам был проведен экспресс-анализ кала на наличие токсинов А и В *Clostridium difficile* с помощью теста X/pert C. diff toxin A/B (рис. 1).

Результаты

Токсины А и (или) В *Clostridium difficile* были выявлены у 32 пациентов. У остальных больных (61 пациент) имела место идиопатическая ААД (рис. 2).

Рассмотрим некоторые клинические случаи пациентов, у которых ААД имела место в условиях стационара.

Клинический случай 1

Пациент Х., 31 год. Основной диагноз: ранение правого плеча. В период лечения находился в отделении сочетанной травмы. Пациенту в составе комплексной терапии назначены антибиотики амоксициллин, цефатоксим. На 8-е сутки приема антибиотиков развилась диарея, соответствующая критериям ААД.

Проведен тест X/pert C. diff toxin A/B, отрицателен. В результате диагностирована ААД, не ассоциированная с *Clostridium difficile* (идиопатическая).

С целью лечения ААД назначены: метронидазол 500 мг 3 раза в день 10 дней, Бифиформ 2 капсулы 2 раза в день 5 дней, затем 1 капсула 2 раза в день 15 дней. На фоне лечения диарея купирована, рецидивов при наблюдении в течение 3 месяцев не отмечено.

Клинический случай 2

Пациентка Ю., 75 лет. Основной диагноз: острый инфаркт миокарда. В период лечения находилась в кардиореанимации и затем в инфарктном отделении. Пациентке в составе комплексной терапии назначен антибиотик цефатоксим. На 5-е сутки приема антибиотика развилась диарея, соответствующая критериям ААД.

Проведен тест X/pert C. diff toxin A/B, положителен. В результате диагностирована ААД, ассоциированная с *Clostridium difficile*.

С целью лечения ААД назначены: ванкомицин 125 мг 4 раза в день 10 дней, Энтерол 1 капсула 2 раза в день 15 дней. На фоне лечения диарея купирована, при наблюдении в течение 3 месяцев имел место один рецидив диареи, что связали с наличием факторов риска – пожилой возраст, тяжесть основного заболевания. Рецидив купирован: метронидазол 500 мг 3 раза в день 10 дней, Бифиформ 2 капсулы 2 раза в день 15 дней.

Клинический случай 3

Пациент В., 77 лет. Основной диагноз: перелом шейки бедра, состояние после эндопротезирования. В период лечения находился в травматологическом отделении. Пациенту в составе комплексной терапии назначены антибиотики амоксициллин, цефатоксим. На 4-е сутки приема антибиотика развилась диарея, соответствующая критериям ААД.

Проведен тест X/pert C. diff toxin A/B, положителен. В результате диагностирована ААД, ассоциированная с *Clostridium difficile*.

С целью лечения ААД назначены: ванкомицин 125 мг 4 раза в день 10 дней, Бактистатин 1 капсула 2 раза в день 20 дней. На фоне лечения диарея купирована, рецидивов при наблюдении в течение 3 месяцев не отмечено.

Обращало на себя внимание, что большинство пациентов, у которых были выявлены токсины *Clostridium difficile* в кале, находились в инфарктном отделении, кардиологической реанимации и травматологических отделениях, то есть имели тяжелые заболевания, со-

пряженные со снижением иммунитета и гиподинамией. В лечении ААД высокой эффективностью обладало сочетание антибактериальных препаратов (ванкомицина или метронидазола) с препаратами, улучшающими состояние микрофлоры ЖКТ (пробиотики, пребиотики, синбиотики и т. п.).

В заключение следует отметить, что распространенность ААД, вызванной *Clostridium difficile*, в условиях стационара является высокой. Рекомендуется назначать препараты для коррекции нарушений микрофлоры желудочно-кишечного тракта с первого дня антибиотикотерапии, так как это позволит существенно снизить распространенность клинической манифестации как клостридиальной диареи, так и идиопатической ААД. Особенно это справедливо в отношении пациентов, нуждающихся в антибиотикотерапии и имеющих хотя бы один из факторов риска развития ААД, перечисленных выше. Этим категориям больных необходимо дополнительно назначать пробиотические или пребиотические препараты с первого дня приема антибиотиков, например: Энтерол 1 капсула 2 раза в день 10 дней, или Бифиформ 2 капсулы 2 раза в день 15 дней, или Бактистатин 1 капсула 2 раза в день 20 дней, или Линекс 1–2 капсулы 3 раза в день 15 дней, или другие пробиотики, имеющиеся в арсенале больницы, в стандартных дозировках.

Список литературы / References

1. Шульпекова Ю. О. Антибиотикоассоциированная диарея. РМЖ. 2007; 15 (6): 1–6. Shul'pekova Yu. O. Antibiotic-associated diarrhea. RMZh. 2007; 15 (6): 1–6 (in Russ.)
2. Успенский Ю. П., Фоминых Ю. А. Антибиотик-ассоциированная диарея: актуальность проблемы, профилактика и терапия. Архив внутренней медицины. 2013; 2 (10): 46–53. Uspenskiy Yu. P., Fominykh Yu. A. Antibiotic-associated diarrhea: relevance of the problem, prevention and therapy. The Russian Archives of Internal Medicine. 2013; 2 (10): 46–53 (in Russ.). <https://doi.org/10.20314/2226-6704-2013-0-2-46-53>
3. Успенский Ю., Барышников Н. Дисбиоз кишечника и антибиотик-ассоциированная диарея в условиях стационара: профилактика и коррекция. Врач. 2019; 30 (12): 81–85. <https://doi.org/10.29296/25877305-2019-12-21>
4. Uspenskiy Yu., Baryshnikova N. Intestinal dysbiosis and antibiotic-associated diarrhea in a hospital setting: prevention and correction. Doctor. 2019; 30 (12): 81–85. <https://doi.org/10.29296/25877305-2019-12-21>
5. Bauer M., Kuiper E., van Dissel J. European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ESCMID): treatment guidance document for *Clostridium difficile* infection (CDI). Clin. Microbiol. Infect. 2009; 15: 1067–79. DOI: 10.1111/j.1469-0691.2009.03099.x
6. Stuart H. et al. Clinical Practice Guidelines for *Clostridium difficile* Infection in Adults: 2010 Update by the Society for Healthcare Epidemiology of America (SHEA) and the Infectious Diseases Society of America (IDSA). Infect. Control. Hosp. Epidemiol. 2010; 31 (5): 431–35.
7. Корнеева О. Н., Ивашкин В. Т. Антибиотикоассоциированный колит: патоморфология, клиника, лечение. РЖГГК. 2007; 3: 65–70. Korneyeva O. N., Ivashkin V. T. Antibiotic-associated colitis: patho-morphology, clinical presentation, treatment. RZhGGK [Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology]. 2007; 3: 65–70 (in Russ.)

Статья поступила / Received 27.05.2021

Получена после рецензирования / Revised 17.06.2021

Принята в печать / Accepted 18.06.2021

Сведения об авторах

Успенский Юрий Павлович, д.м.н., проф., зав. кафедрой факультетской терапии имени проф. В. А. Вальмана¹, проф. кафедры внутренних болезней стоматологического факультета². E-mail: uspenskiy65@mail.ru. ORCID: 0000-0001-6434-1267

Барышникова Наталья Владимировна, к.м.н., доцент кафедры внутренних болезней стоматологического факультета², н.с.с. E-mail: baryshnikova_nv@mail.ru

¹ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург

²ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И. П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург

³ФГБНУ «Институт экспериментальной медицины», Санкт-Петербург

Автор для переписки: Барышникова Наталья Владимировна. E-mail: baryshnikova_nv@mail.ru

About authors

Uspenskiy Yuri P., DM Sci, professor, head of Dept of Faculty Therapy¹, professor at Dept of Internal Medicine of Faculty of Dentistry². E-mail: uspenskiy65@mail.ru. ORCID: 0000-0001-6434-1267

Baryshnikova Natalia V., PhD Med, associate professor at Internal Diseases Dept of Stomatological Faculty², researcher³. E-mail: baryshnikova_nv@mail.ru

¹Saint Petersburg State Pediatric Medical University, Saint Petersburg, Russia

²First Saint Petersburg State Medical University n.a. I.P. Pavlov, Saint Petersburg, Russia

³Institute for Experimental Medicine, Saint Petersburg, Russia

Corresponding author: Baryshnikova Natalia V. E-mail: baryshnikova_nv@mail.ru

Для цитирования: Успенский Ю. П., Барышников Н. В. Антибиотик-ассоциированная диарея в условиях стационара: частота встречаемости и вопросы профилактики. Медицинский алфавит. 2021; (20): 35–37. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2021-20-35-37>

For citation: Uspenskiy Yu. P., Baryshnikova N. V. Antibiotic-associated diarrhea in hospital: frequency and prophylaxis. Medical alphabet. 2021; (20): 35–37. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2021-20-35-37>

Диагностическая роль ASL-перфузии печени при магнитно-резонансной томографии в оценке риска развития портальной гипертензии у пациентов с вирусными гепатитами

Е. Н. Симакина, Т. Г. Морозова

ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Смоленск

РЕЗЮМЕ

Цель. Установить диагностическую роль ASL-перфузии печени при магнитно-резонансной томографии (МРТ) в оценке риска развития портальной гипертензии у пациентов с вирусными гепатитами.

Материалы и методы. Обследовано 109 пациентов с вирусными гепатитами, среди них 69 (63,3 %) мужчин и 40 (36,7 %) женщин, средний возраст пациентов составил $49,0 \pm 2,3$ года. Всем обследуемым ($n = 109$) были проведены УЗИ органов брюшной полости с доплеровским исследованием сосудов и клинической эластографией, ASL-перфузия печени при магнитно-резонансной томографии (МРТ) с оценкой объемного печеночного кровотока (HBF, мл/100 г/мин).

Результаты. Наиболее высокая диагностическая и прогностическая значимость ASL-перфузии для печени – прицельное исследование изменений в правой доле: для правой доли AUROC = 0,886 (95 % ДИ: 0,799–0,889); для левой – AUROC = 0,635 (95 % ДИ: 0,627–0,641). Была проведена оценка диагностической и прогностической значимости ASL-перфузии печени в сравнении с УЗИ с доплеровским исследованием сосудов: AUROC = 0,991 (95 % ДИ: 0,88–0,993); AUROC = 0,801 (95 % ДИ: 0,776–0,804) соответственно. Оценивались количественная и качественная характеристики ASL-перфузии печени.

Заключение. При проведении ASL-перфузии печени МРТ необходимо оценивать количественные и качественные критерии. Критерии прогноза развития портальной гипертензии, по данным ASL-перфузии печени при МРТ, у пациентов с вирусными гепатитами: HBF 131–160 мл/100 г/мин, карта красного цвета – очень высокий риск, HBF = 161–185 мл/100 г/мин, карта красного цвета – высокий риск, HBF = 40–130 мл/100 г/мин, карта смешанного типа – средний; HBF = 131–160 мл/100 г/мин, карта синего цвета – низкий риск ($r = 0,883$).

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: ASL-перфузия, магнитно-резонансная томография, вирусные гепатиты.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Diagnostic role of ASL-perfusion of liver in magnetic resonance imaging in assessing risk of developing portal hypertension in patients with viral hepatitis

E. N. Simakina, T. G. Morozova

Smolensk State Medical University, Smolensk, Russia

SUMMARY

Objective. To establish the diagnostic role of ASL-perfusion of the liver in magnetic resonance imaging (MRI) in assessing the risk of portal hypertension in patients with viral hepatitis.

Materials and methods. 109 patients with viral hepatitis were examined, including 69 (63.3 %) men and 40 (36.7 %) women, the average age of patients was 49.0 ± 2.3 years. All subjects ($n = 109$) underwent abdominal ultrasound with doppler vascular examination and clinical elastography, ASL-perfusion of the liver with MRI with an assessment of the volume of hepatic blood flow (HBF, ml/100 g/min).

Results. The highest diagnostic and prognostic significance of ASL-perfusion for the liver is a targeted study of changes in the right lobe: for the right lobe, AUROC = 0.886 (95 % CI: 0.799–0.889); for the left, AUROC = 0.635 (95 % CI 0.627–0.641). The diagnostic and prognostic significance of ASL-perfusion was evaluated in comparison with ultrasound with doppler vascular examination: AUROC = 0.991 (95 % CI: 0.880–0.993); AUROC = 0.801 (95 % CI: 0.776–0.804), respectively. The quantitative and qualitative characteristics of ASL-liver perfusion were evaluated.

Conclusion. When performing ASL-perfusion of the liver, MRI should evaluate quantitative and qualitative criteria. Criteria for the prognosis of portal hypertension according to ASL-perfusion in MRI in patients with viral hepatitis: HBF 131–160 ml/100 g/min, red card – very high risk, HBF = 161–185 ml/100 g/min, red card – high, HBF = 40–130 ml/100 g/min, mixed card – medium; HBF = 131–160 ml/100 g/min, blue card – low risk ($r = 0.883$).

KEY WORDS: ASL-perfusion, magnetic resonance imaging, viral hepatitis.

CONFLICT OF INTEREST. The authors declare no conflict of interest.

Гепатит назван Всемирной организацией здравоохранения «вирусной бомбой» замедленного действия, что привлекает внимание к значительным человеческим, экономическим и социальным затратам, которые связаны с этим заболеванием. Значимость проблемы вирусных гепатитов обусловлена самой болезнью, увеличением риска формирования цирроза и цирроз-рака печени. Хронические гепатиты и цирроз занимают одно из первых мест среди патологии желудочно-кишечного тракта [1, 2]. Циррозы

печени вирусной этиологии (в исходе хронических гепатитов В, С, В + D) составляют 10–24 % всех циррозов [2, 3]. По данным проведенного метаанализа, через 20 лет после инфицирования формирование цирроза печени в среднем происходит у 16 % пациентов.

Самое частое и летальное осложнение хронических заболеваний печени – это портальная гипертензия, приводящая к варикозному расширению вен пищевода и желудка, последующему кровотечению из них, асцит, наруше-

нию функции почек, изменению со стороны центральной нервной системы – энцефалопатии, спленомегалии, печеночно-легочному синдрому [4]. В своих работах Юджин Р. Шифф и соавт. (2012) указывают на значительную корреляционную связь между тяжестью портальной гипертензии (оцененной по результатам катетеризации печеночной вены) и степенью гепатита (определяемой на уровне энцефалопатии, показателям сывороточного билирубина и альбумина, выраженности коагулопатии) [5]. Увеличенное сосудистое сопротивление портальному кровотоку является основным фактором в патофизиологии портальной гипертензии. Кровоток в печеночной артерии является саморегулирующимся [1, 5]. В ответ на уменьшение портального кровотока происходит увеличение кровотока в печеночной артерии (до 100 % исходного). Механизм этого буферного ответа печеночной артерии до конца не изучен, но он очень важен в случае внезапного уменьшения портального кровотока [1, 4, 5]. Артериальный кровоток в печеночной паренхиме не определяется ее потребностью в кислороде. В условиях повышения потребности в кислороде лишь увеличивается отдача последнего гемоглобином (при неизменном артериальном кровотоке) [5].

Таким образом, основной задачей ранней диагностики возможного риска развития и прогрессирования портальной гипертензии является оценка возможностей буферного ответа печеночной артерии, ранних нарушений в микроциркуляторном русле печеночной паренхимы при вирусных гепатитах [1, 2]. Ультразвуковое исследование с доплеровским исследованием печеночных артерий и вен не всегда позволяет прогнозировать риск развития портальной гипертензии, или оценивают тип портальной гипертензии при ее наличии. Биопсия печени, являясь «золотым стандартом», клиническая эластография отвечают на основной вопрос наличия или отсутствия фиброза [5].

Важная диагностическая характеристика ASL (arterial spin labeling) – перфузии при магнитно-резонансной томографии – неинвазивная методика измерения перфузии ткани [6, 7, 8]. Диагностическое значение перфузии состоит

в том, что она отражает скорость доставки кислорода, питательных веществ в ткань за определенный временной промежуток, используя магнитное маркирование артериальных протонов водорода молекул воды в крови как эндогенный трейсер [7, 8].

Цель работы: установить диагностическую роль ASL-перфузии печени при магнитно-резонансной томографии в оценке риска развития портальной гипертензии у пациентов с вирусными гепатитами.

Материал и методы

На базе ОГБУЗ «Клиническая больница № 1» г. Смоленска обследовано 109 пациентов основной группы с вирусными гепатитами (ВГ), среди них 69 (63,3 %) мужчин и 40 (36,7 %) женщин, средний возраст пациентов составил $49,0 \pm 2,3$ года. Контрольную группу пациентов составили 47 человек с хроническими ВГ В, С, В + С, которым не проводилась ASL-перфузия печени при МРТ. Всем пациентам основной и контрольной групп проводилась единая патогенетическая терапия основного заболевания. Структура клинических форм хронических ВГ, в зависимости от клинической степени активности (биохимическая оценка АЛТ) и стадии заболевания (стадии фиброза печени по METAVIR), представлена в *таблицах 1 и 2* в соответствии с классификацией хронических гепатитов (Лос-Анжелес, США; 1994) [14]. Референтным методом являлась трепан-биопсия печени иглой G21 у 70 (64,2 %) человек, требуемая для подтверждения диагноза и стадии фиброза печени при поступлении.

Пациенты находились на стационарном лечении в инфекционном отделении. Всем обследуемым ($n = 109$) было проведено УЗИ органов брюшной полости с доплеровским исследованием сосудов и клинической эластографией (транзиентная эластография, компрессионная эластография, эластография сдвиговой волной) (*рис. 1*). ASL-перфузия печени 109 (100 %) больным проводилась в магнитно-резонансном томографе Vantage Titan с напряженностью магнитного поля 1,5 Тл с использованием 16-канальной

Таблица 1

Распределение пациентов основной группы с вирусными гепатитами в зависимости от клинической степени активности ($n = 109$)

Клинические формы	Клиническая степень активности		
	Минимальная, абс. (%)	Умеренная, абс. (%)	Высокая, абс. (%)
ВГ В ($n = 47$)	19 (40,4)	16 (34,1)	12 (25,5)
ВГ С ($n = 38$)	13 (34,2)	17 (44,7)	8 (21,1)
ВГ В + С ($n = 24$)	9 (37,6)	7 (29,1)	8 (33,3)
Всего	41 (37,6)	40 (36,7)	28 (25,7)

Таблица 2

Распределение пациентов основной группы с вирусными гепатитами в зависимости от стадии фиброза ($n = 70$)

Клинические формы	Стадия по METAVIR по выраженности и характеру фиброза				
	F0	F1	F2	F3	F4
ВГ В ($n = 32$)	2 (6,3%)	13 (40,6%)	10 (31,3%)	7 (21,8%)	–
ВГ С ($n = 27$)	1 (3,7%)	5 (18,5%)	17 (62,9%)	4 (14,9%)	–
ВГ В + С ($n = 11$)	–	2 (18,2%)	4 (36,3%)	5 (45,5%)	–
Всего	3 (4,2%)	20 (28,6%)	31 (44,3%)	16 (22,9%)	–



Рисунок 1. УЗИ органов брюшной полости с доплеровским исследованием сосудов и клинической эластографией печени.



Рисунок 2. Общий вид и оснащение МР-томографа для проведения процедуры ASL-перфузии печени.

абдоминальной катушки; положение пациента – горизонтальное, на спине, с применением датчика дыхательной синхронизации с целью исключения артефактов при получении взвешенных изображений (рис. 2).

Статистическая обработка результатов исследования клинических данных, результатов обследований пациентов лучевыми методами проводилась с использованием пакета стандартных программ Statistica 4.0 for Windows. Все статистические методы основывались на принципах доказательной медицины. Корреляционный анализ проводился с помощью непараметрических методов Kendall и Spearman с подтверждением методом множественной линейной регрессии. Проводились построение ROC-кривой и расчет площади под кривой AUROC, что определяло диагностическую и прогностическую значимость ASL-перфузии печени при МРТ у пациентов с вирусными гепатитами.

Результаты и обсуждение

Пациенты наблюдались в течение 9 месяцев, временной интервал наблюдения за пациентами составил: при поступлении, через 1, 3, 6, 9 месяцев. Дизайн исследования пациентов был представлен следующими ступенями: при

поступлении – установка предварительного клинического диагноза, УЗИ органов брюшной полости с доплеровским исследованием воротной и селезеночной вен, с дополнительным проведением клинической эластографии. При исследовании оценивали ультразвуковые свойства печени и селезенки (контуры, структура, размеры). При импульсной доплерографии и цветовом доплеровском картировании сосудов брюшной полости исследовали воротную и селезеночную вены, общую печеночную и селезеночную артерии – оценивали диаметр (D) сосудов, максимальную систолическую скорость кровотока ($V_{\max}$), конечно-диастолическую скорость кровотока ($V_{\min}$), максимальную линейную скорость кровотока и объемную скорость кровотока (Q) (табл. 2, 3).

Таким образом, наиболее часто достоверные данные, в сравнении с контрольной группой, встречались у пациентов с ВГ С и ВГ В + С, причем следует отметить, что не все требуемые показатели для оценки портальной гипертензии были достоверны, что свидетельствовало о необходимости проведения уточняющих методов.

Магнитно-резонансная томография печени с предварительной оценкой T2- и T1-взвешенных изображений (ВИ) печени с последующим четким совмещением изо-

Таблица 2
Ультразвуковые параметра венозного кровотока у пациентов с вирусными гепатитами ($n = 109$)

Параметр	Этиологические формы вирусных гепатитов			Группа контроля	Достоверность результата р
	ВГ В	ВГ С	ВГ В + С		
$D_{\text{вв}}$ (мм)	$11,2 \pm 0,2$	$10,3 \pm 0,5$	$11,2 \pm 1,0$	$10,5 \pm 0,5$	$> 0,05$
$V_{\max \text{ вв}}$ (см/с)	$25,6 \pm 1,2$	$28,4 \pm 1,3$	$20,3 \pm 1,5$	$35,1 \pm 1,8$	$< 0,05$
$V_{\min \text{ вв}}$ (см/с)	$22,5 \pm 1,4$	$23,5 \pm 0,1$	$19,3 \pm 0,8$	$23,1 \pm 1,6$	$< 0,05^*$
$Q_{\text{вв}}$ (мл/м)	1473 ± 94	1486 ± 98	1401 ± 84	1435 ± 101	$< 0,01$
$D_{\text{св}}$ (мм)	$7,2 \pm 0,3$	$7,0 \pm 0,2$	$8,7 \pm 0,3$	$6,9 \pm 0,1$	$< 0,05^*$
$V_{\max \text{ св}}$ (см/с)	$20,5 \pm 0,7$	$23,8 \pm 1,5$	$20,1 \pm 0,1$	$20,6 \pm 2,0$	$< 0,01^{**}$
$V_{\min \text{ св}}$ (см/с)	$14,2 \pm 0,1$	$13,5 \pm 2,1$	$17,3 \pm 0,4$	$14,3 \pm 0,2$	$< 0,05^*$
$Q_{\text{св}}$ (мл/м)	480 ± 42	420 ± 51	503 ± 49	369 ± 43	$< 0,01$

Примечание: * – достоверность результатов контрольной группы с группой пациентов с ВГ В + С; ** – достоверность результатов контрольной группы с группой пациентов с ВГ С.

Таблица 3

Ультразвуковые параметры артериального кровотока у пациентов с вирусными гепатитами (n = 109)

Параметр	Этиологические формы вирусных гепатитов			Группа контроля	Достоверность результата р
	ВГ В	ВГ С	ВГ В + С		
D _{опа} (мм)	5,3 ± 0,2	5,2 ± 0,1	5,5 ± 0,1	5,1 ± 0,1	> 0,05
V _{max opa} (см/с)	105 ± 2	105 ± 3	111 ± 3	106 ± 2	< 0,05*
V _{min opa} (см/с)	31 ± 2	30 ± 2	30 ± 1	32 ± 1	< 0,05*; < 0,01**
Q _{опа} (мл/м)	684 ± 31	700 ± 50	739 ± 43	671 ± 41	< 0,05*; < 0,01**
ИАП	0,39 ± 0,02	0,35 ± 0,01	0,39 ± 0,02	0,31 ± 0,01	< 0,05*; < 0,01**; < 0,05***
D _{са} (мм)	5,5 ± 0,1	5,6 ± 0,1	5,6 ± 0,2	5,7 ± 0,1	> 0,05
V _{max са} (см/с)	75 ± 3	75 ± 4	77 ± 3	76 ± 3	> 0,05
V _{min са} (см/с)	31 ± 2	30 ± 2	27 ± 1	30 ± 1	< 0,05*
Q _{са} (мл/м)	750 ± 49	725 ± 50	715 ± 64	765 ± 61	< 0,05*; < 0,01**

Примечание: * – достоверность результатов контрольной группы с группой пациентов с ВГ В + С; ** – достоверность результатов контрольной группы с группой пациентов с ВГ С; *** – достоверность результатов контрольной группы с группой пациентов с ВГ В.

бражений для проведения бесконтрастного режима маркирования спинов протонов магнитным полем в молекулах воды артериальной крови (ASL-перфузия), с получением «маркированных изображений». При строго аксиальном позиционировании срезов печени для построения их срез в срез с ASL-перфузией оценивали для каждого пациента статистические карты. По постпроцессинговой программе выделяли паренхиму печени, зону сравнения – печеночную артерию. При анализе индивидуальных статистических карт, наложенных на анатомические срезы, получали данные цветовой (синий, красный, смешанный) и количественной (анализ карт объемного печеночного кровотока, с последующим получением показателей объемного печеночного кровотока (HBF) (мл/100 г/мин) оценок (рис. 3).

ASL-перфузия при МРТ не требует введения контрастного вещества и позволяет количественно оценивать печеночный кровоток [7, 8]. При этом в качестве эндогенного контрастного вещества для изучения гемодинамики печени используется вода, содержащаяся в артериальной крови [8]. Обычно на артериальные спины наносятся магнитные метки с помощью последовательности «инверсия – восстановление». Далее исследуемый срез подвергается насыщению (сатурации), в результате которой входящие ненасыщенные спины способствуют усилению сигнала относительно насыщенной ткани на конечном срезе [7, 8]. Меченые артериальные спины, выходящие из сосудистого русла во внеклеточное пространство, вызывают повышение сигнала в соответствующем регионе [7, 8]. Этот эффект используется для создания перфузионных карт путем вычитания изображений или временной оценки, а также объясняет числовые показатели артериальной перфузии печени. В исследовании были получены абсолютные значения для HBF, варьирующие в зависимости от выбранного сегмента (табл. 3).

Необходимость оценки HBF была важна с целью изучения патофизиологической роли ASL-перфузии печени и определения точных и максимальных топографических возможностей методики, так как к недостаткам можно отнести относительно длительное время исследования – до 10 мин, а также относительно невысокое пространственное разрешение [18, 43]. Более высокие числовые показатели ASL-перфузии печени в левой доле печени объяснялись близ-

лежащим расположением сердечной мышцы, пульсационные передаточные движения которой и захват в зону исследования способствовали увеличению показателей. Региональная вариабельность HBF, по результатам ASL-перфузии, отмечена многими авторами при использовании в исследовании печени других методов лучевой диагностики [6, 7, 8].

Таким образом, установлено, что наиболее высокая диагностическая и прогностическая значимость ASL-перфузии для печени – прицельное исследование изменений в правой доле: для правой доли AUROC = 0,886 (95 % ДИ: 0,799–0,889); для левой – AUROC = 0,635 (95 % ДИ: 0,627–0,641).

При динамическом наблюдении за пациентами основной группы в течение 9 месяцев установлено, что через 6 месяцев признаки портальной гипертензии, по данным УЗИ с доплеровским исследованием сосудов, были установлены у 15 (13,7%) пациентов (расширение воротной и селезеноч-

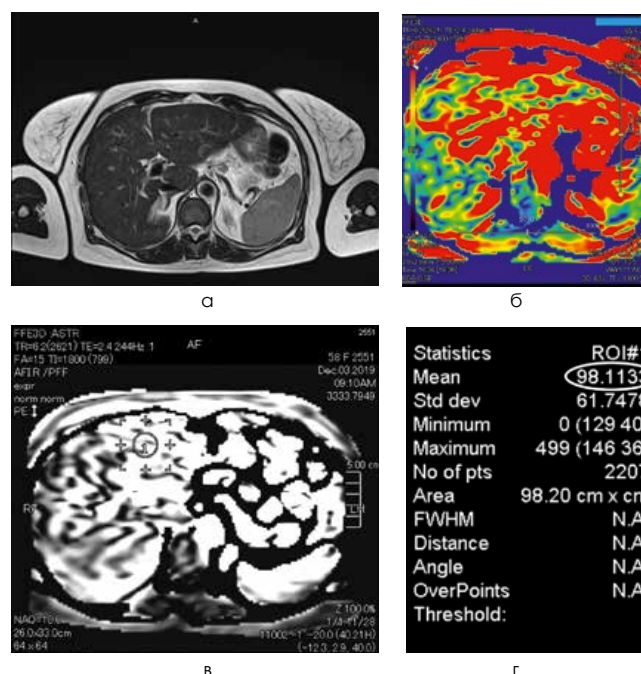


Рисунок 3. Алгоритм построения статистических карт ASL-перфузии печени при МРТ у пациента с вирусным гепатитом С: а – МР-картина структуры печени, T2 ВИ; б – совмещение перфузионных данных печени с МР-данными (качественная характеристика); в – выбор «зоны интереса» для получения количественного показателя; г – статистическая карта ASL-перфузии печени (HBF = 98 мл/100 г/мин).

Таблица 3
Результаты качественной и количественной оценок ASL-перфузии печени при МРТ для каждого сегмента при вирусных гепатитах в зависимости от степени активности ($n = 109$)

Сегменты печени	Комплексная оценка HBF по результатам ASL-перфузии			
	Минимальная	Умеренная	Высокая	Норма
	Количественная оценка, мл/100 г/мин			
I	144,2 ± 4,2	127,1 ± 3,1	149,1 ± 2,1	120,1 ± 1,2
II	141,2 ± 7,1	127,1 ± 3,2	140,3 ± 3,1	118,2 ± 1,1
III	139,3 ± 5,2	126,2 ± 2,4	149,2 ± 4,2	119,2 ± 1,2
IV	130,1 ± 4,8	120,3 ± 3,3	145,2 ± 3,1	118,2 ± 2,1
V	131,4 ± 1,2	121,2 ± 2,1	137,1 ± 2,2	116,1 ± 3,3
VI	133,1 ± 2,3	123,5 ± 1,6	140,4 ± 1,2	116,2 ± 2,4
VII	140,2 ± 4,1	122,2 ± 2,4	151,2 ± 2,3	117,2 ± 1,5
VIII	143,2 ± 3,2	120,3 ± 3,1	154,2 ± 3,8	116,2 ± 1,2
Тип цветового картирования		Качественная оценка		
Синий	+	–	–	+
Красный	+	+	+	–
Смешанный	–	+	+	–

ной вен [$n = 15$], гепатомегалия [$n = 15$], спленомегалия [$n = 12$], асцит [$n = 3$]); количественная и качественная характеристики ASL-перфузии печени: HBF от 160 до 131 мл/100 г/мин, карта красного цвета, а через 3 месяца – еще у 12 (11 %) из 109 больных, ASL-перфузия печени: HBF от 161 до 185 мл/100 г/мин, карта красного цвета.

При оценке показателей у 11 (10,1 %) пациентов на протяжении 6 месяцев сохранялась нестабильная клинко-лабораторная и инструментальная динамика, при анализе предварительных результатов ASL-перфузии печени количественные и качественные показатели были следующими: HBF от 130 до 40 мл/100 г/мин, карта смешанного типа. В этой группе пациентов проводилась коррекция лечения ВГ и через 3 мес у 10 (90,9 %) из 11 – ASL-перфузия печени – от 160 до 131 мл/100 г/мин, карта синего цвета, а 1 (9,1 %) исследуемый самостоятельно прервал лечение и через 3 мес результат ASL-перфузии HBF от 161 до 185 мл/100 г/мин, карта красного цвета, выставлен диагноз цирроза печени, класс А по Чайльд–Пью, вирусной этиологии (по данным лабораторных методов исследования и клинической эластографии).

У 71 (65,1 %) пациента, по результатам ASL-перфузии печени, HBF от 160 до 131 мл/100 г/мин, карта синего цвета, на протяжении всего периода динамического наблюдения положительная клинко-лабораторная и инструментальная динамика.

При динамическом наблюдении за пациентами контрольной группы в течение 9 месяцев были выявлены признаки портальной гипертензии, по данным УЗИ с доплеровским исследованием сосудов, у 20 (42,5 %) человек.

При этом частота развития портальной гипертензии в основной группе благодаря использованию метода ASL-перфузии при динамическом наблюдении оказалась меньше, чем в контрольной группе, где данное исследование не проводилось (OR = 0,467; 95 % ДИ: 0,227–0,959).

Была проведена оценка диагностической и прогностической значимости ASL-перфузии печени в сравнении с УЗИ с доплеровским исследованием сосудов: AUROC = 0,991 (95 % ДИ: 0,880–0,993); AUROC = 0,801 (95 % ДИ: 0,776–0,804) соответственно.

На основании полученных данных ASL-перфузии печени при МРТ были разработаны критерии прогноза возможного развития портальной гипертензии у пациентов с вирусными гепатитами, а именно: HBF от 131 до 160 мл/100 г/мин, карта красного цвета – очень высокий риск; HBF от 161 до 185 мл/100 г/мин, карта красного цвета – высокий риск; HBF от 40 до 130 мл/100 г/мин, карта смешанного типа – средний риск; HBF от 131 до 160 мл/100 г/мин, карта синего цвета – низкий риск ($r = 0,883$).

Количество работ, посвященных перфузионным технологиям в лучевой диагностике, крайне ограничено. В научных публикациях не встречаются данные о диагностической и прогностической значимости ASL-перфузии печени при вирусных гепатитах и его осложнениях. Наиболее часто возможности перфузионных технологий ограничиваются необходимостью дифференциальной диагностики объемных образований, причем наиболее часто КТ-перфузия с использованием контрастного препарата, к применению которого в ряде случаев имеются противопоказания. В 100 % случаев всем пациентам с ВГ проводят УЗИ органов брюшной полости, в 72 % – доплеровское исследование воротной и селезеночной вен, полученные результаты не позволяют прогнозировать развитие портальной гипертензии, возможно только подтверждение ее наличия или отсутствия. Биопсия и эластография печени позволяют ответить на вопрос наличия фиброзного процесса и сопоставить результаты с имеющейся клинической формой без возможного прогнозирования развития портальной гипертензии.

Согласно работе А. А. Станжевского, Л. А. Тютин (2015), МР-перфузия позволяет получать информацию о гемодинамических нарушениях, но публикация ограничивается информацией о возможностях только при заболеваниях центральной нервной системы [9].

Как отмечают Г. Е. Труфанов, В. А. Фокин, Е. Г. Асатурян и соавт. (2019), методика ASL-перфузии при МРТ – неинвазивная, не имеет ограничений по количеству повторений, а ее выполнение без использования контрастных препаратов позволяет избежать нежелательных осложнений у пациентов с почечной недостаточностью, но перспективу

этой методики для печени авторы не оценивают, тогда как печень является одним из органов, играющих важную роль в гемодинамическом отношении [10]. По данным многих авторов, преимущество ASL перед остальными методиками очевидно – при его выполнении не требуется введение контрастного вещества [11, 12].

На основании собственных данных Н. С. Kim, S. Y. Kim (2007) указали, что методика ASL-перфузии широко использовалась в научных целях и применялась для диагностики некоторых заболеваний, но в клинической практике применялась редко из-за трудностей лицензирования и сложной постпроцессинговой обработки данных, на основании чего можно сделать вывод о необходимости расширения диагностических возможностей ASL-перфузии при других нозологических формах с последующим использованием новейших опций [13].

Перспективы развития ASL-перфузии печени во многом обусловлены необходимостью разработки более совершенных протоколов сбора МР-данных, оптимизацией программного обеспечения для количественного и качественного анализа полученных результатов, внедрением новых критериев оценки перфузии при заболеваниях печени, а также стандартизацией получаемых показателей печеночного кровотока. В описанных исследованиях нет указаний на прогностические возможности ASL-перфузии печени при МРТ в диагностике портальной гипертензии, своевременное обнаружение которой позволяет провести коррекцию ведения пациентов с ВГ.

Заключение

Таким образом, наиболее высокая диагностическая и прогностическая значимость ASL-перфузии для печени – прицельное исследование изменений в правой доле: для правой доли AUROC = 0,886 (95 % ДИ: 0,799–0,889); для левой – AUROC = 0,635 (95 % ДИ: 0,627–0,641). При проведении ASL-перфузии печени МРТ необходимо оценивать количественные и качественные критерии. Критерии прогноза развития портальной гипертензии, по данным ASL-перфузии печени при МРТ, у пациентов с вирусными гепатитами: HBF от 131 до 160 мл/100 г/мин, карта красного цвета – очень высокий риск; HBF от 161 до 185 мл/100 г/мин, карта красного цвета – высокий риск; HBF от 40 до 130 мл/100 г/мин, карта смешанного типа – средний риск; HBF от 131 до 160 мл/100 г/мин карта синего цвета – низкий риск ($r = 0,883$).

Сведения об авторах

Симакина Елена Николаевна, ассистент кафедры инфекционных болезней с курсом эпидемиологии. ORCID: 0000-0002-5709-8913

Морозова Татьяна Геннадьевна, д.м.н., зав. кафедрой лучевой диагностики и лучевой терапии. E-mail: t.g.morozova@yandex.ru. ORCID: 0000-0003-4983-5300

ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Смоленск

Автор для переписки: Морозова Татьяна Геннадьевна. E-mail: t.g.morozova@yandex.ru

Для цитирования: Симакина Е.Н., Морозова Т.Г. Диагностическая роль ASL-перфузии печени при магнитно-резонансной томографии в оценке риска развития портальной гипертензии у пациентов с вирусными гепатитами. Медицинский алфавит. 2021; (20): 38–43. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2021-20-38-43>

Список литературы / References

1. Патлузов Е.П., Лопухов П.Д. Ассоциированное течение хронического гепатита С и неалкогольной жировой болезни печени. Инфекционные болезни. 2019; 17 (2): 20–24. <https://doi.org/10.20953/1729-9225-2019-2-20-24>
2. Patlusov E. P., Lopukhov P. D. Combination of chronic hepatitis C and non-alcoholic fatty liver disease. Infectious diseases. 2019; 17 (2): 20–24. <https://doi.org/10.20953/1729-9225-2019-2-20-24> (in Russian).
3. World Health organization: resolution of the 63rd World Health Assembly on Viral Hepatitis (WHA63.18); 2010 [accessed 5Aug 2018]. Available at: http://apps.who.int/gb/ebwha/pdf_files/WHA63/A63_R18-ru.pdf (In Russian).
4. WHO. Global hepatitis report, 2017. 83 p.
5. Johnson S.P., Ramasawmy R., Campbell-Washburn A.E., Wells J., Robson M., Rajkumar V., Lythgoe M.F., Pedley R.B., Walker-Samuel S. Acute changes in liver tumour perfusion measured non-invasively with arterial spin labelling. British Journal of Cancer. 2016; 114 (8): 897–904. <https://doi.org/10.1038/bjc.2016.51>
6. Шифф Юджин Р., Соррел Майкл Ф., Мэддрей Уиллис С. Цирроз печени и его осложнения. Трансплантация печени. М.: GEOTAR-Media, 2012. 592 с. Schiff Eugene R., Sorrel Michael F., Maddrey Willis S. Cirrhosis of the liver and its complications. Liver transplantation. M.: GEOTAR-Media, 2012. 592 p. (in Russian).
7. Труфанов Г.Е., Фокин В.А., Асатурян Е.Г., Ефимцев А.Ю., Шмедык Н.Ю., Машченко И.А., Чегина Д.С., Алдатов Р.Х. Методика артериального спинового маркирования: клиническое применение. REJR 2019; 9 (4): 129–147. <https://doi.org/10.21569/2222-7415-2019-9-4-129-147>
8. Trufanov G. E., Fokin V. A., Asaturyan E. G., Efimtsev A. Yu., Shmedyk N. Yu., Mashchenko I. A., Chagina D. S., Aldatov R. Kh. Arterial spin labeling: clinical applications. REJR 2019; 9 (4): 129–147. <https://doi.org/10.21569/2222-7415-2019-9-4-129-147> (in Russian).
9. Баталов А.И., Захарова Н.Е., Погосбекян Э.Л., Фадеева Л.М., Горьянов С.А., Баев А.А., Шульц Е.И., Челушкин Д.М., Потапов А.А., Пронин И.Н. Бесконтрастная ASL-перфузия в предоперационной диагностике супратенториальных глиом. Вопросы нейрохирургии им. Н.Н. Бурденко. 2018; 82 (6): 15–22. <https://doi.org/10.17116/neiro2018820615>
10. Batalov A. I., Zakharova N. E., Pogosbekyan E. L., Fadeyeva L. M., Goryaynov S. A., Bayev A. A., Shults E. I., Chelushkin D. M., Potapov A. A., Pronin I. N. Non-contrast ASL-perfusion in preoperative diagnosis of supratentorial gliomas. Questions of neurosurgery them. N. N. Burdenko. 2018; 82 (6): 15–22. <https://doi.org/10.17116/neiro2018820615> (in Russian).
11. Kalchev E., Georgiev R., Balev B. Arterial spin labeling MRI – clinical applications. Varna Medical Forum. 2019; 6 (2): 28–32.
12. Станжевский А.А., Тютин А.А. Роль перфузионных технологий в оценке гемодинамики опухолей головного мозга. Трансляционная медицина. 2015; 4 (33): 41–47. <https://doi.org/10.18705/2311-4495-2015-0-4-41-47>
13. Stanzhevskiy A. A., Tyutin A. A. The role of perfusion MRI and CT technology in the hemodynamic evaluation of brain tumors. Translational Medicine. 2015; 4 (33): 41–47. <https://doi.org/10.18705/2311-4495-2015-0-4-41-47> (in Russian).
14. Труфанов Г.Е., Фокин В.А., Асатурян Е.Г., Ефимцев А.Ю., Чегина Д.С., Левчук А.Г., Баев М.С., Романов Г.Г. Методика артериального спинового маркирования: физические основы и общие вопросы. REJR 2019; 9 (3): 190–200. <https://doi.org/10.21569/2222-7415-2019-9-3-190-200>
15. Trufanov G. E., Fokin V. A., Asaturyan E. G., Efimtsev A. Yu., Chagina D. S., Levchuk A. G., Baev M. S., Romanov G. G. Arterial spin labeling: physical fundamentals and general questions. REJR 2019; 9 (3): 190–200. <https://doi.org/10.21569/2222-7415-2019-9-3-190-200> (in Russian).
16. Barajas RF Jr, Chang JS, Segal MR et al. Differentiation of recurrent glioblastoma multiforme from radiation necrosis after external beam radiation therapy with dynamic susceptibilityweighted contrast-enhanced perfusion MR imaging. Radiology. 2009; 253: 486–496. <https://doi.org/10.1148/radiol.2532090007>
17. Deibler AR, Pollock JM, Kraft RA, et al. Arterial spin-labeling in routine clinical practice, Part 2: Hypoperfusion patterns. AJNR Am J Neuroradiol. 2008; 29: 1235–41. <https://doi.org/10.3174/ajnr.a1033>
18. Kim HS, Kim SY. A prospective study on the added value of pulsed arterial spin-labeling and apparent diffusion coefficients in the grading of gliomas. AJNR Am J Neuroradiol. 2007; 28: 1693–99. <https://doi.org/10.3174/ajnr.a0674>
19. Дифференциальная диагностика хронических гепатитов: учебное пособие. О.В. Рыжкова. Иркутск, 2020. 62 с.
20. Differential diagnosis of chronic hepatitis: a textbook. O. V. Ryzhkova. Irkutsk, 2020. 62 p. (in Russian).

Статья поступила / Received
Получена после рецензирования / Revised
Принята в печать / Accepted

About authors

Simakina Elena N., assistant of Department of Infectious Diseases with a course of epidemiology. ORCID: 0000-0002-5709-8913

Morozova Tatyana G., MD, Head of the Department of Radiation Diagnostics and Radiation Therapy. E-mail: t.g.morozova@yandex.ru. ORCID: 0000-0003-4983-5300

Smolensk State Medical University, Smolensk, Russia

Corresponding author: Morozova Tatyana G. E-mail: t.g.morozova@yandex.ru

For citation: Simakina E. N., Morozova T. G. Diagnostic role of ASL-perfusion of liver in magnetic resonance imaging in assessing risk of developing portal hypertension in patients with viral hepatitis. Medical alphabet. 2021; (20): 38–43. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2021-20-38-43>

Состояние верхних отделов желудочно-кишечного тракта у пациентов с морбидным ожирением до и после бариатрического хирургического вмешательства

С. В. Тихонов², К. А. Анисимова¹, В. Д. Декканова², К. В. Папин², Н. В. Родионова², Т. М. Коржилова², С. Г. Баландов¹, Д. И. Василевский¹, Н. В. Бакулина², В. И. Симаненков²

¹ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И. П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург

²ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И. И. Мечникова» Минздрава России, Санкт-Петербург

РЕЗЮМЕ

Ожирение – пандемия XXI века. К 2025 году морбидным ожирением будут страдать 6% мужчин и 9% женщин, основным вариантом его лечения является бариатрическая хирургия. Наличие патологии верхних отделов желудочно-кишечного тракта, в частности ГЭРБ, определяет выбор варианта оперативного вмешательства. В исследовании приняли участие 68 пациентов с морбидным ожирением среднего возраста $47,1 \pm 10,2$ года. Пациенты имели следующие гастроэнтерологические патологии: эрозивный эзофагит – 6 (8,8%), ГПОД – 9 (13%), эрозивно-язвенное поражение желудка и двенадцатиперстной кишки – 13 (19%). Изжога беспокоила 38 (55%), регургитация – 17 (25%), тяжесть и чувство переполнения в эпигастрии – 29 (42%), боль или жжение в эпигастрии – 8 (11%) пациентов. Пятидесяти (73,5%) пациентам была проведена лапароскопическая продольная резекция желудка, 18 (26,5%) – лапароскопическое гастрощунтирование по Ру. При условии комплексного предоперационного обследования (рентгеноскопия верхних отделов ЖКТ с барием, суточная рН-импедансометрия, манометрия пищевода) и фенотипирования ГЭРБ, продольная резекция желудка оказывала позитивное влияние на течение рефлюксной болезни у ряда пациентов с морбидным ожирением.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: ожирение, морбидное ожирение, гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, изжога, грыжа пищеводного отверстия диафрагмы, бариатрическая хирургия, продольная резекция желудка, гастрощунтирование.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Upper gastrointestinal tract condition in patients with morbid obesity before and after bariatric surgery

S. V. Tikhonov², K. A. Anisimova¹, V. D. Dekkanova², K. V. Papin², N. V. Rodionova², T. M. Korzhilova², S. G. Balandov¹, D. I. Vasilevsky¹, N. V. Bakulina², V. I. Simanenkova²

¹First Saint Petersburg State Medical University n.a. academician I. P. Pavlov, Saint Petersburg, Russia

²North-Western State Medical University n.a. I. I. Mechnikov, Saint Petersburg, Russia

SUMMARY

Obesity is the 21st century pandemic. By 2025 6% of men and 9% of women will suffer from morbid obesity. For morbid obesity bariatric surgery is the main treatment option. The presence of pathology of the upper gastrointestinal tract (GERD) determines the choice of surgical intervention. The study involved 68 patients 47.1 $\pm$ 10.2 years with morbid obesity. Patients had the following gastroenterological pathologies: erosive esophagitis – 6 (8.8%), hiatal hernia – 9 (13%), erosive and ulcerative lesions of the stomach and duodenum – 13 (19%). Heartburn disturbed 38 (55%), regurgitation – 17 (25%), severity and feeling of fullness in the epigastrium – 29 (42%), pain or burning in the epigastrium – 8 (11%) patients. Fifty (73.5%) patients underwent laparoscopic sleeve gastrectomy, 18 (26.5%) patients – laparoscopic Roux-en-Y gastric bypass. Comprehensive preoperative examination (x-ray of the upper gastrointestinal tract with barium, daily pH impedance measurement, esophageal manometry) and phenotyping of GERD lead to reduction of GERD symptoms in patients with morbid obesity after sleeve gastrectomy.

KEY WORDS: obesity, morbid obesity, gastroesophageal reflux disease, heartburn, hiatal hernia, bariatric surgery, sleeve gastrectomy, gastric bypass surgery.

CONFLICT OF INTEREST. The authors declare no conflict of interest.

Введение

Ожирение – хроническое заболевание, характеризующееся избыточным развитием жировой ткани в организме, гетерогенное по этиологии, патогенезу и клиническим проявлениям, прогрессирующее при естественном течении. Морбидное ожирение диагностируется у пациентов с индексом массы тела (ИМТ) ≥ 40 кг/м² или с ИМТ ≥ 35 кг/м² при наличии серьезных осложнений, связанных с ожирением [1].

Согласно данным, опубликованным Всемирной организацией здравоохранения, в мире более 650 млн людей старше 18 лет в 2016 году страдали ожирением

(в России – 23,5 млн человек), у 1,9 млрд человек регистрировался избыточный вес (ИМТ ≥ 25 кг/м²) [2, 3, 4].

Особую обеспокоенность у медицинского сообщества вызывает увеличение с 1975 по 2016 год более чем в четыре раза с 4 до 18% распространенности избыточного веса и ожирения среди детей и подростков. Кроме того, в последние десятилетия увеличилась заболеваемость патологиями, ассоциированными с ожирением – сахарным диабетом (СД) 2 типа, сердечно-сосудистыми заболеваниями, в патогенезе которых основную роль играет накопление висцерального жира, инсулинорезистентность, возникающие вследствие этого метаболические нарушения [2, 3, 4].

Таблица 1
Терапевтическое и хирургическое лечение ожирения

ИМТ (кг/м ²)	Окружность талии		Осложнения
	Мужчины < 94 см; женщины < 80 см	Мужчины > 94 см; женщины > 80 см	
25,0–29,9	Диета, физическая активность	Диета, физическая активность	Диета, физическая активность Лекарственная терапия
30,0–34,9	Диета, физическая активность	Диета, физическая активность Лекарственная терапия	Диета, физическая активность Лекарственная терапия Бариатрическая хирургия*
35,0–39,9	Диета, физическая активность Лекарственная терапия	Диета, физическая активность Лекарственная терапия	Диета, физическая активность Лекарственная терапия Бариатрическая хирургия
≥40	Диета, физическая активность Лекарственная терапия Бариатрическая хирургия	Диета, физическая активность Лекарственная терапия Бариатрическая хирургия	Диета, физическая активность Лекарственная терапия Бариатрическая хирургия

Примечание: * – вопрос решается в индивидуальном порядке у пациентов с тяжелым течением СД 2 типа.

При сохранении тенденции роста к 2025 году морбидным ожирением, облигатно ассоциированным с серьезными угрожающими жизни заболеваниями, будет страдать 6 % мужчин и 9 % женщин [4].

Состояние пищеварительной системы у пациентов с ожирением

Коморбидными ожирению являются не только различные эндокринные и сердечно-сосудистые заболевания, но и широкий спектр гастроэнтерологических страданий. У пациентов с ожирением увеличивается риск развития пищевода Барретта и аденокарциномы пищевода в два раза, неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП) – в 2–4 раза, желчнокаменной болезни (ЖКБ) и рака толстой кишки в 2–3 раза, на 30–50 % увеличиваются риски развития цирроза печени, на 17–89 % – гепатоцеллюлярной карциномы, на 35–85 % – рака поджелудочной железы [5]. Имеющиеся гастроэнтерологические заболевания обуславливают значимое увеличение расходов на терапевтическое и хирургическое лечение, снижение качества и продолжительности жизни пациентов с ожирением [6]. Основой данной коморбидности является механическое влияние жировой ткани на структурно-функциональное состояние органов пищеварительной системы, а также ее метаболическая активность, проявляющаяся продукцией широкого спектра адипокинов [7].

По мнению профессора Н. Б. Губергриц, заболевания пищеварительной системы, коморбидные метаболическому синдрому и ожирению, характеризуются латентным течением, полиморбидностью, маскированностью проявлений, перекрестом клинических симптомов, диссонансом между морфологическими и функциональными нарушениями, а также наличием облигатных ишемических изменений [8].

Терапия ожирения

Для лечения пациентов с ожирением используются консервативные и хирургические подходы. Выбор тактики лечения определяется величиной ИМТ, наличием абдоминального ожирения и ассоциированных с ожирением заболеваний. К серьезным, ассоциированным с ожирением заболеваниям, относятся: СД 2 типа, плохо контролируемая артериальная гипертензия, гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь (ГЭРБ) тяжелого течения, синдром

обструктивного апноэ сна (СОАС), НАЖБП, синдром поликистозных яичников, остеоартроз, стрессовое недержание мочи, атеросклероз [9].

Алгоритм выбора варианта лечения в соответствии с европейским руководством по лечению ожирения представлен в таблице 1 [10, 11].

Консервативные методы лечения ожирения включают коррекцию режима питания, физическую активность, психо- и фармакотерапию. Целью консервативного лечения является снижение массы тела на 5–10 % за 3–6 месяцев и удержание полученного результата в течение года [1].

В соответствии со стандартными рекомендациями по лечению ожирения у всех пациентов должен использоваться подход по ограничению калорийности до 1200–1500 ккал в сутки у женщин, 1500–1800 ккал в сутки у мужчин или создание энергетического дефицита в размере 500–750 ккал в сутки или 30 % привычной для пациента калорийности. Физическая активность пациента должна интенсифицироваться до 225–300 минут аэробной физической нагрузки умеренной интенсивности или 150 минут в неделю аэробной физической активности высокой интенсивности в неделю, что эквивалентно трате 1800–2500 ккал [12].

В соответствии с отечественными и зарубежными рекомендациями фармакотерапия может быть инициирована у пациентов с ожирением I степени, имеющими абдоминальное ожирение; у пациентов с ИМТ > 27,5 кг/м², имеющих серьезные ассоциированные с ожирением заболевания; у пациентов с ожирением II и III степени [1, 11, 12].

К препаратам, применяемым на территории РФ по показанию «лечение ожирения», относятся орлистат, сибутрамин, лираглутид. Согласно результатам проведенных клинических исследований фармакотерапия способствует снижению веса не более чем на 5–10 %, что сопровождается улучшением качества жизни и достоверным влиянием на течение сопутствующих заболеваний [1].

Основными недостатками консервативной терапии ожирения являются относительно небольшое снижение массы тела, недостаточное при морбидном ожирении, замедление темпов снижения веса в динамике вследствие возникающих физиологических сдвигов, высокий риск рикошетного набора веса (в течение года 60 % пациентов возвращаются к исходной массе тела, а 95 % – в течение 5 лет) [13, 14].

Таблица 2
Эффективность и безопасность бариатрических операций [21]

Вид операции	Потеря веса	Положительные аспекты	Отрицательные аспекты
Регулируемое бандажирование	40–50%	Не меняется анатомия, обратимая, регулируемая	ГЭРБ, эрозии слизистой желудка, соскальзывание бандажа, пролапс слизистой через бандаж
Продольная резекция желудка	55–65%	Легкость выполнения, нет анастомозов, метаболические эффекты, мало отдаленных осложнений	ГЭРБ, стеноз культи желудка, перекручивание культи желудка
Гастрошунтирование	42–75%	Выраженные метаболические эффекты, эффективна при ГЭРБ, может являться вторым этапом после ПРЖ	Язвы анастомозов, демпинг синдром, грыжеобразование, мальабсорбция

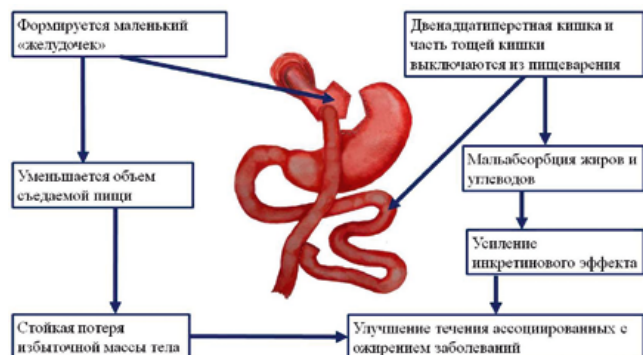


Рисунок 1. Схематическое изображение ГШ и возникающих после операции физиологических изменений.



Рисунок 2. Схематическое изображение ПРЖ и возникающих после операции физиологических изменений.

Хирургические методики являются наиболее эффективными у пациентов с морбидным ожирением не только в плане снижения избыточной массы тела, но и коррекции метаболических нарушений [15].

В настоящее время наиболее изученными и часто выполняемыми операциями в мире являются лапароскопическое регулируемое бандажирование желудка, продольная резекция желудка (ПРЖ), гастрощунтирование (ГШ) или желудочное шунтирование (ЖШ) [16, 17].

Лапароскопическое регулируемое бандажирование желудка – разделение желудка на две части (малую и большую) при помощи регулируемых манжет с последующим варьированием диаметра соустья. Число выполняемых в мире операций по бандажированию желудка имеет тенденцию к уменьшению, учитывая высокую частоту повторных операций по поводу осложнений, необходимость перехода на другой тип бариатрического лечения при недостаточном и (или) рикошетном наборе веса [18].

Предпочтительнее регулируемого бандажирования желудка в плане снижения веса и контроля сопутствующих

метаболических заболеваний является ПРЖ (вертикальная или рукавная резекция желудка) [18]. Данная операция производится путем удаления большей части желудка с образованием желудочной трубки объемом 60–150 мл, расположенной вдоль малой кривизны. В настоящее время данный вариант оперативного вмешательства является наиболее популярным в мире. Вторым по распространенности бариатрическим вмешательством, применяемым для лечения морбидного ожирения, является ГШ. Данный вид операции предусматривает полную изоляцию кардиального отдела желудка с формированием анастомоза малой части желудка с тонкой кишкой, выключенной по Ру. ГШ обеспечивает стойкую потерю веса, улучшение течения или ремиссию сопутствующих заболеваний, включая СД 2 типа [15, 19, 20].

Данные об эффективности и безопасности различных бариатрических хирургических вмешательств представлены в таблице 2.

Схематическое изображение ГШ и ПРЖ представлено на рисунках 1 и 2.

Противопоказаниями к хирургическому лечению ожирения являются: тяжелые заболевания, угрожающие жизни в ближайшее время; необратимые изменения со стороны жизненно важных органов (хроническая сердечная недостаточность III–IV функционального класса, печеночная, почечная недостаточность и другие); язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки в стадии обострения; беременность; онкологические заболевания пациентов с продолжительностью ремиссии менее 5 лет; значимые психические расстройства [15, 17, 18, 21].

Состояние органов ЖКТ после проведенного оперативного вмешательства

Учитывая значимое изменение анатомии и физиологии, важным является динамическое пожизненное наблюдение для оценки течения заболеваний органов ЖКТ у пациентов, перенесших бариатрические хирургические вмешательства. Имеющиеся гастроэнтерологические заболевания определяют выбор вида операции, в свою очередь метод бариатрической операции определяет характер и частоту возникающих осложнений.

К наиболее распространенным поздним осложнениям, с которыми сталкиваются терапевты и гастроэнтерологи в процессе курации пациента после бариатрического вмешательства, относятся язвообразование на уровне верхних отделов ЖКТ, стеноз анастомоза, нарушения моторики желчевыводящих путей, ЖКБ и ГЭРБ [22]. Более высо-

кая частота развития демпинг синдрома, язв и стенозов, локализующихся в зонах анастомоза, характерна для ГШ. При проведении бандажирования или продольной резекции желудка данные осложнения обычно не развиваются, однако значительно увеличиваются риски развития патологических гастроэзофагеальных рефлюксов, изжоги, эрозивного эзофагита [19].

Было показано, что бариатрические операции увеличивают риск образования камней в желчном пузыре. У пациентов, перенесших рестриктивные операции (бандажирование или ПРЖ), данное осложнение развивалось в 6–7 % случаев, у пациентов после ГШ – в 38–52 %. Женский пол и быстрая потеря веса являются основными факторами риска ЖКБ [23]. Холецистэктомия из-за симптоматических камней в желчном пузыре выполняется примерно у 7 % пациентов после бариатрических процедур [24]. Учитывая вышеописанные факты, бариатрическое хирургическое вмешательство, как правило, комбинируется с холецистэктомией при наличии ЖКБ.

Наличие ГЭРБ у пациента может определять выбор используемой бариатрической операции, однако в настоящее время не существует точных критериев для выбора того или иного вида вмешательства у конкретного пациента.

Цель исследования

Изучить динамику симптомов ГЭРБ и диспепсии у пациентов с морбидным ожирением, перенесших бариатрические хирургические вмешательства.

Материалы и методы

В оригинальном исследовании приняли участие 68 пациентов (44 [65 %] женщины и 24 [35 %] мужчины), средний возраст – $47,1 \pm 10,2$ года. Средний вес пациентов составил $135,3 \pm 30,1$ кг (максимальный вес равнялся 220 кг), средний рост – $167,1 \pm 8,81$ см, ИМТ – $48,4$ кг/м² (максимальный ИМТ равнялся 77 кг/м²).

До оперативного вмешательства у всех пациентов оценивались жалобы, собирался анамнез, проводилось физикальное и лабораторное обследование (клинический, биохимический анализ крови, С-пептид, гликированный гемоглобин, тиреотропный гормон, кортизол, паратгормон, витамин D, витамин B₁₂, фолиевая кислота, показатели обмена железа, липидограмма). Инструментальное обследование включало эзофагогастродуоденоскопию (ЭГДС), ультразвуковое исследование органов брюшной полости, рентгеноскопию пищевода и желудка с барием.

68 пациентам с морбидным ожирением было проведено хирургическое лечение: 50 (73,5 %) – лапароскопическая ПРЖ, 18 (26,5 %) – лапароскопическое ГШ по Ру. Всем пациентам после проведенного оперативного лечения были даны стандартные рекомендации по соблюдению диеты и приему лекарственных препаратов, в частности ингибиторов протонной помпы (ИПП).

Оценка наличия и выраженности гастроэнтерологических жалоб со стороны верхних отделов ЖКТ проводилась через 12–15 месяцев после проведенного оперативного вме-

Таблица 3
Динамика основных гастроэнтерологических жалоб со стороны верхних отделов ЖКТ через 12–15 месяцев после проведенного бариатрического хирургического вмешательства

Жалобы	Жалоба до операции (баллы)	Жалоба после операции (баллы)	p
Изжога	2,0	1,4	0,00010
Отрыжка	2,5	1,7	0,00008
Тяжесть в эпигастрии	1,9	1,5	0,03800
Боль, жжение в эпигастрии	2,2	1,8	0,00100

шательства. Наличие и выраженность жалоб оценивались по балльной шкале: 0 – отсутствие жалобы, 1 – жалоба низкой интенсивности, 2 – жалоба средней интенсивности, 3 – интенсивная жалоба.

Статистическая обработка полученных данных осуществлялась при помощи программы Statistica 8.0.

Результаты исследования

До оперативного лечения жалобы на изжогу предъявляли 38 (55 %) больных, на регургитацию – 17 (25 %), на тяжесть и чувство переполнения в эпигастрии после приема пищи – 29 (42 %), на боль или жжение в эпигастриальной области – 8 (11 %), на тяжесть и (или) боль в правом подреберье – 19 (27 %), на тяжесть и (или) боль в левом подреберье – 7 (10 %) пациентов.

На момент подготовки к оперативному лечению пациенты имели следующие инструментально подтвержденные гастроэнтерологические заболевания: эрозивный эзофагит – 6 (8,8 %) больных, ГПОД – 9 (13 %), эрозивно-язвенное поражение желудка и двенадцатиперстной кишки – 13 (19 %), ЖКБ – 20 (29 %) пациентов.

50 (73,5 %) пациентам с морбидным ожирением была проведена лапароскопическая ПРЖ, 18 – (26,5 %) лапароскопическое ГШ по Ру. Группа пациентов, которым проводилось ГШ по Ру, отличалась от группы пациентов, которым проводилась ПРЖ, по следующим показателям: наличие ГПОД (в группе ПРЖ у 2 [4 %], в группе ГШ у 7 [38 %] пациентов), глюкоза (в группе ПРЖ – $5,80 \pm 1,27$ ммоль/л, в группе ГШ – $8,40 \pm 3,80$ ммоль/л; $p = 0,0010$), С-пептид (в группе ПРЖ – $6,0 \pm 4,5$ нг/мл, в группе ГШ – $3,5 \pm 1,5$ нг/мл; $p = 0,0370$), HbA1C (в группе ПРЖ – $5,5 \pm 0,8$ %, в группе ГШ – $7,8 \pm 2,0$ %; $p = 0,0001$).

Через 12–15 месяцев после операции ИМТ пациентов снизился с $135,3 \pm 30,1$ до $99,8 \pm 27,5$ кг/м². У пациентов отмечалась достоверная динамика основных гастроэнтерологических жалоб со стороны верхних отделов ЖКТ. Динамика основных жалоб со стороны верхних отделов ЖКТ представлена в таблице 3.

Достоверное уменьшение выраженности жалоб со стороны верхних отделов ЖКТ отмечалось в группе ПРЖ и ГШ, однако тяжесть в эпигастрии была более выражена в группе ПРЖ по сравнению с группой ГШ по Ру (2,40 против 1,84 балла соответственно; $p = 0,020$).

Все пациенты после проведенного оперативного вмешательства принимали ингибиторы протонной помпы

(ИПП) в среднем в течение $2,75 \pm 1,09$ месяца. Пятьдесят четыре (79,5 %) пациента принимали ИПП более месяца, 14 (21,5 %) – менее месяца.

Обсуждение результатов

Доминирующими жалобами со стороны верхних отделов ЖКТ у пациентов с морбидным ожирением являлись изжога (беспокоит 55 % пациентов), тяжесть и чувство переполнения в эпигастрии после приема пищи (беспокоит 42 % пациентов), тяжесть и (или) боль в правом подреберье (беспокоит 27 % пациентов). Наиболее частыми заболеваниями, подтвержденными в процессе инструментального обследования, являлись: ЖКБ (у 29 % пациентов), эрозивно-язвенное поражение желудка и (или) двенадцатиперстной кишки (у 19 % пациентов), ГПОД (у 13 % пациентов); эрозивный эзофагит (у 8,8 % пациентов).

Заболевания верхних отделов ЖКТ являются распространенными у пациентов с морбидным ожирением. Повышение интраабдоминального давления, возникающие анатомические дефекты (ГПОД), нарушения моторики обуславливают появление дуоденогастральных и гастроэзофагеальных рефлюксов, возникновение симптоматики ГЭРБ и жалоб диспептического характера. Кроме этого, повышенный уровень провоспалительных цитокинов, синтезируемых адипоцитами, способствует поддержанию воспаления при эрозивно-язвенных изменениях слизистой пищевода и желудка [25, 26].

В медицинских публикациях, посвященных оперативному лечению морбидного ожирения, указывается, что при наличии ГЭРБ предпочтительно проведение ГШ, чем ПРЖ. Многие клинические исследования демонстрируют улучшение течения ГЭРБ после ГШ и нарастание симптоматики ГЭРБ после ПРЖ или бандажирования желудка. Ухудшение течения ГЭРБ после ПРЖ объясняется уменьшением объема и растяжимости желудка, приводящими к повышению внутрижелудочного давления и возникновению патологических забросов [25, 26]. Улучшение течения ГЭРБ после ГШ можно объяснить снижением внутрижелудочного давления и амплитуды сокращения пищевода, исчезновением кислотного кармана [27].

В метаанализе 46 исследований с участием 10718 пациентов было продемонстрировано, что после ПРЖ ухудшение течения ГЭРБ отмечается у 19 %, дебют ГЭРБ – у 23 % пациентов, ЭЭ возникает в долгосрочной перспективе у 28 %, пищевод Барретта – у 8 % пациентов. При этом 4 % пациентов требуется проведение ГШ, учитывая наличие ГЭРБ тяжелого течения [27, 28]. Однако в других публикациях, напротив, описывается улучшение течения ГЭРБ после ПРЖ [29, 30].

Несмотря на актуальность данной проблемы, в отечественных и зарубежных клинических рекомендациях нет четкого алгоритма выбора типа оперативного вмешательства у пациентов с ГЭРБ. При этом в клинической практике, несмотря на наличие ГЭРБ у большинства пациентов с морбидным ожирением, доминирующим оперативным вмешательством является ПРЖ.

В качестве примера в статье приводятся истории болезни двух пациентов с морбидным ожирением и ГЭРБ,

у которых, на основании проведенного дообследования, было выбрано два варианта бариатрического хирургического вмешательства – ПРЖ и ГШ по Ру. При этом и в первом, и во втором случае отмечалась послеоперационная ремиссия ГЭРБ.

Клинический пример 1

Пациентку 40 лет с ИМТ $39,8 \text{ кг/м}^2$ и окружностью талии 112 см беспокоили жалобы на ежедневную изжогу, регургитацию, горечь в ротовой полости, чувство переполнения в эпигастрии, возникающее после приема пищи (данные жалобы возникали два раза в неделю и чаще).

Из анамнеза известно, что изжога и регургитация присутствовали около 6 лет, ИПП принимались ежегодно 3–4 курсами в год по 1,0–1,5 месяца. На фоне проводимой терапии симптоматика ГЭРБ купировалась, однако через 1–2 месяца жалобы возобновлялись. Эрозивный эзофагит степени А–В по Лос-Анджелесской эндоскопической классификации выявлялся ежегодно при проведении эндоскопического обследования. Из значимых сопутствующих заболеваний пациентка страдала аутоиммунным тиреоидитом, синдромом обструктивного апноэ сна и дислипидемией.

При проведении предоперационного обследования, по данным УЗИ брюшной полости, печень пациентки увеличена в размерах (правая доля – 16,0 см, левая доля – $7,7 \times 5,7$ см), эхогенность повышена, структура диффузно неоднородная, сосудистый рисунок несколько обеднен. Размеры внутрипеченочных желчных протоков, холедоха, воротной вены, селезеночной вены не изменены. Желчный пузырь увеличен – $10,3 \times 4,5 \times 4,6$ см, S-образной формы, стенки деформированы, неравномерно уплотнены, не утолщены, в полости впервые выявлен подвижный конкремент в кармане Гартмана 2,2 см в диаметре.

При проведении инструментального обследования верхних отделов ЖКТ, по данным ЭГДС, определялись линейные продольные эрозии в пищеводе длиной 7 мм, эндоскопические признаки ГПОД, эритематозная гастропатия.

С целью уточнения наличия и размера ГПОД пациентке была проведена рентгеноскопия пищевода и желудка с барием. Пищеводно-желудочный переход выше диафрагмы на 4,2 см. Кардия смыкается не полностью на вдохе и выдохе. Желудок в форме чулка, расположен обычно, подтянут вверх. Свод прилежит к диафрагме, уменьшен в размерах, отклонен кзади. Угол Гисса тупой. В положении лежа пролабирование слизистой кардии желудка в грудную полость увеличилось до 5,0 см. Отмечается активный регулярный заброс большого количества контраста в пищевод на всю длину. Диагноз: косвенные рентгенологические признаки гастрита, эзофагита. Недостаточность замыкательной функции гастроэзофагеального перехода. Частично фиксированная ГПОД. Гастроэзофагеальный рефлюкс.

Рентгенологическое исследование верхних отделов ЖКТ с барием пациентки 40 лет с морбидным ожирением представлено на *рисунке 3*.

Для изучения функционального состояния верхних отделов ЖКТ пациентке была выполнена суточная рН-

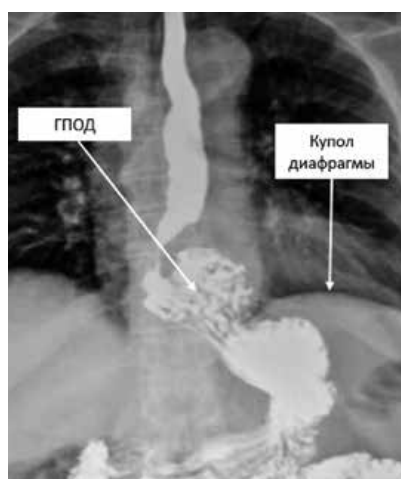


Рисунок 3. ГПОД у пациентки 40 лет с морбидным ожирением и ГЭРБ.

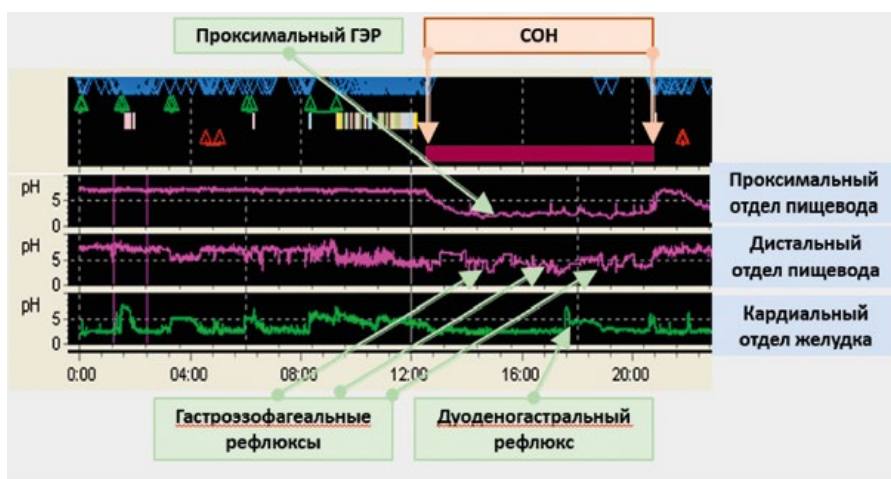


Рисунок 4. Суточная рН-импедансометрия пациентки 40 лет с морбидным ожирением, ГЭРБ, ЭЭ и ГПОД.

Таблица 4
Показатели с дистального пищевода датчика, располагавшегося на 5 см выше НПС, пациентки 40 лет с морбидным ожирением, ГЭРБ, ЭЭ и ГПОД

	Время с pH < 4 (общее,%)	Время с pH < 4 (стоя,%)	Время с pH < 4 (лежа,%)	Число ГЭР	Число ГЭР > 5 мин	Максимальный ГЭР (ч: мин: с)
Норма	4,500	8,40	3,50	46,9	3,5	00:19:48
У пациента	11,22	11,22	0,00	48,0	8,0	00:35:36

импедансометрия на аппарате «Гастроскан-ИАМ». Результаты суточной рН-импедансометрии представлены на рисунке 4 и в таблице 4.

Среднее рН в желудке в течение суток составило 2,6, обобщенный показатель DeMeester – 28,19 (норма: до 14,72). В соответствии с Лионским консенсусом отмечалось патологическое время закисления в пищеводе в течение суток – 11,2% (норма: до 6%). За 24 часа определялось 14 слабокислых и 1 слабощелочной рефлюкс. 14 кислых ГЭР являлись проксимальными, 4 из них имели продолжительность более 5 минут.

При проведении манометрии высокого разрешения пищевода согласно Чикагской классификации III пересмотра у пациентки выявляется неэффективная перистальтика пищевода (неэффективные сокращения пищевода в 50% глотков); II манометрический тип желудочно-пищеводного перехода (две зоны высокого давления, представленные нижним пищеводным сфинктером и ножками диафрагмы, разделенные расстоянием не более 2 см, давление между зонами выше, чем в желудке); по данным провокационного теста отмечается адекватный сократительный резерв пищевода. Проведенные исследования продемонстрировали, что неэффективная моторика пищевода может определяться у 20–30% популяции и у 49,4% пациентов с ГЭРБ [31].

Таким образом, у пациентки с экзогенно-конституциональным ожирением II степени и развившимися ассоциированными заболеваниями (ГПОД, ГЭРБ рецидивирующего течения, ЭЭ, ЖКБ, дислипидемия, артериальная гипертензия) была выбрана следующая хирургическая тактика лечения: лапароскопическое устранение грыжи пищеводного отверстия диафрагмы, задняя и передняя крурорафия, гастропунктирование по Ру, холецистэктомия.

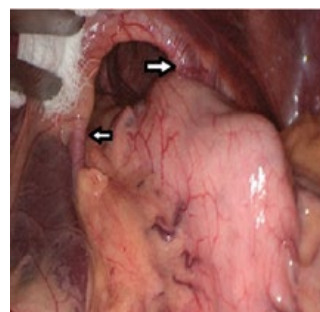


Рисунок 5. Расширенное пищеводное отверстие диафрагмы (обозначено стрелками) у пациентки 40 лет с морбидным ожирением и ГЭРБ.

Расширенное пищеводное отверстие диафрагмы, определяемое в процессе операции, представлено на рисунке 5.

После оперативного вмешательства пациентка в течение 3 месяцев принимала ИПП, на этом фоне симптоматика ГЭРБ ее не беспокоила. Через 13 месяцев после операции пациентка снизила вес на 49 кг, изжога и регургитация не возникают, периодически (реже раза в неделю) беспокоят боли в эпигастрии, не связанные с приемом пищи. При контрольной ЭГДС эрозивное повреждение в пищеводе не определяется. По данным манометрии высокого разрешения, проведенной через 6 месяцев после операции, 100% сокращений пищевода имеют нормальную силу, давление НПС в норме. Согласно Чикагской классификации III пересмотра нарушений моторики пищевода у пациентки не выявлено.

Клинический пример 2

Пациента 36 лет с ИМТ 56,4 кг/м² и окружностью талии 138 см беспокоят жалобы на изжогу два раза в неделю. Из анамнеза известно, что изжога возникает эпизодически, ИПП принимает короткими курсами до недели 1–2 раза в год. При контрольных эндоскопи-



Рисунок 6. ГПОД у пациента 36 лет с морбидным ожирением и ГЭРБ.



Рисунок 7. Рентгеноскопия желудка, проведенная после лапароскопического устранения грыжи пищеводного отверстия диафрагмы, задней крурорафии и ПРЖ.

ческих обследованиях выявляется катаральный эзофагит, однократно определялся эрозивный эзофагит степени А по Лос-Анджелесской эндоскопической классификации. Из значимых сопутствующих заболеваний пациент страдает СОАС, гипертонической болезнью, подагрой и дислипидемией.

В процессе предоперационного обследования, по данным УЗИ брюшной полости, у пациента обнаружен хронический калькулезный холецистит, ЖКБ (единичный камень желчного пузыря 1,3 см в диаметре). При проведении ЭГДС определялись катаральный эзофагит, эндоскопические признаки ГПОД, эритематозная гастропатия.

С целью уточнения наличия и размера ГПОД пациенту была проведена рентгеноскопия пищевода и желудка с барием. Пищеводно-желудочный переход выше диафрагмы на 3 см. В положении лежа пролабирование слизистой кардии желудка в грудную полость до 3,5 см. Недостаточность замыкательной функции гастроэзофагеального перехода. Скользящая ГПОД I степени. Гастроэзофагеальный рефлюкс. Рентгенологическое исследование верхних отделов ЖКТ с барием пациента 36 лет с морбидным ожирением представлено на *рисунке 6*.

Для изучения функционального состояния верхних отделов ЖКТ пациенту была проведена суточная рН-импедансометрия пищевода на аппарате «Гастроскан-ИАМ». Результаты суточной рН-импедансометрии представлены в *таблице 5*.

Среднее рН в желудке в течение суток составило 1,7, обобщенный показатель DeMeester –18,78 (норма: до 14,72). В течение суток определилось 5 слабокислых и 1 слабощелочной рефлюкс; 58 кислых ГЭР из 120 являлись проксимальными.

При проведении манометрии высокого разрешения пищевода согласно Чикагской классификации III пересмотра у пациента выявляется II манометрический тип желудочно-пищеводного перехода; неэффективная перистальтика пищевода с сохранением, по данным провокационного теста адекватного сократительного резерва.

Таким образом, у пациента с экзогенно-конституциональным ожирением III степени и развившимися ассоциированными заболеваниями (гипертоническая болезнь, подагра, ГЭРБ, ГПОД), учитывая невыраженную симптоматику ГЭРБ и отсутствие ЭЭ, была выбрана следующая хирургическая тактика лечения – лапароскопическое устранение грыжи пищеводного отверстия диафрагмы, задняя крурорафия, ПРЖ и симультанная холецистэктомия.

После оперативного вмешательства пациент в течение 2,5 месяца принимал ИПП, симптоматика ГЭРБ не беспокоила. Через 13 месяцев после оперативного вмешательства пациент снизил вес на 51 кг, изжога и регургитация не возникают, эрозивное повреждение в пищеводе при проведении ЭГДС не определяется. По данным контрольной манометрии высокого разрешения, нарушения моторики пищевода не определяются. Рентгеноскопия желудка, проведенная через 2 месяца после ПРЖ, представлена на *рисунке 7*.

Течение ГЭРБ после ПРЖ может улучшаться по нескольким причинам: снижение внутрибрюшного давления из-за потери веса; снижение выработки соляной кислоты, связанное с резекцией кислотопродуцирующей зоны; ускорение опорожнения желудка и уменьшения желудочного объема [30]. В первые месяцы после проведенного оперативного вмешательства уменьшение объема и растяжимости желудка может компенсироваться строгой диетой и облигатной терапией ИПП.

В 12 клинических исследованиях, включивших около 1800 пациентов, сообщалось о благоприятном влиянии ПРЖ на течение ГЭРБ. При этом в данных работах использовались различные подходы диагностики патологических ГЭР, включая клинические, эндоскопические, рН-импедансометрические, манометрические и рентгенологические [30]. Позитивное влияние ПРЖ на течение ГЭРБ (снижение интенсивности симптоматики ГЭРБ на 41 %) было также продемонстрировано в проспективном исследовании с участием 585 пациентов [32]. В работе Daes et al. с участием 382 пациентов уменьшение симптоматики ГЭРБ отмечалось у 94 % пациентов после ПРЖ. По мнению авторов, особенности техники оперативного вмешательства определяют эффективность данной методики у пациентов с ГЭРБ [29].

Таблица 5
Показатели с дистального пищевода датчика, располагавшегося на 5 см выше НПС, у пациента 34 лет с морбидным ожирением, НЭРБ и ГПОД

	Время с рН < 4 (общее, %)	Время с рН < 4 (стоя, %)	Время с рН < 4 (лежа, %)	Число ГЭР	Число ГЭР > 5 мин	Максимальный ГЭР (ч: мин: с)
Норма	4,50	8,40	3,50	46,9	3,5	00:19:48
У пациента	6,46	6,46	0,00	120,0	1,0	00:06:09

Заключение

Учитывая увеличение количества пациентов с морбидным ожирением, врачам терапевтических специальностей, в частности гастроэнтерологам, необходимо знать о вариантах лечения данного заболевания. В настоящее время бариатрическая хирургия признается единственным эффективным подходом при патологически высоком весе. Имеющаяся у большинства пациентов с ожирением ГЭРБ определяет выбор варианта бариатрического хирургического вмешательства.

ПРЖ является наиболее популярным вариантом хирургического лечения, учитывая оптимальное соотношение эффективности и безопасности. Литературные данные о влиянии ПРЖ на течение ГЭРБ являются неоднозначными и зачастую противоречивыми. Имеющиеся публикации указывают, что не всем пациентам с морбидным ожирением и ГЭРБ показано проведение рукавной резекции желудка [30–33].

Учитывая отсутствие четких алгоритмов выбора оперативного вмешательства у пациентов с морбидным ожирением и ГЭРБ, данный вопрос должен решаться в индивидуальном порядке. Выбор варианта оперативного вмешательства должен определяться междисциплинарной командой врачей (бариатрический хирург, гастроэнтеролог, терапевт, кардиолог, эндокринолог и т.д.), имеющих опыт в лечении пациентов с морбидным ожирением. Предоперационное обследование должно быть комплексным и включать оценку частоты и интенсивности жалоб, степени эрозивного эзофагита, характеристики ГПОД, особенности физиологии верхних отделов ЖКТ, определяемых при проведении суточной рН-импедансометрии и манометрии пищевода. При условии фенотипирования ГЭРБ у пациентов с морбидным ожирением как ГШ, так и ПРЖ оказывают позитивное влияние на симптомы гастроэзофагеального рефлюкса, диспепсию и течение эрозивного эзофагита. Наиболее неблагоприятным периодом после проведенной ПРЖ в плане ухудшения течения ГЭРБ являются первые месяцы после операции, учитывая выраженный рестриктивный компонент (уменьшение объема желудка) при недостаточном снижении массы тела.

Список литературы / References

1. Дедов И.И., Мельниченко Г.А., Шестакова М.В. и др. Лечение морбидного ожирения у взрослых. Ожирение и метаболизм. 2018; 15 (1): 53–70. DOI: 10.14341/OMET2018153-70.
2. Dedov I.I., Melnichenko G.A., Shestakova M.V. et al. Russian national clinical recommendations for morbid obesity treatment in adults. 3rd revision (Morbid obesity treatment in adults) 2018; 15 (1): 53–70. DOI: 10.14341/OMET2018153-70.
3. Всемирная организация здравоохранения. Ожирение и избыточный вес. <https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight> World Health Organization. Obesity and overweight. <https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight>
4. World Health Organization. Global Health Risks: mortality and burden of disease attributable to selected major risks. http://www.who.int/healthinfo/global_burden_disease/global_health_risks/en/index.html
5. Trends in adult body-mass index in 200 countries from 1975 to 2014. Lancet. 2016; Apr 2; 387 (10026): 1377–1396. DOI: 10.1016/S0140-6736(16)30054-X.
6. David A. Johnson. Gastroenterologic Issues in the Obese Patient. Elsevier Health Sciences. 2010. 169 p. ISBN 1455700304, 9781455700301.
7. Berkan-Kawirska A. et al. Hepatocellular carcinoma in non-alcohol fatty liver disease – changing trends and specific challenges. Current Medical Research and Opinion. 2019; 1: 1–9. DOI: 10.1080/03007995.2019.1683817.
8. Su Youn Nam. Obesity-Related Digestive Diseases and Their Pathophysiology. Gut Liver. 2017. May 15; 11 (3): 323–334. DOI: 10.5009/gnl15557.
9. Губергриц Н.Б., Беляева Н.В., Ключков А.Е. и др. Ожирение: как помочь больному. М.: Прима Принт, 2017. 68 с. ISBN 978–5–9500690–8–6.
10. Gubergrits NB, Belyaeva NV, Klochkov AE et al. Obesity: how to help the patient. Moscow: Prima Print, 2017. 68 p. ISBN 978–5–9500690–8–6.
11. Garvey W.T., Mechanick J.L., Brett E.M. et al. American Association of Clinical Endocrinologists and American College of Endocrinology Comprehensive Clinical Practice Guidelines for Medical Care of Patients with Obesity. Endocr. Pract. 2016; 22 (Supplement 3): 1–203. DOI: 10.4158/ep161365.gl.
12. Fried M., Yumuk V., Oppert J.-M. et al. Interdisciplinary European Guidelines on Metabolic and Bariatric Surgery. Obesity Facts. 2013; 6 (5): 449–468. DOI: 10.1159/000355480.
13. Yumuk V., Tsigos C., Fried M. et al. Obesity Management Task Force of the European Association for the Study of Obesity. European Guidelines for Obesity Management in Adults. Obes Facts. 2015; 8 (6): 402–24. DOI: 10.1159/000442721. Epub 2015 Dec 5. Erratum in: Obes Facts. 2016; 9 (1): 64. PMID: 26641646; PMCID: PMC5644856.
14. Шляхто Е.В., Недогода С.В., Конради А.О. и др. Диагностика, лечение, профилактика ожирения и ассоциированных с ним заболеваний (национальные клинические рекомендации). Санкт-Петербург, 2017. 164 с. https://scardio.ru/content/Guidelines/project/Ozhirenie_klin_rek_proekt.pdf
15. Shlyakhto EV, Nedogoda SV, Konradi AO et al. Diagnostics, treatment, prevention of obesity and associated diseases (national clinical guidelines). St. Petersburg, 2017. 164 p. https://scardio.ru/content/Guidelines/project/Ozhirenie_klin_rek_proekt.pdf
16. Симаненков В.И., Тихонов С.В. Гастроэнтерологические аспекты бариатрической хирургии. Фарматека. 2016; № 55: 65–70.
17. Simanenkova V.I., Tikhonov S.V. Gastroenterological aspects of bariatric surgery. Pharmateca. 2016; No. 55: 65–70.
18. Василевский В.И., Баландов С.Г., Анисимова К.А. и др. Гастроэнтерологические и психологические характеристики пациентов, ищущих бариатрическую хирургическую помощь. Медицинский алфавит. Практическая гастроэнтерология. 2020; 37 (4): 5–11.
19. Vasilevsky V.I., Balandov S.G., Anisimova K.A. et al. Gastroenterological and psychological characteristics of patients seeking bariatric surgery. Medical alphabet. Practical gastroenterology. 2020; 37 (4): 5–11.
20. Дедов И.И., Мельниченко Г.А., Шестакова М.В. и др. Национальные клинические рекомендации по лечению морбидного ожирения у взрослых. Ожирение и метаболизм. 2018; 15 (1): 53–70.
21. Dedov I.I., Melnichenko G.A., Shestakova M.V. et al. National clinical guidelines for the treatment of morbid obesity in adults. Obesity and Metabolism. 2018; 15 (1): 53–70.
22. Mechanick J.L., Youdim A., Jones D.B. et al. Clinical practice guidelines for the perioperative nutritional, metabolic, and nonsurgical support of the bariatric surgery patient-2013 update: cosponsored by American Association of Clinical Endocrinologists, The Obesity Society, and American Society for Metabolic & Bariatric Surgery. Obesity (Silver Spring). 2013; Mar; 21 Suppl 1 (01): 1–27. DOI: 10.1002/oby.20461.
23. Fried M., Yumuk V. et al. Interdisciplinary European Guidelines on Metabolic and Bariatric Surgery. Obesity Facts. 2013; 6 (5): 449–468. DOI: 10.1159/000355480.
24. Nicola D.L., Stavros A.A., Rachel L.B. et al. Clinical practice guidelines of the European Association for Endoscopic Surgery (EAES) on bariatric surgery Surgical Endoscopy. 2020; 34 (12): 2332–2358. DOI: 10.1007/s00464-020-07555-y.
25. Fu-Gang Wang, Zhao-Peng Yu, Wen-Mao Yan, Ming Yan, Mao-Min Song. Comparison of safety and effectiveness between laparoscopic mini-gastric bypass and laparoscopic sleeve gastrectomy: A meta-analysis and systematic review. Medicine (Baltimore). 2017; Dec; 96 (50): e8924. DOI: 10.1097/MD.00000000000008924.
26. Blom-Høgestøl L., Aasbrenn M., Chahal-Kummen M. et al. Irritable bowel syndrome-like symptoms and health related quality of life two years after Roux-en-Y gastric bypass – a prospective cohort study. BMC Gastroenterol. 2019; Dec 2; 19 (1): 204. DOI: 10.1186/s12876-019-1103-0.
27. Jeffrey J. Mechanick et al., AACE/TOS/ASMBS/OMA/ASA 2019 Guidelines. Endocrine Practice Vol. 25 No. 12. December 2019.
28. Kassir R., Debs T., Blanc P. et al. Complications of bariatric surgery: Presentation and emergency management. Int J Surg. 2016; Mar; 27: 77–81. DOI: 10.1016/j.ijsu.2016.01.067.
29. Mishra T., Lakshmi K.K., Peddi K.K. Prevalence of Cholelithiasis and Choledocholithiasis in Morbidly Obese South Indian Patients and the Further Development of Biliary Calculus Disease After Sleeve Gastrectomy, Gastric Bypass and Mini Gastric Bypass. Obes Surg. 2016; 26 (10): 2411–2417. DOI: 10.1007/s11695-016-2113-4.
30. Melmer A., Sturm W., Kuhnert B. et al. Incidence of Gallstone Formation and Cholecystectomy 10 Years After Bariatric Surgery. Obes Surg. 2015; 25 (7): 1171–1176. DOI: 10.1007/s11695-014-1529-y.
31. Симаненков В.И., Тихонов С.В., Лещук Н.Б. Ночная изжога – выход есть. Медицинский совет, 2018; 14: 18–23.
32. Simanenkova V.I., Tikhonov S.V., Lishchuk N.B. Nighttime heartburn – there is a way out. Medical Council, 2018; 14: 18–23.
33. Маев И.В., Бокулин И.Г., Бордин Д.С. и др. Клинико-эндоскопические характеристики ГЭРБ у пациентов с ожирением. Эффективная фармакотерапия. 2021; 17 (4): 12–20.
34. Mayev IV, Bakulin IG, Bordin DS et al. Clinical and endoscopic characteristics of GERD in obese patients. Effective pharmacotherapy. 2021; 17 (4): 12–20.
35. Mesureur L., Arvanitakis M. Metabolic and nutritional complications of bariatric surgery: a review. Acta Gastroenterol Belg. Oct-Dec. 2017; 80 (4): 515–525.
36. Hendricks L., Alvarenga E., Dhanabalsamy N., Lo Menzo E., Szomstein S., Rosenthal R. Impact of sleeve gastrectomy on gastroesophageal reflux disease in a morbidly obese population undergoing bariatric surgery. Surg Obes Relat Dis. Mar-Apr 2016; 12 (3): 511–517. DOI: 10.1016/j.soard.2015.08.007.
37. Daes J., Jimenez M.E., Said N., Dennis R. Improvement of gastroesophageal reflux symptoms after standardized laparoscopic sleeve gastrectomy. Obes Surg. 2014; 24: 536–540. DOI: 10.1007/s11695-013-1117-6.
38. Stenard F., Iannelli A. Laparoscopic sleeve gastrectomy and gastroesophageal reflux. World J Gastroenterol. 2015; Sep 28; 21 (36): 10348–57. DOI: 10.3748/wjg.v21.i36.10348. PMID: 26420961; PMCID: PMC4579881.

31. Leandri C, Guillaumot MA, Dohan A, Leconte M, Coriat R, Chaussade S, Barret M. Le syndrome de motricité œsophagienne inefficace [Ineffective esophageal motility]. *Presse Med.* 2019 Sep; 48 (9): 897–903. French. DOI: 10.1016/j.lpm.2019.07.012.
32. Pallati P.K., Shaligram A., Shostrom V.K. et al. Improvement in gastroesophageal reflux disease symptoms after various bariatric procedures: review of the Bariatric Outcomes Longitudinal Database. *Surg Obes Relat Dis.* 2014; 10 (3): 502–507. DOI: 10.1016/j.soard.2013.07.018.

33. Yeung K.T.D., Penney N., Ashrafian L., Darzi A., Ashrafian H. Does Sleeve Gastrectomy Expose the Distal Esophagus to Severe Reflux?: A Systematic Review and Meta-analysis. *Ann Surg.* 2020; Feb; 271 (2): 257–265. DOI: 10.1097/SLA.0000000000003275. PMID: 30921053.

Статья поступила / Received 07.06.2021
Получена после рецензирования / Revised 15.06.2021
Принята в печать / Accepted 18.06.2021

Сведения об авторах

Тихонов Сергей Викторович, к.м.н., доцент кафедры внутренних болезней, клинической фармакологии и нефрологии². E-mail: sergeyv12702@gmail.com. ORCID: 0000-0001-5720-3528

Анисимова Кристина Александровна, врач-хирург хирургического отделения № 2¹. E-mail: anisimova-k-a@mail.ru ORCID: 0000-0002-6042-322X

Декканова Виктория Дмитриевна, лаборант кафедры внутренних болезней, клинической фармакологии и нефрологии². E-mail: dekkanova@mail.ru. ORCID: 0000-0003-4949-6361

Папин Кирилл Владимирович, студент группы 631 А лечебного факультета². E-mail: kir97ill@rambler.ru. ORCID: 0000-0001-5816-0769

Родионова Наталья Владимировна, студент группы 631 А лечебного факультета². E-mail: natasha-super12@mail.ru. ORCID: 0000-0002-3795-1630

Коржилова Татьяна Михайловна, студент группы 631 А лечебного факультета². E-mail: t.korzhilova@yandex.ru. ORCID: 0000-0003-0192-9359

Баландов Станислав Георгиевич, к.м.н., зав. хирургическим отделением № 2¹. E-mail: vesikaada@gmail.com. ORCID: 0000-0001-5306-5332

Василевский Дмитрий Игоревич, д.м.н., проф. кафедры факультетской хирургии¹. E-mail: vasilovsky1969@gmail.com. ORCID: 0000-0001-7283-079X

Бакулина Наталья Валерьевна, д.м.н., проф., зав. кафедрой внутренних болезней, клинической фармакологии и нефрологии². E-mail: nv_bakulina@mail.ru. ORCID: 0000-0003-4075-4096

Симаненков Владимир Ильич, к.м.н., проф. кафедры внутренних болезней, клинической фармакологии и нефрологии². E-mail: visimanenkov@mail.ru. ORCID: 0000-0002-1956-0070

¹ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург
²ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова» Минздрава России, Санкт-Петербург

Автор для переписки: Тихонов Сергей Викторович. E-mail: sergeyv12702@gmail.com

About authors

Tikhonov Sergey V., PhD Med, associate professor at Dept of Internal Medicine, Clinical Pharmacology and Nephrology². E-mail: sergeyv12702@gmail.com. ORCID: 0000-0001-5720-3528

Anisimova Kristina A., surgeon of Surgical Dept No. 2¹. E-mail: anisimova-k-a@mail.ru ORCID: 0000-0002-6042-322X

Dekkanova Victoria D., laboratory assistant at Dept of Internal Medicine, Clinical Pharmacology and Nephrology². E-mail: dekkanova@mail.ru. ORCID: 0000-0003-4949-6361

Papin Kirill V., student of group 631 A of Medical Faculty². E-mail: kir97ill@rambler.ru. ORCID: 0000-0001-5816-0769

Rodionova Natalia V., student of group 631 A of Medical Faculty². E-mail: natasha-super12@mail.ru. ORCID: 0000-0002-3795-1630

Korzhilova Tatiana M., student of group 631 A of Medical Faculty². E-mail: t.korzhilova@yandex.ru. ORCID: 0000-0003-0192-9359

Balandov Stanislav G., Ph.D., head of Surgical Dept No. 2¹. E-mail: vesikaada@gmail.com. ORCID: 0000-0001-5306-5332

Vasilevsky Dmitry I., DM Sci, prof. at Dept of Faculty Surgery¹. E-mail: vasilovsky1969@gmail.com. ORCID: 0000-0001-7283-079X

Bakulina Natalia V., DM Sci, prof., head of Dept of Internal Medicine, Clinical Pharmacology and Nephrology². E-mail: nv_bakulina@mail.ru. ORCID: 0000-0003-4075-4096

Simanenkov Vladimir I., PhD Med, prof. at Dept of Internal Medicine, Clinical Pharmacology and Nephrology². E-mail: visimanenkov@mail.ru. ORCID: 0000-0002-1956-0070

¹First Saint Petersburg State Medical University n.a. academician I.P. Pavlov, Saint Petersburg, Russia
²North-Western State Medical University n.a. I.I. Mechnikov, Saint Petersburg, Russia

Corresponding author: Tikhonov Sergei V. E-mail: sergeyv12702@gmail.com

Для цитирования: Тихонов С.В., Анисимова К.А., Декканова В.Д., Папин К.В., Родионова Н.В., Коржилова Т.М., Баландов С.Г., Василевский Д.И., Бакулина Н.В., Симаненков В.И. Состояние верхних отделов желудочно-кишечного тракта у пациентов с морбидным ожирением до и после бариатрического хирургического вмешательства. Медицинский алфавит. 2021; (20): 44–52. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2021-20-44-52>

For citation: Tikhonov S. V., Anisimova K. A., Dekkanova V. D., Papin K. V., Rodionova N. V., Korzhilova T. M., Balandov S. G., Vasilevsky D. I., Bakulina N. V., Simanenkova V. I. Upper gastrointestinal tract condition in patients with morbid obesity before and after bariatric surgery. *Medical alphabet.* 2021; (20): 44–52. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2021-20-44-52>



Подписка на журнал 2021 год



Медицинский алфавит

«Медицинский алфавит». Серия «Практическая гастроэнтерология»

Печатная версия – 500 руб., электронная версия любого журнала – 350 руб. (за номер).

Присылайте, пожалуйста, запрос на адрес medalfavit@mail.ru.

ООО «Альфмед»

ИНН 7716213348

Р/с № 40702810738090108773

ПАО «СБЕРБАНК РОССИИ» г. МОСКВА

К/с 30101810400000000225 БИК 044525225

Годовая подписка на журнал «Медицинский алфавит»

Серия «Практическая гастроэнтерология» (4 выпуска в год).

Цена (в год): 2000 руб. (печатная версия) или 1 400 руб. (электронная версия).

Как подписаться

- Оплатить квитанцию в любом отделении Сбербанка у кассира с получением кассового чека. Журналы высылаются в том случае, если вы сообщили адрес доставки на электронную почту издательства. Отправить скан квитанции с кассовым чеком, выданным кассиром банка, на e-mail medalfavit_pr@bk.ru или podpiska.ma@mail.ru.
- Оплата через онлайн-банки издательством принимается только на сайте <https://medalfavit.ru/podpiska-na-zhurnaly/> в разделе «Издательство медицинской литературы».

«Янссен» представила результаты первого прямого сравнительного исследования биологических препаратов для лечения пациентов с активной болезнью Крона средней или тяжелой степени

Последний отчет – один из 20 докладов Janssen, представленных на виртуальной Неделе болезней пищеварительной системы – 2021 (DDW Virtual 2021). 16 из них демонстрируют профиль безопасности и эффективность устекинумаба при лечении болезни Крона и язвенного колита.

«Янссен», подразделение фармацевтических товаров ООО «Джонсон & Джонсон», сообщает о публикации новых данных об эффективности и безопасности препарата Стелара® (устекинумаб) при лечении болезни Крона (БК) и язвенного колита (ЯК)^{1,2,3,4}, в том числе данных исследования SEAVUE – первого прямого сравнительного исследования биологических препаратов для лечения пациентов с болезнью Крона. Результаты исследования были представлены в ходе пленарного заседания, посвященного новейшим научно-клиническим данным¹. Согласно данным SEAVUE, применение устекинумаба* продемонстрировало высокие показатели достижения клинической ремиссии, ремиссии без использования кортикостероидов, клинического ответа и эндоскопических показателей в течение одного года у пациентов с активной болезнью Крона средней или тяжелой степени, ранее не получавших биологическую терапию. Однако первичная конечная точка статистического преимущества, по сравнению с адалимумабом, не была достигнута¹. Результаты данного сравнительного исследования легли в основу одного из 20 докладов, представленных Janssen на онлайн-конференции DDW Virtual 2021, которая проходила с 21 по 23 мая 2021 года^{1,2,3,4}.

*«Став первым сравнительным исследованием биологических препаратов для лечения болезни Крона, исследование SEAVUE заполнило значимый пробел в знаниях представителей гастроэнтерологического сообщества, – отметил доктор Брюс Э. Сэндс, руководитель отделения гастроэнтерологии доктора Генри Д. Яновица медицинского центра Маунт-Синай и школы медицины Икана при медицинском центре Маунт-Синай в Нью-Йорке, главный исследователь SEAVUE. ** – В рамках SEAVUE собраны данные, подтверждающие, что устекинумаб является важнейшей терапевтической опцией для людей, живущих с активной болезнью Крона средней или тяжелой степени, которые ранее не получали биологическую терапию».*

Сравнение эффективности и безопасности применения устекинумаба и адалимумаба у пациентов с болезнью Крона, ранее не получавших биологическую терапию (доклад № 775d)¹: В рамках SEAVUE было об-

следовано в общей сложности 386 пациентов с активной болезнью Крона средней или тяжелой степени¹. Половина пациентов получала устекинумаб в дозировке приблизительно 6 мг/кг внутривенно (IV) в начале курса лечения, затем 90 мг подкожно (SC) каждые 8 недель (q8w). Вторая половина пациентов применяла адалимумаб в дозировке 160/80 мг подкожно в начале курса и во вторую неделю лечения, а затем 40 мг подкожно каждые 2 недели согласно одобренному Управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США режиму без изменения дозировок¹. Результаты не показали статистически значимых различий¹:

- 64,9 % пациентов, получавших устекинумаб, и 61 % пациентов, получавших адалимумаб, достигли клинической ремиссии (индекс активности болезни Крона [CDAI] < 150) через год (52 недели), что является основной конечной точкой исследования¹;
- основные вторичные конечные точки статистически не различались между группами¹:
 - 60,7 % пациентов, получавших устекинумаб, и 57,4 % пациентов, получавших адалимумаб, достигли ремиссии без кортикостероидов¹,
 - 72,3 % пациентов, получавших устекинумаб, и 66,2 % пациентов, получавших адалимумаб, достигли клинического ответа¹,
 - 56,5 % пациентов, получавших устекинумаб, и 55,4 % пациентов, получавших адалимумаб, достигли ремиссии симптомов, по данным результатов опроса пациентов (PRO)-2¹,
 - на 16-й неделе 57,1 % пациентов, получавших устекинумаб, и 60 % пациентов, получавших адалимумаб, достигли клинической ремиссии¹,
 - на 52-й неделе у группы пациентов с исходным показателем по простой эндоскопической шкале болезни Крона (SES-CD^{***}) ≥ 3: 28,5 % пациентов, получавших устекинумаб, и 30,7 % пациентов, получавших адалимумаб, достигли эндоскопической ремиссии¹;
- преимущества обоих методов лечения также были продемонстрированы в дополнительных конечных точках по показателям эффективности, но не продемонстрировали статистически значимых различий:

- на 52-й неделе у пациентов с исходным уровнем SES-CD ≥ 3 : 41,9% пациентов, получавших устекинумаб, и 36,9% пациентов, получавших адалимумаб, достигли эндоскопического ответа¹,
- клинический ответ, достигнутый на 16-й неделе, сохранялся на 52-й неделе у 88,6% пациентов, получавших устекинумаб, и 78% пациентов, получавших адалимумаб¹,
- среднее изменение количества жидкого/мягкого стула от исходного уровня до 52-й недели в период за предыдущие семь дней составило -19,9 для пациентов, получавших устекинумаб, и -16,2 для пациентов, получавших адалимумаб. Среднее изменение от исходного уровня к 52-й неделе в сумме количества жидкого/мягкого стула и показателей боли в животе в период за предыдущие семь дней составило -29,6 для пациентов, получавших устекинумаб, и -25,1 для пациентов, получавших адалимумаб¹;
- результаты профиля безопасности соответствовали опыту предыдущих исследований для обоих методов лечения:
 - частота прекращения лечения была значительно ниже у принимавших устекинумаб (15,2%), по сравнению с пациентами, принимавшими адалимумаб (23,6%), в период лечения до 52-й недели,
 - среди пациентов, получавших устекинумаб, и пациентов, получавших адалимумаб, у 6,3 и 11,3% соответственно наблюдались нежелательные явления, которые привели к прекращению приема исследуемого препарата¹,
 - нежелательные явления были зарегистрированы у 80,1 и 77,9% пациентов, получавших устекинумаб или адалимумаб соответственно¹,
 - Серьезные нежелательные явления были зарегистрированы у 13,1 и 16,4% пациентов, в том числе серьезные инфекции – у 2,1 и 2,6% пациентов, получавших устекинумаб или адалимумаб соответственно¹,
 - В течение 52 недель у одного пациента после приема адалимумаба развился базально-клеточный рак кожи; ни один пациент не сообщил о злокачественных новообразованиях после приема устекинумаба. В течение 52 недель не было зарегистрировано ни одной смерти¹.

«До сих пор не проводилось прямых сравнительных исследований безопасности и эффективности рецептурных биологических препаратов для лечения болезни Крона – хронического состояния, которое может вызывать стойкие и изнурительные симптомы, имеющие глубокое влияние на повседневную жизнь человека,» – отметил доктор Эндрю Гринспен, вице-президент по медицинским вопросам в области иммунологии Janssen Scientific Affairs, LLC. – Благодаря результатам новых клинических испытаний врачи получили убедительную альтернативу в лице устекинумаба, необходимую при принятии решения о выборе схемы лечения для определенных категорий пациентов, живущих с болезнью Крона».

В рамках Недели болезней пищеварительной системы – 2021 были представлены дополнительные доклады

- *Презентация № 129:* W. Sandborn и другие. Безопасность устекинумаба при воспалительных заболеваниях кишечника: объединенный анализ безопасности за 5 лет при болезни Крона и 2 года при язвенном колите².
- *Презентация № Sa576:* W. Sandborn и другие. Долгосрочное (5-летнее) поддержание клинически значимого улучшения здоровья, связанного с качеством жизни у пациентов с болезнью Крона со средней и тяжелой степенью, получавших устекинумаб, в долгосрочном расширенном исследовании IM-UNITI³.
- *Презентация № 611:* A. Johnson и другие. Практическая эффективность устекинумаба в лечении болезни Крона⁴.

«Мы продолжаем развивать и усиливать портфель гастроэнтерологических препаратов «Янссен», выполняя наше обязательство по усовершенствованию терапевтических опций для пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника,» – отметил доктор Ян Векамп, вице-президент, руководитель направления гастроэнтерологических заболеваний подразделения исследований и разработок Janssen. – Обширная база научных доказательных данных по устекинумабу – это результат нашей долгосрочной приверженности объективной оценке и сравнительному изучению препарата в различных клинических условиях, чтобы предоставить врачам и их пациентам данные, которые могут помочь в принятии взвешенных решений относительно выбора лечения».

Примечания

- * Согласно одобренным FDA режимам приема устекинумаба и адалимумаба без изменения дозы¹.
- ** Доктор Брюс Э. Сэндс – консультант компании Janssen, не получающий вознаграждения за работу со СМИ.
- *** SES-CD оценивает наличие или отсутствие эндоскопического заживления слизистой оболочки кишечника. SES-CD оценивается на основе четырех эндоскопических переменных (площадь пораженной поверхности, наличие и размер язв, степень изъязвленной поверхности и наличие стенозов) в пяти сегментах кишечника. Общий диапазон оценок SES-CD составляет от 0 до 60, по каждому показателю от 0 до 12 баллов⁵.

Ссылки

1. Sands B, et al. Ustekinumab Versus Adalimumab for Induction and Maintenance Therapy in Moderate-to-Severe Crohn's Disease: The SEAVIDE Study. Presented at the 2021 Digestive Disease Week Virtual Meeting May 21–23.
2. Sandborn W, et al. Safety of Ustekinumab in IBD: Pooled Safety Analysis Through 5 Years in CD and 2 Years in UC. Presented at the 2021 Digestive Disease Week Virtual Meeting May 21–23.
3. Sandborn W, et al. Long-term (5-Year) Maintenance of Clinically Meaningful Improvement in Health-Related Quality of Life in Patients with Moderate to Severe Crohn's disease Treated with Ustekinumab in the IM-UNITI Long-term Extension Study. Presented at the 2021 Digestive Disease Week Virtual Meeting May 21–23.
4. Johnson A, et al. The Real-World Effectiveness of Ustekinumab in the Treatment of Crohn's Disease. Presented at the 2021 Digestive Disease Week Virtual Meeting May 21–23.
5. Klenke E, et al. "Targeting mucosal healing in Crohn's disease: what the clinician needs to know." Therapeutic advances in gastroenterology 12 (2019): 1756284819856865.



СТЕЛАРА®: ЭФФЕКТИВНОСТЬ СИСТЕМНОГО БИОЛОГИЧЕСКОГО ПРЕПАРАТА И БЕЗОПАСНОСТЬ СЕЛЕКТИВНОГО

МОЛЕКУЛА УСТЕКИНУМАБ:

УНИКАЛЬНЫЙ МЕХАНИЗМ ДЕЙСТВИЯ КЛАССА ИНГИБИТОРОВ ИЛ12/23, ОБУСЛОВЛЕННЫЙ БЛОКИРОВАНИЕМ КЛЮЧЕВЫХ РЕГУЛЯТОРНЫХ ЦИТОКИНОВ, ОБЕСПЕЧИВАЕТ ЭФФЕКТИВНОСТЬ СИСТЕМНОГО И БЕЗОПАСНОСТЬ СЕЛЕКТИВНОГО БИОЛОГИЧЕСКОГО ПРЕПАРАТА.¹

- **Быстрое наступление эффекта:** уменьшение боли в животе и частоты дефекаций уже на 1 неделе терапии при болезни Крона² и уменьшение частоты дефекаций и крови в стуле уже на 2 неделе терапии при язвенном колите³
- **Долгосрочная эффективность:** 3 из 4-х пациентов сохраняют ремиссию в течение не менее 3-х лет при болезни Крона⁴ и в течение не менее 2-х лет при язвенном колите⁵
- **Благоприятный профиль безопасности:** профиль переносимости устекинумаба в отношении риска возникновения инфекций, в том числе туберкулеза, и малигнизации сопоставим с плацебо и препаратами селективного механизма действия⁶
- **Сочетание эффективности и безопасности:** самая высокая выживаемость терапии по сравнению с другими ГИБП при болезни Крона в любой линии - более 70% пациентов за 2 года наблюдения остаются на терапии⁷

1. Brand S. Gut. 2009;58:1152-67. 2. Neurath MF. Nat Med. 2007;13:26-8. 3. Benson et al. mAbs 2011;3:535-45

2. Sandborn W.J. et al. 2017 WCOG poster abstract P2145

3. Sands B.E. et al. Early Improvement After Intravenous Ustekinumab Induction in Patients With Ulcerative Colitis. Results from the UNIFI Induction Trial: 689. The American Journal of Gastroenterology, October 2019 – Volume 114 – Issue – p S404

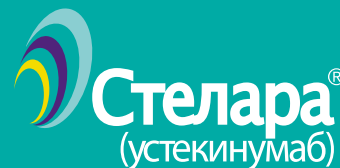
4. Hanauer S. et al. IM-UNITI: 3 Year Efficacy, Safety and Immunogenicity of Ustekinumab Treatment of Crohn's disease. Journal of

5. Crohn's and Colitis, Volume 14, Issue 1, January 2020, p. 23-32

6. Sands B.E. et al. Efficacy of Ustekinumab for ulcerative colitis in biologic non-failure, and biologic failure populations through 2 years: UNIFI Long-term extension. TU1885

7. Click B., Regueiro M., Managing Risks with Biologics. Inflammatory Bowel Disease 2019, 1: 1-11.

8. Ko Y. et al. Presentation at ECCO 2020; P261



КРАТКАЯ ИНСТРУКЦИЯ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ПРЕПАРАТА СТЕЛАРА ЛП-005728

Перед применением ознакомьтесь с полной версией инструкции.

Торговое наименование препарата – Стелара (устекинумаб), концентрат для приготовления раствора для инфузий. **Показания к применению.** **Болезнь Крона.** Препарат Стелара в лекарственной форме концентрат для приготовления раствора для инфузий предназначен для терапии взрослых пациентов с болезнью Крона умеренной и тяжелой степени. Препарат Стелара в лекарственной форме концентрат для приготовления раствора для инфузий предназначен для: индукции клинической ремиссии, достижения бестероидной ремиссии, индукции эндоскопической ремиссии, улучшения связанного со здоровьем качества жизни. У взрослых пациентов с активной болезнью Крона умеренной и тяжелой степени, у которых прогрессирование заболевания продолжалось на фоне терапии иммуномодуляторами или кортикостероидами, или была выявлена непереносимость этих препаратов, или наблюдалась зависимость от кортикостероидов, или прогрессирование заболевания продолжалось на фоне терапии одним или несколькими ингибиторами ФНО, или была выявлена непереносимость одного или нескольких ингибиторов ФНО. **Язвенный колит.** Лечение взрослых пациентов с активным язвенным колитом умеренной и тяжелой степени с недостаточным ответом, утратой ответа или непереносимостью стандартной или биологической терапии, или имеющих медицинские противопоказания к проведению такой терапии. **Противопоказания.** Клинически значимая повышенная чувствительность к устекинумабу или любому вспомогательному веществу препарата; клинически значимая активная инфекция (например, активный туберкулез); детский возраст до 18 лет.

Способ применения и дозы. Болезнь Крона и язвенный колит. Дозы. Пациентам с болезнью Крона или язвенным колитом рекомендовано однократное, иницирующее введение препарата Стелара в дозе, рассчитанной на основании массы тела (Таблица 1). Через 2 недели после введения иницирующей дозы препарат Стелара вводится подкожно в дозе 90 мг (первое подкожное введение). Для подкожного введения используется препарат Стелара в лекарственной форме концентрат для приготовления раствора для подкожного введения. Информация о последующих подкожных введениях препарата указана в инструкции по медицинскому применению препарата Стелара, раствор для подкожного введения. **Способ применения.** Препарат Стелара, концентрат для приготовления раствора для инфузий, 130 мг, предназначен только для внутривенного инфузионного введения. Внутривенное инфузионное введение препарата Стелара должно проводиться только квалифицированными медицинскими работниками.

ТАБЛИЦА 1: ИНИЦИРУЮЩАЯ ДОЗА ПРЕПАРАТА СТЕЛАРА (ВНУТРИВЕННОЕ ВВЕДЕНИЕ)*			
Масса тела пациента на момент введения препарата	Доза	Количество флаконов препарата Стелара, концентрат для приготовления раствора для инфузий, 130 мг	
≤ 55 кг	260 мг	2	
> 55 кг – ≤ 85 кг	390 мг	3	
> 85 кг	520 мг	4	

* Рекомендованная доза (около 6 мг/кг)

Побочное действие.

Побочное действие.	Побочное действие.
Инфекции и инвазии	Инфекции верхних дыхательных путей, назофарингит, синусит, воспаление подкожной жировой клетчатки, одонтогенные инфекции, опоясывающий лишай, вирусные инфекции верхних дыхательных путей, вульвовагинальные грибковые инфекции
Нарушения со стороны психики	Депрессия
Нарушения со стороны нервной системы	Головокружение, головная боль
Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения	Орофарингеальная боль, заложенность носа
Нарушения со стороны ЖКТ	Диарея, тошнота, рвота
Нарушения со стороны кожи и подкожной клетчатки	Зуд, акне
Нарушения со стороны опорно-двигательного аппарата и соединительной ткани	Боль в спине, миалгия, артралгия
Общие нарушения и реакции в месте введения препарата	Усталость, эритема в месте введения, боль в месте введения реакции в месте введения (в том числе, кровотечение, гематома, уплотнение, припухлость и зуд), астенция

Опыт пострегистрационного применения.

Нарушения со стороны иммунной системы	Реакции гиперчувствительности (в том числе сыпь, крапивница), серьезные реакции гиперчувствительности (в том числе анафилаксия и ангионевротический отек)
Инфекции и инвазии	Инфекции нижних отделов дыхательных путей
Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения	Аллергический альвеолит, эозинофильная пневмония
Нарушения со стороны кожи и подкожной клетчатки	Пустулезный псориаз, эритродермический псориаз, лейкоцитокластический васкулит

Особые указания. Инфекции. Препарат Стелара является селективным иммунодепрессантом, и потенциально может увеличивать риск возникновения инфекций и реактивации латентных инфекций. В ходе клинических исследований у пациентов, получавших препарат Стелара, наблюдался случай возникновения серьезных бактериальных и вирусных инфекций. Препарат Стелара не следует применять у пациентов с клинически значимой активной инфекцией. Следует с осторожностью применять препарат Стелара у пациентов с хронической инфекцией или рецидивирующей инфекцией в анамнезе. **Злокачественные новообразования.** Препарат Стелара является селективным иммунодепрессантом. Препараты-иммунодепрессанты могут способствовать увеличению риска развития злокачественных новообразований. У некоторых пациентов, получавших препарат Стелара в рамках клинических исследований, наблюдалось развитие кожных и нежных злокачественных новообразований. Следует проявлять осторожность при назначении препарата Стелара пациентам со злокачественными новообразованиями в анамнезе, а также при рассмотрении возможности продолжения терапии препаратом Стелара у пациентов с диагностированными злокачественными новообразованиями. **Реакция гиперчувствительности.** В ходе пострегистрационного наблюдения были зарегистрированы серьезные реакции гиперчувствительности, включая анафилаксию и ангионевротический отек. **Вакцинация.** Не рекомендуется применять живые вирусные или живые бактериальные вакцины одновременно с препаратом Стелара. **Иммуносупрессия.** В исследованиях у пациентов с болезнью Крона и язвенным колитом совместное применение препарата Стелара с иммуномодуляторами (6-меркаптопурин, азатиоприн, метотрексатом) или с кортикостероидами не влияло на безопасность и эффективность препарата Стелара. **Иммуногенность.** Безопасность и эффективность применения препарата Стелара у пациентов, прошедших иммуногенные аллергические заболеваний, не установлена.

7 июля 2021 года ушел из жизни главный редактор журнала «Медицинский алфавит»

Александр Сергеевич Ермолов: 18.05.1934–07.07.2021



Ермолов Александр Сергеевич – талантливый хирург, выдающийся ученый и организатор здравоохранения, главный научный консультант НИИ скорой помощи имени Н. В. Склифосовского, почетный заведующий кафедрой неотложной и общей хирургии Российской медицинской академии непрерывного профессионального образования, член-корреспондент Российской академии наук, академик Академии медико-технических наук Российской Федерации, академик Международной академии наук, заслуженный врач Российской Федерации, заслуженный деятель науки Российской Федерации, доктор медицинских наук, профессор.

Александр Сергеевич родился 18 мая 1934 года в г. Москве. В 1957 году окончил педиатрический факультет 2-го Московского медицинского института имени Н. И. Пирогова. По окончании института Ермолов А. С. начал свою трудовую жизнь в Центральной больнице комбината «Воркутауголь», где он по распределению работал врачом-хирургом с 1957 по 1959 год. Вся дальнейшая профессиональная деятельность Ермолова А. С. была неразрывно связана с Москвой. Его становление как хирурга, ученого и педагога проходило под руководством профессоров В. А. Иванова, В. А. Неговского и Ю. Е. Березова.

Одним из приоритетных направлений в многогранной хирургической деятельности Ермолова А. С. на протяжении всей его жизни являлась неотложная хирургия органов брюшной полости. Понимая чрезвычайную важность и актуальность этой проблемы, Александр Сергеевич всегда находился во главе исследований и разработок, посвященных этой тематике.

С 1980 года, в связи с избранием на должность заведующего 3-й кафедрой хирургии ЦИУВ, Ермолов А. С. начал работу на новой клинической базе – в городской больнице скорой помощи № 53. Основным направлением деятельности являлись организация хирургической службы г. Москвы, внедрение современных методов диагностики и лечения хирургической патологии и непосредственно хирургическая деятельность. В этот период были заложены основы лечебно-диагностического комплекса при воспалительных и обтурационных заболеваниях билиарного тракта, впоследствии получившего признание у хирургов всей страны. В 1989 году Александр Сергеевич возглавил 2-ю кафедру хирургии ЦИУВ (сегодня – кафедра неотложной и общей хирургии РМАНПО), которой он руководил 29 лет и почетным заведующим которой оставался до конца жизни.

В конце XX века Ермолов А. С. уделял приоритетное внимание плановой хирургии органов желудочно-кишечного тракта и грудной клетки, а также эндокринной хирургии. В этот период проводятся исследования, впоследствии ставшие основой современных методик в хирургии вентральных грыж, острого панкреатита, малоинвазивных дренирующих вмешательств.

Особенно ярко проявился организаторский талант Александра Сергеевича в сложный период смены исторических формаций – в 90-е годы.

Впервые вопросами организации здравоохранения Ермолов А. С. начал заниматься еще в конце 70-х годов XX века, работая с 1978 по 1980 год первым заместителем председателя ученого совета Минздрава СССР. В 1986 году Александр Сергеевич доказал целесообразность организации в составе поликлинических отделений хирургических центров, оборудованных операционными, стационарами одного дня, соответствующими штатами. Впервые в Москве такой центр был открыт на базе поликлинического отделения ГКБ № 53 (сейчас ГКБ № 13) и работает до сих пор. Время подтвердило справедливость этих утверждений.

В новую постсоветскую эпоху Ермолов А. С. вошел сформировавшимся опытным организатором здравоохранения, ученым, педагогом и авторитетным хирургом. В эти тяжелые годы перестройки экономики, хозяйства и всего жизненного уклада стране были необходимы честные, преданные своему делу профессионалы.

В 1992 году мэр Москвы Ю. М. Лужков и начальник Главного медицинского управления г. Москвы А. Н. Соловьев предложили Александру Сергеевичу возглавить Московский научно-исследовательский институт скорой помощи имени Н. В. Склифосовского, которым он руководил в течение 14 последующих лет. С 2006 года Ермолов А. С. являлся почетным директором НИИ СП имени Н. В. Склифосовского, руководителем отдела неотложной хирургии, а с 2017 года до конца жизни оставался главным научным консультантом института.

Оценивая ситуацию 90-х годов через 30 лет, можно смело сказать, что Ермолов А. С. не только фактически спас институт, но и возродил его деятельность на совершенно новом научном и технологическом уровне. Под его руководством институт скорой помощи полностью восстановил материальную базу и территориальную целостность и стал одним из лучших многопрофильных медицинских центров по оказанию экстренной медицинской помощи в стране и мире. В НИИ скорой помощи имени Н. В. Склифосовского под руководством Александра Сергеевича были создан ряд научно-клинических подразделений, в которых сегодня успешно решаются важнейшие задачи неотложной хирургии, – центр трансплантации печени, отделение неотложной кардиохирургии, ожоговый центр, отделение острых эндотоксикозов.

Результатом анализа и обобщения достижений явились такие монументальные издания, как «Травма печени», «Абдоминальная травма», «Острый панкреатит», «Синдром кишечной недостаточности», «Неотложная хирургия органов брюшной полости. Опыт московского здравоохранения за 1992–2014 год». Вклад Ермолова А. С. в развитие НИИ СП имени Н. В. Склифосовского в самом институте заслуженно расценивается как создание «школы А. С. Ермолова».

22 года Ермолов А. С. возглавлял хирургическую службу Департамента здравоохранения г. Москвы. В это время им произведена реорганизация оказания помощи и лечения больных и пострадавших, что позволило значительно улучшить показатели лечения при неотложных хирургических заболеваниях в стационарах столицы. Совершенствование тактических и стратегических установок, с одной стороны, и техническое перевооружение хирургов – с другой, привели к кардинальной реформации экстренной хирургии – неотложная абдоминальная хирургия стала эндоскопической. Более 14 лет Ермолов А. С. являлся председателем межведомственной проблемной комиссии «Неотложная хирургия» научного совета по хирургии РАМН и более 25 лет – членом редколлегии журнала «Хирургия имени Н. И. Пирогова», более 10 лет – главным редактором журнала «Медицинский алфавит».

Под руководством Ермолова А. С. выполнены 25 докторских и 53 кандидатских диссертации. Его ученики продолжают активно развивать передовые идеи медицины. Перу Александра Сергеевича принадлежат 19 монографий и руководств. Им опубликовано более тысячи научных работ. Ермолов А. С. награжден орденом «Знак Почета», медалью «В память 850-летия Москвы», медалью Министерства обороны «За укрепление боевого содружества», Большой золотой медалью имени Н. И. Пирогова РАН, орденами и медалями различных общественных организаций. Медицинское сообщество, высоко оценивая заслуги Ермолова А. С., избрало его в 2001 году президентом Международной ассоциации хирургов имени Н. И. Пирогова. Он являлся членом правлений Московского и Всероссийского обществ хирургов, членом Европейской ассоциации неотложной хирургии и интенсивной терапии.

Александр Сергеевич был многогранным, потрясающим интеллектуалом, любящим и разбирающимся в истории, литературе, искусстве, архитектуре и многом другом.

Масштаб личности Александра Сергеевича колоссален. Огромен и не оценим его вклад в деятельность академии, в развитие отечественной медицины, науки и медицинского образования.

Академия, российское и московское здравоохранение, НИИ СП имени Н. В. Склифосовского, все научно-педагогическое и хирургическое сообщество понесли невосполнимую утрату.

Мы потеряли выдающегося человека, одного из последних великих советских ученых-медиков XX века. Потеря эта невосполнима, но дело Ермолова А. С. продолжают его ученики, его дети, которые пошли по стопам отца, будущие ученики, которые каждый год будут приходить на кафедру РМАНПО учиться хирургии, и первое занятие на кафедре будет посвящено жизни и деятельности Александра Сергеевича.

Скорбим и будем помнить Ермолова Александра Сергеевича.



9 → 11 НОЯБРЯ • МОСКВА



РОССИЙСКИЙ ОНКОЛОГИЧЕСКИЙ КОНГРЕСС





ДВАДЦАТЬ СЕДЬМАЯ ОБЪЕДИНЕННАЯ РОССИЙСКАЯ ГАСТРОЭНТЕРОЛОГИЧЕСКАЯ НЕДЕЛЯ



КОНТАКТЫ

Почтовый адрес для
переписки и справок:
**127282, Москва, а/я 84,
“ГАСТРО”**

Телефон для справок:
+7 926 213-25-52

Электронная почта:
week@gastro.ru

Адрес в интернете:
www.gastro.ru

Уважаемые коллеги!

Российская Гастроэнтерологическая Ассоциация (РГА) приглашает Вас принять участие в работе **Двадцать седьмой Объединенной Российской гастроэнтерологической недели**

Неделя состоится с **18 по 20 октября 2021 года в онлайн-формате**.

Научные симпозиумы на Гастронеделе будут проходить в четырех виртуальных залах (онлайн-каналах).

Планируется **постерная сессия**.

В рамках Гастронедели будет проводиться **виртуальная выставка**.

Регистрация участников мероприятия, просмотр научных заседаний и стендовых докладов (постеров), а также посещение виртуальных стендов на выставке будет производиться по адресу: **2021.gastro.ru**. Регистрация участников мероприятия начнется в сентябре.

Программа Недели включает в себя обсуждение широкого круга теоретических и практических проблем современной гастроэнтерологии, эндоскопии, гепатологии, педиатрии, нутрициологии и других смежных с гастроэнтерологией дисциплин. Большинство наших докладчиков – признанные отечественные и зарубежные лидеры мнения.

В рамках Объединенной Российской гастроэнтерологической недели запланировано проведение научных симпозиумов. Как и на предыдущих Неделях будет продолжено обсуждение стандартов и порядков оказания специализированной медицинской помощи и клинических рекомендаций по специальности “Гастроэнтерология”; лучшие специалисты проведут клинические симпозиумы Российской гастроэнтерологической ассоциации и выступят с лекциями мастер-класса. Планируется представление коллективов и школ, в течение многих лет развивающих отечественную медицину.

Актуальная информация о Двадцать седьмой Объединенной Российской гастроэнтерологической неделе размещается на сайте www.gastro.ru

Ребамипид-СЗ

ГАСТРОПРОТЕКТОР
ДЛЯ ЗАЩИТЫ СЛИЗИСТОЙ ЖЕЛУДКА

ЛП-006193

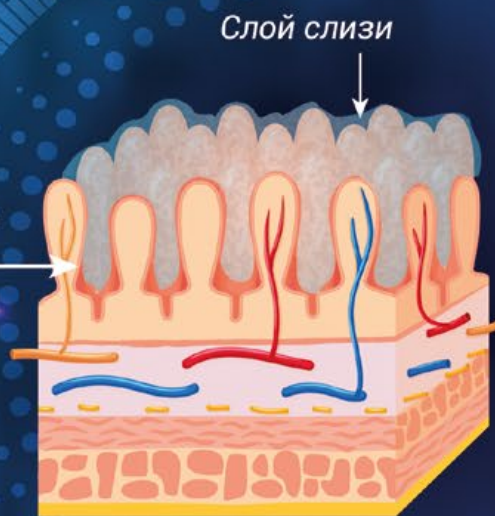
Способствует улучшению
кровоснабжения
слизистой желудка*

Может усиливать
пролиферацию
и обмен эпителиальных
клеток желудка*



Оказывает гастропротекторное
действие при воздействии
НПВП** на слизистую*

Способен защищать слизистую
желудка от поражения бактериями*



* Из инструкции по медицинскому применению препарата
Ребамипид-СЗ

** НПВП - Нестероидные противовоспалительные препараты

Отпускается по рецепту. Имеются противопоказания.

Северная
ЗВЕЗДА
25 ЛЕТ