

Серии научно-практических рецензируемых журналов



# Медицинский АЛФАВИТ № 35 / 2022



Практическая  
**ГАСТРОЭНТЕРОЛОГИЯ (4)**



Эпидемиология  
Инфекционные болезни  
Гигиена

**MEDICAL ALPHABET**  
Russian Professional Medical Journal



[www.medalfavit.ru](http://www.medalfavit.ru)  
[www.med-alphabet.com](http://www.med-alphabet.com)

Научный сайт журнала  
www.med-alfavit.com

Медицинский портал  
издательства  
www.medalfavit.ru

Издательство медицинской  
литературы  
ООО «Альфмед»  
+7 (495) 616-48-00  
medalfavit@mail.ru  
Россия, 129515, Москва, а/я 94

Учредитель и главный редактор  
издательства  
Татьяна Владимировна Сеница

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

Главный редактор журнала  
Сергей Сергеевич Петриков  
д.м.н., проф., член-корр. РАН

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  
и 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: на портале  
www.medalfavit.ru, e-mail: podpiska.  
ma@mail.ru, «Почта России»,  
«Урал-Пресс», индекс 014517.

Периодичность: 35 выпусков в год.

Подписано в печать 21.12.2022.

Формат А4. Цена договорная.  
© Медицинский алфавит, 2022

## Содержание

- 8 **Возможности использования метабиотика на основе метаболитов *Bacillus subtilis* для коррекции гастроинтестинальных симптомов у пациентов с постковидным синдромом**  
*И. В. Лапинский, М. Ю. Серкова, И. Г. Бакулин, М. И. Скалинская, Е. Б. Авалуева*
- 14 **Ведение пациентов с циррозом печени на амбулаторном этапе: как не пропустить?**  
*Е. М. Леденева, А. Л. Верткин, Ю. В. Седякина, С. С. Курджијева, Н. А. Буракова, М. М. Шамуилова*
- 19 **Современный взгляд на патогенез, диагностику и лечение синдрома Жильбера**  
*Б. Н. Левитан, В. В. Скворцов, А. В. Морозов, Т. В. Сердюкова*
- 23 **Применение устекинумаба при вульвовагинальном поражении, ассоциированном с болезнью Крона (клинический случай)**  
*А. М. Сегаль, Н. Л. Лозовская, Е. А. Мардамшина, Е. А. Маркова, О. А. Ратникова*
- 29 **Патологические изменения органов желудочно-кишечного тракта у пациентов с сахарным диабетом**  
*Б. И. Асланов, Т. М. Чиркина, Ю. В. Коковина, Е. А. Антонова, А. В. Тиселько, О. В. Ширай, О. К. Игнатова*
- 37 **Влияние дезинфицирующих средств на рост биопленки, образованной штаммами *K. pneumoniae***  
*И. В. Шипицына, Е. В. Осипова*
- 42 **Серия низкотемпературных стерилизаторов Sterlink**
- 44 **Проблемы патологоанатомической диагностики и морфологической характеристики COVID-19**  
*Ю. И. Пиголкин, М. А. Кислов, С. С. Дыдыкин, О. В. Дракина, К. А. Жандаров, М. А. Урсов, Д. Н. Шимановский, А. А. Волкова, А. Н. Кузин*
- 51 **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 (II квартал) по специальностям:

- 14.01.06 Психиатрия (медицинские науки);  
14.03.09 Клиническая иммунология, алергология (медицинские науки);  
14.01.13 Лучевая диагностика, лучевая терапия (медицинские науки);  
14.01.28 Гастроэнтерология (медицинские науки);  
3.1.4 Акушерство и гинекология (медицинские науки);  
3.1.6 Онкология, лучевая терапия (медицинские науки);  
3.1.7 Стоматология (медицинские науки);  
3.1.9 Хирургия (медицинские науки);  
3.1.18. Внутренние болезни (медицинские науки);  
3.1.20 Кардиология (медицинские науки);  
3.1.23 Дерматовенерология (медицинские науки);  
3.1.24 Неврология (медицинские науки);  
3.1.27 Ревматология (медицинские науки);  
3.1.29 Пульмонология (медицинские науки);  
3.2.1 Гигиена (медицинские науки);  
3.2.2 Эпидемиология (медицинские науки);

- 3.3.8 Клиническая лабораторная диагностика (медицинские науки);  
3.1.2 Челюстно-лицевая хирургия (медицинские науки);  
3.1.17 Психиатрия и наркология (медицинские науки);  
3.1.19 Эндокринология (медицинские науки);  
3.1.21 Педиатрия (медицинские науки);  
3.1.22 Инфекционные болезни (медицинские науки);  
3.1.25 Лучевая диагностика (медицинские науки);  
3.1.30 Гастроэнтерология и диетология (медицинские науки);  
3.1.33 Восстановительная медицина, спортивная медицина, лечебная физкультура, курортология и физиотерапия (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:** Минущин О. Н., Масловский А. В., Львова Н. В., Легкова К. С., Гордиенко Е. С., Проценко О. А., Магомедрасулова А. В., Шапошникова О. Ф. Билярная 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) 616-48-00

medalfavit@mail.ru

Box 94, Moscow, 129515, Russia

**Editorial Office**

Office 720, Bldg. 1, 13

Academician Korolev Str.,

Moscow, Russia

**Editor-in-Chief**

Sergey Petrikov

Corr. member of RAS, doctor

of medical sciences (habil.),

professor

**'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](http://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:** 35 issues per year.

**Subscription:** [podpiska.ma@mail.ru](mailto:podpiska.ma@mail.ru)  
Free price.

**Signed for press:** 21 December, 2022.

© 2022 Medical Alphabet

## Contents

- 8 Metabiotic based on metabolites of *Bacillus subtilis* for correction of gastrointestinal symptoms in patients with post-COVID syndrome**  
*I. V. Lapinskii, M. Yu. Serkova, I. G. Bakulin, M. I. Skalinskaya, E. B. Avalueva*
- 15 Management of patients with liver cirrhosis at outpatient stage: How not to miss it?**  
*E. M. Ledeneva, A. L. Vertkin, Yu. V. Sediakina, N. A. Burakova, M. M. Shamuilova, S. S. Kurdjieva*
- 19 Modern view on pathogenesis, diagnosis and treatment of Gilbert's syndrome**  
*B. N. Levitan, V. V. Skvortsov, A. V. Morozov, T. V. Serdyukova*
- 23 Use of ustekinumab in vulvovaginal lesions associated with Crohn's disease (clinical case)**  
*A. M. Segal, N. L. Lozovskaya, E. A. Mardamshina, E. A. Markova, O. A. Ratnikova*
- 29 Pathological changes in the gastrointestinal tract in patients with diabetes mellitus**  
*B. I. Aslanov, T. M. Chirkina, Y. V. Kokovina, E. A. Antonova, A. V. Tiselko, O. V. Shirai, O. K. Ignatova*
- 37 Influence of disinfectants on growth of biofilm formed by *K. pneumoniae* strains**  
*I. V. Shipitsyna, E. V. Osipova*
- 44 Problems of pathoanatomical diagnosis and morphological characteristics of COVID-19**  
*Yu. I. Pigolkin, M. A. Kislov, S. S. Dydykin, O. V. Drakina, K. A. Zhandarov, M. A. Ursov, D. N. Shimanovskiy, A. A. Volkova, A. N. Kuzin*
- 51 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 PhD and Doctor of Sciences (II q) in the following specialties:

- 14.01.06 Psychiatry (Medical sciences);  
14.03.09 Clinical Immunology, Allergology (Medical sciences);  
14.01.13 Radiation Diagnostics, Radiation Therapy (Medical sciences);  
14.01.28 Gastroenterology (Medical sciences);  
3.1.4 Obstetrics and Gynecology (Medical sciences);  
3.1.6 Oncology, radiation therapy (Medical sciences);  
3.1.7 Dentistry (Medical sciences);  
3.1.9 Surgery (Medical sciences);  
3.1.18 Internal medicine (Medical sciences);  
3.1.20 Cardiology (Medical sciences);  
3.1.23 Dermatovenereology (Medical sciences);  
3.1.24 Neurology (Medical sciences);  
3.1.27 Rheumatology (Medical sciences);  
3.1.29 Pulmonology (Medical sciences);  
3.2.1 Hygiene (Medical sciences);  
3.2.2 Epidemiology (Medical sciences);

- 3.3.8 Clinical Laboratory Diagnostics (Medical sciences);  
3.1.2 Oral and Maxillofacial Surgery (Medical sciences);  
3.1.17 Psychiatry and Narcology (Medical sciences);  
3.1.19 Endocrinology (Medical sciences);  
3.1.21 Pediatrics (Medical sciences);  
3.1.22 Infectious Diseases (Medical sciences);  
3.1.25 Radiation Diagnostics (Medical sciences);  
3.1.30 Gastroenterology and Dietology (Medical sciences);  
3.1.33 Rehabilitation Medicine, Sports Medicine, Exercise Therapy, Balneology and Physiotherapy (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

**Петриков Сергей Сергеевич**, д.м.н., проф., член-корр. РАН,

директор ГБУЗ «НИИ скорой помощи им. Н.В. Склифосовского ДЗМ» (Москва)

## Редакционный совет журнала

**Акимкин Василий Геннадьевич** («Эпидемиология, инфекционные болезни, 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 ФГАОУ 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, 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)

**Орлова Наталья Васильевна** («Современная поликлиника»), д.м.н., проф., кафедра поликлинической терапии лечебного факультета ФГАОУ 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., ФГАОУ 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. Логинова», 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 БОУ ВО «НГУ», в.н.с., рук. сектора биохимических исследований в гастроэнтерологии ФГБНУ «НИИ терапии и профилактической медицины»

**Еремينا 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, гастроэнтерологии и диетологии имени С.М. Рысса 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»

**Сайфудинов 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 ГБОУ ВО «ВолГМУ»

**Ткаченко Евгений Иванович** (Санкт-Петербург), д.м.н., проф., первый вице-президент Научного общества гастроэнтерологов России (НОГР), Заслуженный деятель науки РФ, Заслуженный врач РФ, профессор ФГБОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова»

## Editor-in-Chief

**Petrikov Sergei S.**, doctor of medical sciences (habil.), professor, director of Research Institute of Emergency Care n.a. N.V. Sklifosovsky (Moscow, Russia)

## Editorial Board

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

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

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

**Balan V. E.** (*Modern Gynecology*), DM Sci (habil.), 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 (habil.), professor, Research Institute for Complex Problems of Cardiovascular Diseases (Kemerovo, Russia)

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

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

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

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

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

**Kulakov A. A.** (*Dentistry*), DM Sci (habil.), 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)

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

**Ostroumova O. D.**, DM Sci (habil.), 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 (habil.), 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 (habil.), 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 (habil.), 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 (habil.), 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 (habil.), prof. at of 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 (habil.), 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 (habil.), 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 (habil.), 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 (habil.), 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 (habil.), prof. at Propaedeutics of Internal Diseases, Gastroenterology and Dietology Dept named after S. M. Rys of North-Western State Medical University n.a. I.I. Mechnikov, Saint Petersburg, Russia

**Osipenko M. F.**, DM Sci (habil.), 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 (habil.), 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

**Skvorsov V. V.**, DM Sci (habil.), associate prof. at Dept of Propedeutics of Internal Medicine in Volgograd State Medical University, Volgograd, Russia

**Tkachenko E. I.**, DM Sci (habil.), prof., first vice-president of Scientific Society of Gastroenterologists of Russia (SSGR), Honored Scientist of the Russian Federation, Honored Doctor of the Russian Federation, professor at Military Medical Academy named after S. M. Kirov, Saint Petersburg, Russia

# Возможности использования метабиотика на основе метаболитов *Bacillus subtilis* для коррекции гастроинтестинальных симптомов у пациентов с постковидным синдромом

И. В. Лапинский, М. Ю. Серкова, И. Г. Бакулин, М. И. Скалинская, Е. Б. Авалуева

Кафедра пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и диетологии имени С. М. Рысса ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И. И. Мечникова» Минздрава России, Санкт-Петербург

## РЕЗЮМЕ

**Цель исследования.** Оценка эффективности и безопасности использования метабиотического препарата, в состав которого входят биологически активные метаболиты культуральной жидкости пробиотической бактерии *Bacillus subtilis* (*B. subtilis*) и фруктоолигосахариды, для коррекции гастроинтестинальных симптомов у пациентов с постковидным синдромом.

**Материалы и методы исследования.** В исследование были включены 40 амбулаторных пациентов с постковидным синдромом в возрасте от 18 до 60 лет (средний возраст  $38,25 \pm 8,70$  года), которых после перенесенного COVID-19 беспокоили гастроинтестинальные жалобы и астения. Пациенты были рандомизированы в две группы. Группу 1 ( $n = 20$ ) составили пациенты, которые получали метабиотик в капсулах в режиме по одной капсуле 2 раза в день в течение 28 дней; группу 2 ( $n = 20$ ) – пациенты, которые не получали дополнительной поддержки. Период наблюдения составил 28 дней. Оценка выраженности гастроэнтерологических симптомов проводили с применением опросника качества жизни GSRs (Gastrointestinal Symptom Rating Scale), оценку астении – по шкале астенического состояния (ШАС) Л. Д. Малковой. Пациентам группы 1 ( $n = 10$ ) дополнительно проводилось исследование кала для количественной оценки состава микробиоты толстой кишки методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) в реальном времени – тест «Колонофлор-16».

**Результаты исследования.** По результатам оценки качества жизни у пациентов с постковидным синдромом с применением опросника GSRs, основные гастроинтестинальные жалобы включали диарею, абдоминальные боли и диспепсию; выраженность составила 14,1, 7,9 и 15,2 балла соответственно, что соответствовало умеренным проявлениям симптомов. На фоне приема метабиотика у пациентов группы 1 статистически значимо уменьшились гастроинтестинальные жалобы по шкале суммарного измерения симптомов ( $p < 0,0001$ ), по шкалам абдоминального болевого синдрома ( $p < 0,0170$ ), диспептического синдрома ( $p < 0,0001$ ) и диарейного синдрома ( $p < 0,0001$ ). У пациентов группы 2 на 28-й день исследования не наблюдалось значимой динамики симптомов. При оценке астении после приема метабиотика у пациентов первой группы отмечена положительная динамика, выраженность астении до лечения составила  $51,5 \pm 7,9$  балла, после лечения –  $43,3 \pm 5,9$  балла ( $p < 0,0500$ ), у пациентов группы 2 значимого снижения показателей астенического состояния при оценке в начале и в конце периода наблюдения не наблюдалось. На 28-й день у пациентов группы 1 статистически значимо увеличилось представительство *Lactobacillus* spp., отмечена нормализация в спектре представительства *Escherichia coli*, снизилось представительство условно-патогенной микрофлоры (УПМ). В обследуемой группе обращают на себя внимание полное отсутствие ДНК *Akkermansia muciniphila* в фекалиях пациентов с постковидным синдромом и восстановление представительства данной бактерии после приема метабиотика у 60% пациентов.

**Выводы.** У пациентов с постковидным синдромом в структуре гастроинтестинальных жалоб преобладают проявления абдоминального болевого, диспептического и диарейного синдромов и имеют место явления дисбактериоза толстой кишки, выражающиеся в снижении представительства облигатной микрофлоры и увеличении УПМ. Использование метабиотической терапии у пациентов с постковидным синдромом в течение 28 дней в режиме по одной капсуле 2 раза в день является эффективным и безопасным.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** постковидный синдром, дисбиоз кишечника, *Bacillus subtilis*, метабиотики.

**КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

## Metabiotic based on metabolites of *Bacillus subtilis* for correction of gastrointestinal symptoms in patients with post-COVID syndrome

I. V. Lapinskii, M. Yu. Serkova, I. G. Bakulin, M. I. Skalinskaya, E. B. Avalueva

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

### SUMMARY

**Purpose of the study.** To evaluate the efficacy and safety of using a metabiotic preparation, which includes biologically active metabolites of the culture fluid of the probiotic bacterium *Bacillus subtilis* (*B. subtilis*) and fructooligosaccharides, for the correction of gastrointestinal symptoms in patients with post-COVID syndrome.

**Materials and methods of the study.** The study included 40 outpatients with post-COVID syndrome aged 18 to 60 years (mean age  $38.25-8.70$  years), who, after undergoing COVID-19, were disturbed by gastrointestinal complaints and asthenia. Patients were randomized into 2 groups. Group 1 ( $n = 20$ ) consisted of patients who received metabiotic capsules in the regimen of 1 capsule 2 times a day for 28 days; group 2 ( $n = 20$ ) – patients who did not receive additional support. The observation period was 28 days. The severity of gastroenterological symptoms was assessed using the GSRs (Gastrointestinal Symptom Rating Scale) quality of life questionnaire, and asthenia was assessed using the Asthenic Condition Scale (ASS) by L. D. Malkova. Patients of group 1 ( $n = 10$ ) additionally underwent a study of feces to quantify the composition of the microbiota of the colon by real-time polymerase chain reaction (PCR), test Kolonoflor-16.

**Research results.** According to the results of assessing the quality of life in patients with post-COVID syndrome using the GSRs questionnaire, the main gastrointestinal complaints included: diarrhea, abdominal pain and dyspepsia; the severity in points was 14.1 points, 7.9 points, and 15.2 points, respectively, which corresponded to moderate manifestations of symptoms. Against the background of taking a metabiotic in patients of group 1, there was a statistically significant decrease in gastrointestinal complaints on the scale of the total measurement of symptoms ( $p < 0.0001$ ), on the scales of abdominal pain syndrome ( $p < 0.0170$ ), dyspeptic syndrome ( $p < 0.0001$ ) and diarrheal syndrome ( $p < 0.0001$ ). In patients of group 2 on the 28th day of the study, there was no significant change in symptoms. When assessing asthenia after taking metabiotics, patients of the 1st group showed positive dynamics, the severity of asthenia before treatment was  $51.5 \pm 7.9$  points, after treatment –  $43.3 \pm 5.9$  points ( $p < 0.0500$ ), in patients of group 2 there was no significant decrease in asthenic state indicators when assessed at the beginning and at the

end of the observation period. On the 28th day, in patients of group 1 the representation of *Lactobacillus* spp. statistically significantly increased, normalization in the spectrum of *Escherichia coli* representation was noted, and the representation of UPM decreased. In the examined group, attention is drawn to the complete absence of *Akkermansia muciniphila* DNA in the feces of patients with post-COVID syndrome and the restoration of the representation of this bacterium after taking a metabiotic in 60% of patients.

**Conclusions.** In patients with post-COVID syndrome, the structure of gastrointestinal complaints is dominated by manifestations of abdominal pain, dyspeptic and diarrheal syndromes, and there are phenomena of colon dysbacteriosis, expressed in a decrease in the representation of obligate microflora and an increase in TMR. The use of metabolic tyranny in patients with post-COVID syndrome for 28 days in a regimen of 1 capsule 2 times a day is effective and safe.

**KEYWORDS:** long-covid, dysbiosis, *Bacillus subtilis*, metabiotics.

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

## Введение

С конца 2019 года вирус *SARS-CoV-2*, принадлежащий к роду бета-коронавирусов, стал известен всему миру как причина мультисистемного гипервоспалительного заболевания и пандемии новой коронавирусной инфекции (НКИ) COVID-19.

Сейчас уже хорошо известно, что перенесенное заболевание COVID-19 может долго и по-разному оказывать влияние на состояние пациента и изменять его качество жизни [1, 2, 3]. Термин «постковидный синдром» включает в себя совокупность симптомов, которые возникают вместе с COVID-19 или после него и длятся более 12 недель, и может возникать у людей, перенесших заболевание как в тяжелой, так и легкой форме [1]. Очень часто постковидный синдром характеризуется изменчивыми и разнообразными симптомами, способными иногда неожиданно ухудшить качество жизни людей. Некоторые симптомы, возникающие у пациентов после перенесенной НКИ, не только взаимосвязаны, но и вариативны в течение очень разных периодов времени, что приводит к различным новым диагнозам и требует не только индивидуального, но и междисциплинарного подходов [4].

Симптомы со стороны желудочно-кишечного тракта, возникающие как во время, так и после заболевания НКИ, в настоящее время привлекают все большее внимание специалистов. Накопленные за время пандемии и постпандемии научные данные и результаты исследований свидетельствуют о том, что желудочно-кишечный тракт может быть мишенью для вируса *SARS-CoV-2*. М. Ahamed Mim и соавт. еще в 2020 году продемонстрировали обнаружение РНК *SARS-CoV-2* в образцах кала у пациентов с COVID-19 через 11 дней после респираторного клиренса *SARS-CoV-2* [5], а в корейском исследовании S. K. Park и соавт. (2021) отмечено, что у некоторых пациентов с отсутствием или легкими симптомами COVID-19 наблюдается выделение *SARS-CoV-2* с фекалиями в течение 50 дней после постановки диагноза [6]. Из-за прямого проникновения *SARS-CoV-2* в слизистую оболочку кишечника и влияния противовирусных и антибактериальных препаратов у некоторых пациентов с COVID-19 возникают боли в животе, диарея и другие желудочно-кишечные симптомы, которые сохраняются длительное время после элиминации вируса [7]. Учеными также выявлено, что у пациентов после разрешения НКИ может наблюдаться широкий спектр продолжающихся желудочно-кишечных симптомов, таких как анорексия, дисгезия, метеоризм, диарея [8]. В ряде других исследований отмечается высокая распространенность абдоминальных болей, гастроэзофагеального рефлюкса (ГЭРБ) и тошно-

ты [9, 10], а симптом диареи был включен во все исследованные когорты пациентов с COVID-19, хотя и с довольно разным процентом выявления (от 2,0 до 55,0%) [7]. Важно отметить, что патофизиология симптомов пищеварения, связанных с инфекцией *SARS-CoV-2*, в настоящее время неясна. Увеличение количества сообщений об обнаружении вирусной РНК и вируса в фекалиях и желудочно-кишечном тракте подчеркивает возможность орально-фекальной передачи *SARS-CoV-2* [11].

Хорошо известно и описано в литературе, что микробная экология кишечника способствует важным метаболическим и иммунным функциям организма человека и может оказывать значительное влияние на состояние здоровья хозяина. В ряде работ, посвященных НКИ, отмечено, что на фоне заболевания COVID-19 и проводимой противовирусной и антибактериальной терапии происходят нарушения в микробном гомеостазе желудочно-кишечного тракта. Исследование Y. Zhou (2020) показало, что через 3 месяца после выписки из стационара у пациентов с сохраняющимися после перенесенной НКИ обнаруживалось сниженное бактериальное разнообразие в составе кишечного микробиома со значительно более высокой относительной численностью условно патогенных микроорганизмов (например, неклассифицированная *Escherichia*) и значительно более низким относительным количеством полезных бактерий (бутират-продуцирующие бактерии *Faecalibacterium prausnitzii*), чем у здоровых лиц. При этом изменения в составе микробиоты коррелировали со стойкими симптомами (включая кашель, астению, миалгию, слабость, диарею) у лиц с развившимся постковидным синдромом [12]. Y. Chen и соавт. (2022) недавно опубликовали исследование кишечной микробиоты у пациентов с COVID-19, которое показало, что в течение 6 месяцев после выписки из больницы состав микробиоты кишечника не восстанавливался до нормального уровня [13]. В другом исследовании описано, что в течение 30 дней после выздоровления по данным отрицательных мазков из носоглотки и ротоглотки на *SARS-CoV-2*, независимо от того, получали пациенты с COVID-19 антибактериальные препараты или нет, кишечная микробиота была значительно изменена [14]. В последнем метаанализе, опубликованном в ноябре 2022 года, включившем 16 исследований из разных стран, сообщается о дисбиотическом бактериальном профиле кишечника у пациентов с COVID-19 во время острой фазы, который сохранялся после элиминации *SARS-CoV-2* и характеризовался истощением противовоспалительных бактерий, продуцирующих бутират, и обогащением таксонов с провоспалительными свойствами [12, 15].

В настоящее время общий вывод из результатов опубликованных исследований по оценке микробиоты кишечника посредством анализа образцов фекалий с последующим таргетным секвенированием амплифицированных участков гена *16S rRNA* у пациентов с COVID-19 заключается в том, что микробиота кишечника у пациентов с COVID-19 отличается от таковой у здоровых людей и во время острой фазы болезни, и после выздоровления [15, 16].

К известным средствам модификации микробиоты кишечника относят антибиотики, про-, пребиотики и метаболиты, которые в настоящее время считаются инновационными препаратами, пришедшими на смену традиционным пробиотикам. Б. А. Шендеров сформулировал определение данной группы веществ так: «Метабиотики являются структурными компонентами пробиотических микроорганизмов, и (или) их метаболитов, и (или) сигнальных молекул с определенной (известной) химической структурой, которые способны оптимизировать специфичные для организма-хозяина физиологические функции, регуляторные, метаболические и (или) поведенческие реакции, связанные с деятельностью индигенной микробиоты организма-хозяина» [17].

Применение метабитиков позволяет создать управляемый микробиоценоз кишечника, поскольку метаболические, сигнальные, транспортные и другие функции представителей эндогенной микробиоты имеют большее значение, чем количественное содержание в биотопе микроорганизмов тех или иных видов [17, 18, 19, 20].

Учитывая вышесказанное, гипотеза нашего исследования состояла в возможном улучшении качества жизни пациентов после перенесенной НКИ посредством включения в схему ведения пациентов с постковидным синдромом метабитического препарата, действие которого направлено на уменьшение гастроинтестинальных симптомов и улучшение профиля кишечной микробиоты.

**Цель исследования:** оценка эффективности и безопасности использования метабитического препарата – биологической активной добавки к пище Бактимунал®, в состав которой входят биологически активные метаболиты культуральной жидкости пробиотической бактерии *Bacillus subtilis* (*B. subtilis*) и растворимые короткоцепочечные фруктоолигосахариды (кцФОС) для коррекции гастроинтестинальных симптомов у пациентов с постковидным синдромом.

#### Материалы и методы исследования

В исследование были включены 40 амбулаторных пациентов в возрасте от 18 до 60 лет (средний возраст  $38,25 \pm 8,70$  года), в возрасте 18-60 лет (средний возраст  $38,3 \pm 8,7$  лет) с постковидным синдромом с гастроинтестинальными проявлениями. Включали только пациентов которые перенесли COVID-19 в легкой и среднетяжелой форме и у которых после разрешения респираторных симптомов заболевания и отрицательного результата мазка на SARS-Cov-2 из носослотки и ротоглотки в течение 30-35 последующих дней возникали или сохранялись гастроинтестинальные расстройства. Пациенты были рандомизированы в две группы. Группа 1 ( $n = 20$ ) (средний возраст пациентов  $36,0 \pm 8,2$  года) получала исследуемый БАД Бактимунал® в виде

капсул в режиме по одной капсуле 2 раза в день в течение 28 дней, группа 2 ( $n = 20$ ) (средний возраст пациентов составил  $40,5 \pm 8,8$  года, из них 16 женщин и 4 мужчины) – в течение 28 дней периода наблюдения не получала каких-либо дополнительных лекарственных препаратов или БАД.

Оценку выраженности гастроэнтерологических симптомов проводили с применением опросника качества жизни GSRs, результаты подсчитывали и оценивали в баллах согласно инструкции. Оценка уровня астении выполнена с помощью шкалы астенического состояния (ШАС), состоящей из 30 пунктов – утверждений, отражающих данное состояние. При интерпретации показателей используются следующие значения в баллах: от 30 до 50 – отсутствие астении; от 51 до 75 – слабая астения; от 76 до 100 – умеренная астения; от 101 до 120 – выраженная астения [21].

Дополнительно 10 пациентам группы 1 проводилась оценка состояния толстокишечного микробиоценоза: лабораторное исследование кала методом ПЦР в реальном времени (тест «Колонофлор-16»). Всем пациентам тест был выполнен в медицинской научно-исследовательской лаборатории «Эксплана» (Санкт-Петербург).

Статистическая обработка результатов проводилась методами параметрической и непараметрической статистики с использованием программы SPSS Statistics. Описание количественных данных представлены в виде средневыворочного и стандартного отклонений в виде  $M \pm SD$  или медианы (Me) и квартилей Q1 и Q3, если гипотеза о нормальности распределения была отклонена. Нормальность распределения проверялась с помощью критерия Шапиро – Уилка для малых выборок. Сравнения двух групп по количественным шкалам проводились на основе непараметрического критерия Манна – Уитни. Качественные показатели описывались с помощью абсолютных значений и процентных долей. Сравнение групп по качественному признаку проводилось с помощью критерия  $\chi^2$  Пирсона и точного критерия Фишера для малых групп для оценки значимости различий частоты встречаемости представителей кишечной микробиоты. На всех графиках для количественных переменных среднее арифметическое обозначено точкой, медиана обозначена горизонтальным отрезком, внутривквартильный размах обозначен прямоугольником, минимальные и максимальные значения обозначены вертикальными отрезками. Статистически значимыми считались различия между показателями при  $p < 0,05$ .

#### Результаты исследования

В структуре жалоб у пациентов с постковидным синдромом, находящихся под наблюдением, преобладали одышка, ощущение сердцебиения, общая слабость, а гастроинтестинальные расстройства проявлялись тошнотой, послаблением стула, вздутиями и болями в животе. По результатам оценки с применением опросника GSRs у пациентов с постковидным синдромом основные гастроинтестинальные жалобы включали диарею, абдоминальные боли и диспепсию; выраженность симптомов по данным шкалам составила 14,1 (Me = 15 [Q1 = 12; Q3 = 16]) балла (при максимально возможном количестве баллов по данной

шкале – 21), 7,9 (Me = 8 [Q1 = 6,75; Q3 = 9,00]) балла (при максимально возможном количестве баллов по данной шкале – 14) и 15,2 (Me = 15,5 [Q1 = 12; Q3 = 18]) балла (при максимально возможном количестве баллов по данной шкале – 28), соответственно.

По результатам оценки качества жизни с помощью опросника GSRS в начале исследования статистически значимых различий по шкале суммарного измерения гастроинтестинальных симптомов у пациентов группы 1 и группы 2 не наблюдалось. К концу наблюдения, после приема метабиотика в течение 28 дней, у пациентов группы 1 отмечалось уменьшение выраженности жалоб – статистически значимо, в среднем на 44%, снизились проявления всех гастроинтестинальных симптомов по шкале суммарного измерения ( $45,2 \pm 7,1$  балла до начала приема препарата;  $25,5 \pm 5,2$  балла на 28-й день исследования) ( $p < 0,0001$ ) (рис. 1). У пациентов группы 2 на 28-й день от начала наблюдения по результатам оценки шкалы суммарного измерения значимого снижения гастроинтестинальных симптомов достигнуто не было ( $42,2 \pm 6,3$  балла до начала исследования и  $38,9 \pm 6,1$  балла по окончании наблюдения), симптомы уменьшились в среднем только на 8%. Гастроинтестинальные проявления, оцененные по шкале суммарного измерения, у пациентов группы 2 на 28-й день исследования были статистически значимо выше, чем у пациентов группы 1 ( $p < 0,0001$ ).

Наиболее выраженная положительная динамика симптомов у пациентов группы 1 наблюдалась по шкалам «диспепсический синдром» ( $p < 0,0001$ ), «диарейный синдром» ( $p < 0,0001$ ) (рис. 2 и 3) и «абдоминальный болевой синдром» ( $p < 0,0170$ ).

В начале исследования, по данным ШАС, у пациентов группы 1 выраженность астении составила  $51,5 \pm 7,8$  балла, легкая степень астении выявлена у 12 (60%) пациентов. В группе 2 показатели астении были на уровне  $48,6 \pm 5,1$  балла, у 11 (55%) пациентов выявлена легкая степень астении (рис. 4).

На фоне метабиотической терапии на 28-й день исследования показатели ШАС составили  $43,3 \pm 5,9$  балла ( $p < 0,0500$ ), астения выявлена только у 4 (20%) пациентов. Значимого снижения показателей астенического состояния в динамике у пациентов группы 2 не наблюдалось: по результатам ШАС, через 28 дней выраженность астении у пациентов оставалась прежней –  $47,6 \pm 4,1$  балла ( $p > 0,0500$ ), а астения сохранялась почти у половины наблюдаемой группы – у 8 (40%) пациентов. На 28-й день исследования у пациентов группы 1 показатели ШАС оказались ниже, чем у пациентов группы 2 ( $p = 0,0080$ ) (рис. 5).

С целью определения изменений микробиоценоза кишечника у 10 пациентов с постковидным синдромом из группы 1 с выраженностью диареи от 15 до 18 баллов, по данным опросника GSRS, вначале были проанализированы результаты исследования фекалий до и после приема метабиотика (использованный метод оценки микробиоты – ПЦР в реальном времени [ПЦР РВ]). Результаты исследования представлены в таблице.

У всех обследованных перед началом приема метабиотика имел место дисбактериоз: у 10 (100%) пациентов с постковидным синдромом отмечено снижение

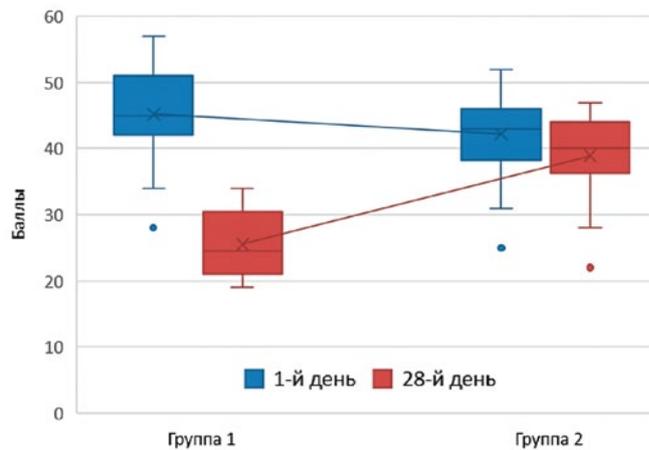


Рисунок 1. Динамика качества жизни исследованных групп на 1-й и 28-й дни наблюдения по шкале суммарного измерения гастроинтестинальных симптомов по результатам опросника GSRS ( $p < 0,0001$ ). Ось абсцисс – баллы, ось ординат – группы.

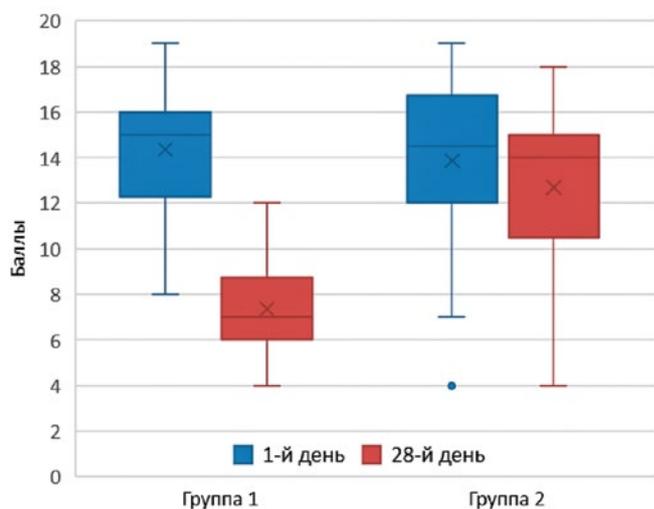


Рисунок 2. Динамика диарейного синдрома по результатам опросника GSRS у пациентов в обследованных группах на 1-й и 28-й дни наблюдения ( $p < 0,0001$ ). Ось абсцисс – баллы, ось ординат – группы.

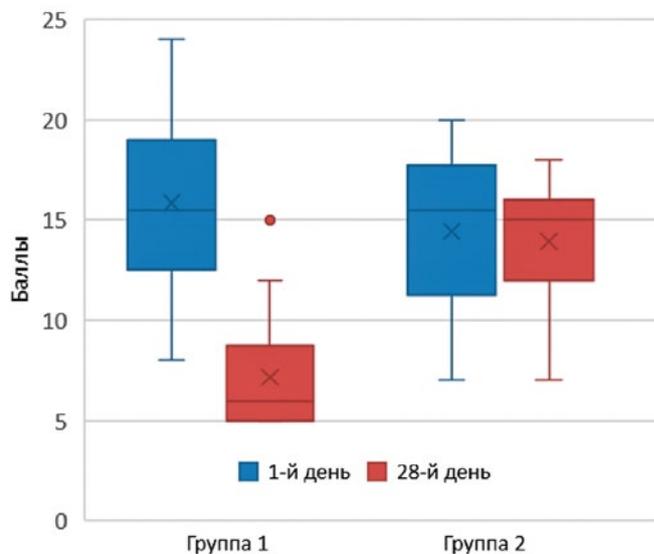


Рисунок 3. Динамика диспепсического синдрома по результатам опросника GSRS у пациентов в обследованных группах на 1-й и 28-й дни наблюдения ( $p < 0,0001$ ). Ось абсцисс – баллы, ось ординат – группы.

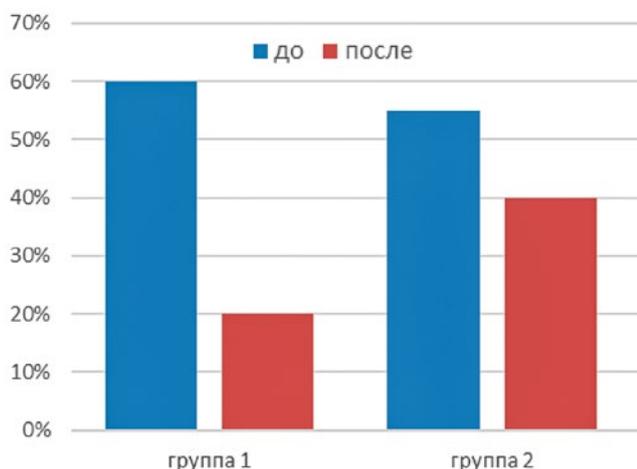


Рисунок 4. Доля пациентов со слабой степенью астении по результатам ШАС в обследованных группах на 1-й и 28-й дни наблюдения ( $p > 0,0500$ ). Ось абсцисс – проценты, ось ординат – период наблюдения.

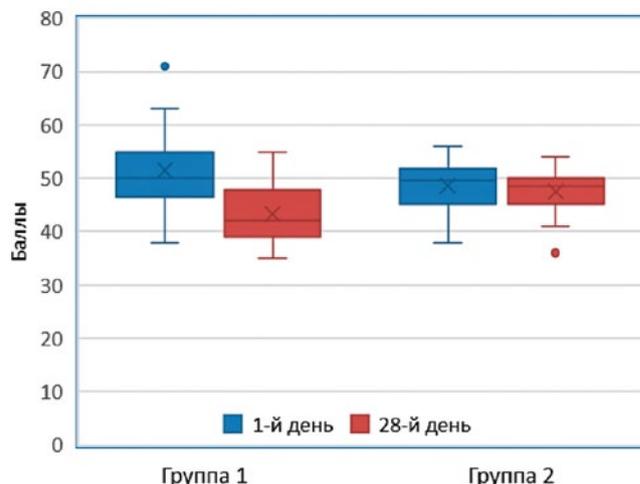


Рисунок 5. Динамика уровня астении по результатам опросника ШАС у пациентов в обследованных группах на 1-й и 28-й дни наблюдения ( $p < 0,0080$ ). Ось абсцисс – баллы, ось ординат – группы.

Таблица  
Характеристика микробиоты толстой кишки у пациентов с постковидным синдромом до и после применения метабиотика на основе *Bacillus subtilis*\*

Показатель	До приема метабиотика (n = 10)	После приема метабиотика (n = 10)	p
Общее бактериальное число $10^{11}$ – $10^{13}$	8 (80%)	10 (100%)	0,470
Общее бактериальное число $< 10^{11}$	2 (20%)	0	
<i>Lactobacillus spp.</i> $< 10^7$	10 (100%)	4 (40%)	0,010
<i>Bifidobacterium spp.</i> $10^2$ – $10^{10}$	5 (50%)	7 (70%)	0,650
<i>Bifidobacterium spp.</i> $\leq 10^9$	5 (50%)	3 (30%)	
<i>Escherichia coli</i> $> 10^8$	6 (60%)	0	0,003
<i>Escherichia coli</i> $\leq 10^6$	4 (40%)	3 (30%)	
<i>Bacteroides spp.</i> $10^2$ – $10^{12}$	8 (80%)	10 (100%)	0,470
<i>Bacteroides spp.</i> $> 10^{12}$	2 (20%)	0	
<i>Bacteroides thetaiotaomicron</i> , норма	10 (100%)	10 (100%)	–
<i>Faecalibacterium prausnitzii</i> $\geq 10^8$	10 (100%)	10 (100%)	–
<i>Akkermansia muciniphila</i> = 0	10 (100%)	4 (40%)	0,010
<i>Akkermansia muciniphila</i> $> 10^3$	0	6 (60%)	
<i>Bacteroides fragilis</i> / <i>Faecalibacterium prausnitzii</i> $< 100$	80 (80%)	10 (100%)	0,470
<i>Escherichia coli</i> enteropathogenic = 0	10 (100%)	10 (100%)	–
<i>Enterococcus spp.</i> $< 10^8$	8 (80%)	10 (100%)	0,470
<i>Enterococcus spp.</i> $> 10^8$	2 (20%)	0	
<i>Proteus vulgaris</i> / <i>Proteus mirabilis</i> = 0	10 (100%)	10 (100%)	–
<i>Enterobacter spp.</i> = 0	6 (60%)	10 (100%)	0,080
<i>Enterobacter spp.</i> $> 10^4$	4 (40%)	0	
<i>Citrobacter spp.</i> $> 10^4$	2 (20%)	2 (20%)	–
<i>Parvimonas micra</i> = 0	10 (100%)	10 (100%)	–
<i>Candida spp.</i> $< 10^4$	8 (80%)	10 (100%)	0,470
<i>Candida spp.</i> $> 10^4$	2 (20%)	0	
<i>Clostridium difficile</i> = 0	10 (100%)	10 (100%)	–
<i>Clostridium perfringens</i> $> 0$	3 (30%)	0	0,210
<i>Klebsiella pneumoniae</i> $> 10^4$	2 (20%)	0	0,470
<i>Fusobacterium nucleatum</i> = 0	10 (100%)	10 (100%)	–
<i>Klebsiella oxytoca</i> = 0	10 (100%)	10 (100%)	–
<i>Shigella spp.</i> = 0	10 (100%)	10 (100%)	–
<i>Salmonella spp.</i> = 0	10 (100%)	10 (100%)	–
<i>Staphylococcus aureus</i> $> 10^4$	2 (20%)	0	0,470
УПМ $> 10^4$	8 (70%)	2	0,023

\* исследование ДНК микроорганизмов в фекалиях посредством анализа ПЦР в реальном времени

в фекалиях представительства *Lactobacillus spp.*, у 5 (50%) – снижение представительства *Bifidobacterium spp.*; обнаружены разнонаправленные изменения в представительстве *Escherichia coli* – у 6 (60%) пациентов определялось увеличение количества данного микроорганизма выше референсных значений, у 4 (40%) – снижение; определялось увеличение представительства условно патогенной флоры (УПМ) (*Enterobacter spp.*, *Citrobacter spp.*, *Klebsiella pneumoniae*, *Candida spp.*) в фекалиях выше значений  $10^4$  у 8 (80%) пациентов, у 4 (40%) УПМ определялись в сочетаниях. При этом следует отметить, что у 4 (40%) пациентов выявлялось увеличение представительства *Enterococcus spp.*

При контрольном исследовании фекалий через 28 дней после приема метабиотика отмечалось улучшение микробного пейзажа кишечника по данным результатов анализа теста «Колонофлор-16»: статистически значимо увеличилось представительство *Lactobacillus spp.*, отмечалась нормализация в спектре представительства *Escherichia coli*, снизилось представительство УПМ. В обследуемой группе обращает на себя внимание полное отсутствие ДНК *Akkermansia muciniphila* в фекалиях пациентов с постковидным синдромом на момент начала наблюдения и восстановление представительства после приема метабиотика у 6 (60%).

Нежелательных явлений при приеме метабиотического препарата зарегистрировано не было.

## Обсуждение

В этом исследовании изучалась эффективность метабиотического препарата – БАД Бактимунал® у пациентов с постковидным синдромом, имеющих гастроинтестинальные проявления и астению. Метаболиты пробиотических бактерий способны: модифицировать популяции кишечной микробиоты посредством ассоциации перекрестного питания, изменять среду кишечника (например, снижать внутрипросветный pH), что приводит к конкуренции за микроэлементы, корцепторы; ингибировать рост патогенов за счет образования специфических антибактериальных веществ, таких как бактериоцины; опосредовать связь между

комменсальной микробиотой и иммунной системой, влияя на баланс между про- и противовоспалительными механизмами [18]. Также предполагается, что метабиотики и пробиотики обладают противовирусным действием за счет секреции противовирусных метаболитов и стимуляции врожденного иммунитета, что делает возможным применение препаратов на основе метаболитов пробиотических бактерий для профилактики или в качестве дополнительных средств при лечении вирусных инфекций [19,20].

Исследуемый БАД Бактимунал® – инновационный продукт, созданный российскими биотехнологами для поддержания баланса собственной нормальной микрофлоры пищеварительного тракта. В его состав входят комплекс метаболитов пробиотических бактерий *B. subtilis* и фруктаны, которые представляют собой сладкие на вкус растворимые пребиотические волокна, состоящие примерно на 95% из короткоцепочечных фруктоолигосахаридов (кцФОС). Фруктоолигосахариды (олигофруктоза), входящие в состав исследуемого препарата, являются пищевыми волокнами инулинового типа, обладающими бифидогенным эффектом при попадании в толстую кишку. Ферментация пищевых волокон является важной функцией толстой кишки и признается процессом, при котором анаэробные бактерии расщепляют углеводы на короткоцепочечные жирные кислоты (КЦЖК), газы (водород, метан и двуокись углерода) и другие метаболиты. Большинство КЦЖК поглощаются эпителиальными клетками толстой кишки и метаболизируются клетками в различных тканях, включая клетки толстой кишки, и только 5–10% выводятся с калом. Недавние исследования показали, что пищевые волокна не только «формируют» микробный состав толстой кишки – короткоцепочечные жирные кислоты (КЦЖК), образующиеся при ферментации кцФОС кишечными микроорганизмами, поддерживают иммунную функцию организма хозяина, выступая в качестве сигнальных молекул на резидентных антигенпрезентирующих клетках для ослабления воспалительной реакции [22, 23]. В научном сообществе наблюдается растущий интерес к судьбе пищевых волокон в желудочно-кишечном тракте, особенно с точки зрения скорости и степени (локации) ферментации и изменений профиля микробиоты.

Наше исследование показывает терапевтическую эффективность метабиотика на основе комплекса метаболитов пробиотических бактерий *B. subtilis* и фруктанов, назначаемого дополнительно пациентам с жалобами со стороны желудочно-кишечного тракта после перенесенной НКИ. На фоне приема исследуемого препарата было достигнуто не только уменьшение гастроэнтерологических проявлений, сопровождающих постковидный синдром и значительный регресс диареи, диспепсии, абдоминального болевого синдром, но и уменьшение выраженности астении. У лиц с постковидным синдромом в контрольной группе на фоне тенденции к уменьшению симптомов статистически значимых изменений клинических признаков получено не было.

В результате проведенного исследования было подтверждено, что у пациентов в постковидном периоде имеет место микробный дисбаланс толстой кишки, сопровождающийся снижением представительства лактобактерий, бифидобакте-

рий, разнонаправленными изменениями представительства *Escherichia coli* и увеличением представительства УПМ. Впервые нами было выявлено наличие у пациентов с постковидным синдромом резкого дисбаланса в представительстве *Akkermansia muciniphila*, комменсального представителя анаэробной кишечной микробиоты, обладающего выраженной муколитической активностью и способного модулировать различные функции, метаболические и сигнальные реакция у здоровых и больных людей.

Применение метабиотиков в схемах терапии как во время заболевания COVID-19, так и после него требует дальнейшего изучения. Наше исследование показало, что метабиотическая поддержка может быть вариантом адьювантной терапии пациентов, перенесших НКИ, особенно тех, у кого после развился постковидный синдром.

## Вывод

У пациентов с постковидным синдромом наиболее часто встречается астенический синдром, а в структуре гастроинтестинальных жалоб преобладают проявления абдоминального болевого, диспептического и диарейного синдромов и имеют место явления дисбактериоза толстой кишки, выражающиеся в снижении представительства облигатной микрофлоры и увеличению УПМ.

Использование капсулированного метабиотика Бактимунал® на основе комплекса метаболитов пробиотических бактерий *B. subtilis* и олигофруктанов у пациентов с постковидным синдромом в течение 28 дней в режиме по одной капсуле 2 раза в день является эффективным и безопасным.

## Список литературы / References

1. Greenhalgh T, Knight M, A'Court C, Buxton M, Husain L. Management of post-acute covid-19 in primary care. *BMJ*. 2020; 370: m3026. Published 2020 Aug 11. DOI: 10.1136/bmj.m3026.
2. Kumar Gathwal S, Singh VB, Shrivastava M, et al. Complete Blood-count-based Inflammatory Score (CBCS) of COVID-19 Patients at Tertiary Care Center. *Altern Ther Health Med*. 2021; 27 (S1): 18–24.
3. А.Г. Арутюнов, П. Сеферович, И.Г. Бакулин [и др.]. Реабилитация после COVID-19. Резолюция международного Совета экспертов Евразийской ассоциации терапевтов и Российского кардиологического общества. Российский кардиологический журнал. 2021. Т. 26. № 9. С. 135–151. DOI: 10.15829/1560-4071-2021-4694. EDN QMZBRF. A. G. Arutyunov, P. Seferovich, I. G. Bakulin [et al.]. Rehabilitation after COVID-19. Resolution of the International Council of Experts of the Eurasian Association of Therapists and the Russian Society of Cardiology. *Russian journal of cardiology*. 2021. V. 26. No. 9. P. 135–151. DOI: 10.15829/1560-4071-2021-4694. EDN QMZBRF.
4. Maoz Z, Rich S, Sudres JL, Bouchard JP. L'accompagnement psychologique de patients Covid long lors d'un séjour de rééducation [Psychological support for long Covid patients during a rehabilitation stay]. *Rev Infirm*. 2022 Oct; 71 (284): 26–28. French. DOI: 10.1016/j.revinf.2022.10.007. Epub 2022 Oct 22. PMID: 36509476.
5. Ahamed Mim M, Naznin Rakhi N, Saha O, Rahaman MM. Recommendation of fecal specimen for routine molecular detection of SARS-CoV-2 and for COVID-19 discharge criteria. *Pathog Glob Health*. 2020; 114 (4): 168–169. DOI: 10.1080/20477724.2020.1765651.
6. Park SK, Lee CW, Park DI, et al. Detection of SARS-CoV-2 in Fecal Samples From Patients With Asymptomatic and Mild COVID-19 in Korea. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2021; 19 (7): 1387–1394. e2. DOI: 10.1016/j.cgh.2020.06.005.
7. Xu K, Cai H, Shen Y, Ni Q, Chen Y, Hu S, Li J, Wang H, Yu L, Huang H, Qiu Y, Wei G, Fang Q, Zhou J, Sheng J, Liang T, Li L. [Management of COVID-19: the Zhejiang experience]. *Zhejiang Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban*. 2020 Feb 21; 49 (2): 147–157. Chinese. DOI: 10.3785/j.issn.1008-9292.2020.02.02. PMID: 32391658.
8. Norouzi Masir M, Shirvaliloo M. Symptomatology and microbiology of the gastrointestinal tract in post-COVID conditions [published online ahead of print, 2022 Aug 25]. *JGH Open*. 2022; 6 (10): 667–676. DOI: 10.1002/jgh3.12811.
9. Goërtz YMJ, Van Herck M, Delbressine JM, et al. Persistent symptoms 3 months after a SARS-CoV-2 infection: the post-COVID-19 syndrome? *ERJ Open Res*. 2020; 6 (4): 00542–2020. Published 2020 Oct 26. DOI: 10.1183/23120541.00542-2020.
10. Tenforde MW, Kim SS, Lindsell CJ, et al. Symptom Duration and Risk Factors for Delayed Return to Usual Health Among Outpatients with COVID-19 in a Multistate Health Care Systems Network—United States, March–June 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2020; 69 (30): 993–998. Published 2020 Jul 31. DOI: 10.15585/mmwr.mm6930e1.
11. Zhang J, Garrett S, Sun J. Gastrointestinal symptoms, pathophysiology, and treatment in COVID-19. *Genes Dis*. 2021 Jul; 8 (4): 385–400. DOI: 10.1016/j.gendis.2020.08.013. Epub 2020 Sep 5. PMID: 33521210; PMCID: PMC7836435.
12. Zhou Y, Zhang J, Zhang D, Ma WL, Wang X. Linking the gut microbiota to persistent symptoms in survivors of COVID-19 after discharge. *J Microbiol*. 2021 Oct; 59 (10): 941–948. DOI: 10.1007/s12275-021-1206-5. Epub 2021 Aug 12. PMID: 34382150.

13. Chen Y, Gu S, Chen Y, et al. Six-month follow-up of gut microbiota richness in patients with COVID-19. *Gut*. 2022; 71 (1): 222–225. DOI: 10.1136/gutjnl-2021-324090.
14. Yeoh YK, Zuo T, Lui GC, et al. Gut microbiota composition reflects disease severity and dysfunctional immune responses in patients with COVID-19. *Gut*. 2021; 70 (4): 698–706. DOI: 10.1136/gutjnl-2020-323020.
15. Cheng X, Zhang Y, Li Y, Wu Q, Wu J, Park SK, Guo C, Lu J. Meta-analysis of 16S rRNA microbial data identified alterations of the gut microbiota in COVID-19 patients during the acute and recovery phases. *BMC Microbiol*. 2022 Nov 14; 22 (1): 274. DOI: 10.1186/s12866-022-02686-9. PMID: 36376804; PMCID: PMC9662111.
16. Romano S, Savva GM, Bedarf JR, Charles IG, Hildebrand F, Narbad A. Meta-analysis of the Parkinson's disease gut microbiome suggests alterations linked to intestinal inflammation. *NPJ Parkinsons Dis*. 2021 Mar 10; 7 (1): 27. DOI: 10.1038/s41531-021-00156-z. PMID: 33692356.
17. Шендеров Б. А., Ткаченко Е. И., Лазебник Л. Б., Ардатовская М. Д., Синеца А. В., Захарченко М. М. Метабиотики – новая технология профилактики и лечения заболеваний, связанных с микробиологическими нарушениями в организме человека. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2018; 151 (3): 83–92. Shenderov B. A., Tkachenko E. I., Lazebnik L. B., Ardatskaya M. D., Sinita A. V., Zakharchenko M. M. Metabiotics is a new technology for the prevention and treatment of diseases associated with microecological disorders in the human body. *Experimental and clinical gastroenterology*. 2018; 151 (3): 83–92.
18. Villena J, Kitazawa H. The Modulation of Mucosal Antiviral Immunity by Immunobiotics: Could They Offer Any Benefit in the SARS-CoV-2 Pandemic? *Front Physiol*. 2020; 11:699. Published 2020 Jun 16. DOI: 10.3389/fphys.2020.00699.
19. Montecagudo-Mera A, Rastall RA, Gibson GR, Charalampopoulos D, Chatzifragkou A. Adhesion mechanisms mediated by probiotics and prebiotics and their potential impact on human health. *Appl Microbiol Biotechnol*. 2019; 103 (16): 6463–6472. DOI: 10.1007/s00253-019-09978-7.
20. Alharbi KS, Singh Y, Hassan Almaliki W, et al. Gut Microbiota Disruption in COVID-19 or Post-COVID Illness Association with severity biomarkers: A Possible Role of Pre / Pro-biotics in manipulating microflora. *Chem Biol Interact*. 2022; 358: 109898. DOI: 10.1016/j.cbi.2022.109898.
21. Новик А. А. Руководство по исследованию качества жизни в медицине. А. А. Новик, Т. И. Ионова. СПб.: Нева; М.: ОЛМА-Пресс, 2002. 320 с. Novik A. A. Guidelines for the study of quality of life in medicine. A. A. Novik, T. I. Ionova. St. Petersburg: Neva; M.: OLMA-Press, 2002. 320 p.
22. Wang M., Wichienchoh S., He X., Fu X, Huang Q., Zhang B. In vitro colonic fermentation of dietary fibers: Fermentation rate, short-chain fatty acid production and changes in microbiota. *Trends in Food Science & Technology*. 2019. Vol. 88: 1–9. ISSN0924-2244. <https://doi.org/10.1016/j.tifs.2019.03.005>
23. Временные методические рекомендации: "Болезни органов пищеварения в условиях пандемии новой коронавирусной инфекции (COVID-19)". Версия 2. Профилактическая медицина. 2021. Т. 24. № 5–2. С. 4–41. DOI 10.17116/profmed2021240524. – EDN XVIIULY. Temporary guidelines: "Diseases of the digestive system in the context of a pandemic of a new coronavirus infection (COVID-19)". Version 2. Preventive medicine. 2021. Vol. 24. No. 5–2. pp. 4–41. DOI 10.17116/profmed2021240524. – EDN XVIIULY.

Статья поступила / Received 16.12.22  
 Получена после рецензирования / Revised 20.12.22  
 Принята в печать / Accepted 20.12.22

#### Сведения об авторах

**Лапинский Игорь Вадимович**, к.м.н., ассистент кафедры. E-mail: lapinsky85@yandex.ru

**Серкова Маргарита Юрьевна**, к.м.н., ассистент кафедры

**Бакулин Игорь Геннадьевич**, д.м.н., проф. кафедры

**Скалинская Мария Игоревна**, к.м.н., доцент кафедры

**Авалуева Елена Борисовна**, д.м.н., проф. кафедры

Кафедра пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и диетологии имени С. М. Рысса ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И. И. Мечникова» Минздрава России, Санкт-Петербург

**Автор для переписки:** Лапинский Игорь Вадимович. E-mail: lapinsky85@yandex.ru

#### About authors

**Lapinski Igor V.**, PhD Med, assistant at Dept of Propaedeutics of Internal Diseases, Gastroenterology and Dietetics. E-mail: lapinsky85@yandex.ru

**Serkova Margarita Yu.**, PhD Med, assistant at Dept of Propaedeutics of Internal Diseases, Gastroenterology and Dietetics

**Bakulin Igor G.**, DM Sci (habil.), professor at Dept of Propaedeutics of Internal Diseases, Gastroenterology and Dietetics

**Skalinskaya Maria I.**, PhD Med, associate professor at Dept of Propaedeutics of Internal Diseases, Gastroenterology and Dietetics

**Avalueva Elena B.**, DM Sci (habil.), professor at Dept of Propaedeutics of Internal Diseases, Gastroenterology and Dietetics

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

**Corresponding author:** Lapinski Igor V. E-mail: lapinsky85@yandex.ru

**Для цитирования:** Лапинский И. В., Серкова М. Ю., Бакулин И. Г., Скалинская М. И., Авалуева Е. Б. Возможности использования метабиотика на основе метаболитов *Bacillus subtilis* для коррекции гастроинтестинальных симптомов у пациентов с постковидным синдромом. *Медицинский алфавит*. 2022; (35): 8–14. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2022-35-8-14>.

**For citation:** Lapinski I. V., Serkova M. Yu., Bakulin I. G., Skalinskaya M. I., Avalueva E. B. Metabiotic based on metabolites of *Bacillus subtilis* for correction of gastrointestinal symptoms in patients with post-COVID syndrome. *Medical alphabet*. 2022; (35): 8–14. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2022-35-8-14>.



DOI: 10.33667/2078-5631-2022-35-14-18

## Ведение пациентов с циррозом печени на амбулаторном этапе: как не пропустить?

**Е. М. Леденева, А. Л. Верткин, Ю. В. Седякина, С. С. Курджиева, Н. А. Буракова, М. М. Шамуилова**

Кафедра терапии, клинической фармакологии и скорой медицинской помощи ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А. И. Евдокимова» Минздрава России, Москва

#### РЕЗЮМЕ

Цирроз печени – заболевание, с которым ежедневно сталкиваются гастроэнтерологи, терапевты, причем не только в стационаре, когда деао касается лечения осложненных, но и на амбулаторных приемах, когда болезнь протекает в стадии компенсации. При этом в возрастной группе 20–40 лет летальность от цирроза печени (ЦП) превосходит таковую от ишемической болезни сердца. Несмотря на современные достижения интенсивной терапии и трансплантологии, уровень смертности при развитии печеночной недостаточности остается высоким [1]. К примеру, в 2015 году смертность от цирроза печени составила 1,3 млн случаев, из них алкоголь стал причиной смерти 348 тыс., гепатит С – 326 тыс., а гепатит В – 371 тыс. человек [2]. Классические проявления цирроза не оставляют сомнений в диагнозе, однако подробный сбор анамнеза, активное выявление факторов риска на этапе латентного течения цирроза печени способны предотвратить многие грозные осложнения этого заболевания и снизить количество госпитализаций.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** цирроз печени, синдром цитолиза, синдром холестаза, печеночная недостаточность, асцит, печеночная энцефалопатия, варикозно расширенные вены пищевода, гепатомегалия, алкогольная кардиомиопатия.

**КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

# Management of patients with liver cirrhosis at outpatient stage: How not to miss it?

E. M. Ledeneva, A. L. Vertkin, Yu. V. Sediakina, N. A. Burakova, M. M. Shamuilova, S. S. Kurdjieva

Moscow State University of Medicine and Dentistry n.a. A. I. Evdokimov, Moscow, Russia

## SUMMARY

Liver cirrhosis is a disease gastroenterologists and therapists face daily, and not only in the hospital when it comes to treating complications, but also at outpatient appointments, when the disease is in the compensation stage. At the same time, in the age group of 20–40 years, mortality from liver cirrhosis (LC) exceeds that from coronary heart disease. Despite modern advances in intensive care and transplantation, the mortality rate in the development of liver failure remains high [1]. For example, in 2015, there were 1.3 million deaths from liver cirrhosis, of which 348,000 were caused by alcohol, 326,000 by hepatitis C, and 371,000 by hepatitis B [2]. The classic manifestations of cirrhosis leave no doubt in the diagnosis, however, a detailed history taking, active identification of risk factors at the stage of the latent course of liver cirrhosis can prevent many severe complications of this disease and reduce the number of hospitalizations.

**KEYWORDS:** liver cirrhosis, cytolysis syndrome, cholestasis syndrome, liver failure, ascites, hepatic encephalopathy, esophageal varices, hepatomegaly, alcoholic cardiomyopathy.

**CONFLICT OF INTEREST.** The authors declare that they have no conflict of interest.

## Цели и задачи

Проиллюстрировать неэффективность рутинного выборочного обследования пациентов на амбулаторном этапе. Продемонстрировать возможность выявления серьезных заболеваний на амбулаторном этапе при своевременном комплексном обследовании по поводу других нозологий.

## Вступление

Цирроз печени – это диффузный процесс, характеризующийся фиброзом и трансформацией нормальной структуры печени с образованием узлов [3]. Помимо инфекционной этиологии (вирусный гепатит В и С), существенный вклад в развитие данного заболевания вносит злоупотребление алкоголем. Причем у существенной части пациентов, страдающих алкоголизмом, цирроз печени протекает бессимптомно в течение многих лет, что может помешать ранней диагностике и своевременному началу терапии. Выявление факторов риска, меры, направленные на их коррекцию, комплексное обследование пациентов, а также мотивация населения к прохождению диспансеризации во время амбулаторных визитов – ключевой момент для успешного предотвращения развития цирроза печени.

Печень имеет достаточно большой потенциал к регенерации, именно поэтому на начальных стадиях ее повреждения, когда еще не прослеживаются осложнения цирроза, важно устранить причину, приведшую к его развитию. При переходе от компенсированного к декомпенсированному циррозу печени появляются такие симптомы, как желтуха, асцит, печеночная энцефалопатия (ПЭ), портальная гипертензия, кровотечения, и лечение становится в большей мере симптоматическим, направленным на коррекцию осложнений [4–5]. Осложнений, развития которых можно было бы избежать при ранней активной верификации факторов риска и начале превентивной терапии на амбулаторном этапе.

## Клинический пример

Больной Н., 46 лет. Поступил с жалобами на желтушность склер, увеличение живота в объеме в течение месяца, одышку при умеренной физической нагрузке, отеки нижних конечностей, слабость.

*Анамнез заболевания.* Данные симптомы беспокоят в течение месяца. Ранее желтушности кожных покровов не отмечал, в этот раз на изменение склер обратили внимание родственники. Пациент обратился с указанными жалобами к участковому терапевту, было назначено обследование: УЗИ органов брюшной полости, общий анализ крови, биохимический анализ крови. По данным УЗИ, эхо-признаки гепатомегалии (КВР правой доли – 166 мм, толщина правой доли – 173 мм, КВР левой доли – 80 мм, толщина левой доли – 76 мм), жирового гепатоза печени, хронического панкреатита, нельзя исключить наличие конкремента в желчном пузыре. Признаки портальной гипертензии (расширение системы воротной вены – 14 мм, селезеночной вен, коллатерали). Нельзя исключить наличия анастомоза воротной вены с окологепаточными венами или венами передней брюшной стенки. Асцит.

По данным лабораторного обследования, выявлены микроцитарная анемия средней степени тяжести и тромбоцитопения – гемоглобин 76 г/л, MCV 74,2 фл, тромбоциты  $130 \times 10^9$ /л; синдром холестаза, преимущественно за счет прямой фракции – общий билирубин 44,1 ммоль/л, прямой билирубин 27,7 ммоль/л, ГГТП 512 ЕД/л, ЩФ 187 ЕД/л; синдром цитолиза – АСТ 87 ммоль/л, АЛТ 40 ммоль/л.

Злоупотребление алкоголем отрицает, однако, со слов дочери, запой – по 2–3 дня, раньше – раз в полгода, последние 5 лет – ежемесячно, и ситуативное употребление алкоголя каждые выходные (водка, коньяк). При этом пациент не пропускал работу, однако также стало известно о нескольких случаях вождения автотранспорта в нетрезвом виде.

*Анамнез жизни.* Пациент наблюдается в поликлинике по месту жительства по поводу гипертонической болезни (в течение 5 лет) с максимальным подъемом АД до 180/90 мм рт. ст. Принимает постоянную антигипертензивную терапию с хорошим контролем АД, без гипертонических кризов. Инфаркт миокарда, острое нарушение мозгового кровообращения отрицает. В течение 10 лет страдает сахарным диабетом 2 типа. Регулярно посещает терапевта с целью получения льготного рецепта на сахароснижающие препараты. Самостоятельно контролирует глюкозу крови, гликемия в пределах нормы.

### Классификация тяжести циррозов печени по Чайлд-Пью

Оцениваемые параметры	Число баллов, в зависимости от значения параметра		
	1 балл	2 балла	3 балла
Асцит	Отсутствует	Мягкий, легко поддается лечению	Напряженный, плохо контролируемый
Общий билирубин (ммоль/л)	< 34	34–50	> 50
Альбумин плазмы (г/л)	> 35	28–35	< 28
Печеночная энцефалопатия	Отсутствует	Степень II (легкая, терапевтически контролируемая)	Степень III–IV (тяжелая, плохо контролируемая)
МНО	< 1,70	1,71–2,20	> 2,20

Примечание: класс А (Child A) – 5–6 баллов; класс В (Child B) – 7–9 баллов; класс С (Child C) – 10–15 баллов.

**Вредные привычки.** Курит в течение 26 лет по пачке в день. Злоупотребление алкоголем (со слов дочери).

**Социально-бытовой анамнез.** Пациент рос в неблагополучной семье, отец систематически злоупотреблял алкоголем, неоднократно менял место работы, прибегал к домашнему насилию. Мать больного также имела пристрастие к спиртному, однако не отличалась асоциальным поведением. Пациент по образованию сантехник, работает по специальности.

**Объективный осмотр.** Состояние средней степени тяжести. Рост 193 см, вес 114,2 кг. ИМТ 30,6. Сознание ясное. Кожные покровы бледноватые, нормальной влажности, отмечается субиктеричность склер и слизистых. Пастозность стоп. Дыхание везикулярное, ослаблено в нижних отделах, преимущественно справа, хрипов нет. ЧДД 19 в минуту. Перкуторные границы сердца не расширены. ЧСС 110 в минуту, АД 140/80 мм рт. ст. Живот при пальпации мягкий, безболезненный, не напряжен, увеличен в объеме за счет ненапряженного асцита. На передней брюшной стенке – варикозно расширенные вены. Правая доля печени выступает из-под края реберной дуги на 3 см. Край печени мягко-эластической консистенции, ровный, плотный. Селезенка не пальпируется. Диурез, стул – без особенностей, физиологичной окраски.

#### Результаты лабораторного обследования

**Общий анализ крови:** гемоглобин – 76 г/л, MCV – 74,2 фл, тромбоциты –  $78 \times 10^9$ /л, СОЭ – 25 мм/ч.

**Биохимический анализ крови:** общий билирубин – 61,3 ммоль/л, прямой билирубин – 41,2 ммоль/л, непрямой билирубин – 20,1 ммоль/л, альбумин – 30, ГТТП – 468 ЕД/л, ЩФ – 175 ЕД/л, АЛТ – 90 ммоль/л, АСТ – 88 ммоль/л, железо – 5,9 ммоль/л.

**Коагулограмма:** протромбиновое время – 23 с, МНО – 2,12, протромбиновый индекс – 37.

#### Результаты инструментального обследования

**УЗИ органов брюшной полости:** признаки гепатомегалии, диффузных изменений структуры печени по типу цирротических; реактивные изменения стенок и конкременты желчного пузыря. Умеренный асцит.

**ЭГДС:** варикозно расширенные вены пищевода (II–III степени). Недостаточность кардии. Хронические эрозии антрального отдела желудка. Геморрагический гастрит.

**Эхо-КГ:** увеличение обоих предсердий. Митральная недостаточность I степени, трикуспидальная недостаточность I степени.

**Консультация хирурга:** у пациента с циррозом печени имеются признаки внутрипеченочного холестаза (преимущественно за счет прямой фракции), а также конкременты желчного пузыря. Ввиду отсутствия расширения желчных протоков и обструкции желчевыводящих путей оперативное лечение не показано. Следует продолжить консервативную терапию в условиях терапевтического отделения.

Также пациенту проведены тесты: 1) тест связывания чисел – 72 с (I стадия ПЭ), 2) тест AUDIT – 14 баллов (высокий риск, связанный с употреблением алкоголя).

Из полученных данных следует вывод, что у пациента имеется:

- алкогольный анамнез;
- I стадия печеночной энцефалопатии (тест связывания чисел – 72 с);
- микроцитарная железодефицитная анемия вследствие хронических эрозий антрального отдела желудка;
- тромбоцитопения;
- изменения коагуляционного гемостаза (МНО – 2,12);
- гипоальбуминемия;
- желтуха за счет прямой фракции билирубина;
- синдром цитолиза;
- синдром холестаза;
- ненапряженный асцит;
- гепатомегалия;
- варикозно расширенные вены пищевода (ВРВП);
- алкогольная кардиомиопатия (дилатация предсердий).

На основании вышеперечисленных данных выставлен диагноз. Основное заболевание: цирроз печени алкогольной этиологии, класс С по Чайлд-Пью (11 баллов). Коморбидное сочетанное: ЖКБ. Хронический калькулезный холецистит. Фоновое: алкогольная поливисцеропатия, алкогольная кардиомиопатия, энцефалопатия. Гипертоническая болезнь II стадии III степени, риск ССО – 4. Сахарный диабет 2 типа, целевой уровень HbA1c < 7,5%. Осложнения: ХСН 2Б. Портальная гипертензия: варикозно расширенные вены пищевода (II–III стадии), асцит. Паренхиматозная желтуха. Хронические эрозии антрального отдела желудка. Микроцитарная анемия средней степени тяжести.

Как упоминалось выше, пациент неоднократно обращался в поликлинику по поводу сахарного диабета и гипертонической болезни. На амбулаторных приемах не были оценены в полном объеме факторы риска (алкогольный анамнез, социальные факторы, стаж курения) как косвенные признаки развивающегося цирроза печени.

В соответствии с клиническими рекомендациями Российской гастроэнтерологической ассоциации пациентам при подозрении на цирроз печени рекомендованы:

- *общий анализ крови* с оценкой уровня гемоглобина, лейкоцитов и тромбоцитов. Чаще всего у пациентов отмечается цитопения (в большей степени – тромбоцитопения различной степени тяжести). Возможно наличие анемии различной природы и выраженности – вклад могут вносить оккультные кровотечения при портальной гастро- и колопатии, дефицит витаминов (фолиевой кислоты и В<sub>12</sub> при алкоголизации), постгеморрагическая анемия (после варикозных кровотечений), а также анемия хронических заболеваний [3]. При регулярных визитах в поликлинику пациенту не раз измерялся уровень глюкозы с целью оценки компенсации сахарного диабета, однако последний клинический анализ крови датируется от 2019 года, несмотря на то что это является обязательным лабораторным тестом для комплексной оценки состояния организма;
- *биохимический анализ крови*, включающий такие показатели, как общий белок, альбумин, общий билирубин, прямой билирубин, креатинин, аланинаминотрансфераза, аспаратаминотрансфераза, щелочная фосфатаза, гаммаглутаминтранспептидаза, глюкоза, пациентам с ЦП для оценки некровоспалительной активности, холестаза, функции печени, почек [6]. Уровень альбумина – прогностический маркер и ключевой показатель белково-синтетической недостаточности. В рамках печеночной недостаточности отмечается изолированное снижение уровня альбумина при нормальном и пограничном уровне общего белка. В рамках контроля осложнений гипертонической болезни и сахарного диабета, помимо глюкозы, у пациента каждые полгода оценивалась функция почек (креатинин, мочевины), однако развернутый биохимический анализ крови, включающий в себя вышеупомянутые параметры, в амбулаторной карте встречается последний раз в 2018 году. Вероятно, в связи с нормальными показателями на тот момент, от проведения повторного развернутого анализа было решено отказаться, что повлекло за собой недооценку состояния пациента относительно патологии печени;
- *УЗИ органов брюшной полости* – доступный метод диагностики, позволяющий пациентам с ЦП определить размеры и ультразвуковые характеристики печени, провести диагностику портальной гипертензии, исключить очаговые образования печени. Пациентам с сахарным диабетом также рекомендуется проходить данную процедуру раз в год. Соответственно своевременное обследование в полном объеме позволило бы выявить начальные проявления структурных изменений печени и заподозрить наличие нозологии, по поводу которой пациент ранее не наблюдался;
- *ЭГДС* – пациентам с компенсированным ЦП с отсутствием ВРВП на скрининге, но с сохраняющимся этиологическим фактором заболевания печени, рекомендовано проведение ЭГДС ежегодно для выявления ВРВП [3]. Несмотря на то что данный метод не входит в объем диспансеризации пациентов, страдающих са-

харным диабетом 2 типа и гипертонической болезнью, выполнение предыдущих пунктов и выявление отклонений в результатах обследования могли обосновать назначение данной процедуры пациенту с подозрением на цирроз печени в стадии компенсации.

Следует отметить, что жалобы у пациентов с компенсированным циррозом печени являются неспецифическими, что затрудняет раннюю диагностику заболевания. Однако в совокупности с данными анамнеза и образом жизни они позволяют заподозрить наличие заболевания печени.

Маркеры бессимптомного и компенсированного цирроза печени [6]:

- наличие в анамнезе факторов риска: вирусная инфекция (гепатит), злоупотребление алкоголем, дислипидемия в сочетании с неалкогольной жировой болезнью печени;
- снижение аппетита, уменьшение массы тела (требует особого внимания и онконастороженности);
- ощущение тяжести в верхней половине живота;
- у женщин – нарушения менструального цикла, у мужчин – эректильная дисфункция;
- снижение внимания и памяти;
- раздражительность.

Для объективной оценки начальных проявлений печеночной энцефалопатии, связанной как с нарушением детоксицирующей функции печени, так и с шунтированием богатой аммиаком крови в системный кровоток и головной мозг, можно использовать простой тест связи чисел. Минимальная ПЭ клинически может протекать бессимптомно, однако в экстремальных ситуациях может спровоцировать неадекватную оценку обстановки пациентом и принятие им опасных для окружающих решений [7].

В стационаре пациенту проведено лечение.

1. Гепатопротекторная терапия: адеметионин 400 мг 2 раза в день внутривенно капельно [8].
2. Диуретическая терапия: спиронолактон 100 мг 2 раза в день *per os*, фуросемид 40 мг раз в день струйно [9].
3. Желчегонная терапия: урсодезоксихолевая кислота 250 мг по 2 таблетки 2 раза в день *per os* [10].
4. Коррекция ПЭ, комбинированная терапия: Орнитин 30 мг 30 мг внутривенно капельно [11–12] + рифаксимин 1200 мг в сутки *per os* [13].
5. Профилактика кровотечений из ВРВП и снижение портальной гипертензии: карведилол 1 таблетка 6,25 мг раз в день [14].
6. Коррекция анемии: железо-сахарозный комплекс 100 мг по 1 таблетке 3 раза в день.
7. Гипотензивная и сахароснижающая терапия: эналаприл по 1 таблетке 10 мг раз в день, метформин 1000 мг по 1 таблетке 2 раза в день.

На фоне проводимой терапии вес снизился на 14 кг, редуцировались отеки нижних конечностей и явления асцита. Биохимические показатели пришли в норму (сохраняется умеренное увеличение АЛТ – 48 ммоль/л, АСТ –

52 ммоль/л). Амбулаторно рекомендовано продолжить терапию по коррекции анемии, прием Орнитина (18 мг в сутки *per os*) [11–12, 15], длительный курс 20% раствора альбумина (для контроля над асцитом, снижения частоты инфекционных осложнений) [16], а также предшествующую антигипертензивную и сахароснижающую терапию. Также даны рекомендации по изменению образа жизни и отказу от употребления алкоголя. С целью предупреждения кровотечения из ВРВП пациент направлен на консультацию к хирургу для решения вопроса о плановом лигировании вен пищевода [17].

## Выводы

Несмотря на существующие клинические рекомендации по ведению пациентов, страдающих сахарным диабетом 2 типа (2022), пациенту не были своевременно проведены многие базовые обследования, такие как общий анализ крови, который, вероятно, при выявлении микроцитарной анемии обусловил бы назначение пациенту эзофагогастроэндуоскопии, по результатам которой можно было бы оценить имеющуюся начальную трансформацию варикозно расширенных вен пищевода и принять соответствующие меры. Выборочная оценка показателей биохимического анализа крови (глюкоза, холестерин) без учета общего белка, альбумина, АЛТ, АСТ и пр. способствовали недооценке белоксинтетической функции печени, а отсутствие в амбулаторной истории болезни УЗИ органов брюшной полости обусловило невозможность оценки начальных проявлений структурных изменений печени. Все вышеперечисленное в совокупности привело к диагностике у пациента цирроза печени на тяжелой стадии, когда лечение в большей мере направлено на коррекцию осложнений.

Настороженность в отношении заболеваний печени у пациентов с алкогольным анамнезом, проведение доступных и вместе с тем показательных для диагностики тестов для выявления печеночной энцефалопатии, сопровождающей ЦП на всем его протяжении в той или иной степени, должна быть неотъемлемой частью работы терапевта в амбулаторном звене с целью продления трудоспособного возраста пациентов и улучшения качества их жизни.

## Сведения об авторах

**Леденева Екатерина Михайловна**, ординатор кафедры. E-mail: docled@yandex.ru  
**Верткин Аркадий Львович**, д.м.н., проф., заслуженный деятель науки России, зав. кафедрой. E-mail: kafedrdr@mail.ru. eLibrary SPIN: 9605-9117. ORCID: 0000-0001-8975-8608

**Седакина Юлия Владимировна**, к.м.н., доцент кафедры. E-mail: sedyakinayulia@gmail.com. eLibrary SPIN: 2897-5838

**Буракова Наталья Андреевна**, ординатор кафедры. E-mail: natalyaburakova97@gmail.com

**Шамуилова Марина Мириовна**, д.м.н., проф. кафедры. E-mail: kafedrdr@mail.ru. eLibrary SPIN: 7201-2830

**Курджиева Светлана С.**, ассистент кафедры. E-mail: kafedrdr@mail.ru

Кафедра терапии, клинической фармакологии и скорой медицинской помощи ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова» Минздрава России, Москва

**Автор для переписки:** Леденева Екатерина Михайловна. E-mail: docled@yandex.ru

**Для цитирования:** Леденева Е. М., Верткин А. Л., Седакина Ю. В., Курджиева С. С., Н. А. Буракова, М. М. Шамуилова Ведение пациентов с циррозом печени на амбулаторном этапе: как не пропустить? *Медицинский алфавит*. 2022; (35): 14–18. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2022-35-14-18>.

## Список литературы / References

1. О. В. Рыжкова. Алгоритм диагностики и лечения цирроза печени, с. 6. O. V. Ryzhkova. Algorithm for the diagnosis and treatment of liver cirrhosis, p. 6.
2. Ван Х., Нагави М., Аллен К., Барбер Р. М., Бхутта З. А., Картер А. и др. Глобальная, региональная и национальная ожидаемая продолжительность жизни, смертность от всех причин и смертность от конкретных причин по 249 причинам смерти, 1980–2015: систематический анализ для исследования глобального бремени болезней 2015. *Lancet*. 388 (10053): 1459–1544. DOI: 10.1016/s0140-6736(16)31012-1.
3. Клинические рекомендации. Цирроз и фиброз печени. 2021–2022–2023 (21.01.2022). С. 20–24. Национальные клинические рекомендации Минздрава России по лечению кровотечений из варикозно расширенных вен пищевода и желудка. *Медицинская газета*. 2015; 71–4.
4. De Franchis R, Baveno VI faculty. Expanding consensus in portal hypertension: Report of the BAVENO VI Consensus Workshop: Stratifying risk and individualizing care for portal hypertension. *J Hepatol* 2015; 63: 743–52. DOI: 10.1016/j.jhep.2015.05.022.
5. Затевахин И. И., Ивашкин В. Т., Кищенко Е. А., Павлов Ч. С., Шерцингер А. Г., Чжао А. В. и др. Национальные клинические рекомендации Минздрава России по лечению кровотечений из варикозно расширенных вен пищевода и желудка. *Медицинская газета*. 2015; 71–4.
6. Zatevakhin I. I., Ivashkin V. T., Kischenko E. A., Pavlov Ch. S., Shercinger A. G., Zhao A. V. and others. National Clinical Guidelines of the Ministry of Health of Russia for the treatment of bleeding from varicose veins of the esophagus and stomach. *Medical newspaper*. 2015; 71–4.
7. Rus J Gastroenterol Hepatol Coloproctol 2021; 31 (6). С. 66–68.
8. Patidar K. R., Bajaj J. S. Covert and overt hepatic encephalopathy: Diagnosis and management. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2015 Nov.; 13 (12): 2048–61. DOI: 10.1016/j.cgh.2015.09.019.
9. Chao A., Waitzberg D., de Jesus R. P., Bueno A. A., Kha V., Allen K., Kappus M., Medici V. Malnutrition and Nutritional Support in Alcoholic Liver Disease: A Review. *Curr. Gastroenterol. Rep*. 2016. No. 18 (12). P. 65.
10. Santos J., Planas R., Pardo A., Durandez R., Cabre E., Morillas R. S., et al. Spironolactone alone or in combination with furosemide in the treatment of moderate ascites in nonazotemic cirrhosis. A randomized comparative study of efficacy and safety. *J Hepatol*. 2003; 39 (2): 187–92. DOI: 10.1016/S0168-8278(03)00188-0.
11. Пирогова И. Ю., Яковлева С. В., Неуймина Т. В. и соавт. Влияние препарата урсосан на стеатоз и фиброз печени, а также показатели метаболического синдрома у больных с неалкогольной жировой болезнью печени: сравнительное исследование («СФЕРА»). *Гастроэнтерология. Приложение к журналу Consilium Medicum*. 2018; 1: 7–14.
12. Pirogova I. Yu., Yakovleva S. V., Neumina T. V. et al. The effect of ursosan on liver steatosis and fibrosis, as well as indicators of the metabolic syndrome in patients with non-alcoholic fatty liver disease: a comparative study SPHERE. *Gastroenterology. Supplement to Consilium Medicum*. 2018; 1: 7–14.
13. Butterworth R. F., McPhail M. J. W. L-Ornithine L-Aspartate (LOLA) for Hepatic Encephalopathy in Cirrhosis: Results of Randomized Controlled Trials and Meta-Analyses. *Drugs*. 2019 Feb; 79 (Suppl 1): 31–7. DOI: 10.1007/s40265-018-1024-1.
14. Canbay A., Sowa J.-P. L-Ornithine L-Aspartate (LOLA) as a Novel Approach for Therapy of Non-alcoholic Fatty Liver Disease. *Drugs*. 2019 Feb; 79 (Suppl 1): 39–44. DOI: 10.1007/s40265-018-1020-5.
15. Zullo A., Hassan L., Lorenzetti R., Campo M. P. S., Riggio O. Rifaximin therapy and hepatic encephalopathy: Pros and cons. *World J Gastrointest Pharmacol Ther*. 2012. Aug 6; 3 (4): 62–7. DOI: 10.4292/wjgpt.v3.i4.62.
16. Kim S. G., Kim T. Y., Sohn J. H., Um S. H., Seo Y. S., Baik S. K., et al. A randomized, multi-center, open-label study to evaluate the efficacy of carvedilol vs. propranolol to reduce portal pressure in patients with liver cirrhosis. *Am J Gastroenterol*. 2016; 111 (11): 1582–90. DOI: 10.1038/ajg.2016.327. Epub 2016 Aug 30.
17. Varakanahalli S., Sharma B. C., Srivastava S., Sachdeva S., Dahale A. S. Secondary prophylaxis of hepatic encephalopathy in cirrhosis of liver: a double-blind randomized controlled trial of L-ornithine L-aspartate versus placebo. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2018; 30 (8): 951–8. DOI: 10.1097/MEG.0000000000001137.
18. Caraceni P., Riggio O., Angeli P., Alessandria C., Neri S., Foschi F. G., et al. Long-term albumin administration in decompensated cirrhosis (ANSWER): An open-label randomised trial *The Lancet*. 2018; 391 (10138): 2417–29. DOI: 10.1016/S0140-6736(18)30840-7.
19. Шерцингер А. Г., Чжао А. В., Ивашкин В. Т., Маевская М. В. и соавт. Лечение кровотечений из варикозно расширенных вен пищевода и желудка. *Анналы хирургической гепатологии*. 2013. Т. 18. № 3. С. 110–129.
20. Shercinger A. G., Zhao A. V., Ivashkin V. T., Maevskaya M. V. et al. Treatment of bleedings from varicose veins of the esophagus and stomach. *Annals of HPB surgery*. 2013. T. 18 (3): 110–129.
21. Puente A., Hernandez-Gea V., Graupera I., Roque M., Colomo A., Poca M., et al. Drugs plus ligation to prevent rebleeding in cirrhosis: An updated systematic review. *Liver Int*. 2014; 34 (6): 823–33. DOI: 10.1111/liv.12452.

Статья поступила / Received 07.11.22  
 Получена после рецензирования / Revised 09.12.22  
 Принята в печать / Accepted 16.12.22

## About authors

**Ledeneva Ekaterina M.**, resident of Dept of Therapy, Clinical Pharmacology and Emergency Medicine. E-mail: docled@yandex.ru

**Vertkin Arkady L.**, DM Sci (habil.), professor, honored scientist of the Russian Federation, head of Dept of Therapy, Clinical Pharmacology and Emergency Medicine. E-mail: kafedrdr@mail.ru. eLibrary SPIN: 9605-9117. ORCID: 0000-0001-8975-8608

**Sediakina Iuliia V.**, PhD Med, associate professor at Dept of Therapy, Clinical Pharmacology and Emergency Medicine. E-mail: sedyakinayulia@gmail.com

**Burakova Natalia A.**, resident of Dept of Therapy, Clinical Pharmacology and Emergency Medicine. E-mail: natalyaburakova97@gmail.com

**Shamulova Marina M.**, DM Sci (habil.), professor at Dept of Therapy, Clinical Pharmacology and Emergency Medicine. E-mail: kafedrdr@mail.ru. eLibrary SPIN: 7201-2830

**Kurdjjeva Svetlana S.**, assistant at Dept of Therapy, Clinical Pharmacology and Emergency Medicine. E-mail: kafedrdr@mail.ru

Moscow State University of Medicine and Dentistry n.a. A. I. Evdokimov, Moscow, Russia

**Corresponding author:** Ledeneva Ekaterina M. E-mail: docled@yandex.ru

**For citation:** Ledeneva E. M., Vertkin A. L., Sediakina Yu. V., Burakova N. A., Shamulova M. M., Kurdjjeva S. S. Management of patients with liver cirrhosis at outpatient stage: How not to miss it? *Medical alphabet*. 2022; (35): 14–18. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2022-35-14-18>.



# Современный взгляд на патогенез, диагностику и лечение синдрома Жильбера

Б. Н. Левитан<sup>1</sup>, В. В. Скворцов<sup>2</sup>, А. В. Морозов<sup>2</sup>, Т. В. Сердюкова<sup>1</sup>

<sup>1</sup>ФГБОУ ВО «Астраханский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Астрахань

<sup>2</sup>ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава России, Волгоград

## РЕЗЮМЕ

Синдром Жильбера (СЖ) – аутосомно-рецессивное наследственное расстройство глюкуронизации билирубина, характеризующееся неконъюгированной гипербилирубинемией при отсутствии повреждения печени или гемолиза. Синдром Жильбера характеризуется мутациями в гене UGT1A1, который кодирует фермент уридиндифосфат-глюкуронозилтрансферазу, которая необходима для конъюгации и последующего выведения билирубина. Большинство пациентов с синдромом Жильбера испытывают рецидивирующие и кратковременные эпизоды желтушности кожи и склеры глаз, вызванные повышением билирубина в крови. Примерно 30% пациентов с синдромом Жильбера не испытывают никаких симптомов, они выявляются при сдаче анализа крови, который показывает повышенный уровень неконъюгированного билирубина. Помимо традиционных методов, генетический анализ гена UGT1A1 позволяет подтвердить диагноз синдрома Жильбера. В статье изложены современные представления о патогенезе, диагностике, дифференциальной диагностике и лечении синдрома Жильбера. Она представляет интерес для гастроэнтерологов, терапевтов и врачей общей практики, которые наблюдают таких больных.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** синдром Жильбера, неконъюгированная гипербилирубинемия, желтуха, ген UGT1A1, уридиндифосфат-глюкуронозилтрансфераза.

**КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

## Modern view on pathogenesis, diagnosis and treatment of Gilbert's syndrome

B. N. Levitan<sup>1</sup>, V. V. Skvortsov<sup>2</sup>, A. V. Morozov<sup>2</sup>, T. V. Serdyukova<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Astrakhan State Medical University, Astrakhan, Russia

<sup>2</sup>Volgograd State Medical University, Volgograd, Russia

## SUMMARY

Gilbert's syndrome is an autosomal recessive inherited disorder of bilirubin glucuronidation characterized by unconjugated hyperbilirubinaemia in the absence of hepatocellular injury or hemolysis. Gilbert's syndrome is characterized by mutations to the UGT1A1 gene which encodes the enzyme uridine diphosphate glucuronosyltransferase which is required for the conjugation and subsequent excretion of bilirubin. Most Gilbert's syndrome patients experience recurrent and short-term episodes of yellowing of the skin and sclera of eyes caused by bilirubin accumulation in the blood. Approximately 30% of patients with Gilbert's syndrome do not experience any symptoms, but are detected by blood tests that show elevated levels of unconjugated bilirubin. In addition to traditional methods, genetic analysis of the UGT1A1 gene allows us to confirm the diagnosis of Gilbert's syndrome. The article presents modern concepts of the pathogenesis, diagnosis, differential diagnosis and treatment of Gilbert's syndrome. It is of interest to gastroenterologists, internists and general practitioners who treat such patients.

**KEYWORDS:** Gilbert's syndrome, unconjugated hyperbilirubinaemia, jaundice, UGT1A1 gene, uridine diphosphate – glucuronosyltransferase.

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

Синдром Жильбера (СЖ) – генетически детерминированное аутосомно-рецессивное заболевание, которое представляет собой доброкачественную неконъюгированную гипербилирубинемия (НГ), которая развивается вследствие недостаточности глюкуронирования билирубина. СЖ – это наследственная патология, проявляющаяся легкой или умеренной желтухой с периодическим ее нарастанием в результате воздействия ряда триггеров: стресс, избыточная физическая нагрузка, значительное снижение суточной калорийности рациона, некоторые лекарственные препараты и др. [1, 2].

Современные молекулярно-генетические методы исследования позволили установить, что СЖ вызван мутациями гена *UGT1A1*, расположенного на длинном плече (q) хромосомы 2 (2q37). Вследствие мутации в промоторной области гена снижается функциональная активность фермента печени уридиндифосфат-глюкуро-

нозилтрансферазы (УДГ). Данный фермент принимает участие в трансформации ряда липофильных молекул в водорастворимую форму, пригодную для выведения из организма. К ним относится не только билирубин, но и ряд лекарственных препаратов, включая глюкокортикостероиды и др. [3–5].

Возможность объективного генетического подтверждения диагноза СЖ существенным образом изменила представления об этом заболевании и его распространенности. В настоящее время установлено, что СЖ наблюдается приблизительно у 5–10% населения Земли, присутствует с рождения, но может оставаться недиагностированным до позднего подросткового и даже взрослого возраста. Согласно данным литературы, у большинства пациентов клиническая картина СЖ впервые наблюдалась в период полового созревания или до 30 лет. Соотношение мужчин и женщин при СЖ составляет 3–4 : 1 [1–3].

## Патогенез

Как указывалось выше, основным патогенетическим механизмом СЖ является нарушение связывания непрямого билирубина с глюкуроновой кислотой вследствие неполноценности фермента УДГ, то есть снижение конъюгации билирубина микросомами васкулярного полюса в пространстве Диссе гепатоцита, приводящее к нарушению его транспорта и развитию НГ [1, 3].

У большинства лиц с СЖ сохраняется приблизительно 30% нормальной активности фермента УДГ и способность к конъюгации достаточного количества билирубина для предотвращения его повышения в детском возрасте, но недостаточного для полной конъюгации во взрослой жизни и при повышенной активности. Поэтому в случаях, когда пациент находится в состоянии стресса, выполняет повышенные физические нагрузки, голодает, страдает бессонницей, употребляет алкоголь или некоторые лекарственные препараты, обезвожен, характерно появление и (или) нарастание НГ [1, 2].

Значительный интерес для медицинской науки и практики представляют имеющиеся к настоящему времени научные данные, что билирубин сыворотки крови обладает существенной антиоксидантной, противовоспалительной и иммуносупрессивной активностью и сохраняет эти важные свойства при различных заболеваниях внутренних органов [1, 6, 7].

Имеются многочисленные исследования, в которых представлены доказательства того, что умеренно повышенные концентрации билирубина в сыворотке крови коррелируют с положительным прогнозом при сердечно-сосудистых, аутоиммунных и некоторых онкологических заболеваниях, сахарном диабете 2 типа и его осложнениях [1, 6, 7, 8, 9]. Кроме того, легкая неконъюгированная гипербилирубинемия также связана с более низким риском развития ожирения, метаболического синдрома, неалкогольной жировой болезни печени [9].

Причем более сильный защитный эффект гипербилирубинемии продемонстрирован у мужчин с СЖ от 40 до 60 лет, а у женщин – во всех возрастных подгруппах [6].

Учитывая, что окислительный стресс, воспаление и иммунный ответ имеют важное патогенетическое значение при вышеперечисленной патологии, подобная гипотеза имеет право на существование. Причем предлагается использовать в клинической практике результаты исследования концентрации сывороточного билирубина в качестве предиктора низкого риска развития и благоприятного течения ряда заболеваний внутренних органов [1, 6, 9].

Более того, имеются наблюдения, что умеренная гипербилирубинемия, наблюдающаяся у пациентов с СЖ, является прогностически благоприятным признаком в отношении показателя смертности. Так, в большом когортном популяционном исследовании, проведенном в Великобритании L. J. Horsfall *et al.* (2013), сравнивались показатели смертности от всех причин в группе пациентов с СЖ с умеренно повышенным уровнем билирубина ( $n = 4266$ ) и в большой группе лиц с аналогичными характеристиками, но без СЖ и с нормальным уровнем билирубина ( $n = 21968$ ). Было показано, что смертность при СЖ после учета социально-демографических и общих показателей здоровья оказалась почти вдвое ниже, чем в группе сравнения [10].

## Клиническая картина

Для СЖ характерно интермиттирующее течение с несклонными обострениями в году, которые проявляются появлением желтушности кожных покровов, субиктеричности склер, слизистой оболочки мягкого неба. Описаны случаи развития ксантелазмы век. При этом вне обострения у большинства больных желтуха отсутствует даже при умеренно повышенном содержании билирубина в сыворотке крови (до 40–45 мкмоль/л), а в редких случаях – даже до 85 мкмоль/л [1].

Свойственным для СЖ является появление легкой или умеренной иктеричности после воздействия ряда триггеров – высокой эмоциональной и физической нагрузки, низкокалорийной диеты или голодания, приема лекарственных препаратов, которые метаболизируются с участием УДГ, и других факторов [1].

У женщин с СЖ клинически выраженная неконъюгированная гипербилирубинемия часто ассоциируется с нарушениями менструального цикла, такими как дисменорея и метроррагия, использованием оральных контрацептивов, проведением кесарева сечения [2].

У многих пациентов с СЖ, особенно в детском и подростковом возрасте, выявляются функциональные расстройства билиарного тракта с преобладанием дискинезии желчевыводящих путей (ДЖВП). При этом могут появляться чувство тяжести в правом подреберье, диспепсические явления [5]. Имеются данные о развитии при СЖ желчнокаменной болезни (ЖКБ) [11, 12].

Астенический синдром, в определенной степени связанный с нейротоксическим эффектом неконъюгированного билирубина, встречается при СЖ в 30–60% случаев, ухудшая его течение и прогноз, оказывая влияние на качество жизни пациента [13].

Имеется вероятность сочетания СЖ с синдромом Криглера – Наджара (КН) I или II типа. Общим для них является наличие мутаций гена *UGT1A1*. Синдром КН-I встречается редко (0,6–1,0 случая на 1 млн жителей) и характеризуется практически полным отсутствием фермента УДГ. При этом уровень НГ может достигать 800–850 мкмоль/л. При синдроме КН-I наблюдается быстро прогрессирующее течение, а при отсутствии трансплантации печени – летальный исход в раннем детском возрасте [14]. В доступной литературе нам не встретилось описаний сочетания СЖ и КН-I. При синдроме КН-II активность УДГ – менее 20–30% от нормы, в связи с чем уровень НГ у пациентов повышается до 300–350 мкмоль/л. В литературе имеются генетически доказанные описания случаев сочетания СЖ и КН-II [15, 16].

## Диагностика

У пациентов с СЖ отмечаются характерные жалобы, из которых наиболее часто встречаются легкая или умеренная рецидивирующая желтушность кожных покровов при отсутствии кожного зуда, астено-вегетативные, диспепсические расстройства, чувство тяжести в правом подреберье. В анамнезе присутствуют вышеперечисленные триггерные факторы. Семейный анамнез отягощен высокой частотой СЖ у близких родственников.

При осмотре может наблюдаться легкая или умеренная иктеричность кожных покровов и склер, Печень, как

правило, не пальпируется или слегка увеличена, край ее мягкий, безболезненный. Пальпаторная болезненность чаще наблюдается в проекции желчного пузыря.

Для лабораторных данных при СЖ характерно наличие нормального общего анализа крови, количество ретикулоцитов не повышено, отсутствуют изменения в мазке периферической крови (должны быть исключены аномалии в структуре эритроцитов) [1, 2]. По данным биохимического анализа крови, значения аланинаминотрансферазы (АЛТ), аспаратаминотрансферазы (АСТ), лактатдегидрогеназы, щелочной фосфатазы, гамма-глутамилтранспептидазы (ГГТ) и общего белка остаются нормальными [1, 2]. При этом возможно наличие легкого или умеренного повышения содержания общего билирубина за счет неконъюгированной фракции.

В обязательном порядке с целью дифференциальной диагностики проводится исследование крови на наличие маркеров вирусных гепатитов А, В, С, D, E, F [2].

На протяжении длительного времени для диагностики СЖ использовались ряд функциональных тестов, направленных либо на выявление повышения уровня билирубина (пробы с голоданием; с внутривенным введением 40 мг никотиновой кислоты), либо на его снижение (прием фенобарбитала по 3 мг/кг в течение 3–5 дней) [3].

В настоящее время в связи с возможностью проведения генетического тестирования мутаций гена *UGT1A1*, основанного на анализе ТА-повторов (тирозин – аргинин) в промоторной области данного гена, вышеперечисленные пробы значительно утратили свое значение и широко не используются [4].

Для уточнения диагноза и проведения дифференциальной диагностики проводится ультразвуковое исследование (УЗИ) и (или) компьютерная томография органов брюшной полости. В большинстве случаев при СЖ отсутствуют признаки патологии печени, могут встречаться изменения со стороны билиарного тракта, включая билиарный сладж и холелитиаз.

### Дифференциальная диагностика

- Наличие НГ у пациента с СЖ требует проведения дифференциальной диагностики:
- повышенное образование билирубина – внесосудистый и внутрисосудистый гемолиз, резорбирующая гематома, дизэритропоэз, болезнь Вильсона – Коновалова, талассемия, серповидно-клеточная анемия;
- нарушение поглощения билирубина в печени – сердечная недостаточность, портосистемные шунты, СЖ, лекарства;
- нарушение конъюгации билирубина – СЖ, синдром Криглера – Наджара I и II типа, прогрессирующее заболевание печени [17].

Обсуждая дифференциальную диагностику СЖ, особо необходимо обратить внимание на имеющиеся сведения, что беременность у пациенток с СЖ представляет собой важный фактор риска нарастания НГ начиная с 10–16-й недели и сохраняется в течение всей беременности и части послеродового периода [2]. В связи с этими важными данными при проведении дифференциальной диагностики желтухи беременности следует учитывать возможность

появления НГ, связанной с СЖ. При этом необходимо исключать гипербилирубинемия у беременной с наличием СЖ с такой патологией, как ранний токсикоз и неукротимая рвота беременных, внутрипеченочный холестаз беременных, преэклампсия, HELLP-синдром [2].

### Лечение

Пациенты с СЖ должны быть проинформированы о потенциальных триггерах, таких как голодание, интеркуррентное заболевание, перенапряжение, обезвоживание и т. д., которые могут вызвать НГ.

Лечение направлено на достижение компенсации и профилактики осложнений. При этом необходимо учитывать, что сам по себе СЖ опасности для здоровья не представляет и его осложнения встречаются крайне редко.

В случае частых обострений НГ основным средством лечения пациентов с СЖ остается фенобарбитал. Его эффективность объясняется способностью индуцировать активность УДГ. Недостатками препарата являются седативный эффект, влияние на метаболизм препаратов, экскретирующихся в виде глюкуронидов, стимуляция метаболизма стероидов.

Индукторами УДГ являются также флумецинол и его аналог зиксорин. Однако эти препараты в настоящее время не зарегистрированы в Российской Федерации.

Пациентам с СЖ при наличии показаний можно проводить курс гепатопротекторов, которые должны стимулировать конъюгацию билирубина, обладать гепатопротекторными и седативными свойствами, оказывать спазмолитический эффект, противовоспалительное, антимикробное действие при заболеваниях желчевыводящих путей, уменьшать выраженность стеатоза печени и диспепсических явлений, улучшать физико-химические свойства желчи и обладать желчегонными свойствами, но в то же время быть безопасными при желчнокаменной болезни.

Подобным действием обладают гепатопротекторы на основе растительных компонентов, например препараты на основе плодов расторопши пятнистой (Легалон, Карсил, Силимарин), которые благодаря мембраностабилизирующему действию силимарина – основного вещества препарата – уменьшают повреждающее влияние токсических веществ на гепатоциты, обладают антифибротическим действием, оказывают антиоксидантное действие и оптимизируют клеточный метаболизм. Биологически активные вещества плодов расторопши оказывают также положительное воздействие на желудочно-кишечный тракт, процессы пищеварения и образования желчи.

При СЖ возможно назначение препаратов урсодезоксихолевой кислоты (УДХК) [5, 18]. Их прием способствует снижению уровня холестерина и стабилизирует мембраны гепатоцитов. Молекулы УДХК способны встраиваться в их состав и повышать устойчивость клеток печени к повреждению агрессивными средами. За счет образования безопасных комплексов с токсичными желчными кислотами УДХК нейтрализует их, предотвращая повреждающее действие на печень. Препарат также способствует уменьшению развития билиарного сладжа и камнеобразования в желчном пузыре.

Исследование эффективности препарата УДХК у детей с СЖ проводилось А. Р. Рейзис и соавт. (2012). Под наблюдением авторов с 1992 по 2010 год находился 181 ребенок с диагнозом СЖ. У всех из них исследовали связь СЖ с патологией билиарного тракта. Последняя была обнаружена более чем у половины детей – 57,4%. В 13,9% случаев – ДЖВП, в 36,9% – ДЖВП в сочетании с билиарным сладжем, в 6,6% случаев – ЖКБ. Терапия препаратом УДХК (Урсосан) в дозе 10–12 мг/кг в сутки при СЖ назначалась всем пациентам сразу 3-месячными курсами 2 раза в год. К концу периода наблюдения у большинства (64,8%;  $n = 105$ ) детей билиарная патология отсутствовала, а частота ЖКБ уменьшилась в 4,2 раза (2,8% против 11,8%) [18].

## Заключение

СЖ является доброкачественным аутосомно-рецессивным наследственным нарушением метаболизма билирубина. Многолетние наблюдения за пациентами с СЖ показали, что у них отсутствует значительный риск развития прогрессирующего заболевания печени, существенного ухудшения качества и продолжительности жизни, декомпенсации или смертности, связанной с данной патологией.

Пациенты с СЖ должны избегать избыточных физических нагрузок, стресса, голодания и обезвоживания. Они должны рационально подходить к приему лекарственных средств. Избегать приема лекарственных препаратов, способствующих снижению функциональной активности фермента УДФ.

Для окончательной верификации диагноза СЖ предлагается проводить генетический анализ гена *UGT1A1*.

Семейные пары, страдающие СЖ, перед планированием беременности нуждаются в генетическом консультировании.

## Список литературы / References

1. Wagner K.H., Shiels R.G., Lang C.A., Seyed K.N., Bulmer A.C. Diagnostic criteria and contributors to Gilbert's syndrome. *Crit. Rev. Clin. Lab. Sci.* 2018; 55: 129–139. <https://doi.org/10.1080/10408363.2018.1428526>
2. Kamal S., Abdelhakam S., Ghoraba D., Massoud Y., Aziz K.A., Hassan H., Hafez T., Sallam A.A. The frequency, clinical course, and health related quality of life in adults with Gilbert's syndrome: A longitudinal study. *BMC Gastroenterology.* 2019; 19: 22. <https://doi.org/10.1186/s12876-019-0931-2>.

3. Van Wagner L.B., Green R.M. Evaluating Elevated Bilirubin Levels in Asymptomatic Adults. *JAMA.* 2015; 313 (5): 516–517. <https://doi.org/10.1001/jama.2014.12835>.
4. Волков А.Н., Цуркан Е.В. Мутация гена *UGT1A1* как маркер высокого риска возникновения синдрома Жильбера: научно-прикладные аспекты. Анализ риска здоровью. 2019; (2): 123–128. <https://doi.org/10.21668/health.risk/2019.2.14>.
5. Volkov A.N., Tsurkan E.V. *UGT1A1* gene mutation as a marker indicating there is a high risk of Gilbert's syndrome: Theoretical and applied aspects. *Health Risk Analysis.* 2019; No. 2, pp. 123–129. DOI: 10.21668/health.risk/2019.2.14
6. Асфандиярова Н.С., Якубовская А.Г. Доброкачественная гипербилирубинемия типа Жильбера. Наука молодых (Eruditio Juvenium). 2022. 10, (1): 75–80. <https://doi.org/10.23888/HMJ202210175-80>
7. Asfandiyarova N.S., Yakubovskaya A.G. Benign Hyperbilirubinemia of Gilbert Type. Science of the young (Eruditio Juvenium). 2022; 10 (1): 75–80. <https://doi.org/10.23888/HMJ202210175-80>.
8. Wagner K.H., Khoei N.S., Hana C.A., Doberer D., Marculescu R., Bulmer, A.C., Hörmann-Wallner M., Mölzer C. Oxidative Stress and Related Biomarkers in Gilbert's Syndrome: A Secondary Analysis of Two Case-Control Studies. *Antioxidants.* 2021; 10: 1474. <https://doi.org/10.3390/antiox10091474>.
9. Gazzin S., Vitek L., Watchko J., Shapiro S.M., Tiribelli C. A Novel Perspective on the Biology of Bilirubin in Health and Disease. *Trends Mol Med.* 2016; 22 (9): 758–768. DOI: 10.1016/j.molmed.2016.07.004
10. Bulmer A.C., Bakrania B., Du Toit E.F., Boon A.C., Clark P.J., Powell L.W., Wagner K.H., Headrick J.P. Bilirubin acts as a multipotent guardian of cardiovascular integrity: More than just a radical idea. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2018; 315: 429–447. <https://doi.org/10.1152/ajpheart.00417.2017>.
11. Vitek L., Tiribelli C. Bilirubin: The yellow hormone? *J Hepatol.* 2021; 75 (6): 1485–1490. DOI: 10.1016/j.jhep.2021.06.010.
12. Horsfall L.J., Nazareth I., Pereira S.P., Petersen I. Gilbert's syndrome and the risk of death: a population-based cohort study. *J Gastroenterol Hepatol.* 2013; 28 (10): 1643–7. <https://doi.org/10.1111/jgh.12279>
13. Stender S., Frikke-Schmidt R., Nordestgaard B.G., Tybjaerg-Hansen A. Extreme bilirubin levels as a causal risk factor for symptomatic gallstone disease. *JAMA Intern Med.* 2013; 173 (13): 1222–8. <https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2013.6465>
14. Bale G., Avanthi U.S., Padaki N.R., Sharma M., Duvvur N.R., KanthV. Incidence and Risk of Gallstone Disease in Gilbert's Syndrome Patients in Indian Population. *J Clin Exp Hepatol.* 2018; 8 (4): 362–366. <https://doi.org/10.1016/j.jceh.2017.12.006>.
15. Düzenli T., Maden O., Tanoğlu A., Kaplan M., Yazgan Y. Associations between Gilbert's syndrome and personality characteristics. *Trends Psychiatry Psychother.* 2021; 43 (2): 151–158. <http://dx.doi.org/10.47626/2237-6089-2020-0003>.
16. Strauss K.A., Ahlfors C.E., Soltys K., Mazareigos G.V., Young M., Bowser L.E., Fox M.D., Squires J.E., McKiernan P., Brigatti K.W., Puffenberger E.G., Carson V.J., Vreman H.J. Crigler-Najjar Syndrome Type I: Pathophysiology, Natural History, and Therapeutic Frontier. *Hepatology.* 2020; 71 (6): 1923–1939. <https://doi.org/10.1002/hep.30959>.
17. Maruo Y, Nakahara S, Yanagi T, Nomura A, Mimura Y, Matsui K, Sato H, Takeuchi Y. Genotype of *UGT1A1* and phenotype correlation between Crigler-Najjar syndrome type II and Gilbert syndrome. *J Gastroenterol Hepatol.* 2016; 31 (2): 403–8. DOI: 10.1111/jgh.13071.
18. Ильченко А.Ю., Федоров И.Г., Тотолян Г.Г., Цветкова А.Г., Гавриленко Е.Г., Мионов К.О., Никитин И.Г. Наследственная неконъюгированная гипербилирубинемия (сочетание синдрома Кригера-Найяра II типа и синдрома Жильбера). Гепатология и гастроэнтерология. 2021; 5 (1): 79–84. <https://doi.org/10.25298/2616-5546-2021-5-1-79-84>
19. Ilchenko L.Yu., Fedorov I.G., Totolyan G.G., Tsvetkova A.G., Gavrilenko E.G., Mironov K.O., Nikitin I.G.. Hereditary unconjugated hyperbilirubinemia (combination of Crigler-Najjar syndrome type II and Gilbert's syndrome). *Hepatology and Gastroenterology.* 2021; 5 (1): 79–84. <https://doi.org/10.25298/2616-5546-2021-5-1-79-84>
20. Joekim J.F., Veigas G.J., Bose N.M., Bhat R., Nayak R.K. Review on Gilbert's Syndrome. *Int. J. Pharm. Sci. Rev. Res.* 2022. 75 (1): 109–112. <https://doi.org/10.47583/ijpsr.2022.v75i01.019>
21. Рейзис А.Р., Хохова О.Н., Никитина Т.С. Синдром Жильбера: современные воззрения, исходы и терапия. Доктор.Ру. 2012; 71 (3): 42–45.
22. Reyzis A.R., Khokhlova O.N., Nikitina T.S. Gilbert's Syndrome: Current Insights, Outcomes and Therapies. *Doctor.Ru.* 2012; 71 (3): 42–45.

Статья поступила / Received 21.11.22  
Получена после рецензирования / Revised 09.12.22  
Принята в печать / Accepted 16.12.22

## Сведения об авторах

**Левитан Болеслав Наумович**, д.м.н., проф., зав. кафедрой факультетской терапии и профессиональных болезней с курсом последипломного образования<sup>1</sup>. E-mail: bolelev@mail.ru. Scopus: 7003706105. ORCID: 0000-0001-6725-8290

**Скворцов Всеволод Владимирович**, д.м.н., проф. кафедры пропедевтики внутренних болезней<sup>2</sup>. E-mail: vskvortsov1@ya.ru. ORCID: 0000-0002-2164-3537

**Морозов Александр Валерьевич**, к.с.-х.н. преподаватель медицинского колледжа. E-mail: utrotv@mail.ru. ORCID: 0000-0001-8644-9009

**Сердюкова Татьяна Васильевна**, к.м.н., доцент кафедры факультетской терапии и профессиональных болезней с курсом последипломного образования<sup>1</sup>. E-mail: 85tatyanka@mail.ru. ORCID: 0000-0003-0842-0336

<sup>1</sup>ФГБОУ ВО «Астраханский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Астрахань  
<sup>2</sup>ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава России, Волгоград

Автор для переписки: Левитан Болеслав Наумович. E-mail: bolelev@mail.ru

## About authors

**Levitan Boleslav N.**, DM Sci (habil.), professor, head of Dept of Faculty Therapy and Occupational Diseases with a course of postgraduate education<sup>1</sup>. E-mail: bolelev@mail.ru. Scopus: 7003706105. ORCID: 0000-0001-6725-8290

**Skvortsov Vsevolod V.**, DM Sci (habil.), professor at Dept of Internal Diseases<sup>2</sup>. E-mail: vskvortsov1@ya.ru. ORCID: 0000-0002-2164-3537

**Morozov Alexander V.**, PhD Agricultural Sci, teacher at Medical College<sup>2</sup>. E-mail: utrotv@mail.ru. ORCID: 0000-0001-8644-9009

**Serdyukova Tatyana V.**, PhD Med, associate professor at Dept of Faculty Therapy and Occupational Diseases with a course of postgraduate education<sup>1</sup>. E-mail: 85tatyanka@mail.ru. ORCID: 0000-0003-0842-0336

<sup>1</sup>Astrakhan State Medical University, Astrakhan, Russia

<sup>2</sup>Volgograd State Medical University, Volgograd, Russia

Corresponding author: Levitan Boleslav N. E-mail: bolelev@mail.ru

**For citation:** Levitan B.N., Skvortsov V.V., Morozov A.V., Serdyukova T.V. Modern view on pathogenesis, diagnosis and treatment of Gilbert's syndrome. *Medical alphabet.* 2022; (35): 19–22. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2022-35-19-22>.



# Применение устекинумаба при вульвовагинальном поражении, ассоциированном с болезнью Крона (клинический случай)

А. М. Сегаль, Н. Л. Лозовская, Е. А. Мардамшина, Е. А. Маркова, О. А. Ратникова

Городской центр диагностики и лечения воспалительных заболеваний кишечника  
СПб ГБУЗ «Городская клиническая больница № 31», Санкт-Петербург

## РЕЗЮМЕ

Поражение вульвы и влагалища при болезни Крона (БК) является редким и плохо диагностируется, поскольку рассматривается множество других, более вероятных воспалительных процессов в этой зоне. Поздняя диагностика и неэффективность лечения приводят к развитию осложнений, снижению качества жизни женщин. Представлен клинический случай поражения вульвовагинальной зоны у молодой пациентки, расцененного как внекишечная (метастатическая) БК. В представленном клиническом случае показана эффективность лечения препаратом устекинумаб БК, плохо поддающейся контролю, и внекишечных проявлений данного заболевания, в частности продемонстрирована эффективность лечения хронического вульвовагинита.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** сложный диагноз, устекинумаб, болезнь Крона, внекишечные проявления болезни Крона, вульвовагинит, этиология.

**КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Финансирование.** Никакие спонсоры или источники финансирования не использовались для этого клинического случая.

## Use of ustekinumab in vulvovaginal lesions associated with Crohn's disease (clinical case)

A. M. Segal, N. L. Lozovskaya, E. A. Mardamshina, E. A. Markova, O. A. Ratnikova

City Centre for Diagnosis and Treatment of Inflammatory Bowel Diseases  
of City Clinical Hospital No. 31, St. Petersburg, Russia

## SUMMARY

Involvement of the vulva and vagina in Crohn's disease (CD) is rare and underdiagnosed because many other more likely inflammatory processes in this area are considered. Late diagnosis and ineffectiveness of treatment lead to the development of complications, a decrease in the quality of life of women. A clinical case of a lesion of the vulvovaginal zone in a young patient, regarded as extraintestinal (metastatic) CD, is presented. The presented clinical case shows the effectiveness of treatment with ustekinumab for poorly controlled CD and extraintestinal manifestations of this disease, in particular, the effectiveness of treatment of chronic vulvovaginitis has been demonstrated.

**KEYWORDS:** difficult diagnosis, ustekinumab, Crohn's disease, extraintestinal manifestations of Crohn's disease, vulvovaginitis, etiology.

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

**Funding.** No sponsors or funding sources were used for this case.

## Введение

Кожные проявления болезни Крона (БК) разнообразны и включают гангренозную пиодермию, узловатую эритему, синдром Свита, энтеропатический акродерматит, приобретенный буллезный эпидермолиз и метастатическую БК (МетБК) [1, 2]. Вовлечение кожи может осложнять до 44 % случаев БК в виде смежных, метастатических или ассоциированных воспалительных поражений [3].

МетБК была впервые описана Parks *et al.* в 1965 году [4] и определяется как возникновение гранулематозных поражений, характерных для БК, на участке кожи в любом месте, удаленном от желудочно-кишечного тракта. При МетБК могут поражаться гениталии, что относят к редким кожным внекишечным проявлениям БК [5, 6]. Хотя большинство поражений гениталий может быть вызвано свищевым процессом, возможно развитие МетБК гениталий без возникновения свищей, фистул и изъязвлений на половых органах и в очень редких случаях вследствие распространения гангренозной пиодермии [6, 7]. Следует

отметить, что поражение гениталий может предшествовать, совпадать или развиваться после диагностики БК [8]. По сути, МетБК с поражением гениталий представляет собой диагностическую проблему, поскольку является редким компонентом в спектре осложнений воспалительных заболеваний кишечника и многие врачи не знают о его существовании [9].

Поражение гениталий при МетБК является трудным для дифференциальной диагностики, поскольку в первую очередь рассматривается множество других, более вероятных процессов. При отсутствии лечения БК вульвы может привести к изнурительной лимфедеме, обезображивающим анатомическим изменениям, вторичным абсцессам, флегмоне и плоскоклеточному раку [3].

Мы представляем клинический случай поражения вульвовагинальной зоны у молодой пациентки, расцененного как внекишечная (метастатическая) БК. В представленном клиническом случае показана эффективность лечения

препаратом устекинумаб БК, плохо поддающейся контролю, и внекишечных проявлений данного заболевания, в частности продемонстрирована эффективность лечения хронического вульвовагинита.

### Клинический случай

Пациентка А., 1993 года рождения, обратилась в Санкт-Петербургский городской центр диагностики и лечения воспалительных заболеваний кишечника (СПб ГЦ ВЗК) в апреле 2016 года с жалобами на водянистый стул до 12 раз в сутки, боли по всему животу, многократную рвоту желудочным содержимым, приносящую облегчение, повышение температуры тела до 37,4 °С.

Из анамнеза пациентки известно, что в 2012 году у нее была выявлена болезнь Крона с острым дебютом (диарея до восьми раз в сутки 6–7-го типа по Бристольской шкале [БШ], резкие боли в прямой кишке по типу прострелов, выраженный абдоминальный дискомфорт), поражением толстой кишки (восходящая ободочная кишка, сигмовидная кишка, прямая кишка), воспалительная форма. Диагноз был подтвержден гистологически. Инициирована терапия препаратом 5-аминосалициловой кислоты (месалазин) 4 г перорально и 1 г в день ректально. На фоне лечения достигнута клиническая ремиссия, самочувствие пациентки улучшилось, в декабре 2012 года прием препарата был отменен. С декабря 2012 по март 2016 года пациентка не обращалась за медицинской помощью. Повторного гистологического исследования и эндоскопического исследования не проводилось. У нее в анамнезе ранее не было явлений аллергии, травм или операций, она отрицала вредные привычки. У родственников пациентки не было воспалительных заболеваний кишечника (ВЗК). Известно, что в тот период пациентка была гинекологически здорова, у нее не было гинекологических жалоб, нарушений менструального цикла, она регулярно наблюдалась гинекологом, заболеваний гинекологической сферы не выявляли. В 2014 году она родила здорового ребенка.

В марте 2016 года после сильного психоэмоционального стресса у пациентки появились водянистый стул до 10 раз в сутки без патологических примесей, фебрильная лихорадка. При обследовании отмечалась выраженная системная воспалительная активность: лейкоцитоз до  $17,2 \times 10^9/\text{л}$ , повышение СОЭ до 49 мм/ч, С-реактивный белок (СРБ) – 203 г/л (референсные значения СРБ: до 5 г/л). При видеоколоноскопии выявлено сегментарное поражение толстой кишки на всем протяжении, более выраженное в левых отделах, с множественными острыми эрозиями до 0,3 см в диаметре и единичными язвенными дефектами средней глубины различной формы и размеров на фоне гиперемии и отека слизистой оболочки, единичные псевдополипы. При гистологическом исследовании биоптатов толстой кишки морфологическая картина соответствовала БК: изменение крипт, снижение бокаловидных клеток, выраженная воспалительная инфильтрация (плазматические клетки, полиморфноядерные и эозинофильные лейкоциты), в одном из срезов определялись эпителиоидные гранулемы с одной гигантской многоядерной клеткой.

Перед проведением колоноскопии эндоскопистом были отмечены выраженный отек и гиперемия больших половых губ пациентки, по поводу чего ей был рекомендован осмотр гинеколога, при последующем осмотре которым впервые обнаружены выраженный отек и гиперемия больших половых губ и влагалища без дефектов целостности слизистой оболочки влагалища. Других изменений со стороны гинекологических органов выявлено не было. Диагностирован острый неverified вульвовагинит. Пациентке было проведено обследование для уточнения природы заболевания, исключен инфекционный генез (вирусный, грибковый, бактериальный) выявленных изменений.

На фоне терапии системными стероидами (ГКС) (преднизолон 180 мг в сутки внутривенно с переходом на пероральный прием 60 мг в день на 5-е сутки) и назначенными антибактериальными препаратами (ципрофлоксацин 500 мг 2 раза в день внутривенно и метронидазол 500 мг 2 раза в день внутривенно) получен положительный клинический ответ, в том числе нормализация лабораторных показателей и исчезновение признаков воспаления в вульвовагинальной зоне. Одновременно с терапией ГКС пациентке был назначен пероральный прием азатиоприна в дозе 50 мг в сутки, на 10-й день приема данного препарата развился лекарственный гепатит (цитолитическая форма – повышение АЛТ и АСТ до восьми верхних границ нормы). После нормализации печеночных показателей была произведена замена азатиоприна на меркаптопурин в дозе 50 мг в сутки с последующим увеличением дозы препарата до 100 мг в сутки. Пациентку наблюдали амбулаторно в СПб ГЦ ВЗК, сохранялась клинко-лабораторная ремиссия ВЗК на фоне постоянного приема меркаптопурина. В 2017 году в связи с развитием лейкопении до  $2,3 \times 10^9/\text{л}$  на фоне сохраняющейся клинической ремиссии БК доза меркаптопурина была снижена до 50 мг.

В июне 2018 года у пациентки на фоне острой респираторной вирусной инфекции развился рецидив БК. Кроме того, что рецидив сопровождался повышением температуры тела до 39 °С, жидким стулом 6–7-го типа по БШ до 15 раз в сутки, острым выраженным афтозным стоматитом, появились боли в нижних отделах живота, стал быстро прогрессировать отек больших половых губ. Состояние пациентки было тяжелым, и ее госпитализировали в городскую больницу № 31 Санкт-Петербурга, где выявлена анемия тяжелой степени (гемоглобин 42 г/л, эритроциты  $1,47 \times 10^{12}/\text{л}$ ), лейкопения  $1,68 \times 10^9/\text{л}$ , тромбоцитопения  $141 \times 10^9/\text{л}$ , ускорение СОЭ до 82 мм/ч, СРБ 191,8 г/л (референсные значения: до 5 г/л). При обследовании по данным ультрасонографии органов брюшной полости определялось умеренное утолщение стенки нисходящего отдела поперечно-ободочной кишки, изменений органов малого таза при ультразвуковом исследовании выявлено не было. По результатам выполненного эндоскопического исследования была подтверждена БК толстой кишки, воспалительная форма (СДАИ [индекс Беста] 410, SEC CD 19). В сравнении с данными предыдущих эндоскопических обследований диагностирован прогресс заболевания. Вновь рецидивирующий вульвовагинит был расценен как хронический неспецифический процесс, вероятно,

как полагали, возникший на фоне обострения основного заболевания (БК). Повторно проведено обследование, и исключены основные причины вульвовагинита (и инфекционные, и неинфекционные, в том числе сахарный диабет, аллергические реакции).

Лечение обострения БК и поражения вульвовагинальной зоны в тот период (отмена меркаптопурина, комплексная терапия системными ГКС, антибактериальная терапия, коррекция анемии, а также местные аппликации гидрокортизона и метилурацила на зоны гениталий) способствовало улучшению клинической картины болезни, в том числе было отмечено снижение воспаления в зоне наружных половых органов. Учитывая синергизм обострений БК и вульвовагинита, результаты лечения вульвовагинита (отсутствие ответа на местную терапию ГКС), впервые сделано предположение о хроническом вульвовагините у данной пациентки как редком внекишечном проявлении БК.

В ноябре 2018 года активность БК все еще оставалась стойко высокой (CDAI 340 баллов). Поэтому, и учитывая молодой возраст пациентки и непереносимость тиопуринов, ей была инициирована генно-инженерная биологическая терапия (ГИБП) – назначен цертолизумаба пэгол в дозе 400 мг подкожно с индукционным курсом 0–2–4 недели. На фоне введения ГИБП к концу индукционного курса отмечались клиническое улучшение и положительная динамика лабораторных показателей (CDAI 290 баллов к концу индукционного курса (динамика –50 баллов). Введение цертолизумаба пэгола в дозе 400 мг подкожно каждые 4 недели было продолжено в режиме поддерживающей монотерапии. Так как у пациентки на тот момент не было гинекологических жалоб и не выявлялось изменений генитальной зоны, в апреле 2018 года в плановом порядке выполнены интравагинальное ультразвуковое исследование (УЗИ) и магнитно-резонансная томография (МРТ) органов малого таза, данных за гинекологическую патологию не получено.

В августе 2019 года, несмотря на проводимое лечение ГИБП, возникло ухудшение течения БК, при этом у пациентки внезапно возник и стал быстро нарастать отек больших половых губ. При осмотре гинеколога выявлены резкая гиперемия, отек и глубокие трещины половых губ. Слизистая влагалища была резко отечна, гиперемирована, выявлялись также глубокие трещины слизистой оболочки влагалищной зоны.

Диагноз: основное заболевание – болезнь Крона, колит, воспалительная форма, тяжелое течение, отсутствие ответа на терапию анти-ФНО (цертолизумаба пэгол). Непереносимость тиопуринов (лейкопения). Внекишечные проявления: метастатическая болезнь Крона, генитальное поражение (специфический вульвовагинит). Афтозный стоматит.

На этом этапе проведен анализ крови пациентки на наличие гена *HLA-B\*51*, который не был у нее обнаружен. Терапия ГИБП была усилена пероральным метронидазолом 1000 мг в сутки и преднизолоном 30 мг в сутки. Но на фоне проводимой терапии усилились как кишечные, так и внекишечные проявления БК.

С учетом нарастания активности заболевания, неэффективности проводимой терапии цертолизумабом, системными стероидами и метронидазолом, в ноябре

2019 года произведено переключение ГИБП на инфликсимаб (индукционный курс с переходом на поддерживающий режим в дозе 5 мг на 1 кг массы тела внутривенно каждые 8 недель) в комбинации с метотрексатом 15 мг подкожно раз в 7 дней (метотрексат отменен в связи с развитием гепатотоксичности [цитоллиз] на 4-й неделе терапии) с последующей оптимизацией интервала введения препарата до 4 недель в связи с недостаточным клиническим и эндоскопическим ответом. В сентябре 2020 года очередное плановое введение инфликсимаба осложнилось развитием инфузионной аллергической реакции (отек Квинке), препарат был отменен.

В октябре 2020 года инициирована терапия устекинумабом (индукционный курс и поддерживающая терапия в дозе 90 мг подкожно раз в 8 недель с учетом тяжелого течения заболевания). Пациентка отмечала нормализацию частоты и характера стула, купирование болевого синдрома в области промежности, уменьшение отека и болезненности в генитальной зоне. Через 6 месяцев терапии в связи с рецидивом генитальных симптомов интервал введения устекинумабом был сокращен до 4 недель, вводимая доза оставалась прежней – 90 мг подкожно. Более частое введение препарата способствовало тому, что у пациентки в последующие два месяца 2021 года отмечалось полное заживление слизистой оболочки влагалища, купирование отека генитальной зоны, снижение лабораторных маркеров системного воспаления.

Но несмотря на снижение клинической активности заболевания и отсутствие признаков обострения хронического вульвовагинита на фоне терапии препаратом устекинумабом, при контрольной эндоскопии в сентябре 2021 года у пациентки отмечались высокая эндоскопическая активность и вовлечение терминального отдела подвздошной кишки в процесс. В октябре 2021 года принято коллегиальное решение о хирургическом лечении БК и пациентке выполнена лапароскопическая колэктомия с резекцией прямой кишки и илеостомия по Бруку.

С ноября 2021 года пациентке продолжается проведение монотерапии устекинумабом (90 мг подкожно раз в 4 недели). По результатам эндоскопического исследования в сентябре 2022 года имеет место клиническая ремиссия и эндоскопическая ремиссия заболевания, нет признаков генитального воспаления. В течение 12 месяцев (сентябрь 2021 – сентябрь 2022 года) на фоне монотерапии устекинумабом обострений вульвовагинита пациентка не отмечала. Следует отметить значительное улучшение качества жизни пациентки как со стороны физического, психологического и социального компонентов здоровья, так и гармонизацию ее семейной жизни за этот период.

## Обсуждение

МетБК относится к наиболее редким кожным внекишечным проявлениям ВЗК и отличается полиморфностью и политопичностью. Среди разновидностей МетБК на сегодняшний день выделяют: генитальную локализацию (язвы, трещины, отек, эритему, кондиломоподобные папулы и бляшки, изолированную лимфедему); экстрагенитальную кожную локализацию (язвы, эритематозные папулы и бляш-

ки, пустулы, лихеноидные папулы, абсцедирующие папулы или узелки) и гранулематозоподобный хейлит. Описанные в литературе отдельные случаи МетБК и серии наблюдений позволяют сделать вывод о том, что такой вариант внекишечных кожных проявлений появляется у большинства взрослых пациентов значимо позднее «кишечного» дебюта болезни Крона, в детском возрасте в половине случаев появляется одновременно с классическими проявлениями ВЗК либо предшествует симптомам со стороны ЖКТ.

Практически все литературные обзоры указывают на сложности в диагностике и дифференциальной диагностике МетБК, на необходимость исключения ряда иных заболеваний, характеризующихся формированием язв, язв – трещин, плотных узелков или бляшек с изъязвлениями на кожном покрове и (или) слизистых. В большинстве описанных случаев указано на выраженный отек вокруг элементов и резкую болезненность пораженной зоны как на возможные патогномичные признаки внекишечного поражения, ассоциированного с БК. [10, 11].

Наиболее частыми локализациями МетБК являются конечности, крупные кожные складки и слизистые половых органов, однако описаны случаи изолированной МетБК области пупка [10, 12–13], а также диссеминированной МетБК с вовлечением всего кожного покрова и гениталий [14].

МетБК гениталий представляет собой диагностическую проблему, не только по причине низкой частоты встречаемости, но и большого круга дифференциальной диагностики. К настоящему времени опубликовано менее 300 случаев МетБК с вовлечением влагалища и вульвы. Средний возраст пациенток на момент диагностирования составил 34 года, и у большинства из них МетБК диагностировано позднее дебюта кишечных симптомов, в половине клинических ситуаций отмечено сочетание вульвовагинального поражения с перианальными, в том числе перианальными и ректо-вагинальными свищами [1, 15–19].

Диагноз МетБК вульвы следует рассматривать при наличии у пациенток афтозных изъязвлений, отека вульвы и влагалища, «ножевых» язв, болезненных узлов, в том числе с изъязвлением, которые могут затрагивать половые губы, влагалище, клитор, лобок или всю аногенитальную область, включая паховые складки и ягодицы, при этом в каждом случае необходимо исключить другие воспалительные и инфекционные процессы, включая болезнь Бехчета, целлюлит, пиогенные инфекции, гнойный гидраденит, актиномикоз, туберкулез, контактный дерматит, сахарный диабет.

Один из самых объемных по количеству пациенток обзоров был представлен В. Vhoynul *et al.* в 2018 году. Исследование, выполненное авторами, носило проспективный характер с наблюдением 31 пациентки с генитальной локализацией МетБК. Метастатическое поражение гениталий обнаруживалось у более чем 80% пациенток с БК на фоне активного процесса в кишке и в большинстве случаев проявлялось отеком вульвы и влагалища (77%), изъязвлениями (35%) и трещинами (39%). Также было отмечено, что у части пациенток генитальная МетБК сочеталась с иными локализациями и формами внекишечных кожных проявлений: у 13% – с язвами полости рта, у 19% – с гангренозной пиодермией [20].

В описательном обзоре серии случаев (22 пациентки с МетБК гениталий) Z. Laftahet и соавт. (2015) также сообщают о частом сочетании не только с поражением слизистых рта (36%), но и с увеитом (23%) и артритом (18%). Кроме того, на основании проспективного анализа клинических случаев авторы выдвинули предложение, что изолированная МетБК гениталий имеет более агрессивный характер течения [15].

Метаанализ, выполненный S. Honar *et al.* (2022), объединил изучение 410 описанных случаев генитальной локализации МетБК, из которых 273 случая – вульвовагинальное поражение (женщины). В своем отчете исследователи указывают на сочетание генитальных поражений в 80% случаев с предустановленным диагнозом люминальной болезни Крона, но при этом у 45–80% больных не было симптомов со стороны ЖКТ [21].

Результаты опубликованных исследований демонстрируют отсутствие желудочно-кишечных симптомов у 20–80% пациентов с МетБК вульвы, то есть воспалительные изменения гениталий могут быть первым симптомом БК [16, 21, 22]. Кроме того, трудности процесса диагностики усугубляются тем, что эндоскопических признаков, характерных для БК, может быть не обнаружено при дообследовании ЖКТ, а характерные для БК неказеозные гранулемы саркоидного типа, хроническое лимфоцитарное воспаление встречаются менее чем в 50% случаев при исследовании биоптатов из очага МетБК [20].

Авторы, описывающие клинические случаи и серии наблюдений МетБК, солидарны в том, что для более точной диагностики и для дифференциации с перианальной БК необходимо проведение МРТ малого таза и аноректального эндоскопического УЗИ, позволяющих выявить ректовагинальные свищи и абсцессы. Связано это и с тем, что МетБК – это анатомически и структурно отделенные от кишечной трубки очаги иммунного воспаления, и с тем, что при обобщении результатов описанных клинических данных получены сведения о частом сочетании метастатической и перианальной БК.

Генитальные поражения при МетБК требуют исключения инфекций, передающихся половым путем, таких как сифилис, венерическая лимфогранулема, герпетическое поражение, также необходимо исключение актиномикоза, микобактериальной и стрептококковой инфекций. При морфологическом исследовании биоптата следует учесть необходимость проведения дифференциальной диагностики с саркоидозом нетипичной локализации, глубокими грибковыми инфекциями, включая актиномикоз, и гранулематозными воспалительными реакциями на инородные тела, с включением в диагностические методы специальных окрасок препаратов (Шифф-реакция, окраска на кислотоустойчивые палочки), а также поляризационную микроскопию [23].

В настоящее время согласованных подходов к ведению таких больных не существует, и систематизация терапевтических стратегий отсутствует. В связи с редкой встречаемостью МетБК с вовлечением гениталий возможно получение только отрывочных сведений об эффективности тех или иных схем лечения, примененных авторами описанных клинических случаев.

Часть авторов рекомендуют использование местных кортикостероидов (наружное применение) или такролимуса в качестве терапии первой линии, но отмечают, что достигаемый положительный эффект носит временный характер и наибольшая эффективность этих препаратов возможна только при невысокой активности воспаления (рецидивирующие эрозии, незначительный отек вульвы) [15, 18, 22]. При высокой активности (фиксированные обширные язвы, глубокие трещины, выраженный отек вульвы, свищи) большинство авторов клинических демонстраций указывают на эффективность системных ГКС, ингибиторов ФНО- $\alpha$  в сочетании с системными иммунодепрессантами [15]. Есть сообщения о повышении эффективности терапии при комбинации системных ГКС и метронидазола (10–20 мг/кг в сутки) с частотой ответа 87,5% [15, 24]. Анализ возможностей циклоспорина, микофенолата мофетила, 5-АСК в лечении МетБК продемонстрировал их неэффективность [15].

В метаанализе S. Nonar *et al.* (2022) отмечено, что наиболее часто применяемыми лекарственными средствами при выявлении МетБК являлись антибиотики, кортикостероиды, тиопурины и ингибиторы ФНО- $\alpha$ , используемые в разнообразных схемах; частота неответа на проводимое лечение, наличие клинического ответа и достижение ремиссии составила 12, 88 и 38% соответственно при финальном наблюдении без анализа эффективности определенных схем. Сопутствующее назначение тиопуринов статистически значимо увеличивало вероятность ответа на терапию анти-ФНО- $\alpha$  (96% против 74%;  $p = 0,02$ ). Авторы отчета также пришли к выводу, что отек является предиктором плохого ответа на местную терапию [21].

В настоящее время основные терапевтические подходы к МетБК с генитальным поражением сосредоточены на стандартном лечении БК в соответствии с согласованными алгоритмами и рекомендациями, учитывая локализацию и тяжесть заболевания [17, 20, 25]. За последние 2 года появилось несколько публикаций, демонстрирующих эффективность применения устекинумаба в терапии МетБК с вульвовагинальным поражением. F. M. Phillips *et al.* (2020) в отчете о серии клинических случаев лечения кожных проявлений БК докладывают о достижении ремиссии у двух пациенток из трех с МетБК при комбинации устекинумаба и метотрексата [26]. G. Stoleru *et al.* (2020) и Y. Lim, M. Singh (2021) в своих публикациях делятся впечатлением о скорости развития положительного эффекта и быстром исчезновении симптомов генитального поражения МетБК после начала терапии устекинумабом [6, 27].

Лечение МетБК с вульвовагинальным поражением требует междисциплинарных усилий с участием гинекологов, гастроэнтерологов, инфекционистов и дерматологов для достижения контроля заболевания и улучшения качества жизни пациентов. Отсутствие адекватной терапии МетБК с поражением гениталий, в том числе по причине поздней диагностики, приводит не только к значимому снижению качества жизни пациенток, но и формированию тяжелых осложнений. Описаны случаи развития рецидивирующих абсцессов, целлюлита с гнойным гидраденитом и без него, формирования необратимых рубцовых деформаций половых органов, а также случаи плоскоклеточной карциномы [16, 18, 21, 28].

## Выводы

Представлен клинический случай поражения вульвовагинальной зоны у молодой пациентки, который расценен как внекишечная (метастатическая) болезнь Крона.

В клиническом случае показана эффективность лечения метастатической болезни Крона гениталий (хронический вульвовагинит) у молодой пациентки препаратом устекинумаб в дозе 90 мг подкожно в режиме раз в 4 недели и продемонстрирован положительный ответ на такую терапию.

Препарат устекинумаб может быть использован не только для лечения болезни Крона, но и для своевременного купирования внекишечных проявлений заболеваний, особенно трудных для диагностики и редко ассоциируемых с данным заболеванием, таких как метастатическая болезнь гениталий у женщин.

*От пациента было получено письменное информированное согласие на публикацию данного клинического случая.*

## Список литературы / References

1. Barret M, de Parades V, Battistella M, Sokol H, Lemarchand N, Marteau P. Crohn's disease of the vulva. *J Crohns Colitis*. 2014 Jul; 8 (7): 563–70. DOI: 10.1016/j.crohns.2013.10.009. Epub 2013 Nov 16. PMID: 24252167.
2. Pousa-Martínez M, Alfageme F, González de Domingo MA, Suárez-Masa D, Calvo M, Rostán G. Vulvar metastatic Crohn disease: Clinical, histopathological and ultrasonographic findings. *Dermatol Online J*. 2017 Nov 15; 23 (11): 13030/qtrd9b8zf. PMID: 29447645
3. Shields BE, Richardson C, Arkin L, Kornik R. Vulvar Crohn disease: Diagnostic challenges and approach to therapy. *Int J Womens Dermatol*. 2020 Sep 17; 6 (5): 390–394. DOI: 10.1016/j.ijwd.2020.09.007. PMID: 33898705; PMCID: PMC8060678.
4. Parks AG, Morson BC, Pegum JS. Crohn's disease with cutaneous involvement. *Proc R Soc Med*. 1965; 58: 241–242.
5. Leu S, Sun PK, Collyer J, Smidt A, Stika CS, Schlosser B, Mirowski GW, Vanagunas A, Buchman AL. Clinical spectrum of vulva metastatic Crohn's disease. *Dig Dis Sci*. 2009 Jul; 54 (7): 1565–71. DOI: 10.1007/s10620-008-0448-y. Epub 2009 May 7. PMID: 19421856.
6. Lim Y, Singh M. Metastatic Vulval Crohn's Disease With Good Outcome on Ustekinumab. *Cureus*. 2021 Jul 8; 13 (7): e16252. DOI: 10.7759/cureus.16252. PMID: 34373813; PMCID: PMC8346268.
7. McCalmont CS, Leshin B, White WL, Greiss FC Jr, Jorizzo JL. Vulvar pyoderma gangrenosum. *Int J Gynaecol Obstet*. 1991 Jun; 35 (2): 175–8. DOI: 10.1016/0020-7292(91)90823-n. PMID: 1680093.
8. Van Assche G, *et al.* European Crohn's and Colitis Organisation (ECCO). The second European evidence-based Consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease: Special situations. *J Crohns Colitis*. 2010 Feb; 4 (1): 63–101. DOI: 10.1016/j.crohns.2009.09.009. Epub 2009 Dec 21. PMID: 21122490.
9. Woody MM, Holliday AC, Gavino ACP, McReynolds A, Soldano AC. Metastatic vulvovaginal Crohn disease in the setting of well-controlled intestinal disease. *Cutis*. 2018 Aug; 102 (2): e16–e18. PMID: 30235375.
10. Letzelter M, Andrianjafy C, Marin S, Rocour S, De Ybarlucea LR, Maillard H. Maladie de Crohn métastatique ombilicale: une localisation exceptionnelle [Metastatic Crohn's disease of the umbilicus: An exceptional location]. *Rev Med Interne*. 2022 Jan; 43 (1): 54–56. French. DOI: 10.1016/j.revmed.2021.07.006. Epub 2021 Aug 3. PMID: 34362570.
11. Hagen JW, Swoger JM, Grandinetti LM. Cutaneous Manifestations of Crohn Disease. *Dermatol Clin*. 2015 Jul; 33 (3): 417–31. DOI: 10.1016/j.det.2015.03.007. PMID: 26143422.
12. Phillips R K, Glazer G. Metastatic Crohn's disease of the umbilicus. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1981; 283: 887. DOI: 10.1136/bmj.283.6296.887.
13. McLeland J, Griffin SM. Metastatic Crohn's disease of the umbilicus. *Clin Exp Dermatol*. 1996 Jul; 21 (4): 318–9. DOI: 10.1111/j.1365-2230.1996.tb00108.x. PMID: 8959912.
14. Peltz S, Vestey JP, Ferguson A, Hunter JA, McLaren K. Disseminated metastatic cutaneous Crohn's disease. *Clin Exp Dermatol*. 1993 Jan; 18 (1): 55–9. DOI: 10.1111/j.1365-2230.1993.tb00969.x. PMID: 8095003.
15. Laffah Z, Bailey C, Zaheri S, Setterfield J, Fuller LC, Lewis F. Vulval Crohn's disease: a clinical study of 22 patients. *J Crohns Colitis*. 2015 Apr; 9 (4): 318–25. DOI: 10.1093/ecco-jcc/jjv037. Epub 2015 Feb 16. PMID: 25687208.
16. Zhang AJ, Zhan SH, Chang H, Gao YQ, Li YQ. Crohn Disease of the Vulva without Gastrointestinal Manifestations in a 16-Year-Old Girl. *J Cutan Med Surg*. 2015 Jan-Feb; 19 (1): 81–3. DOI: 10.2310/7750.2014.14005. Epub 2015 Jan 1. PMID: 25775670.
17. Abboud ME, Frasure SE. Vulvar inflammation as a manifestation of Crohn's disease. *World J Emerg Med*. 2017; 8 (4): 305–307. DOI: 10.5847/wjem.j.1920-8642.2017.04.011. PMID: 29123611; PMCID: PMC5675974.
18. Landy J, Peake ST, Akbar A, Hart AL. Vulval Crohn's disease: a tertiary center experience of 23 patients. *Inflamm Bowel Dis*. 2011 Jul; 17 (7): E77. DOI: 10.1002/ibd.21755. Epub 2011 Apr 28. PMID: 21538719.
19. Gulseren D, Ersoy-Evans S. Metastatic Crohn Disease with Groin Localization in an Adult Patient. *Dermatol Pract Concept*. 2022 Apr 1; 12 (2): e2022056. DOI: 10.5826/dpc.1202a56. PMID: 35646448; PMCID: PMC9116548.
20. Bhoyrul B, Lyon C. Crohn's disease of the vulva: A prospective study. *J Gastroenterol Hepatol*. 2018 Dec; 33 (12): 1969–1974. DOI: 10.1111/jgh.14291. Epub 2018 Jun 27. PMID: 29845642.

21. Honap S, Meade S, Spencer A, Pavlidis P, Lubert RP, Calonje E, Rashidghamat E, Bunker CB, Lewis F, Irving PM. Anogenital Crohn's Disease and Granulomatosis: A Systematic Review of Epidemiology, Clinical Manifestations, and Treatment. *J Crohns Colitis*. 2022 Jun 24; 16 (5): 822–834. DOI: 10.1093/ecco-jcc/jjab211. PMID: 34962991.
22. Boxhoorn L, Stoof TJ, de Meij T, Hoentjen F, Oldenburg B, Bouma G, Löwenberg M, van Bodegraven AA, de Boer NKH, Dutch Initiative on Crohn and Colitis. Clinical experience and diagnostic algorithm of vulvar Crohn's disease. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2017 Jul; 29 (7): 838–843.
23. Kurtzman DJ, Jones T, Lian F, Peng LS. Metastatic Crohn's disease: a review and approach to therapy. *J Am Acad Dermatol*. 2014 Oct; 71 (4): 804–13. DOI: 10.1016/j.jaad.2014.04.002. Epub 2014 Jun 2. PMID: 24888520.
24. Andreani SM, Ratnasingham K, Dang HH, Gravante G, Giordano P. Crohn's disease of the vulva. *Int J Surg*. 2010; 8 (1): 2–5. DOI: 10.1016/j.ijsu.2009.09.012. Epub 2009 Oct 1. PMID: 19800432.
25. Wells LE, Cohen D. Delayed diagnosis of vulvar Crohn's disease in a patient with no gastrointestinal symptoms. *Case Rep Dermatol*. 2018; 10 (3): 263.
26. Phillips FM, Verstockt B, Sebastian S, Ribaldone D, Vavricka S, Katsanos K, Slattery E, de Suray N, Flores C, Fries W, Vincenzi F, Capoferro E, Bachmann O, Kopylov U. Inflammatory Cutaneous Lesions in Inflammatory Bowel Disease Treated With Vedolizumab or Ustekinumab: An ECCO CONFER Multicentre Case Series. *J Crohns Colitis*. 2020 Oct 5; 14 (10): 1488–1493. DOI: 10.1093/ecco-jcc/jjaa078. PMID: 32318735.
27. Stoleru G, Robbins G, Papadimitriou JC, Wong U. Rapid Resolution of Vulvar Crohn's Disease With Ustekinumab. *ACG Case Rep J*. 2020 Aug 17; 7 (8): e00452. DOI: 10.14309/crj.0000000000000452. PMID: 33195730; PMCID: PMC7655089.
28. Palamaras I, El-Jabbour J, Pietropaolo N, et al. Metastatic Crohn's disease: a review. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2008; 22: 1033–1043. <https://doi.org/10.1111/j.1468-3083.2008.02741.x>

Статья поступила / Received 16.12.22  
 Получена после рецензирования / Revised 19.12.22  
 Принята в печать / Accepted 20.12.22

### Сведения об авторах

**Сегаль Анастасия Михайловна**, врач-гастроэнтеролог, зав. поликлиническим отделением для оказания медицинской помощи больным воспалительными заболеваниями кишечника. E-mail: [segalam@mail.ru](mailto:segalam@mail.ru)

**Лозовская Наталия Леонидовна**, врач-гастроэнтеролог поликлинического отделения для оказания медицинской помощи больным воспалительными заболеваниями кишечника. E-mail: [shinale@mail.ru](mailto:shinale@mail.ru)

**Мардамшина Екатерина Андреевна**, врач-гастроэнтеролог поликлинического отделения для оказания медицинской помощи больным воспалительными заболеваниями кишечника. E-mail: [katerinka251986@mail.ru](mailto:katerinka251986@mail.ru)

**Маркова Елена Анатольевна**, врач-эндоскопист, зав. эндоскопическим отделением. E-mail: [markova2408@mail.ru](mailto:markova2408@mail.ru)

**Ратникова Оксана Александровна**, врач-гастроэнтеролог поликлинического отделения для оказания медицинской помощи больным воспалительными заболеваниями кишечника. E-mail: [edvard7713@mail.ru](mailto:edvard7713@mail.ru)

Городской центр диагностики и лечения воспалительных заболеваний кишечника СПб ГБУЗ «Городская клиническая больница № 31», Санкт-Петербург

**Автор для переписки:** Сегаль Анастасия Михайловна. E-mail: [segalam@mail.ru](mailto:segalam@mail.ru)

**Для цитирования:** Сегаль А. М., Лозовская Н. А., Мардамшина Е. А., Маркова Е. А., Ратникова О. А. Применение устекинумаба при вульвовагинальном поражении, ассоциированном с болезнью Крона (клинический случай). *Медицинский алфавит*. 2022; (35): 23–28. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2022-35-23-28>.

### About authors

**Segal Anastasia M.**, gastroenterologist, head of Outpatient Dept for Providing Medical Care to Patients with Inflammatory Bowel Diseases. E-mail: [segalam@mail.ru](mailto:segalam@mail.ru)

**Lozovskaya Natalia L.**, gastroenterologist of Outpatient Dept for Providing Medical Care to Patients with Inflammatory Bowel Diseases. E-mail: [shinale@mail.ru](mailto:shinale@mail.ru)

**Mardamshina Ekaterina A.**, gastroenterologist of Outpatient Dept for Providing Medical Care to Patients with Inflammatory Bowel Diseases. E-mail: [katerinka251986@mail.ru](mailto:katerinka251986@mail.ru)

**Markova Elena A.**, endoscopist, head of Endoscopic Dept. E-mail: [markova2408@mail.ru](mailto:markova2408@mail.ru)

**Ratnikova Oksana A.**, gastroenterologist of Outpatient Dept for Providing Medical Care to Patients with Inflammatory Bowel Diseases. E-mail: [edvard7713@mail.ru](mailto:edvard7713@mail.ru)

City Centre for Diagnosis and Treatment of Inflammatory Bowel Diseases of City Clinical Hospital No. 31, St. Petersburg, Russia

**Corresponding author:** Segal Anastasia M. E-mail: [segalam@mail.ru](mailto:segalam@mail.ru)

**For citation:** Segal A. M., Lozovskaya N. L., Mardamshina E. A., Markova E. A., Ratnikova O. A. Use of ustekinumab in vulvovaginal lesions associated with Crohn's disease (clinical case). *Medical alphabet*. 2022; (35): 23–28. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2022-35-23-28>.



# Патологические изменения органов желудочно-кишечного тракта у пациентов с сахарным диабетом

Б. И. Асланов<sup>1</sup>, Т. М. Чиркина<sup>1</sup>, Ю. В. Коковина<sup>1</sup>, Е. А. Антонова<sup>1</sup>, А. В. Тиселько<sup>2</sup>, О. В. Ширай<sup>3</sup>, О. К. Игнатова<sup>4</sup>

<sup>1</sup>ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И. И. Мечникова» Минздрава России, Санкт-Петербург

<sup>2</sup>ФГБНУ «Научно-исследовательский институт акушерства, гинекологии и репродуктологии имени Д. О. Отта», Санкт-Петербург

<sup>3</sup>СПб ГБУЗ «Городская больница святой преподобномученицы Елизаветы», Санкт-Петербург

<sup>4</sup>ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н. Н. Петрова» Минздрава России, Санкт-Петербург

## РЕЗЮМЕ

Автономная нейропатия у пациентов с сахарным диабетом (СД) – ведущая причина поражения пищеварительного тракта. В результате хронической гипергликемии и высокой вариабельности глюкозы чаще всего нарушается работа пищевода, желудка, тонкого и толстого кишечника. Наиболее частым расстройством пищеварительной системы при СД является гастропарез. Клинические симптомы гастропареза имеют сходство с другими функциональными расстройствами пищеварительного тракта, что затрудняет дифференциальную диагностику с другими заболеваниями. Качество жизни этих пациентов ухудшается вследствие возникновения значительных трудностей в управлении постпрандиальной гликемией. Поскольку пациенты с СД достаточно часто страдают желчекаменной болезнью, в настоящем обзоре также рассмотрен вопрос о необходимости оперативного вмешательства и последующем влиянии холецистэктомии на развитие гастропареза у этих пациентов. Важно помнить, что после удаления желчного пузыря пациенты нуждаются в более тщательном контроле за уровнем глюкозы. Это позволит своевременно назначить сахароснижающую терапию и снизить риск развития гастропареза в будущем. Дополнительно затронут вопрос о влиянии коронавирусной инфекции на функциональное поражение пищеварительного тракта у пациентов с СД. Важное значение в терапии гастропареза имеет специальная диета. Исключение трудноусваиваемой клетчатки, жирной пищи, включение витаминных комплексов и нормализация микробиоты способствуют более медленному всасыванию глюкозы после приема пищи и лучшей компенсации заболевания. Основное терапевтическое значение играет своевременная диагностика гастропареза и нормализация уровня глюкозы.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** ГЭРБ, гастропарез, сахарный диабет, COVID-19, билиарозависимый панкреатит, эпидемиология, микробиота.

**КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

## Pathological changes in the gastrointestinal tract in patients with diabetes mellitus

B. I. Aslanov<sup>1</sup>, T. M. Chirkina<sup>1</sup>, Y. V. Kokovina<sup>1</sup>, E. A. Antonova<sup>1</sup>, A. V. Tiselko<sup>2</sup>, O. V. Shirai<sup>3</sup>, O. K. Ignatova<sup>4</sup>

<sup>1</sup>North-Western State Medical University n.a. I. I. Mechnikov, Saint Petersburg, Russia

<sup>2</sup>Scientific Research Institute of Obstetrics, Gynecology and Reproductology n.a. D. O. Ott, Saint Petersburg, Russia

<sup>3</sup>City Hospital of the Holy Martyr Elizabeth, Saint Petersburg, Russia

<sup>4</sup>N. N. Petrov National Medical Research Center of Oncology St. Peterburg, Russia

## SUMMARY

Autonomic neuropathy in patients with diabetes mellitus (DM) is the leading cause of damage to the digestive tract. As a result of chronic hyperglycemia and high glucose variability, the esophagus, stomach, small intestine, and large intestine are most often affected. The most common disorder of the digestive system in diabetes is gastroparesis. Clinical symptoms of gastroparesis have similarities with other functional disorders of digestive tract, which complicates differential diagnosis with other diseases. Quality of life of these patients is worsened because of significant difficulties in managing postprandial glycemia. Since patients with diabetes are quite often affected by cholelithiasis, this review also considers the need for surgical intervention and the subsequent effect of cholecystectomy on the development of gastroparesis in these patients. It is important to remember that after gallbladder removal patients need more careful monitoring of glucose levels. This will allow timely prescription of antidiabetic therapy and reduce the risk of developing gastroparesis in the future. In addition, the effect of coronavirus infection on functional damage of the digestive tract in patients with diabetes is discussed. A special diet is important in the therapy of gastroparesis. Exclusion of hard-to-digest fiber, fatty foods, inclusion of vitamin complexes and normalization of microbiota contribute to slower glucose absorption after meals and better compensation of disease. The main therapeutic value is the timely diagnosis of gastroparesis and normalization of glucose levels.

**KEYWORDS:** GERD, gastroparesis, diabetes mellitus, COVID-19, biliary pancreatitis, epidemiology.

## Введение

До данным федерального регистра больных сахарным диабетом (СД), количество взрослых пациентов с СД в РФ с 2019 по 2022 год возросло с 4,5 до 4,9 млн [1, 2]. В промышленно

развитых странах распространенность диабета составляет 5–6%. Это хроническое заболевание больше распространено в возрастных группах трудоспособного возраста [1, 3].

До 70% пациентов с СД предъявляют жалобы, связанные с поражением органов желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) [4, 5]. Гипергликемия, нарушение продукции гормонов, повышение восприимчивости к развитию вторичных инфекций и микроангиопатия играют самостоятельное значение в развитии нарушений функций пищеварительной системы. Однако ведущая роль в патогенезе принадлежит нейропатии внутренних органов.

Желудочно-кишечная форма автономной нейропатии проявляется атонией желудка, дискинезией пищевода, атонией желчного пузыря, энтеропатией, диареей и абдоминальным болевым синдромом [4, 5]. Частота поражения органов пищеварения при диабете объясняется в первую очередь поражением блуждающего нерва. Наиболее серьезные клинические проблемы обусловлены нарушениями функции пищевода, желудка и кишечника. В *таблице* отражены виды нарушений моторики в зависимости от уровня поражения ЖКТ.

Вышеперечисленные нарушения объясняются также ролью метаболизма глюкозы в ЖКТ. Так, в физиологии существует взаимосвязь между островковым аппаратом поджелудочной железы, метаболизмом глюкозы и уровнем инкретинов, вырабатываемых кишечником. Одним из факторов, влияющих на опорожнение желудка, являются изменения как постпрандиального, так и тощакового уровней глюкозы. Глюкоза может замедлить или ускорить опорожнение желудка. Гормоны кишечника и гормоны поджелудочной железы также играют важную роль в опорожнении желудка, влияя на внутрижелудочные и интрадуоденальные уровни глюкозы [6].

Существует множество механизмов, связывающих диабет с моторной функцией желудка. Резкие колебания уровня глюкозы в крови, повреждение иммунных клеток (макрофагов 2 типа), препараты на основе инкретина, применяемые для нормализации уровня глюкозы в крови

Таблица 1

**Нарушение моторики на разных уровнях желудочно-кишечного тракта, ассоциирующееся с диабетом [3]**

Уровни поражения	Нарушения моторики
Привратник, двенадцатиперстная и тощая кишка	Усиление локальных сокращений
Пищевод	Нарушение перистальтики при глотании Множественные пики неперистальтических сокращений Пониженный тонус нижнего сфинктера Задержка клиренса жидкого и твердого содержимого
Желудок	Задержка клиренса жидкого и твердого содержимого Отсутствие или уменьшение сокращений на входе в желудок
Тонкий кишечник	Задержка прохождения Усиление прохождения Нарушение сократительной функции
Толстая кишка	Задержка прохождения Нарушение постпрандиальной моторики
Прямая кишка	Пониженное давление покоя Пониженный тонус внутреннего сфинктера Пониженный тонус наружного сфинктера

после приема пищи и, возможно, психосоматические факторы влияют опосредованно через вегетативные механизмы [7].

Моторно-эвакуаторная функция желудка – важнейшая составляющая пищеварительного процесса. Особое значение она приобретает для пациентов с СД, так как от всасывания макро- и микронутриентов зависит гликемический профиль глюкозы [8].

**Цель настоящего обзора** – провести эпидемиологическую и клиническую оценку поражений пищеварительной системы при СД. Для этого проводился поиск литературы в базах данных PubMed, Scopus, Google Scholar, eLibrary с использованием терминов «сахарный диабет», «поражение пищевода», «гастропарез», «поражение кишечника» и «микробиота». Кроме этого, одна из задач обзора – привлечь внимание медицинской общественности на скрытые осложнения СД, препятствующие достижению целевых показателей глюкозы у этих пациентов.

### Поражение пищевода

Нарушение моторики пищевода проявляется симптомами гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (ГЭРБ) или дисфагии. Поражение пищевода при СД обнаруживается у 25–45% больных. Изжога, как типичный симптом ГЭРБ, распространена в 41% случаев. Исследования пациентов с дисфагией показали, что симптомы чаще встречаются у женщин [9, 10].

Патофизиология нарушений пищевода у больных СД многофакторна. Механизмы поражения включают гипергликемию, вегетативную нейропатию, биомеханические и сенсорные изменения пищевода [11].

Нарушение моторики пищевода может вызывать дисфагию и кислый рефлюкс с изжогой. Для исключения ахалазии, грыжи пищеводного отверстия диафрагмы, злокачественных новообразований и монолиазного эзофагита проводят рентгенологическое исследование с приемом взвеси сульфата бария или эндоскопию [12].

При проведении скинтиграфии пищевода у большинства больных с СД обнаруживаются аномалии двигательной активности пищевода, но они редко сопровождаются клиническими проявлениями [12, 13]. Клинические проявления желудочно-кишечного рефлюкса встречаются у пациентов с периферической нейропатией или диабетическим парезом желудка. Дисфагия и одинофагия – редкие жалобы, наличие которых требует дальнейшего обследования для выявления другой причины этих клинических проявлений.

Ослабление сокращений пищевода и тонуса нижнего пищеводного сфинктера развивается при плохом контроле СД, а также при наличии сопутствующих факторов риска, таких как ожирение, малоподвижный образ жизни и др. Хроническая ГЭРБ при отсутствии лечения может прогрессировать до метаплазии нижней трети пищевода, известной как пищевод Барретта. Последствием пищевода Барретта является аденокарцинома пищевода [14].

Пациенты с СД, как правило, страдают иммунодефицитом. Это способствует развитию кандидозного эзофагита, к типичным клиническим проявлениям которого относятся

затруднения и боли при глотании. Для установления точно-го диагноза необходимо проводить фиброэзофагоскопию, так как наличие или отсутствие кандидозного поражения полости рта не исключает наличия грибкового поражения пищевода.

Если отсутствует пищеводная дисфагия, то в порядке неотложной помощи необходим прием антацидных средств. Возобновляется курсовое специализированное лечение ингибиторов протонной помпы и реже – антагонистов H<sub>2</sub>-рецепторов. Курсовое лечение эзофагита проводится в зависимости от выраженности деструктивных изменений в пищеводе и состояния других внутренних органов.

### **Роль микробиоты пищевода**

В верхних отделах ЖКТ в одном из исследований проводилась оценка состава микробиоты. Состав микробиоты верхних отделов ЖКТ в норме и при различных заболеваниях отличается. Пищевод, в отличие от полости рта, желудка и толстой кишки, не задерживает пищевое содержимое. Исследования с использованием методов культивирования показали, что пищевод либо стерилен, либо содержит лишь несколько транзитных микробов, происходящих из ротоглотки при глотании или из желудка при гастроэзофагеальном рефлюксе [15]. Более того, при определенных заболеваниях пищевод могут инфицировать некоторые патогенные микроорганизмы, такие как *Candida albicans*, *Cryptococcus* или *Herpesvirus* [16, 17]. Остается неясным, ответственен ли дисбаланс микробиоты пищевода за поражение пищевода при СД.

### **Поражение желудка**

Диабетический гастропарез – это осложнение, которое развивается при СД 1 и 2 типа, характеризуется патологией функции желудка, в результате которой происходит замедление опорожнения желудка при отсутствии механической обструкции. Отличительной клинической особенностью диабетического гастропареза являются тошнота, рвота, боль в эпигастрии, раннее чувство насыщения и чрезмерное переполнение [18].

Задержка опорожнения желудка была впервые отмечена у пациентов с диабетом в 1925 году, о чем впоследствии сообщил Воас [5, 19]. Ferroir в 1937 году представил рентгенологическую картину нарушения моторно-эвакуаторной функции желудка [20]. В 1958 году Кассендер ввел термин «диабетический гастропарез» для описания бессимптомной задержки опорожнения желудка у пациентов с диабетом [19].

Гастропарез, или задержка опорожнения желудка, может приводить к патологическому снижению массы тела и нарушению контроля гликемии. Это расстройство наблюдается как при автономной нейропатии, так и остром диабетическом кетоацидозе. Вовлечение в патологический процесс желудка при диабете проявляется чаще всего такими функциональными нарушениями, как снижение секреции желудочного сока, гипотония, запаздывание эвакуации. При этом нередко отмечается атрофия складок слизистой оболочки. При гистологических исследованиях выявляются характерные изменения вагуса – исчезновение миелиновых и снижение количества немиелиновых волокон.

При гастропарезе у пациентов с СД уменьшается амплитуда сокращений дна желудка, уменьшаются амплитуда и частота сокращений антрального отдела желудка и развивается пилороспазм. Кроме того, у пациентов усиливаются тошнота и рвота, во время еды насыщение наступает очень быстро. Снижение перистальтики желудка способствует застою в желудке как жидкости, так и пищи. Нарушение эвакуации из желудка может нарушать контроль за содержанием глюкозы у таких пациентов.

### **Эпидемиология и факторы риска**

Диабетический гастропарез поражает 20–50 % пациентов с СД, особенно с длительностью заболевания 10 и более лет [21, 22]. Обращает на себя внимание, что распространенность диабетического гастропареза среди пациентов в регистре случаев диабета 1 типа составляла всего 5 % по сравнению с 40 % в центрах медицинской помощи третьего уровня [23, 24]. Задержка опорожнения желудка обнаруживается у 27–65 % пациентов с СД 1 типа и до 30 % пациентов с СД 2 типа [25, 26]. Средний возраст начала заболевания составляет примерно 34 года, и распространенность увеличивается с возрастом [27]. Традиционно диабетический гастропарез ассоциирован с плохим гликемическим контролем у этих пациентов.

Y. Ye, B. Jiang *et al.* провели ретроспективное поперечное исследование распространенности и исходов гастропареза. Авторы сообщают, что заболеваемость гастропарезом выросла с 1,5 случая на 100 тыс. человек в 2004 году до 1,9 – в 2016-м [28].

Причины преобладания диабетического гастропареза у женщин остаются не до конца изученными [29–32]. До 82 % случаев гастропареза развивается у женщин [33]. Высказано предположение о влиянии прогестерона на опорожнение желудка, во многом аналогичное его влиянию на сократительную способность матки [34]. Фактически женщины репродуктивного возраста могут испытывать ухудшение симптомов во время лютеиновой фазы менструального цикла (18–20-й дни), возможно, из-за более высоких уровней прогестерона в этот период [35, 36].

Как было отмечено в крупнейшем исследовании DCCT-EDIC, изучавшего связь уровня гликемии и осложнений СД (продолжительность 34 года), имелась ассоциация диабетического гастропареза с ретинопатией, периферической нейропатией и нефропатией, связанная с плохим контролем гликемии на ранней стадии заболевания [32, 37]. Следовательно, гастропарез у пациентов с СД 1 и СД 2 типа может быть маркером риска развития других микрососудистых осложнений [38].

Пациенты с СД 2 и гастропарезом отличаются от пациентов с СД 1 по нескольким факторам. Пациенты с СД 2 типа на момент постановки диагноза старше, чем пациенты с СД 1 типа (62,6 против 46,3 года при СД 1 типа). Более высокая доля пациентов с диабетическим гастропарезом имела избыточный вес или ожирение [28].

Коллективом авторов Крымского федерального университета имени В. И. Вернадского изучались факторы риска развития диабетического гастропареза [39]. Было обследовано 85 пациентов в возрасте от 37 до 59 лет. Результаты этого исследования показали, что факторами риска являются

повышение общего холестерина, триглицеридов, липопротеидов низкой плотности, снижение липопротеидов высокой плотности. Кроме того, у пациентов с гастропарезом и СД чаще наблюдались повышение индекса массы тела и уровня лептина. Такие изменения можно наблюдать уже на этапе формирования инсулинорезистентности и метаболического синдрома, что особенно актуально именно для пациентов с СД 2 типа, в отличие от больных с СД 1 типа [39].

### **Роль микробиоты желудка**

Ранее считалось, что среда желудка не подходит для бактериальной колонизации. Однако некоторые исследования с использованием традиционных методов культивирования подтвердили, что в желудке существует большое количество штаммов кислотоустойчивых бактерий, которые в основном происходят из транзитной флоры полости рта и пищи, включая *Streptococcus*, *Neisseria* и *Lactobacillus*.

В 1984 году Маршалл и др. [40] выделили *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) из желудка, положив тем самым начало новой эре исследований *H. pylori* и заболеваний пищеварительного тракта, и получили Нобелевскую премию по медицине. С развитием молекулярной биологии и методов идентификации 16S рДНК бактерий состав желудочной флоры постепенно изучался с использованием новых молекулярно-биологических методов.

Так, в двух исследованиях было идентифицировано около 130 флотипов, принадлежащих к 7–8-му классам. Микробиота содержимого желудка меняется, поскольку зависит от диеты и ряда других факторов. В то время как микробиота слизистой оболочки желудка, относительно постоянна и менее подвержена влиянию интерференционных факторов [41, 42].

### **Диагностика**

Ведущий способ диагностики гастропареза основан на исследовании скорости эвакуации содержимого желудка (сцинтиграфия) для дифференциации нормального и замедленного опорожнения [43]. Для подтверждения диагноза также используют дыхательный тест [12]. Отличительной клинической особенностью диабетического гастропареза является рвота [36, 44].

В качестве сопутствующих заболеваний у пациентов с гастропарезом часто диагностируют избыточный вес или ожирение, ГЭРБ, умеренную или тяжелую депрессию. Использование анксиолитиков и модуляторов боли, курение в ряде исследований считаются факторами риска гастропареза.

Ожирение является значимым предиктором симптомов, указывающих на гастропарез, и у пациентов с ожирением более высокая распространенность раннего насыщения, полноты, вздутия живота. Диета с высоким содержанием жиров, приводящая к ожирению, потенциально может играть роль в патогенезе энтеральной нейропатии и гастропареза [45]. Факторами риска гастропареза также признаны операции на желудке, некоторые неврологические заболевания и заболевания соединительной ткани, прием некоторых лекарств [46].

### **Лечение**

При лечении гастропареза у пациентов с СД рекомендовано избегать применения препаратов, нарушающих опорожнение желудка, в особенности антихолинергиче-

ских препаратов и антидепрессантов. При необходимости можно назначить лекарства с минимальным антихолинергическим действием.

Коррекция диеты состоит в уменьшении содержания в рационе грубой растительной клетчатки, жиров. Целесообразно принимать пищу частыми и малыми порциями, увеличить потребление жидкости. Некоторые подходы включают использование жидкой пищи, пероральных пищевых добавок [47]. До 64% пациентов с гастропарезом придерживаются диеты с дефицитом калорий. Вследствие этого пациенты имеют дефицит витаминов (А, В<sub>6</sub>, С, К) и минералов (железо, калий, цинк) [48]. Основными диетическими правилами при гастропарезе являются термическая обработка продуктов, содержащих грубую клетчатку, и механическая гомогенизация твердых веществ до частиц небольшого размера [49].

У пациентов с диабетическим гастропарезом изменение диеты уменьшает симптомы и улучшает гликемический контроль. Важно разнообразить пищевые привычки в пользу жидких питательных веществ, так как это ускоряет опорожнение желудка. Диета с большим содержанием жиров и клетчатки, напротив, замедляет опорожнение желудка [50]. Продукты, содержащие грубую клетчатку, перевариваются дольше и медленнее выводятся из желудка, усугубляя симптомы. Некоторые волокна способны вызывать газообразование у пациентов с нарушенной моторикой кишечника из-за избыточного роста кишечных бактерий. По консистенции предпочтительнее пюреобразная, измельченная, перемолотая пища. Включение в рацион жидких блюд или пероральных пищевых добавок допускают, если пациент не в состоянии переносить прием твердой пищи. Пациентам рекомендуют тщательно пережевывать пищу, так как измельченная еда быстрее эвакуируется из желудка. Следует принимать пищу малого объема, так как это исключит риск внутрижелудочного давления. После еды пациентам рекомендуется сидеть, стоять или ходить, поскольку при этом пища опорожняет желудок быстрее [47].

Кроме диеты, дополнительно могут применяться прокинетики, симптоматическая терапия [12, 18].

Таким образом, лечение гастропареза при СД включает специальную диету и введение прокинетики препаратов. Контроль за состоянием углеводного обмена является профилактикой сосудистых осложнений, автономной и дистальной нейропатии.

В тяжелых случаях необходима госпитализация пациентов для заместительного внутривенного введения жидкости, компенсации диабета и, по показаниям, дренажа желудка через назогастральный зонд. В случае необходимости для исключения других расстройств проводят эндоскопическое исследование (при наличии кровавой рвоты или подозрении на жировой камень желудка). Важно помнить, что замедленное опорожнение желудка, в свою очередь, может влиять на гликемический контроль [51].

Исследование массы тела у больных идиопатическим гастропарезом показало, что пациенты с недостаточным весом составляли 10% когорты, тогда как ожирение встречалось у 29%. Масса тела этих пациентов связана с избыточным

потреблением калорий, сниженным расходом энергии. Решение проблем избыточного веса у пациентов с гастропарезом возможно при использовании специальных диет [52].

### **Идиопатический гастропарез**

Несмотря на то что гастропарез часто связан с хронической гипергликемией при СД, существуют и другие причины этой болезни. Так, на долю идиопатического гастропареза приходится почти треть всех выявленных случаев. Идиопатический гастропарез развивается после хирургических вмешательств, связанных с ваготомией, приема ряда лекарственных препаратов, при метаболических нарушениях, после бактериальных или вирусных инфекций. В качестве причин идиопатического гастропареза также рассматриваются аутоиммунные или неврологические расстройства [12, 53]. В одном из популяционных исследований исходов гастропареза сообщается, что 30% пациентов не получают медикаментозного лечения после установления диагноза [28]. Кроме осложненного СД, гастропарез часто коррелирует с хронической болезнью легких (46,4%), болезнями периферических сосудов (30,4%), 15,0% случаев гастропареза развивались после операций, 11,8% – медикаментозной и 11,3% – идиопатической этиологии [54].

### **Постхолецистэктомический синдром и гастропарез**

Желчнокаменная болезнь (ЖКБ) распространена в популяции взрослых у 10–15% населения. Заболеваемость ЖКБ выше у женщин, чем у мужчин, в соотношении 8:1 соответственно. В одном из исследований оценивались жалобы пациентов на 7-й день после проведенной холецистэктомии: 58% пациентов предъявляли жалобы на билиарные симптомы – тошноту, рвоту, диспепсию, вздутие живота, желтуху, диарею, боль. Через месяц симптомы сохранялись у 39% прооперированных пациентов. В выводах авторы сообщают, что статистически значимой связи между постхолецистэктомическими симптомами и возрастом, полом, высоким ИМТ не выявлено. Анализ показал значимую связь между послеоперационными симптомами и предшествующими приступами острого холецистита, а также наличием хронических заболеваний [55]. Влияние холецистэктомии на развитие билиарозависимого панкреатита и, как следствие, панкреатогенного СД оценивалось в когортном исследовании 2147 пациентов с холецистэктомией. В этом исследовании панкреатогенный диабет выявлен у 141 (6,6%) пациента. Статистически достоверная связь не обнаружена. Однако отмечена сильная связь между наличием 2–3 повторных билиарных приступов и развитием панкреатогенного диабета после отсроченной холецистэктомии [56].

Связь между удалением желчного пузыря и клиническими проявлениями гастропареза исследовалась группой авторов в проспективном исследовании 391 пациента. 142 пациента в этом исследовании перенесли холецистэктомию. Удаление желчного пузыря приводило к исчезновению симптомов желчнокаменной болезни. Однако клинические проявления после холецистэктомии чаще сохранялись у пациентов с гастропарезом в анамнезе. Таким образом, гастропарез рассматривался первопричиной боли в верхней части живота, тошноты, позывов к рвоте, раннего насыще-

ния у этих пациентов. Холецистэктомия при отсутствии камней в желчном пузыре в настоящее время вызывает споры. Поэтому уместно рекомендовать дополнительное обследование пациентам с гастропарезом для оценки моторики ЖКТ и функциональных расстройств, чтобы исключить хирургическое вмешательство [57].

### **Поражение кишечника**

Поражение кишечника у пациентов с СД связано с хроническими нарушениями его двигательной активности или с сопутствующими заболеваниями. Нарушения кишечного транзита проявляются в виде нейрогенной диабетической диареи либо атонического запора [58]. Кроме этого, кишечные осложнения при СД проявляются в виде синдрома избыточного бактериального роста в тонкой кишке. В физиологических условиях в тощей кишке не обнаруживается большого количества бактерий. Относительная стерильность тонкой кишки обеспечивается бактерицидным действием желудочного и панкреатического сока, иммуноглобулином А, прилипанием бактериальных клеток к слизистой оболочке, перистальтическими движениями тонкой кишки [59]. Симптомы избыточного бактериального роста возникают в результате поражения кишечных ворсинок, дефицита витамина В<sub>12</sub>, который используется бактериями, нарушения переваривания жиров и всасывания жирорастворимых витаминов. Пациенты могут испытывать вздутие живота, боль в животе, диарею и симптомы дефицита витаминов А, D, Е и В<sub>12</sub> [58].

Автономная денервация и бактериальная колонизация кишечника в условиях его пониженной моторики способствуют возникновению «диабетической диареи». Диагноз устанавливается путем исключения других возможных причин, в частности хронического панкреатита и кишечного инфантилизма [60].

Внешнесекреторная функция поджелудочной железы часто снижена у больных СД, что приводит к экзокринной недостаточности. Наличие таких состояний, как вегетативная нейропатия и периферическая нейропатия, вторичная по отношению к СД, может объяснить это расстройство. Наконец, диабетическая энтеропатия сама по себе или в сочетании с избыточным бактериальным ростом может вызывать диарею. Достижение адекватного гликемического контроля – основа лечения диареи у больных диабетом, после чего применяются дополнительные меры в соответствии с конкретным состоянием пациента.

В многофакторном анализе показано, что диабет также связан с запорами, твердым стулом, императивными позывами к дефекации и неполной эвакуацией, а плохой гликемический контроль, длительный стаж диабета, худоба и нефропатия влияют на риск этих симптомов [61].

### **Эпидемиология и факторы риска**

Результаты T. Sommers *et al.* показали, что 25,8% пациентов с СД имели расстройства кишечника [62]. Распространенность хронической диареи у больных диабетом колеблется от 3,7 до 22,0%. По сравнению с населением в целом, риск диареи у них примерно в 2 раза выше (11 против 6%) [63, 64].

### **Роль микробиоты кишечника**

Исследования показывают, что начало некоторых сопутствующих осложнений СД можно рассматривать как следствие нарушения баланса между кишечной микробиотой и кишечной иммунной системой. В основе этого явления лежит связь между снижением воспалительной реакции, окислительным стрессом и уменьшением проницаемости кишечника. Это способствует ухудшению чувствительности к инсулину у пациентов с СД [65].

Изменения в микробиоте воздействуют на внутреннюю среду кишечника с помощью изменения функции ферментов поджелудочной железы, деградации желчных кислот, повреждения щеточной каймы кишечника и нарушения регуляции иммунных ответов из-за бактериальных антигенов [66].

При дисбиозе повышается концентрация липополисахаридов (ЛПС), что способствует повреждению кишечного барьера. Кроме того, преобладает провоспалительная среда, присутствует состояние резистентности к инсулину и гипергликемия. При дисбиозе повышенный уровень ЛПС создает условия для повреждения кишечного барьера, которое способствует развитию кишечных расстройств [67]. Было также высказано предположение, что дисбиоз может быть вызван увеличением секреции желчных кислот и устойчивости бактерий к их эффектам [68].

Некоторые исследования показали, что восстановление микробиоты кишечника может обратить вспять часть метаболических изменений. Возрастает интерес к изучению роли пребиотиков и пробиотиков для профилактики и лечения ряда метаболических расстройств [69, 70].

Доклинические и клинические исследования показали, что использование пребиотиков, пробиотиков, синбиотиков и традиционных терапевтических стратегий при СД может модулировать состав микробиоты в организме. В связи с тем, что точный механизм действия пока неизвестен, необходимо провести большое количество исследований, чтобы продемонстрировать специфическое влияние на сложную микробиоту кишечника у людей с СД [67].

Таким образом, исключение жирной пищи, которая является причиной увеличения ЛПС, способствует снижению проницаемости кишечного барьера. В свою очередь, укрепление кишечного барьера, подавление провоспалительных медиаторов способствуют снижению хронического воспалительного состояния, уменьшая или предотвращая инсулинорезистентность, наблюдаемую при СД [71].

### **Постковидное поражение пищеварительной системы у пациентов с СД**

Клинический случай обострения гастропареза в период заболевания коронавирусной инфекцией опубликован группой исследователей в 2022 году. Симптомы со стороны ЖКТ включали тошноту, рвоту, диарею и боль в животе. Подобные симптомы регистрировались у пациентов с диагнозом COVID-19 без гастропареза. Вовлечение ЖКТ подтверждалось наличием *SARS-CoV-2* при лабораторном анализе кала у пациентов с коронавирусной инфекцией. Улучшение состояния этой пациентки отмечалось после проведенного лечения против COVID-19. Пациентку выписали из стационара на 11-й день с 2-недельным курсом

антикоагулянтной терапии и метоклопрамида. При повторном визите к гастроэнтерологу она сообщила об улучшении состояния [72].

В другом исследовании авторы отмечают, что у ряда пациентов желудочно-кишечные симптомы проявлялись самостоятельно или в сочетании с легочными проявлениями. Поражение ЖКТ было отражено в сообщениях о пациентах с положительными тестами на инфекцию в образцах фекалий [73]. Вовлечение ЖКТ у пациентов также подтверждалось другими авторами при исследовании наличия *SARS-CoV-2* при лабораторном анализе кала у пациентов с COVID-19 [74].

Остается недостаточно изученной проблема COVID-ассоциированного нарушения углеводного обмена. Ряд исследователей рассматривают нарушения толерантности к глюкозе в качестве ранних и поздних осложнений коронавирусной инфекции. У пациентов, переживших респираторный COVID-ассоциированный дистресс-синдром, в качестве позднего осложнения отмечалось развитие СД. Некоторые авторы предлагают рассматривать COVID-опосредованный СД в качестве нового типа СД. Для ответа на этот вопрос необходимо рассмотреть больший массив данных [75].

### **Диагностика**

В связи с тем, что одной из основных причин кишечных симптомов является избыточный бактериальный рост в кишечнике, его диагностическим стандартом являются аспирация и посев тощей жидкости. Это требует использования эндоскопии и высокой вероятности внешнего загрязнения и ложноотрицательных результатов. Дыхательные тесты могут помочь, но они не обладают достаточной чувствительностью [76, 77].

При запорах целесообразно использовать аноректальную манометрию для оценки нарушения дефекации. Также может быть оправданно измерение кишечного транзита с помощью описанных выше тестов. Необходимо провести тщательное обследование таких пациентов, чтобы исключить злокачественное новообразование [78].

Автономная нейропатия у больных СД часто сопровождается запорами. Для диагностики этого расстройства необходимо исключить другие серьезные патологические факторы, такие как злокачественная опухоль кишечника. Для этой цели используют исследование прямой кишки, проктосигмоидоскопию, колоноскопию и бариевую клизму [79].

### **Лечение**

Для лечения диабетической диареи применяют опиоиды или антибиотики широкого спектра действия при подозреваемом или подтвержденном избыточном развитии кишечной флоры. При мучительной, особенно водянистой диарее, назначают альфа-адренергические агонисты. Важной частью лечения является оценка состояния гидратации и дисбаланса электролитов, которые потребуются при лечении. Как и при гастропарезе, цель состоит в том, чтобы добиться хорошего гликемического контроля и соблюдения диеты [9]. Когда основной жалобой является запор, первыми рекомендациями являются хорошая гидратация, пища с высоким содержанием клетчатки и рутинная физическая активность. При необходимости медикаментозного лечения запоров назначают прокинетики.

## Выводы

Диабетическая гастроэнтеропатия является распространенным осложнением, плохо диагностируемым у пациентов с длительно текущим заболеванием. Она проявляется пищеводными, желудочными, кишечными и аноректальными симптомами. Это приводит к трудностям достижения нормогликемии и многочисленным стойкими эпизодами гипогликемии. Исследования показывают, что ранний жесткий гликемический контроль замедляет прогрессирование и развитие диабетической гастроэнтеропатии. В то же время крайне важно знать действующие стандарты скрининга на осложнения, связанные с диабетом. Если характер поражений сердечно-сосудистой системы, почек при СД изучен довольно полно, то гастроэнтерологический аспект СД часто остается незамеченным [80–84].

Гастропарез усложняет гликемический контроль. Лечение первой линии включает восстановление питания и медикаментозное лечение (прокинетики и противорвотные средства). Важно отметить, что укрепление кишечного барьера, подавление провоспалительных медиаторов способствуют уменьшению хронического воспаления, уменьшая или предотвращая инсулинорезистентность. Большой интерес вызывает изучение состава микробиоты верхнего отдела пищеварительного тракта и его изменения при СД. Восстановление баланса микробиоты кишечника может качественно улучшить ряд метаболических изменений у пациентов с диабетом. Однако дисбиоз всегда является вторичным нарушением. Поиск значимого в его развитии состояния с последующей коррекцией – важная задача, поскольку коррекция дисбиотических нарушений должна начинаться с устранения их причины.

## Список литературы / References

1. Дедов И.И., Шестакова М.В., Викулова О.К. и соавт. Эпидемиологические характеристики сахарного диабета в Российской Федерации: клинико-статистический анализ по данным регистра сахарного диабета на 01.01.2021. Сахарный диабет. 2021; 24 (3): 204–221. <https://doi.org/10.14341/DM12759>
2. Дедов И.И., Шестакова М.В., Викулова О.К., et al. Epidemiological characteristics of diabetes mellitus in the Russian Federation: Clinical and statistical analysis according to the Federal diabetes register data of 01.01.2021. Diabetes Mellitus. 2021; 24 (3): 204–221. (In Russ.) <https://doi.org/10.14341/DM12759>
3. Dedov I.I., Shestakova M.V., Vikulova O.K., et al. Epidemiology of diabetes mellitus in Russian Federation: Clinical and statistical report according to the federal diabetes registry. Diabetes Mellitus. 2017; 20 (1): 13–41. (In Russ.) <https://doi.org/10.14341/DM8664>
4. Dedov I.I., Shestakova M.V., Vikulova O.K. Epidemiology of diabetes mellitus in Russian Federation: Clinical and statistical report according to the federal diabetes registry. Diabetes Mellitus. 2017; 20 (1): 13–41. (In Russ.) <https://doi.org/10.14341/DM8664>
5. International Diabetes Federation. IDF Diabetes Atlas, 10th edn. Brussels, Belgium, 2021. URL: <https://www.diabetesatlas.org>
6. Lupoli R., Pisano F., Capaldo B. Postprandial Glucose Control in Type 1 Diabetes: Importance of the Gastric Emptying Rate. Nutrients. 2019; 11 (7): 1559. <https://doi.org/10.3390/nu11071559>
7. Perano S.J., Rayner C.K., Stamatiki K., et al. Gastric Emptying Is More Rapid in Adolescents With Type 1 Diabetes and Impacts on Postprandial Glycemia. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism. 2015; 100 (6): 2248–2253. <https://doi.org/10.1210/clin.2015-1055>
8. Phillips L.K., Deane A.M., Jones K.L., et al. Gastric emptying and glycaemia in health and diabetes mellitus. Nat Rev Endocrinol. 2015; 11 (2): 112–28. Doi: 10.1038/nrendo.2014.202.
9. Krishnasamy S., Abell T.L. Diabetic Gastroparesis: Principles and Current Trends in Management. Diabetes Ther. 2018; 9 (1): 1–42. Doi: 10.1007/s13300-018-0454-9.
10. Махов В.М., Мельниченко Г.А., Буденная И.Ю. и соавт. Диабетический гастропарез. Российский медицинский журнал. 2014; 15: 1133. URL: <https://www.rmj.ru/articles/gastroenterologiya/diabeticheskiy-gastroparez/>
11. Machov V.M., Melnichenko G.A., Budennaya I.Yu., et al. Diabetic Gastroparesis. RMJ. 2014; 15: 1133. (In Russ.) URL: <https://www.rmj.ru/articles/gastroenterologiya/diabeticheskiy-gastroparez/>
12. Concepción Z., Gonzáles Y., Moreno M., et al. Diabetic gastroenteropathy: An underdiagnosed complication. World J Diabetes. 2021; 12 (6): 794–809. Doi: 10.4239/wjcd.v12.i6.794.
13. Modi S., Syed G., Sange A.H., et al. An Emerging Facet of Diabetes Mellitus: The Nexus of Gastrointestinal Disorders. Cureus. 2021; 13 (9): e18245. Doi: 10.7759/cureus.18245.
14. Monreal-Robles R., Remes-Troche J.M. Diabetes and the Esophagus. Curr Treat Options Gastroenterol. 2017; 15 (4): 475–489. Doi: 10.1007/s11938-017-0153-z.
15. Camilleri M., Chedid V., Ford A.C., et al. Gastroparesis. Nat Rev Dis Primers. 2018; 4 (1): 41. Doi: 10.1038/s41572-018-0038-z.
16. Zawada A.E., Moszak M., Skrzypczak D., Grzymislawski M. Gastrointestinal complications in patients with diabetes mellitus. Adv Clin Exp Med. 2018; 27 (4): 567–572. Doi: 10.17219/acem/6796.1.
17. Agrawal S., Patel P., Agrawal A., et al. Mefiformin use and the risk of esophageal cancer in Barrett esophagus. South Med J. 2014; 107 (12): 774–9. Doi: 10.14423/SMJ.0000000000000212.
18. Gagliardi D., Makihara S., Corsi P.R., et al. Microbial flora of the normal esophagus. Dis Esophagus. 1998; 11 (4): 248–50. Doi: 10.1093/dote/11.4.248.
19. Cassone A., Cauda R. Candida and candidiasis in HIV-infected patients: where commensalism, opportunistic behavior and frank pathogenicity lose their borders. AIDS. 2012; 26 (12): 1457–72. Doi: 10.1097/QAD.0b013e328336ba08.
20. Jazeron J.F., Barbe C., Frobert E., et al. Virological diagnosis of herpes simplex virus 1 esophagitis by quantitative real-time PCR assay. J Clin Microbiol. 2012; 50 (3): 948–952. Doi: 10.1128/JCM.05748-11.
21. Careya B., Stello B. Diabetes Mellitus: Management of Gastrointestinal Complications. Am Fam Physician. 2016; 15: 94 (12): 980–986. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28075092>
22. Kassander P. Asymptomatic gastric retention in diabetics (gastroparesis diabetorum). Ann Intern Med. 1958; 48 (4): 797–812. Doi: 10.7326/0003-4819-48-4-797.
23. Ferroir J. The diabetic stomach. Thesis in medicine. Paris, France, 1937.
24. Bytzer P., Talley N.J., Leemon M., et al. Prevalence of gastrointestinal symptoms associated with diabetes mellitus: a population-based survey of 15,000 adults. Arch Intern Med. 2001; 161 (16): 1989–1996. Doi: 10.1001/archinte.161.16.1989.
25. Moshiree B., Potter M., Talley N.J. Epidemiology and Pathophysiology of Gastroparesis. Gastrointest Endosc Clin N Am. 2019; 29 (1): 1–14. Doi: 10.1016/j.giec.2018.08.010.
26. Jung H.K., Choung R.S., Locke G.R. 3rd, et al. The incidence, prevalence, and outcomes with gastroparesis in Olmsted County, Minnesota, from 1996 to 2006. Gastroenterology. 2009; 136 (4): 1225–1233. Doi: 10.1053/j.gastro.2008.12.047.
27. Camilleri M. Integrated upper gastrointestinal response to food intake. Gastroenterology. 2006; 131 (2): 640–658. Doi: 10.1053/j.gastro.2006.03.023.
28. Soykan L., Sivri B., Sarosiek I., et al. Demography, clinical characteristics, psychological and abuse profiles, treatment, and long-term follow-up of patients with gastroparesis. Dig Dis Sci. 1998; 43 (11): 2398–2404. Doi: 10.1023/a:102665728213.
29. Hasler W.L. Gastroparesis – current concepts and considerations. Medscape J Med. 2008; 10: 16. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2258461/#:po=0.500000>
30. Stanghellini V., Tosetti C., Paternico A., et al. Risk indicators of delayed gastric emptying of solids in patients with functional dyspepsia. Gastroenterology. 1996; 110: 1036–1042. Doi: 10.1053/gast.1996.v110.pm812991.
31. Ye Y., Jiang B., Manne S., et al. Epidemiology and outcomes of gastroparesis, as documented in general practice records, in the United Kingdom. Gut. 2021; 70 (4): 644–653. Doi: 10.1136/gutjnl-2020-321277.
32. American Diabetes Association. Improving Care and Promoting Health in Populations: Standards of Medical Care in Diabetes-2018. Diabetes Care. 2018; 41 (1): 7–12. Doi: 10.2337/dc18-S001.
33. Jones K.L., Russo A., Stevens J.E., et al. Predictors of delayed gastric emptying in diabetes. Diabetes Care. 2001; 24 (7): 1264–1269. Doi: 10.2337/diacare.24.7.1264.
34. American Diabetes Association. Comprehensive Medical Evaluation and Assessment of Comorbidity. Diabetes Care. 2017; 40 (1): 25–32. Doi: 10.2337/dc17-S006.
35. Bharucha A.E., Batey-Schaefer B., Cleary P.A. Delayed gastric emptying is associated with early and long-term hyperglycemia in Type 1 diabetes mellitus. Gastroenterology. 2015; 149: 330–339. Doi: 10.1053/j.gastro.2015.05.007.
36. Таяупова Д.С., Валева Ф.В. Диабетический гастропарез. Практическая медицина. 2014; 8 (84): 76–80. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/diabeticheskiy-gastroparez>
37. Tayupova D.S., Valeeva F.V. Diabetic Gastroparesis. Pract. Med. 2014; 8 (84): 76–80. (In Russ.) URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/diabeticheskiy-gastroparez>
38. Wu S.P., DeMayo F.J. Progesterone Receptor Signaling in Uterine Myometrial Physiology and Preterm Birth. Curr Top Dev Biol. 2017; 125: 171–190. Doi: 10.1016/b9c.2017.03.001.
39. Brennan I.M., Feltrin K.L., Nair N.S., et al. Effects of the phases of the menstrual cycle on gastric emptying, glycemia, plasma GLP-1 and insulin, and energy intake in healthy lean women. Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol. 2009; 297 (3): G602–610. Doi: 10.1152/ajpgi.00051.2009.
40. Nassar Y., Richter S. Gastroparesis in Non-Diabetics: Associated Conditions and Possible Risk Factors. Gastroenterology Res. 2018; 11 (5): 340–345. Doi: 10.14740/gr1060w.
41. Anudeep V., Vinod K.V., Pandit N. Prevalence and predictors of delayed gastric emptying among Indian patients with long-standing type 2 diabetes mellitus. Indian J Gastroenterol. 2016; 35: 385–392. Doi: 10.1007/s12664-016-0694-4.
42. Hyett B., Martinez F.J., Gill B.M., et al. Delayed radionuclide gastric emptying studies predict morbidity in diabetics with symptoms of gastroparesis. Gastroenterology. 2009; 137 (2): 445–452. Doi: 10.1053/j.gastro.2009.04.055.
43. Чернуха С.Н., Вишнянюк И.А. Предикторы развития диабетического гастропареза и методы его диагностики. Таврический медицинско-биологический вестник. 2021; 24 (1): 67–73. URL: <https://ma.ctuv.ru/site/page/show/docid/261034>
44. Chernukha S.N., Vilzanyuk I.A. Predictors of the development of diabetic gastroparesis and methods for its diagnosis. Tauride Medical and Biological Bulletin. 2021; 24 (1): 67–73. (In Russ.) URL: <https://ma.ctuv.ru/site/page/show/docid/261034>
45. Marshall B.J., Warren J.R. Unidentified curved bacilli in the stomach of patients with gastritis and peptic ulceration. Lancet. 1984; 1 (8390): 1311–1315. Doi: 10.1016/s0140-6736(84)91816-6
46. Andersson A.F., Lindberg M., Jakobsson H., et al. Comparative analysis of human gut microbiota by barcoded pyrosequencing. PLoS One. 2008 30; 3 (7): e2836. Doi: 10.1371/journal.pone.0002836.
47. Wang Z.K., Yang Y.S. Upper gastrointestinal microbiota and digestive diseases. World J Gastroenterol. 2013; 19 (10): 1541–1550. Doi: 10.3748/wjg.v19.i10.1541.
48. Zheng T., Camilleri M. Management of Gastroparesis. Gastroenterol Hepatol (NY). 2021; 17 (11): 515–525. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35466306/>
49. Parkman H.P., Wilson L.A., Hasler W.L., et al. Abdominal Pain in Patients with Gastroparesis: Associations with Gastroparesis Symptoms, Etiology of Gastroparesis, Gastric Emptying, Somatization, and Quality of Life. Dig Dis Sci. 2019; 64 (8): 2242–2255. Doi: 10.1007/s10620-019-05522-9.
50. Pasricha P.J., Yates K.P., Nguyen L., et al. Outcomes and Factors Associated With Reduced Symptoms in Patients With Gastroparesis. Gastroenterology. 2015; 149 (7): 1762–1774. Doi: 10.1053/j.gastro.2015.08.008.
51. Schol J., Wauters L., Dickman R., et al. ESNM Gastroparesis Consensus Group. United European Gastroenterology (UEG) and European Society for Neurogastroenterology and Motility (ESNM) consensus on gastroparesis. United European Gastroenterol J. 2021; 9 (3): 287–306. Doi: 10.1002/ueg2.12060.
52. Limketkai B.N., LeBrett W., Lin L., Shah N.D. Nutritional approaches for gastroparesis. The Lancet Gastroenterology & Hepatology. 2020; 5 (11): 1017–1026. Doi: 10.1016/s2468-1253(20)30078-9.

48. Parkman H.P., Yates K.P., Hasler W.L., et al. Dietary intake and nutritional deficiencies in patients with diabetic or idiopathic gastroparesis. *Gastroenterology*. 2011; 141 (2): 486–498. DOI: 10.1053/j.gastro.2011.04.045
49. Olsson E.A., Stårsrud S., Grundin H., et al. A small particle size diet reduces upper gastrointestinal symptoms in patients with diabetic gastroparesis: a randomized controlled trial. *Am J Gastroenterol*. 2014; 109 (3): 375–385. DOI: 10.1038/ajg.2013.453.
50. Egbah S.C., Abere S. Gastroparesis: A Multidisciplinary Approach to Management. *Cureus*. 2022; 14 (1): e21295. DOI: 10.7759/cureus.21295.
51. Bharucha A.E., Kudva Y.C., Prichard D.O. Diabetic Gastroparesis. *Endocr Rev*. 2019; 40 (5): 1318–1352. DOI: 10.1210/er.2018-00161.
52. Parkman H.P., Van Natta M., Yamada G., et al. Body weight in patients with idiopathic gastroparesis. *Neurogastroenterol Motil*. 2021; 33 (2): e13974. DOI: 10.1111/nmo.13974.
53. Strijbos D., Keszthelyi D., Smeets F., et al. Therapeutic strategies in gastroparesis: Results of stepwise approach with diet and prokinetics, Gastric Rest, and PEG-J: A retrospective analysis. *Neurogastroenterol Motil*. 2019; 31 (6): e13588. DOI: 10.1111/nmo.13588.
54. Ye Y., Yin Y., Huh S.Y., et al. Epidemiology, Etiology, and Treatment of Gastroparesis: Real-World Evidence From a Large US National Claims Database. *Gastroenterology*. 2022; 162 (1): 109–121. e5. DOI: 10.1053/j.gastro.2021.09.064.
55. Arora D., Kaushik R., Kaur R., et al. Post-cholecystectomy syndrome: A new look at an old problem. *J Minim Access Surg*. 2018; 14 (3): 202–207. DOI: 10.4103/jmas.JMAS\_92\_17.
56. Cho J., Scragg R., Petrov M.S. The influence of cholecystectomy and coherent biliary evelts on the risk of post-pancreatitis diabetes mellitus: a nationwide cohort study in patients with first attack of acute pancreatitis. *HPB (Oxford)*. 2021; 23 (6): 937–944. DOI: 10.1016/j.hpb.2020.10.010.
57. Parkman H.P., Yates K., Hasler W.L., et al. Cholecystectomy and clinical presentations of gastroparesis. *Dig Dis Sci*. 2013; 58 (4): 1062–1073. DOI: 10.1007/s10620-013-2596-y.
58. Kuźniak R., Duckowski R., Adamiec R., et al. Diabetic autonomic neuropathy of the gastrointestinal tract. *Prz Gastroenterol*. 2020; 15 (2): 89–93. DOI: 10.5114/pg.2020.95554.
59. Ojetti V., Pitocco D., Scarpellini E., et al. Small bowel bacterial overgrowth and type 1 diabetes. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2009; 13 (6): 419–23. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20085122/>
60. Reszczyńska M., Kempniński R. The Prevalence of Enteropathy Symptoms from the Lower Gastrointestinal Tract and the Evaluation of Anorectal Function in Diabetes Mellitus Patients. *J Clin Med*. 2021; 10 (3): 415. DOI: 10.3390/jcm10030415.
61. Ihana-Sugiyama N., Nagata N., Yamamoto-Honda R., et al. Constipation, hard stools, fecal urgency, and incomplete evacuation, but not diarrhea is associated with diabetes and its related factors. *World J Gastroenterol*. 2016; 22 (11): 3252–3260. DOI: 10.3748/wjg.v22.i11.3252.
62. Sommers T., Mitsuhashi S., Singh P., et al. Prevalence of Chronic Constipation and Chronic Diarrhea in Diabetic Individuals in the United States. *Am J Gastroenterol*. 2019; 114 (1): 135–142. DOI: 10.1038/s41395-018-0418-8.
63. Frias O., Otero R. Chronic diarrhea in the diabetic. A review of the literature. *Rev Gastroenterol Peru*. 2016; 36 (4): 340–349. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28062871/>
64. Revicki D.A., Camilleri M., Kuo B., et al. Evaluating symptom outcomes in gastroparesis clinical trials: validity and responsiveness of the Gastroparesis Cardinal Symptom Index-Daily Diary (GCSI-DD). *Neurogastroenterol Motil*. 2012; 24: 456–463. DOI: 10.1111/j.1365-2982.2012.01879.x.
65. Yang G., Wei J., Liu P., et al. Role of the gut microbiota in type 2 diabetes and related diseases. *Metabolism*. 2021; 117: 154712. DOI: 10.1016/j.metabol.2021.154712.
66. Carding S., Verbeke K., Vipond D.T., et al. Dysbiosis of the Gut Microbiota in Disease. *Microb. Ecol. Health Dis*. 2015; 26: 26191. DOI: 10.3402/mehd.v26.26191.
67. Salazar J., Angarita L., Morillo V., et al. Microbiota and Diabetes Mellitus: Role of Lipid Mediators. *Nutrients*. 2020; 12 (10): 3039. DOI: 10.3390/nu12103039.
68. Morales P., Fujio S., Navarrete P., et al. Impact of Dietary Lipids on Colonic Function and Microbiota: An Experimental Approach Involving Orlistat-Induced Fat Malabsorption in Human Volunteers. *Clin. Transl. Gastroenterol*. 2016; 7: e161. DOI: 10.1038/ctg.2016.20.
69. Gonzalez C., Quiroz E., Lastre-Amell G., et al. Dislipidemia como factor de riesgo cardiovascular: Uso de probióticos en la terapéutica nutricional. *Arch. Venez. Farmacol. Ter*. 2020; 39: 126–139. URL: <https://www.redalyc.org/journal/559/55969798019/55969798019.pdf>
70. Pomieć C., Blasco-Baque V., Klopp P., et al. Triggering the Adaptive Immune System with Commensal Gut Bacteria Protects against Insulin Resistance and Dysglycemia. *Mol. Metab*. 2016; 5: 392–403. DOI: 10.1016/j.molmet.2016.03.004.
71. Yap Y.A., Mariño E. Dietary SCFAs Immunotherapy: Reshaping the Gut Microbiota in Diabetes. *Adv Exp Med Biol*. 2021; 1307: 499–519. DOI: 10.1007/5584\_2020\_515.
72. Patel A., Ali R., Hussain M., et al. Severe Gastroparesis Flare: Is COVID-19 the Inciting Factor? *J Med Cases*. 2022; 13 (2): 85–88. DOI: 10.14740/jmc3883.
73. Song J., Bhuta R., Baig K., et al. COVID-19 infection manifesting as a severe gastroparesis flare: A case report. *Medicine (Baltimore)*. 2021; 100 (14): e25467. DOI: 10.1097/MD.00000000000025467.
74. Kopel J., Perisetti A., Gajendran M., et al. Clinical Insights into the Gastrointestinal Manifestations of COVID-19. *Dig Dis Sci*. 2020; 65 (7): 1932–1939. DOI: 10.1007/s10620-020-06362-8.
75. Аметов А.С., Камынина Л.А. Динамика углеводного обмена, ассоциированная с COVID-19 (роль и место флэш-мониторирования гликемии). *Эндокринология: новости, мнения, обучение*. 2021; 10 (1): 78–87. DOI: <https://doi.org/10.33029/2304-9529-2021-10-1-78-87>.
76. Du Y.T., Rayner C.K., Jones K.L., et al. Gastrointestinal Symptoms in Diabetes: Prevalence, Assessment, Pathogenesis, and Management. *Diabetes Care*. 2018; 41 (3): 627–637. DOI: 10.2337/dc17-1536.
77. Meldgaard T., Olesen SS, Farmer AD, et al. Diabetic Enteropathy: From Molecule to Mechanism-Based Treatment. *J Diabetes Res*. 2018; 2018: 3827301. DOI: 10.1155/2018/3827301
78. Iyer P.G., Borah B.J., Heien H.C., et al. Association of Barrett's esophagus with type II Diabetes Mellitus: results from a large population-based case-control study. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2013; 11 (9): 1108–1114.e5. DOI: 10.1016/j.cgh.2013.03.024.
79. Klinge M.W., Haase A.M., Mark E.B., et al. Colonic motility in patients with type 1 diabetes and gastrointestinal symptoms. *Neurogastroenterol Motil*. 2020; 32 (12): e13948. DOI: 10.1111/nmo.13948.
80. Albers J.W., Herman W.H., Pop-Busui R., et al. Effect of Prior Intensive Insulin Treatment During the Diabetes Control and Complications Trial (DCCT) on Peripheral Neuropathy in Type 1 Diabetes During the Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications (EDIC) Study. *Diabetes Care*. 2010; 33 (5): 1090–1096. DOI: 10.2337/dc09-1941.
81. Callaghan B.C., Little A.A., Feldman E.L., et al. Enhanced glucose control for preventing and treating diabetic neuropathy. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012; 6 (6): CD007543. DOI: 10.1002/14651858.CD007543.pub2.
82. Pop-Busui R., Low P.A., Waberski B.H., et al. Effects of prior intensive insulin therapy on cardiac autonomic nervous system function in type 1 diabetes mellitus: the Diabetes Control and Complications Trial / Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications study (DCCT/EDIC). *Circulation*. 2009; 119: 2886–2893. DOI: 10.1161/circulationaha.108.837369.
83. Krishnasamy S., Abell T. Diabetic Gastroparesis: Principles and Current Trends in Management. *Diabetes Ther*. 2018; 9 (1): 1–42. DOI: 10.1007/s13300-018-0454-9.
84. Сунцов Ю.И., Дедов И.И. Государственный регистр больных сахарным диабетом – основная информационная система для расчета экономических затрат государства на сахарный диабет и их прогнозирование. *Сахарный диабет*. 2005; 8 (2): 2–5. <https://doi.org/10.14341/2072-0351-5773>.
- Suntsov Yu.I., Dedov I.I. The State Register of Patients with Diabetes Mellitus is the main information system for calculating the economic costs of the state for diabetes mellitus and their forecasting. *Diabetes Mellitus*. 2005; 8 (2): 2–5. (In Russ.). <https://doi.org/10.14341/2072-0351-5773>

Статья поступила / Received 21.11.22  
 Получена после рецензирования / Revised 09.12.22  
 Принята в печать / Accepted 16.12.22

## Сведения об авторах

**Асланов Батырбек Исмаилович**, д.м.н., проф., зав. кафедрой эпидемиологии, паразитологии и дезинфектологии<sup>1</sup>. E-mail: [Batyrbek.Aslanov@szgmu.ru](mailto:Batyrbek.Aslanov@szgmu.ru). ORCID: 0000-0002-6890-8096

**Чиркина Татьяна Михайловна**, к.м.н., ассистент кафедры эпидемиологии, паразитологии и дезинфектологии<sup>1</sup>. E-mail: [tatyana-chirkina@bk.ru](mailto:tatyana-chirkina@bk.ru). Research ID: F-5612–2019. ORCID: 0000-0002-8249-9903

**Кокovina Юлия Владимировна**, к.м.н., врач-гастроэнтеролог<sup>1</sup>. E-mail: [jmozhelis@mail.ru](mailto:jmozhelis@mail.ru). ORCID: 0000-0003-3292-4438

**Антонова Екатерина Александровна**, студентка VI курса медико-профилактического факультета<sup>1</sup>. E-mail: [ekatrinalex@yandex.ru](mailto:ekatrinalex@yandex.ru)

**Тиселько Алена Викторовна**, д.м.н., в.н.с., врач-эндокринолог<sup>2</sup>. E-mail: [alenedoc@mail.ru](mailto:alenedoc@mail.ru). Scopus: 57194216306. ORCID: 0000-0002-2512-833X

**Ширай Ольга Владимировна**, врач-эпидемиолог, нач. эпидемиологического отдела<sup>3</sup>. E-mail: [shirayov@eliz-spb.ru](mailto:shirayov@eliz-spb.ru)

**Игнатова Олеся Константиновна**, врач-эпидемиолог<sup>4</sup>. E-mail: [olesya.ignatova2012@yandex.ru](mailto:olesya.ignatova2012@yandex.ru). ORCID: 0000-0002-6826-8922

<sup>1</sup>ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова» Минздрава России, Санкт-Петербург

<sup>2</sup>ФГБНУ «Научно-исследовательский институт акушерства, гинекологии и репродуктологии имени Д.О. Отта», Санкт-Петербург

<sup>3</sup>СПб ГБУЗ «Городская больница святой преподобномученицы Елизаветы», Санкт-Петербург

<sup>4</sup>ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Петрова» Минздрава России, Санкт-Петербург

**Автор для переписки:** Чиркина Татьяна Михайловна. E-mail: [tatyana-chirkina@bk.ru](mailto:tatyana-chirkina@bk.ru)

**Для цитирования:** Асланов Б.И., Чиркина Т.М., Кокovina Ю.В., Антонова Е.А., Тиселько А.В., Ширай О.В., Игнатова О.К. Патологические изменения органов желудочно-кишечного тракта у пациентов с сахарным диабетом. *Медицинский алфавит*. 2022; (35): 29–36. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2022-35-29-36>

## About authors

**Aslanov Batirbek I.**, DM Sci (habil.), professor at head Dept of Epidemiology, Parasitology and Disinfectology<sup>1</sup>. E-mail: [Batyrbek.Aslanov@szgmu.ru](mailto:Batyrbek.Aslanov@szgmu.ru). ORCID: 0000-0002-6890-8096

**Chirkina Tatiana M.**, PhD, assistant at Dept of Epidemiology, Parasitology and Disinfectology<sup>1</sup>. E-mail: [tatyana-chirkina@bk.ru](mailto:tatyana-chirkina@bk.ru). Research ID: F-5612–2019. ORCID: 0000-0002-8249-9903

**Kokovina Yulia V.**, PhD Med, gastroenterologist<sup>1</sup>. E-mail: [jmozhelis@mail.ru](mailto:jmozhelis@mail.ru). ORCID: 0000-0003-3292-4438

**Antonova Ekaterina A.**, 6th year student of Faculty of Preventive Medicine<sup>1</sup>. E-mail: [ekatrinalex@yandex.ru](mailto:ekatrinalex@yandex.ru)

**Tiselko Alena V.**, DM Sci (habil.), senior researcher, endocrinologist<sup>2</sup>. E-mail: [alenedoc@mail.ru](mailto:alenedoc@mail.ru). Scopus: 57194216306. ORCID: 0000-0002-2512-833X

**Shiray Olga V.**, epidemiologist, head of Dept of Epidemiology<sup>3</sup>. E-mail: [shirayov@eliz-spb.ru](mailto:shirayov@eliz-spb.ru)

**Ignatova Olesya K.**, epidemiologist<sup>4</sup>. E-mail: [olesya.ignatova2012@yandex.ru](mailto:olesya.ignatova2012@yandex.ru). ORCID: 0000-0002-6826-8922

<sup>1</sup>North-Western State Medical University n.a. I.I. Mechnikov, Saint Petersburg, Russia

<sup>2</sup>Scientific Research Institute of Obstetrics, Gynecology and Reproductology n.a. D.O. Ott, Saint Petersburg, Russia

<sup>3</sup>City Hospital of the Holy Martyr Elizabeth, Saint Petersburg, Russia

<sup>4</sup>N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology St. Petersburg, Russia

**Corresponding author:** Chirkina Tatiana M. E-mail: [tatyana-chirkina@bk.ru](mailto:tatyana-chirkina@bk.ru)

**For citation:** Aslanov B.I., Chirkina T.M., Kokovina Yu. V., Antonova E.A., Tiselko A.V., Shiray O.V., Ignatova O.K. Pathological changes in the gastrointestinal tract in patients with diabetes mellitus. *Medical alphabet*. 2022; (35): 29–36. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2022-35-29-36>



# Влияние дезинфицирующих средств на рост биопленки, образованной штаммами *K. pneumoniae*

И. В. Шипицына, Е. В. Осипова

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр травматологии и ортопедии имени академика Г. А. Илизарова» Минздрава России, г. Курган

## РЕЗЮМЕ

**Введение.** В настоящее время проблема инфекций, ассоциированных с биопленкой, имеет огромное значение, поскольку классические методы антибиотикотерапии гнойно-воспалительных заболеваний становятся неэффективными в связи с высокой устойчивостью возбудителей. Актуальной задачей является поиск способов подавления процессов адгезии либо разрушения уже сформированной биопленки с помощью различных дезинфицирующих средств, ферментов, комбинации антибактериальных и других препаратов.

**Цель работы.** Изучить влияние дезинфицирующих средств на биопленку, образованную бактериями *K. pneumoniae*.

**Материалы и методы.** Объект исследования – бактерии *Klebsiella pneumoniae*, выделенные из ран и свищей пациентов с хроническим остеомиелитом. Биопленки культивировали в течение 2 суток в лунках полистироловых планшетов и на покровных стеклах. В контрольной серии эксперимента исследовали способность к биопленкообразованию штаммов *K. pneumoniae* через 48 часов. Во второй серии – через 24 часа на формирующуюся биопленку воздействовали раствором 3%-ной перекиси водорода, в третьей – кожным антисептиком. Через 48 часов оценивали интенсивность биопленкообразования. Для статистической обработки полученных данных использовали программу для работы с электронными таблицами Gnumeric 1.12.17.

**Результаты и их обсуждение.** Штаммы *K. pneumoniae* обладали высокой биопленкообразующей способностью. Воздействие дезинфицирующих средств на формирующуюся биопленку привело к снижению оптической плотности в лунках планшетов и интенсивности биопленкообразования. На покровных стеклах во второй и третьей серии эксперимента наблюдали снижение суммарной доли микроколоний и отдельных адгезированных клеток. Дезинфицирующие средства (перекись водорода и кожный антисептик) оказывали бактериостатическое действие на биопленки, образованные штаммами *K. pneumoniae*. Кроме того, обнаружен бактерицидный эффект кожного антисептика на планктонные клетки бактерий.

**Заключение.** Полученные данные необходимо учитывать для подбора эффективных дезинфицирующих средств, используемых в клинике для профилактики появления резистентных штаммов микробов.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** биопленка, хронический остеомиелит, дезинфицирующие средства, бактериостатический эффект, бактерицидный эффект.

**КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Финансирование.** Авторы заявляют об отсутствии спонсорского финансирования при проведении исследований.

## Influence of disinfectants on growth of biofilm formed by *K. pneumoniae* strains

I. V. Shipitsyna, E. V. Osipova

National Medical Scientific Centre of Traumatology and Orthopedics n.a. academician G. E. Ilizarov, Kurgan, Russia

## SUMMARY

**Introduction.** Currently, the problem of biofilm-associated infections is of great importance, since the classical methods of antibiotic therapy for purulent-inflammatory diseases become ineffective due to the high resistance of pathogens. An urgent task is to find ways to suppress adhesion processes or destroy an already formed biofilm using various disinfectants, enzymes, a combination of antibacterial and other drugs.

**Materials and methods.** The object of the study is the bacteria *Klebsiella pneumoniae* isolated from wounds and fistulas of patients with chronic osteomyelitis. Biofilms were cultured for two days in the wells of polystyrene plates and on coverslips. In the control series of the experiment, the biofilm-forming ability of *K. pneumoniae* strains was studied after 48 hours. In the second series, after 24 hours, the emerging biofilm was exposed to a solution of 3% hydrogen peroxide, in the third series, with a skin antiseptic, and after 48 hours, the intensity of biofilm formation was assessed. For statistical processing of the obtained data, the Gnumeric 1.12.17 spreadsheet program was used.

**Results and its discussion.** *K. pneumoniae* strains had a high biofilm-forming ability. The impact of disinfectants on the emerging biofilm led to a decrease in the optical density in the wells of the plates and the intensity of biofilm formation. On cover slips in the second and third series of the experiment, a decrease in the total proportion of microcolonies and individual adherent cells was observed. Disinfectants (hydrogen peroxide and skin antiseptic) had a bacteriostatic effect on biofilms formed by *K. pneumoniae* strains. In addition, a bactericidal effect of skin antiseptic on planktonic bacterial cells was found.

**Conclusions.** The data obtained must be taken into account for the selection of effective disinfectants used in the clinic to prevent the emergence of resistant strains of microbes.

**KEYWORDS:** biofilm, chronic osteomyelitis, disinfectants, bacteriostatic effect, bactericidal effect.

**CONFLICT OF INTEREST.** The authors declare that they have no conflict of interest.

**Funding.** The authors declare that there is no sponsorship funding for the research.

## Актуальность

Этиологические агенты хронического остеомиелита – условно патогенные микроорганизмы (УПМ), преимущественно грамположительные кокки (*Staphylococcus aureus* и *Staphylococcus epidermidis*), грамотрицательные палочки

(*Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella pneumoniae*, *Enterobacter cloacae* и др.) и их ассоциации [1–4]. Защитные механизмы организма при остеомиелите значительно снижены, в связи с этим УПМ могут проникать во внутреннюю среду,

колонируя органы и ткани, что приводит к образованию гнойно-септического процесса различной локализации и степени тяжести [1, 2, 4]. Одной из особенностей данных бактерий является лекарственная устойчивость ко многим антибактериальным препаратам, главным образом за счет приобретения дополнительных генов, локализованных на мобильных элементах [5–8]. Все чаще встречаются штаммы стафилококка, резистентные к оксациллину, тетрациклину, эритромицину [2, 7]. Грамотрицательная микрофлора (*P. aeruginosa*, *Acinetobacter baumannii*, *K. pneumoniae*, *E. cloacae*) становится устойчивой не менее чем к 8–10 различным препаратам [2, 4, 8]. Многие исследователи связывают множественную антибиотикорезистентность со способностью бактерий существовать в виде биопленки [9–15]. Как известно, биопленкообразование присуще большинству УПМ [12, 13]. Биопленка представляет собой защитную структуру, в которой микроорганизмы приобретают ряд конкурентных преимуществ, что позволяет им долго оставаться в организме человека, уклоняясь от действия антибиотиков, дезинфектантов и факторов иммунной защиты [11, 14, 16]. В связи с этим стандартная антибактериальная терапия становится неэффективной, поскольку направлена исключительно на планктонные клетки. Актуальной задачей на сегодняшний день является поиск способов подавления процессов адгезии либо разрушения уже сформировавшейся биопленки.

**Цель работы:** изучить влияние дезинфицирующих средств на биопленку, образованную бактериями *K. pneumoniae*.

### Материалы и методы

Объект исследования – клинические штаммы *Klebsiella pneumoniae* ( $n = 28$ ), выделенные у 24 пациентов с хроническим остеомиелитом длинных трубчатых костей из свищей в дооперационном периоде или из очага воспаления во время операции.

Бактерии выделяли из патогенного материала, используя стандартные микробиологические методы. Идентификацию до вида и определение чувствительности штаммов *K. pneumoniae* к антибактериальным препаратам проводили на автоматическом бактериологическом анализаторе MicroScan WalkAway Plus System (Siemens, США) с использованием грамотрицательных 96-луночных панелей с субстратами для идентификации и антибиотиками Neg Breakpoint Combo 44 (NBC 44). В качестве контроля использован референтный штамм *Klebsiella pneumoniae* ATCC 700603.

Эксперимент был разделен на три серии. В первой серии исследовали способность к биопленкообразованию штаммов *K. pneumoniae* через 24 и 48 часов (контрольная группа). Во второй – через 24 часа на формирующуюся биопленку воздействовали раствором 3%-ной перекиси водорода, в третьей – кожным антисептиком на основе изопропилового спирта.

### Получение бактериальных пленок на покровных стеклах

Суточную культуру бактерий *K. pneumoniae* с концентрацией клеток  $5 \times 10^7$  КОЕ/мл в объеме 200 мкл наносили на поверхность стерильного покровного стекла, помещен-

ного в чашку Петри, и инкубировали в термостате при  $37^\circ\text{C}$  в течение 3 часов. После этого к исходной суспензии добавляли 2 мл мясоептонного бульона (МПБ) и вновь инкубировали в течение суток. В качестве контроля использовали стерильный МПБ. Через 24 часа на поверхность покровного стекла вносили по 200 мкл соответствующего дезинфицирующего раствора (во второй серии эксперимента – 3%-ную перекись водорода, в третьей серии – кожный антисептик на основе изопропилового спирта), чашки помещали в термостат на 3 часа, после чего вновь добавляли по 200 мкл соответствующего дезинфицирующего раствора и инкубировали в термостате сутки. Через 48 часов питательную среду с поверхности стекол сливали, промывали дистиллированной водой три раза, фиксировали 96-градусным этиловым спиртом, мазки высушивали и окрашивали красителем – карболовым раствором генцианвиолета в течение 2 минут при комнатной температуре, после чего дважды промывали дистиллированной водой.

Цифровые изображения полей зрения препаратов формирующейся биопленки и ее количественных характеристик получали, используя микроскоп Axio Lab.A1, модульное программное обеспечение ZEN (Carl Zeiss, Германия) и программу ImageJ (США).

Измеряли площадь поля зрения, количество и площадь, занимаемую одиночными адгезированными клетками (ОАК) и микроколониями (МК). Определяли количество одиночных адгезированных клеток и микроколоний на единицу площади ( $1\text{ мм}^2$ ) и доли, занимаемые ими в площади поля зрения, с учетом размера микроколоний: до  $10\text{ мкм}^2$ , от 10 до  $100\text{ мкм}^2$ , от 100 до  $1000\text{ мкм}^2$ , от 1000 до  $10000\text{ мкм}^2$ , более  $10000\text{ мкм}^2$ . Количество случайных полей зрения с каждого препарата – не менее 20. Полученные результаты усредняли.

### Получение биопленок на поверхности 96-луночных планшетов с последующей обработкой дезинфицирующими средствами

Суточную бульонную культуру исследуемого микроорганизма в концентрации  $5 \times 10^7$  КОЕ/мл и объемом 200 мкл вносили в лунки 96-луночных планшетов. В качестве контроля использовали МПБ. Измеряли исходную оптическую плотность ( $OD_{630}$ ) на фотометре ELx808 (BioTek, США) при длине волны 630 нм. Планшеты помещали в термостат и инкубировали при  $37^\circ\text{C}$  в течение 24 часов с последующим измерением оптической плотности. Во второй и третьей сериях эксперимента в первую и последнюю стрипы вносили по 100 мкл МПБ, в остальные – по 100 мкл 3%-ной перекиси водорода, кожного антисептика. Планшеты инкубировали в термостате в течение суток, измеряли оптическую плотность. Делали высев на кровяной агар с лунок каждой серии. Планшеты трижды промывали дистиллированной водой, окрашивали карболовым раствором генцианвиолета, вновь промывали дистиллированной водой, экстрагировали краситель спиртом и измеряли итоговую оптическую плотность полученных растворов, оценивая активность формирования биопленки. Для оценки интенсивности биопленкообразования использовали полученные ранее внутрилабораторные критерии: при значениях  $OD_{630}$  ниже 0,090 считали, что штаммы не обладали способностью к образованию биопленки; при

OD<sub>630</sub> в диапазоне 0,090–0,180 штаммы обладали слабой; при OD<sub>630</sub> в диапазоне 0,180–0,360 – средней; при OD<sub>630</sub> выше 0,360 – высокой способностью к образованию биопленки.

Статистическую обработку полученных данных проводили с помощью программы Gnumeric 1.12.17. Цифровые данные представлены в виде медианы (Me) и квартилей (Q<sub>25</sub>–Q<sub>75</sub>). Для оценки статистической значимости различий между группами использовали критерий Вилкоксона. Различия между группами считали существенными при  $p < 0,01$ .

## Результаты исследования

Оптическая плотность (опт. пл.) исходной взвеси микробных культур *K. pneumoniae* составляла 0,146 (0,132; 0,170) ед. опт. пл. Через 24 часа наблюдали увеличение OD<sub>630</sub> бактериальных суспензий в 4,5 раза от первоначальных значений. Через 48 часов в контрольной серии OD<sub>630</sub> повышалась до 0,835 (0,724; 0,879) ед. опт. пл. ( $p = 0,00004$ ). Во второй и третьей сериях эксперимента добавление дезинфицирующих растворов к сформированной суточной биопленке приводило к снижению оптической плотности бактериальной суспензии через 48 часов (рис. 1). В лунках с перекисью водорода и кожным антисептиком OD<sub>630</sub> составляла 0,499 (0,480; 0,513) ед. опт. пл. ( $p = 0,0005$ ) и 0,639 (0,505; 0,770) ед. опт. пл. ( $p = 0,0090$ ) соответственно. Во второй и третьей сериях эксперимента оптическая плотность бактериальных суспензий значительно отличалась от значений контрольной серии.

Интенсивность биопленкообразования штаммов *K. pneumoniae* через 48 часов эксперимента в первой серии достигала 0,380 (0,350; 0,448) ед. опт. пл., что соответствовало высокой степени активности. Во второй и третьей сериях после экстракции спиртом интенсивность биопленкообразования значительно отличалась от значений первой серии и составляла 0,206 (0,185; 0,239) ед. опт. пл. ( $p = 0,0015$ ) в лунках с 3%-ной перекисью и 0,250 (0,176; 0,294) ед. опт. пл. ( $p = 0,0007$ ) в лунках с кожным антисептиком (рис. 2).

При высевах суточных культур *K. pneumoniae* на кровяной агар из лунок, содержащих 3%-ную перекись водорода, на чашках наблюдали сплошной рост микроорганизмов, из лунок с кожным антисептиком роста бактерий не было (рис. 3).

На поверхности покровного стекла также установлена различная активность биопленкообразования. В первой серии эксперимента через 24 часа при формировании биопленки наблюдали адгезию одиночных клеток и образование микроколоний (рис. 4). Суммарная доля МК и ОАК составляла в среднем 12,2% (2,4%; 18,9%). При этом МК занимали до 75,6%, а доля ОАК не превышала 19,0% в площади поля зрения. В структуре формирующейся биопленки преобладали МК размером от 10 до 100 мкм<sup>2</sup>, на их долю в площади поля зрения приходилось 3,15% (0,58%; 7,89%). У двух штаммов отмечено формирование МК размером более 10000 мкм<sup>2</sup>.

Во всех сериях эксперимента через 48 часов формирующиеся биопленки на поверхности покровного стекла представлены ОАК и МК (рис. 5), соотношения которых было различным.

Суммарная доля МК и ОАК в первой серии увеличивалась в 3 раза – 36,1% (29,5%; 41,6%) ( $p = 0,0002$ ) (рис. 6), что было связано со значимым увеличением как доли МК

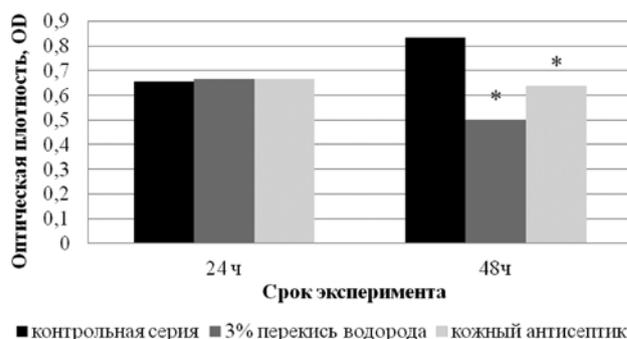


Рисунок 1. Влияние дезинфицирующих веществ на формирование биопленки. Примечание: \* –  $p < 0,01$  – различия значимы по сравнению с контрольной серией.

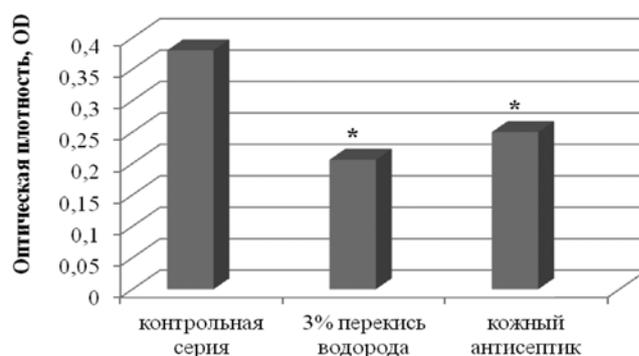


Рисунок 2. Интенсивность биопленкообразования штаммами *K. pneumoniae* через 48 часов. Примечание: \* –  $p < 0,01$  – различия значимы по сравнению с контрольной серией.



Рисунок 3. Оценка жизнеспособности микробных культур *K. pneumoniae* после обработки дезинфицирующими средствами. Примечание: 1 – сплошной рост при высевах из лунок с 3%-ной перекисью водорода; 2 – отсутствие роста в лунках с кожным антисептиком.

( $p = 0,0003$ ), так и доли ОАК ( $p = 0,0040$ ). Значительно увеличивались количество и доли микроколоний размером более 10 мкм<sup>2</sup>.

Во второй серии эксперимента происходило уменьшение суммарной доли МК и ОАК ( $p = 0,0003$ ) по сравнению с первой (рис. 7). Значимо изменялись не только количество и площадь, занимаемая МК ( $p = 0,0100$ ), но и ОАК ( $p = 0,0004$ ). Существенно уменьшались количество и площадь МК от 1000 до 10 мкм<sup>2</sup> ( $p = 0,0001$ ), от 10 до 100 мкм<sup>2</sup> ( $p = 0,0013$ ), от 100 до 1000 мкм<sup>2</sup> ( $p = 0,0360$ ).

В третьей серии, также, как и во второй, через 48 часов, по сравнению с первой, наблюдали уменьшение суммарной доли МК и ОАК до 29,9% (21,3%; 37,3%) ( $p = 0,0060$ ) (рис. 7), происходившее за счет значимого уменьшения доли МК ( $p = 0,0090$ ), особенно МК размером от 100 до 1000 мкм<sup>2</sup> ( $p = 0,0290$ ) и от 1000 до 10000 мкм<sup>2</sup> ( $p = 0,0100$ ). Количество и площадь, занимаемая ОАК, не отличались от соответствующих показателей контрольной группы ( $p = 0,1400$ ).

Штаммы *K. pneumoniae* обладали высокой биопленкообразующей способностью, о чем свидетельствуют

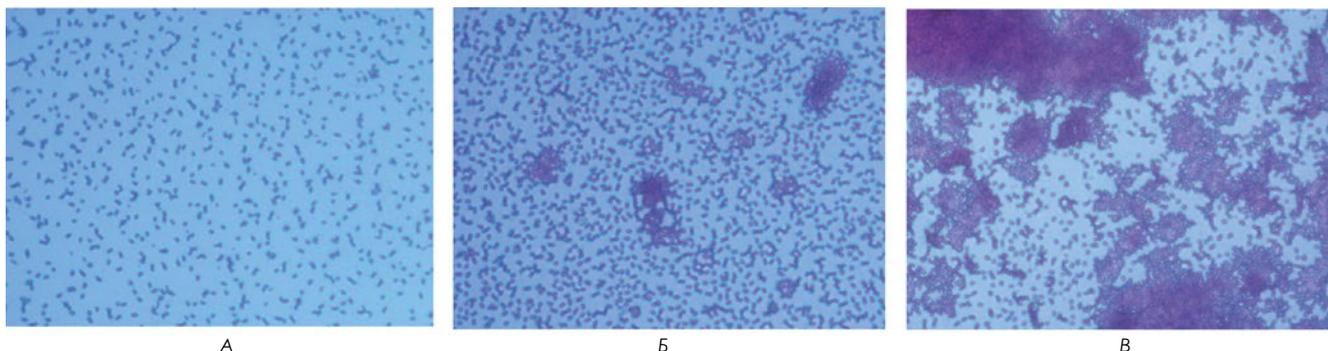


Рисунок 4. Адгезивная активность *K. pneumoniae* на поверхности покровного стекла через 24 часа эксперимента (первая серия). А – ОАК; Б – ОАК и формирование МК; В – ОАК и МК различного размера. Световая микроскопия. Окраска карболовым раствором генцианвиолета. Ув. 400×.

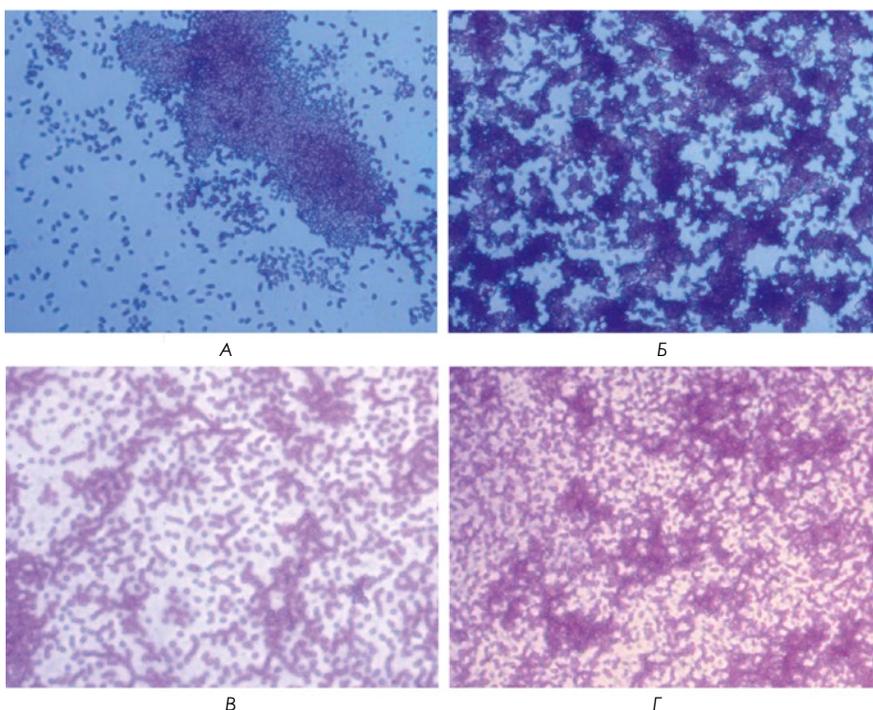


Рисунок 5. ОАК и МК *K. pneumoniae* на поверхности покровного стекла через 48 часов. А, Б – первая серия, без воздействия; В – вторая серия, после воздействия на формирующуюся биопленку *K. pneumoniae* 3%-ная  $H_2O_2$ ; Д – третья серия, после воздействия на формирующуюся биопленку *K. pneumoniae* кожным антисептиком. Световая микроскопия. Окраска карболовым раствором генцианвиолета. Ув. 400×.

значения  $OD_{630}$  и данные, полученные на покровных стеклах. Воздействие дезинфицирующих средств на формирующуюся биопленку привело к снижению оптической плотности в лунках полистироловых планшетов и интенсивности биопленкообразования. На покровных стеклах также наблюдали снижение суммарной доли МК и ОАК во второй и третьей сериях эксперимента.

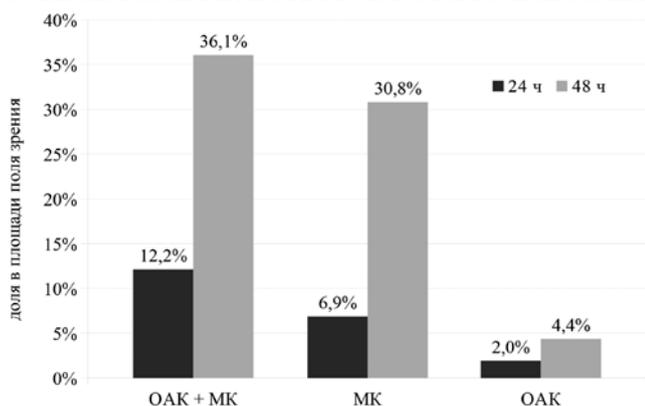


Рисунок 6. Соотношение ОАК и МК *K. pneumoniae* в площади поля зрения через 24 и 48 часов первой серии эксперимента.

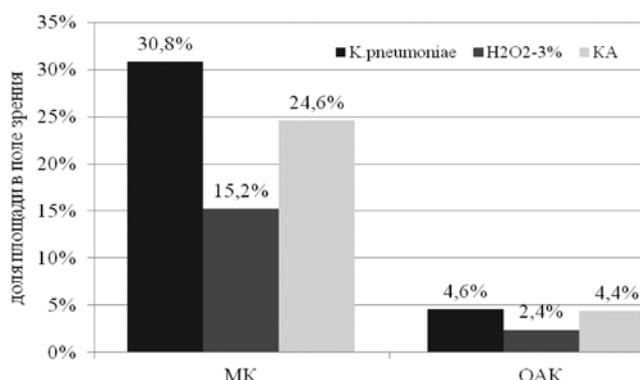


Рисунок 7. Соотношение ОАК и МК *K. pneumoniae* в площади поля зрения через 48 часов в сериях эксперимента.

## Обсуждение результатов

Поскольку антибиотикотерапия является неотъемлемой частью в лечении хронического остеомиелита, появление штаммов бактерий с множественной резистентностью привело к увеличению числа неблагоприятных исходов и рецидивов заболевания. Рост антибиотикорезистентности бактерий в последние годы связывают с биопленками [10, 12–15]. Микробные клетки, заключенные в биопленочный матрикс, становятся недоступными для фагоцитов, поэтому выживают и в дальнейшем способны размножиться. Можно выделить основные факторы, ответственные за резистентность биопленок к антибиотикам: существование бактерий-персистеров; экспрессия генов резистентности; замедление метаболизма, вследствие которого антибактериальный препарат диффундирует быстрее из биопленки, чем успевает оказать на нее должное действие; инактивация антибиотиков внеклеточными полимерами и ферментами [9–11].

На данный момент существуют ряд перспективных исследований. на-

правленных на подавление первичной адгезии, разрушение матрикса, разработку биоцидов, способных проникать через биопленочный матрикс и подавлять рост микробных клеток [16–19]. В литературе можно встретить работы, посвященные влиянию различных дезинфицирующих средств на биопленки [16–19]. Есть наблюдения о полном отсутствии или снижении терапевтического эффекта при использовании дезинфектантов [16].

## Заключение

Согласно проведенному нами исследованию, штаммы *K. pneumoniae*, выделенные из ран и свищей пациентов с хроническим остеомиелитом, обладали высоким потенциалом к биопленкообразованию. Дезинфицирующие средства (перекись водорода и кожный антисептик на основе изопропилового спирта) снижали активность пленкообразования как на поверхности полистироловых планшетов, так и на покровных стеклах, оказывая бактериостатическое действие. Кожный антисептик действовал бактерицидно только на планктонные клетки бактерий *K. pneumoniae*.

Полученные данные необходимо учитывать в подборе эффективных режимов применения дезинфицирующих средств в отношении бактерий *K. pneumoniae*, находящихся в составе биопленки.

Работа выполнена в соответствии с планом научных исследований в рамках программы НИР государственного задания 2021–2023 годов ФГБУ «НИИЦ ТО имени академика Г. А. Илизарова» Минздрава России (г. Курган).

## Список литературы / References

1. Бурнашов С.И., Шипицына И.В., Осипова Е.В. Микрофлора операционных ран и свищей у пациентов с хроническим остеомиелитом большеберцовой кости до реконструктивного лечения, при рецидиве инфекции. *Клиническая лабораторная диагностика*. 2019; 64 (10): 627–631. Burnashov S.I., Shipitsyna I.V., Osipova E.V. Microflora of surgical wounds and fistulas in patients with chronic osteomyelitis of the tibia before reconstructive treatment, in case of recurrence of infection. *Clinical Laboratory Diagnostics*. 2019; 64 (10): 627–31. (In Russian)
2. Терехова Р.П., Митиш В.А., Пасхалова Ю.С., Складан Г.Е., Прудникова С.А., Блатун Л.А. Возбудители остеомиелита длинных костей и их резистентность. Раны и раневые инфекции. 2016; 3 (2): 24–30. Terekhova R.P., Mitish V.A., Paskhalova Yu.S., Skladan G.E., Prudnikova S.A., Blatun L.A. Causative agents of long bone osteomyelitis and their resistance. *Wounds and wound infections*. 2016; 3 (2): 24–30. (In Russian)
3. Шипицына И.В., Осипова Е.В., Астахова О.А., Леончук Д.С. Мониторинг ведущих возбудителей остеомиелита и их антибиотикорезистентности. *Клиническая лабораторная диагностика*. 2020; 65 (9): 562–566. Shipitsyna I.V., Osipova E.V., Astashova O.A., Leonchuk D.S. Monitoring of the leading pathogens of osteomyelitis and their antibiotic resistance. *Clinical Laboratory Diagnostics*. 2020; 65 (9): 562–566. (In Russian)
4. Jerzy K., Francis H. Chronic osteomyelitis – bacterial flora, antibiotic sensitivity and treatment challenges. *Open Orthop J*. 2018; 12: 153–63. DOI: 10.2174/1874325001812010153.
5. Wyres K.L., Holt K.E. *Klebsiella pneumoniae* as a key trafficker of drug resistance genes from environmental to clinically important bacteria. *Curr. Opin. Microbiol.* 2018; 45: 131–9. DOI: 10.1016/j.mib.2018.04.004.
6. Partridge S.R., Kwong S.M., Firth N., Jensen S.O. Mobile genetic elements associated with antimicrobial resistance. *Clin. Microbiol. Rev.* 2018; 31 (4): e00088–17. DOI: 10.1128/CMR.00088–17.
7. Митрофанов В.Н., Гордinskaya Н.А., Сабирова Е.В., Абрамова Н.В., Карасева Г.Н. Значение микробиологического мониторинга и определения молекулярно-генетических характеристик госпитальной микрофлоры в отделении гнойной остеологии. *Российский медико-биологический вестник имени академика И.П. Павлова*. 2016; 24 (3): 44–52.

- Mitrofanov V.N., Gordinskaya N.A., Sabirova E.V., Abramova N.V., Karaseva G.N. The value of microbiological monitoring and determination of molecular genetic characteristics of hospital microflora in the department of purulent osteology. *Russian Medical and Biological Bulletin n.a. academican I.P. Pavlov*. 2016; 24 (3): 44–52. (In Russian)
8. Шипицына И.В., Осипова Е.В., Леончук Д.С., Судницкий А.С. Мониторинг ведущей грамотрицательной микрофлоры и антибиотикорезистентности при остеомиелите. *Гений ортопедии*. 2020; 26 (4): 544–547. Shipitsyna I.V., Osipova E.V., Leonchuk D.S., Sudnitsyn A.S. Monitoring of the leading gradual microflora and antibiotic resistance in osteomyelitis. *Orthopedic Genus*. 2020; 26 (4): 544–547. (In Russian)
  9. Чеботарь И.В., Маянский А.Н., Кончакова Е.Д., Лазарева А.В., Чистякова В.П. Антибиотикорезистентность биопленочных бактерий. *Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия*. 2012; 14 (1): 51–58. Chebotar I.V., Mayansky A.N., Konchakova E.D., Lazareva A.V., Chistyakova V.P. Antibiotic resistance of biofilm bacteria. *Clinical Microbiology and Antimicrobial Chemotherapy*. 2012; 14 (1): 51–58. (In Russian)
  10. Савилов Е.Д., Анганова Е.В., Носкова О.А., Духанина А.В. Бактериальные биопленки при гнойно-септических инфекциях. *Acta Biomedica Scientifica*. 2019; 4 (5): 38–42. DOI: 10.29413/ABS.2019–4.5.6. Savilov E.D., Anganova E.V., Noskova O.A., Dukhanina A.V. Bacteria Biofilms in Purulent-Septic Infections. *Acta Biomedica Scientifica*. 2019; 4 (5): 38–42. (In Russian). DOI: 10.29413/ABS.2019–4.5.6.
  11. Смирнова Т.А., Диденко Л.В., Азизбеян Р.Р., Романова Ю.М. Структурно-функциональная характеристика бактериальных биопленок. *Микробиология*. 2010; 79 (4): 435–436. Smirnova T.A., Didenko L.V., Azzibekyan R.R., Romanova Yu.M. Structural and functional characteristics of bacterial biofilms. *Microbiology*. 2010; 79 (4): 435–436. (In Russian)
  12. Романова Ю.М., Диденко Л.В., Толордэва Э.Р. и др. Биопленки патогенных бактерий и их роль в хронизации инфекционного процесса. Поиск средств борьбы с биопленками. *Вестник РАМН*. 2011; 10: 31–39. Romanova Yu.M., Didenko L.V., Tolordava E.R. Biofilms of pathogenic bacteria and their role in the chronicity of the infectious process. Search for means of combating biofilms. *Bulletin of RAMS*. 2011; 10: 31–39. (In Russian)
  13. Кузнецова М.В. Формирование биопленок нозокомиальными штаммами *Pseudomonas aeruginosa*. *Журн. микробиол.* 2011; 4: 8–14. Kuznetsova M.V. Formation of biofilms nosocomial strains of *Pseudomonas aeruginosa*. *Journal of Microbiology*. 2011; 4: 8–14. (In Russian)
  14. Гренкова Т.А., Селькова Е.П., Гусарова М.П. и др. Контроль за устойчивостью микроорганизмов к антибиотикам, антисептикам и дезинфицирующим средствам. Эпидемиология и вакцинопрофилактика. 2014; 1 (74). URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/kontrol-za-ustoychivostyu-mikroorganizmov-k-antibiotikam-antiseptikam-i-dezinfitsiruyuschim-sredstvam> (дата обращения: 13.12.2021). Grenkova T.A., Selkova E.P., Gusarova M.P. et al. Monitoring the resistance of microorganisms to antibiotics, antiseptics and disinfectants. *Epidemiology and Vaccination*. 2014; 1 (74). URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/kontrol-za-ustoychivostyu-mikroorganizmov-k-antibiotikam-antiseptikam-i-dezinfitsiruyuschim-sredstvam> (date of access: 12/13/2021).
  15. Осипова Е.В., Шипицына И.В. Информационная характеристика микробных биопленок, формируемых *in vitro* на поверхности покровного стекла клиническими штаммами *Klebsiella pneumoniae*. *Гений ортопедии*. 2018; 24 (4): 478–81. Osipova E.V., Shipitsyna I.V. Informational characteristics of microbial biofilms formed by clinical strains of *Klebsiella pneumoniae* *in vitro* on the surface of the cover glass. *Orthopedic Genus*. 2018; 24 (4): 478–81. DOI: 10.18019/1028-4427-2018-24-4-478-81. (In Russian)
  16. Алешукина А.В., Голошова Е.В., Твердохлебова Т.И. Исследование влияния дезинфицирующих средств на биопленкообразующие неферментирующие бактерии. *Известия вузов. Северо-Кавказский регион. Серия: Естественные науки*. 2020; 1 (205). URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/issledovanie-vliyaniya-dezinfitsiruyuschih-sredstv-na-bioplennkoobrazuyuschie-nefermentiruyuschie-bakterii> (дата обращения: 13.12.2021). Aleshukina A.V., Goloshova E.V., Tverdokhlebova T.I. Study of the effect of disinfectants on biofilm-forming non-fermentative bacteria. *News of Universities. North Caucasian region. Series: Natural Sciences*. 2020; 1 (205). URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/issledovanie-vliyaniya-dezinfitsiruyuschih-sredstv-na-bioplennkoobrazuyuschie-nefermentiruyuschie-bakterii> (date of access: 13.12.2021).
  17. Ковалишена О.В., Алебашина Л.А., Саперкин Н.В. Устойчивость *Pseudomonas aeruginosa* и *Staphylococcus aureus* к дезинфектантам: систематический обзор. *Журнал МедиАль*. 2014; 3 (13). URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/ustoychivost-pseudomonas-aeruginosa-i-staphylococcus-aureus-k-dezinfektantam-sistematicheskii-obzor> (date of access: 12/13/2021). Kovalishena O.V., Alebashina L.A., Saperkin N.V. Resistance of *Pseudomonas aeruginosa* and *Staphylococcus aureus* to disinfectants: A systematic review. *Medial Journal*. 2014; 3 (13). URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/ustoychivost-pseudomonas-aeruginosa-i-staphylococcus-aureus-k-dezinfektantam-sistematicheskii-obzor> (date of access: 12/13/2021).
  18. Дятлов И.А., Детушева Е.В., Мицевич И.П., Детушев К.В., Подкопашев Я.В., Фурсова Н.К. Чувствительность и формирование устойчивости к антисептикам и дезинфектантам у возбудителей внутрибольничных инфекций. *Бактериология*. 2017; (2): 2, 48–58. Dyatlov I.A., Detusheva E.V., Mitsevich I.P., Detushev K.V., Podkopayev Ya.V., Fursova N.K. Sensitivity and formation of resistance to antiseptics and disinfectants in pathogens of nosocomial infections. *Bacteriology*. 2017; (2): 2, 48–58. (In Russian)
  19. Горюнич Э.С., Гордина Е.М., Поспелова С.В., Алиева Л.О., Щукина В.П. Влияние ципрофлоксацина на 24-часовые биопленки *Staphylococcus aureus*. *Проблемы мед. микологии*. 2016; 18 (2): 57. Horowitz E.C., Gordina E.M., Pospelova S.V., Alieva L.A., Shchukina V.P. Influence of ciprofloxacin on the 24-hour biofilms of *Staphylococcus aureus*. *Problems of medical microbiology*. 2016; 18 (2): 57. (In Russian)

Статья поступила / Received 20.05.22

Получена после рецензирования / Revised 15.06.22

Принята в печать / Accepted 10.12.22

## Сведения об авторах

**Шипицына Ирина Владимировна**, к.б.н., н.с. научно-клинической лаборатории микробиологии и иммунологии. E-mail: [ivschimik@mail.ru](mailto:ivschimik@mail.ru). ORCID: 0000-0003-2012-3115

**Осипова Елена Владимировна**, к.б.н., с.н.с. научно-клинической лаборатории микробиологии и иммунологии. E-mail: [e-v-osipova@mail.ru](mailto:e-v-osipova@mail.ru). ORCID: 0000-0003-2408-4352

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр травматологии и ортопедии имени академика Г. А. Илизарова» Минздрава России, г. Курган

Автор для переписки: Шипицына Ирина Владимировна. E-mail: [ivschimik@mail.ru](mailto:ivschimik@mail.ru)

## About authors

**Shipitsyna Irina V.**, PhD Bio, researcher at Scientific and Clinical Laboratory of Microbiology and Immunology. E-mail: [ivschimik@mail.ru](mailto:ivschimik@mail.ru). ORCID: 0000-0003-2012-3115

**Osipova Elena V.**, PhD Bio, senior researcher at Scientific and Clinical Laboratory of Microbiology and Immunology. E-mail: [e-v-osipova@mail.ru](mailto:e-v-osipova@mail.ru). ORCID: 0000-0003-2408-4352

National Medical Scientific Centre of Traumatology and Orthopedics n.a. academican G.E. Ilizarov, Kurgan, Russia

Corresponding author: Shipitsyna Irina V. E-mail: [ivschimik@mail.ru](mailto:ivschimik@mail.ru)

**Для цитирования:** Шипицына И.В., Осипова Е.В. Влияние дезинфицирующих средств на рост биопленки, образованной штаммами *K. pneumoniae*. *Медицинский алфавит*. 2022; (35): 37–41. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2022-35-37-41>.

**For citation:** Shipitsyna I.V., Osipova E.V. Influence of disinfectants on growth of biofilm formed by *K. pneumoniae* strains. *Medical alphabet*. 2022; (35): 37–41. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2022-35-37-41>.



# Проблемы патологоанатомической диагностики и морфологической характеристики COVID-19

Ю. И. Пиголкин<sup>1</sup>, М. А. Кислов<sup>1</sup>, С. С. Дыдыкин<sup>1</sup>, О. В. Дракина<sup>1</sup>, К. А. Жандаров<sup>1</sup>, М. А. Урсов<sup>1</sup>, Д. Н. Шимановский<sup>1</sup>, А. А. Волкова<sup>1</sup>, А. Н. Кузин<sup>2</sup>

<sup>1</sup>ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский университет), Москва

<sup>2</sup>ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А. И. Евдокимова» Минздрава России, Москва

## РЕЗЮМЕ

Исследование тел умерших от коронавирусной инфекции COVID-19 позволяет установить точную причину смерти, что помогает врачам-клиницистам в выборе своевременного и эффективного лечения для снижения смертности. В статье проанализирована актуальная литература с результатами исследований трупного материала и описанием патологических изменений у пациентов, умерших от коронавирусной инфекции COVID-19, также описаны собственные патологоанатомические наблюдения. Описание случаев вскрытий пациентов, умерших от COVID-19, является необходимым и, безусловно, важным для всестороннего анализа данной проблемы и имеет высокий клинический и эпидемиологический интерес.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** COVID-19, SARS-CoV-2, коронавирусная инфекция.

**КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

## Problems of pathoanatomical diagnosis and morphological characteristics of COVID-19

Yu. I. Pigolkin<sup>1</sup>, M. A. Kislov<sup>1</sup>, S. S. Dydykin<sup>1</sup>, O. V. Drakina<sup>1</sup>, K. A. Zhandarov<sup>1</sup>, M. A. Ursov<sup>1</sup>, D. N. Shimanovskiy<sup>1</sup>, A. A. Volkova<sup>1</sup>, A. N. Kuzin<sup>2</sup>

<sup>1</sup>First Moscow State Medical University n.a. I. M. Sechenov, Moscow, Russia

<sup>2</sup>Moscow State University of Medicine and Dentistry n.a. A. I. Evdokimov, Moscow, Russia

## SUMMARY

The study of the human corpses who died from the coronavirus infection COVID-19 allows to define the exact cause of death, which helps clinicians in choosing a timely and effective treatment to reduce mortality. The study analyzed the current literature with the results of studies of cadaveric material and described our own pathological observations the macro- and microscopic picture that was encountered during autopsies. The description of cases of autopsies of patients who died from COVID-19 is necessary, and certainly important for a comprehensive analysis of this problem and is of high clinical and epidemiological interest.

**KEYWORDS:** COVID-19, SARS-CoV-2, coronavirus infection.

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

В декабре 2019 года в китайском городе Ухань была впервые зафиксирована вспышка новой коронавирусной инфекции COVID-19 (*SARS-CoV-2*), которая впоследствии распространилась повсеместно и переросла в пандемию мирового масштаба. Всемирная организация здравоохранения достаточно быстро после этого объявила чрезвычайную ситуацию в области общественного здравоохранения во всем мире.

На пике заболеваемости патогенез COVID-19 был плохо изучен, что затрудняло тактику и меняло подходы к лечению. Почти сразу стало понятно, что вирус уникален по своей передаче и вирулентности. Однако тогда же были обнаружены и сходства с зоонозными заболеваниями, такими как другие варианты *SARS* (например, *SARS-CoV*) и *MERS*, при которых тоже проявляются тяжелые гриппоподобные симптомы и острая респираторная недостаточность. Даже на молекулярном уровне между *SARS* и новым коронавирусом было выяв-

лено множество параллелей, в результате чего он получил название *SARS-CoV-2* (V. S. Salian, 2021). Несмотря на противоэпидемические мероприятия по профилактике распространения инфекции и изоляции больных, принятых в разных странах мира, в отдельных регионах и в целом начало разворачиваться неблагоприятное течение эпидемии, которая унесла жизни миллионов человек, что послужило дополнительной нагрузкой на систему здравоохранения во всем мире, включая Россию, в 2020–2021 годах (О. В. Зайратьянц «Временные методические рекомендации». 2020). По состоянию на июль 2021 года в мире было зарегистрировано уже более 183 миллионов подтвержденных случаев заболевания COVID-19 и 3,97 миллиона случаев смертельных исходов (H. Crook, 2021).

По актуальной эпидемиологической ситуации на 29.06.2022, всего было выявлено 18430 239 случаев заболевания в России, 551 746 615 – в мире, при этом умер-

ли 318 112 человек в России и 6256 176 – в мире («Отчет о текущей ситуации по борьбе с коронавирусом», 2022).

Чтобы ограничить передачу инфекции от больных лиц к здоровым, в том числе на внутрибольничном уровне, правительства многих стран издавали строгие директивы, которые на уровне стационаров заключались в строжайших правилах, касающихся в первую очередь продуманных систем пропускников в отношении организации приема и лечения пациентов с COVID-19. Причем чем лучше в клинике работала данная система, тем меньше был риск заражения среди персонала и распространения инфекции, включая семьи врачей. Однако в том числе такая охрана труда коснулась и патологоанатомических вскрытий людей, умерших от COVID-19. Контроль безопасности, необходимый при сборе образцов и обращении с ними, сильно ограничил практику вскрытий тел таких пациентов, особенно на ранних этапах развития пандемии. С другой стороны, общеизвестно, что полное патологическое обследование всегда является одним из важнейших инструментов лучшего понимания патофизиологии заболеваний, особенно в условиях, когда данные о новой инфекции ограничены, а влияние на систему здравоохранения значительно (F. Calabrese, 2020; B. Hanley, 2020). Данное противоречие затронуло и Россию. При этом наши патологоанатомы, понимая все риски, все равно продолжали самоотверженно проводить вскрытия тел пациентов, умерших от COVID-19, в связи с чем был накоплен нужный опыт, что в дальнейшем привело к созданию рекомендаций по проведению вскрытий и в конечном счете – к углублению изучения патологического действия вируса на ткани организма. Посмертная аутопсия помогала уточнить причины смерти пациентов и выработать общие подходы к лечению и профилактике инфекции. Все это подчеркивает значение аутопсии как метода, выявляющего патогенез заболевания и обосновывающего подходы в его лечении (С. Romera, 2020). Нашим опытом мы и хотим поделиться в данной статье.

Сейчас ретроспективно понятно, что большинство людей, которые были инфицированы COVID-19, не имели симптомов или отмечали только легкую симптоматику, включая сухой кашель, лихорадку, астению, распространенную болезненность в мышцах, заложенность носа, часто – диарею, потерю вкуса и обоняния, и не нуждались в госпитализации. У других пациентов COVID-19 приводил к тяжелой пневмонии с острым респираторным дистресс-синдромом (ОРДС), а также поражением сердца и почек. Это, как правило, были возрастные больные старше 65 лет, часто с явлениями иммуносупрессии и сопутствующими заболеваниями, такими как ожирение, диабет, гипертония и сердечная недостаточность. У некоторых из этих пациентов развивался цитокиновый шторм, который напоминает синдром активации макрофагов (MAS). В связи с этим в литературе нередко для описания инфекции *SARS-CoV-2* используется термин «MAS-подобный синдром». У пациентов с таким синдромом наблюдалось быстрое ухудшение состояния легких из-за двусторонней пневмонии примерно через неделю после появления первых симптомов. Возникновение тяжелого альвеолярного экссудата и повреждения, вызванные аномальным местным воспалительным

иммунным ответом, нередко приводили к гипоксемии и смерти пациента. Кроме того, гиперкоагуляция с развитием тромботических осложнений, особенно у пациентов в критическом состоянии, также явилась причиной смерти большого числа пациентов (M. A. González-Gay, 2021). Острый респираторный дистресс-синдром часто обуславливал тяжелую полиорганную недостаточность и высокую смертность пациентов («Временные методические рекомендации», 2020], в ряде случаев сопровождающуюся острой почечной недостаточностью (F. He, 2020). Позже стало известно, что на молекулярном уровне вирус использует рецептор ACE2 для входа и сериновую протеазу TMPRSS2 для процессирования S-белка (X. Yang, 2020), что сопровождается тяжелыми проявлениями данного заболевания у лиц, страдающих повышенным артериальным давлением – увеличение числа рецепторов в тканях при артериальной гипертонии повышает сродство вируса к ним и высокое избирательное поражение данных лиц.

Необходимость охраны здоровья людей всего мира и масштабы пандемии в конечном итоге привели к глубокому изучению проблемы и созданию вакцин. Но, несмотря на глобальные успехи многих стран в борьбе с пандемией во время первой и второй волн, до сих пор отмечаются неоднократные подъемы и спады заболеваемости, в том числе в отдельных регионах, что связано также с многообразием штаммов вируса *SARS-CoV-2* (ВОЗ, 2020). Общее количество подтвержденных случаев COVID-19 все еще пополняется, несмотря на повсеместную вакцинацию, общую стабилизацию ситуации и постепенные снятия противопандемических мер в мире. При этом с большим количеством постковидных симптомов люди все еще обращаются в поликлинические отделения и стационары. Такой симптомокомплекс в современной литературе также носит название Long COVID, который характеризуется способностью сохраняться долгое время после перенесенной острой инфекции COVID-19 (H. Crook, 2021; S. Khazal, 2022). Учеными было продемонстрировано, что такая пролонгированная форма COVID-19 может поражать людей, инфицированных *SARS-CoV-2*, независимо от тяжести первичного острого заболевания. Симптомы затяжного, как и острого COVID-19, заключаются в совокупности поражений различных органов и систем, таких как дыхательная, сердечно-сосудистая, нервная, эндокринная, мочевыделительная и иммунная. На молекулярном уровне в патогенезе данного заболевания активно участвует ренин-ангиотензиновая система, как и в острой фазе вирусной инфекции (S. Khazal, 2022). Поэтому изучение данной темы все еще актуально и может помочь объективизировать подход к пониманию заболевания, а также профилактике и лечению осложнений. Помимо прочего, эта статья – еще и дань уважения людям, честно продолжившим работу в условиях всеобщей паники, вызванной страхом перед новой и неизвестной инфекцией, что в совокупности привело нас туда, где мы сейчас находимся.

Таким образом, в этой статье рассматриваются и обобщаются патологоанатомические данные, собранные нами при вскрытиях тел пациентов, умерших от COVID-19 во время пандемии.

**Цель работы:** патоморфология и анализ аутопсийного материала, полученного от пациентов, умерших с диагнозом COVID-19.

### Материалы и методы

Нами было проанализировано 127 макро- и микроскопических исследований трупов на базе бюро судебно-медицинской экспертизы Департамента здравоохранения Москвы с подтвержденной причиной смерти за 2019–2021 годы.

Во всех случаях секционное исследование было дополнено документацией, включавшей в себя данные положительного исследования полимеразной цепной реакции (ПЦР) на COVID-19, уровни антител иммуноглобулинов (IgM и IgG). При изучении архивного материала производился учет длительности заболевания или травмы и причина смерти.

*Критерием включения в исследование* явилось документальное подтверждение смерти пациента, связанное с COVID-19.

*Критериями не включения в исследование* для объективизации данных явились признаки наличия выраженной сопутствующей хронической патологии, которые могли замаскировать патологоанатомические данные:

- 1) онкологическое заболевание в терминальной стадии;
- 2) тяжелая застойная сердечная недостаточность;
- 3) сопутствующие хронические заболевания легких;
- 4) анамнез аутоиммунных заболеваний.

Общая выборка пациентов в процессе анализа данных была разделена на три группы.

В первой группе у пациентов были выявлены классические признаки ОРДС с захватом шести и более сегментов легких в сочетании с синдромом диссеминированного внутрисосудистого свертывания (ДВС) в других органах. Морфологическое проявление поражения легочной паренхимы чаще соответствовало ранней фазе ОРДС. Эти наблюдения составили 37 случаев смерти. Средний возраст составил  $48 \pm 25$  лет без преобладания какого-либо пола.



Рисунок 1. Макроскопическая картина легкого с острым респираторным дистресс-синдромом взрослых у пациентов с COVID-19.

Вторая группа составила 73 случая смерти, где средний возраст был  $75 \pm 13$  лет. В данной группе трупы женщин были отмечены в 58 наблюдениях. Тут же были определены коморбидные заболевания (признаки ишемической болезни сердца, хронической ишемии головного мозга, в легких – умеренно выраженные признаки застойного венозного полнокровия, в других органах – наличие новообразований, артериальной гипертензии, других нозологических единиц, имеющих значение в сочетанном основном заболевании).

Третья группа – 17 случаев смерти, средний возраст составил  $55 \pm 25$  лет. В ней признаки вирусной инфекции сочетались с травмой, характерной для тяжелого вреда здоровью. В данной группе трупы женщин были отмечены в четырех наблюдениях, остальные – мужчины.

Секционное исследование было дополнено гистологическим с фиксацией материала в 10%-ном растворе нейтрального формалина в течение 3 суток [3, 4]. Препараты получали путем заливки тканей в парафин с последующим изготовлением срезов толщиной 5–7 мкм. Внутренние органы подвергались микроскопическому исследованию с использованием рутинного гистологического окрашивания гематоксилином и эозином, дополнительно использовали окрашивание по Перлсу и по ван Гизону. Изучение препаратов проведено на микроскопе с использованием увеличения окуляров 10× и объективов 4×, 10×, 20×, 40× и системы фотофиксации.

Полученные результаты были проанализированы с использованием статистического пакета IBM SPSS Statistics 23.0 с определением среднего значения, ошибки среднего, медианы, моды, минимального и максимального значений. В работе был использован электронный интернет-ресурс «Национальной библиотеки медицины» (база данных PubMed) за период с 2019 по 2022 год.

Проведение исследования было одобрено комитетом по этике Сеченовского университета (протокол № 3922 от 12.11.2020).

### Результаты и обсуждение

В первой группе, статистически значимо являющейся более молодой по отношению к двум другим ( $p < 0,05$ ), где не были обнаружены тяжелые хронические заболевания, при вскрытии легкие были значительно увеличены по массе и объему, поражение захватывало все доли и большинство легочных сегментов. В случаях смерти в ранний период ОРДС внешний их вид соответствовал так называемым шоковым легким, где ткань была резко уплотнена, безвоздушна, вишневого цвета (так называемого лакового вида) (рис. 1).

При отсроченной смерти на 8–15-е сутки сливные кровоизлияния часто чередовались с четкими фокусами геморрагических некрозов, отмечены тромбы в просветах отдельных сосудов, лишь в шести случаях определены участки гнойной пневмонии и фибринозного плеврита, мелкие очаги формирования абсцессов в легких.

При микроскопическом исследовании для ранней фазы ОРДС в нашем исследовании этой группы при COVID-19 отмечено классическое течение острой интер-

стициальной пневмонии: в легких определены различные повреждения, сопровождающиеся незначительной серозной и фибриновой экссудацией (рис. 2). Выход эритроцитов и плазмы в просвет альвеол сопровождался тромбобразованием в просветах мелких сосудов, что является локальным диссеминированным внутрисосудистым свертыванием; рассеянные геморрагии чередовались с выпотеванием фибриновых нитей в просвет альвеол, конденсация фибрина. Отложение последнего по краям стенок альвеол формировало гиалиновые мембраны параллельно с повреждением респираторного эпителия, альвеолоцитов и альвеолярных макрофагов, со слипчиванием их в просвет альвеол. В ряде случаев отмечены неправильной формы альвеолоциты II типа с увеличенными ядрами с грубозернистым хроматином и отчетливыми ядрышками. Вместе с явлениями ДВС стенки альвеол были отечными, инфильтрированы лимфоцитами и гистиоцитами, что в целом соответствует картине так называемых шоковых легких. Резорбция интраальвеолярных геморрагий обуславливала в поздний период ОРДС гемосидероз.

Следует отметить, что сам по себе термин *respiratory distress syndrome* – распространенное понятие, и при поиске литературы в «Национальной библиотеке медицины» (база данных PubMed) за период с 1945 по 2021 год было выявлено около 45 тысяч оригинальных исследований и обзоров литературы. Несомненно, распространение COVID-19 повысило их число на 3 тысячи за первые 9 месяцев 2020 года против 2 тысяч за весь 2019 год. Однако ОРДС не является специфичным для COVID-19 инфекции (Х. Н. Yao, 2020). Общеизвестно, что большинство заболеваний, которые были отмечены при жизни, те или иные виды шока (термическая или черепно-мозговая травма, утопление, повешение и т.д.) формируют в ряде случаев диффузное повреждение легких (А. U. Noor, 2020).

Учитывая типичное течение ОРДС при травмах и заболеваниях, а также вирусных инфекциях (Y. Ding, 2003), при COVID-19 нами также была зафиксирована вторая фаза морфологических изменений в легких, приходящаяся на период от 8–14 дней до реконвалесценции (исхода), где наблюдалась организация очагов повреждения (рис. 3). В просветах альвеол были отмечены фибробласты, макрофаги, пролиферирующие эндотелиальные клетки, что в конечном счете приводило к распространенному легочному фиброзу. Таким образом, выявленные в нашем исследовании морфологические признаки в сопоставлении с литературными данными характеризовали две фазы ОРДС: раннюю (первые 7–8–14 суток от начала заболевания) и позднюю (более 10–15 дней от начала заболевания).

В пяти случаях были отмечены плоскоклеточная метаплазия и выраженный фиброз легочной паренхимы, что также было отражено в ряде работ зарубежных авторов (В. Т. Bradley, 2019). Нами было предположено, что данное морфологическое явление в значительно отсроченный после реконвалесценции период (месяцы или годы) может обусловить развитие новообразований легких.

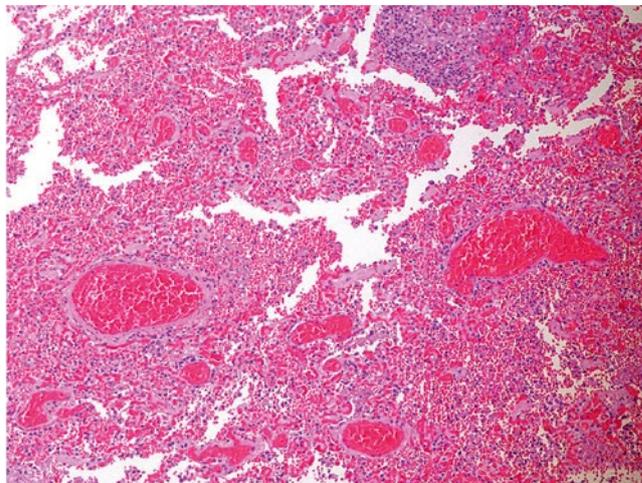


Рисунок 2. Ранняя фаза ОРДС при COVID-19: рассеянные геморрагии чередовались с выпотеванием фибриновых нитей в просвет альвеол, конденсация фибрина. Отложение последнего по краям стенок альвеол формировало гиалиновые мембраны параллельно с повреждением респираторного эпителия, альвеолоцитов и альвеолярных макрофагов, слипчиванием последних в просвет альвеол, что в целом соответствует картине так называемых шоковых легких. Окраска гематоксилином и эозином. Ув. 100х.

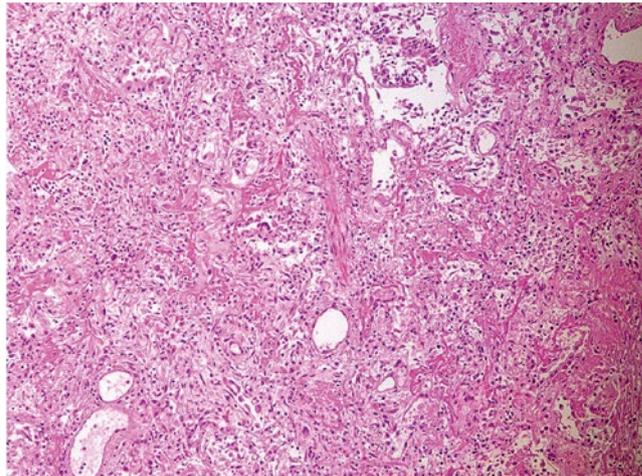


Рисунок 3. Поздняя фаза ОРДС при COVID-19: организация очагов повреждения после ОРДС, где были отмечены фибробласты, макрофаги, пролиферирующие эндотелиальные клетки, с распространенным легочным фиброзом. Окраска гематоксилином и эозином. Ув. 100х.

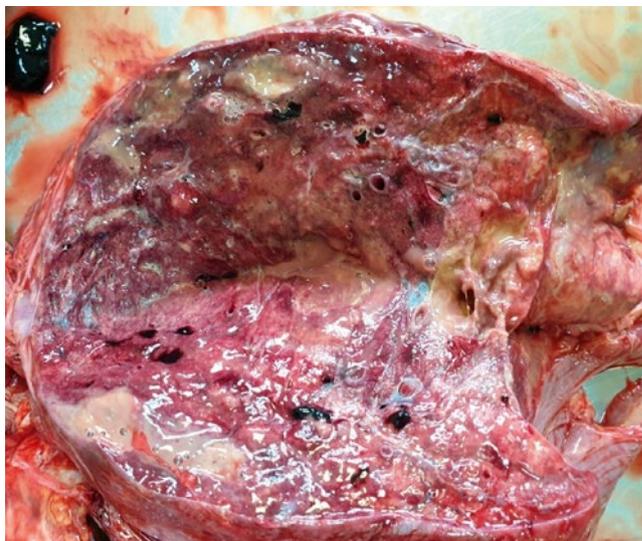


Рисунок 4. Макроскопическая картина легкого у пациентов с COVID-19 при присоединении вторичной инфекции.

Присоединение бактериального возбудителя в поздний период ОРДС обуславливало экссудацию в просвет альвеол полиморфноядерных лейкоцитов, что в конечном счете приводило к формированию крупных абсцессов (вторичная инфекция) в отдельных наблюдениях, развитие фибринозного или фибринозно-гнойного плеврита (рис. 4). Подобную морфологию отмечали также некоторые зарубежные специалисты (С. Edler, 2020).

Влияние фоновых заболеваний на танатогенез в этой группе был минимально: в сердце были отмечены незначительные атеросклеротические изменения сосудов, слабо выраженный диффузный мелкоочаговый кардиосклероз без изменения массы сердца, в других органах – ряд проявлений артериальной гипертензии и т. д. – признаков, не имеющих значимых морфологических показателей для постановки их в качестве конкурирующего заболевания.

Отличительной особенностью второй группы наблюдения, где были выявлены коморбидные заболевания, явилось то, что объем поражения легочной ткани на ранней стадии ОРДС составлял не более 3–5 сегментов легких, паренхима их была уплотнена и практически безвоздушна в заднебазальных отделах, в передних же отделах были представлены участки острого вздутия. Ткань легких во всех случаях резалась с хрустом. В данной группе значительно чаще обнаруживались инфаркты легких, обтурирующие тромбы ветвей легочных артерий, наличие крупных тромбов в правых отделах сердца, в большинстве случаев отмечен тромбоз вен нижних конечностей.

В случае поздней стадии ОРДС были выявлены крупные поля некроза альвеолярных перегородок со сформированными абсцессами, при этом течение в большинстве наблюдений сопровождалось фибринозно-гнойным плевритом. При этом в сердце при микроскопическом исследовании были зафиксированы очаги ишемии и дистрофического изменения кардиомиоцитов, отека стромы сердца, микротромбы, мелкоочаговые кровоизлияния, ареактивные некрозы кардиомиоцитов на фоне крупных очагов постинфарктного кардиосклероза, выраженного атерокальциноза венечных сосудов. В головном мозгу присутствовали рассеянные мелкие очажки острых некрозов, где давность морфологических процессов превышала время развития интерстициальной пневмонии.

В этой же группе была отмечена высокая частота тромбоза сосудов большого круга кровообращения в пожилом возрасте, что было связано в большей степени с признаками хронического застойного венозного полнокровия вследствие различных причин, большую долю из которых составляют заболевания органов кровообращения. Сходные данные были получены и в других исследованиях, в которых указывалось, что источником тромбов чаще всего являлись глубокие вены нижних конечностей. Это само по себе является проявлением сочетанного действия как вирусной инфекции, так и застойного венозного полнокровия по большому кругу кровообращения (С. Romagosa 2020).

Отличительной особенностью третьей группы явилось то, что объем поражений легких составлял не более 3–4

сегментов или отсутствовал. Признаки ОРДС соответствовали ранней и поздней фазам, также присутствовал экссудативный компонент за счет вторичной инфекции. В этой группе преобладающей причиной смерти были черепно-мозговая травма (ЧМТ) (12 наблюдений), сочетанная травма (три наблюдения), перелом бедренной кости без смещения костных отломков (два наблюдения). Влияние фоновых заболеваний на танатогенез в одних случаях было минимальным – в сердце отмечены незначительные атеросклеротические изменения сосудов или признаки кардиомиопатии у лиц зрелого возраста при ЧМТ, реже – значительные изменения в сердце и сосудах у лиц пожилого возраста при травмах конечностей, в измененных сегментах легких были выявлены явления дистелектаза или катарально-десквамативного бронхита, то есть те, которые не имели значимых клинических показателей для постановки в качестве основного заболевания инфекции, связанной с COVID-19.

Для того чтобы полностью представить всю морфологическую картину, наблюдаемую в третьей группе, приводим судебно-медицинский диагноз одного из подобных наблюдений.

«Основное заболевание. Закрытая черепно-мозговая травма: кровоизлияние в правую теменную область, вдавленный перелом правой теменной кости (по медицинским документам), гемосидероз внутреннего листка твердой оболочки правого полушария головного мозга, очаговое кровоизлияние в мягких мозговых оболочках больших полушарий (гистологически), кровоизлияние в кору правой височной доли.

Операции. Декомпрессивная трепанация, удаление острой субдуральной гематомы правого полушария головного мозга (объемом 100 см<sup>3</sup>) от 16.05.2020. Сочетанное заболевание. Новая коронавирусная инфекция (COVID-19) ИМГ: от 1\*.06.2020 № 04069\*\*\*; от 1\*.06.2020 № 037\*\*\*; от 2\*.06.2020 № 03908\*\*\*; от \*\*.06.2020 № 04382\*\*\* nCoV IgM < 2, nCoV IgG < 10).

Осложнения основного заболевания. Двухсторонняя очаговая пневмония во 2–4-м, 7–8-м сегментах легких вирусно-бактериальной этиологии (*Klebsiella spp.*, *Pseudomonas aeruginosa*) с геморрагическим компонентом и формированием гиалиновых мембран. Отек и очаговая эмфизема легких. Отек головного мозга и мягкой мозговой оболочки. Неравномерное кровенаполнение внутренних органов и тканей. Сопутствующие заболевания. Хроническая ишемическая болезнь сердца: атеросклероз венечных артерий (IV стадия, II степень, стеноз до 50%), мелкоочаговый диффузный кардиосклероз. Фиброз мягких мозговых оболочек. Жировой гепатоз».

Следует учитывать, что повреждения, вызванные COVID-19 в остальных органах, могут тесно переплетаться с их повреждениями, обусловленными другими инфекционными возбудителями, вызывая суперинфекцию. Применение мультиплексной ПЦР на широко распространенные вирусные и бактериальные факторы (герпесы, аденовирус, парвовирус, ротавирус и т. д.) позволяет определить истинную инфекционную нагрузку

ку (F. Xiao, 2020). Кроме того, исследование инфекции COVID-19 должно включать оценку не только наличие реплицирующихся агентов, а число их копий в единице объема изучаемого материала. Исследуя случаи других видов генерализованных инфекций, к примеру вируса герпеса человека IV типа, можно отметить, что смерть от данного возбудителя возможна лишь при наличии высоких титров IgM с нарастанием титров IgG, при условии обнаружения данного возбудителя в организме в определенный период после манифестации инфекции с числом копий  $10^{4-5}$  в единице объема крови, а никак не следовых копий. Следовательно, наличие минимального числа частиц COVID-19 не является показателем смерти от коронавирусной инфекции. Сейчас у многих людей уже появился поствакцинальный иммунитет, когда в крови выявляются IgG в высоких титрах при минимальных значениях IgM и отрицательной ПЦР. Поэтому оценка вклада каждой причины в наступление смерти имеет колоссальное значение (G. Yagmur, 2016). Обладая высокой мутационной способностью в перспективе, COVID-19 может в конечном счете «обосноваться» в нервной системе, вызывая необратимые нейродегенеративные заболевания, изменения слуха и зрения, а не только вкуса, по аналогии с вирусами герпеса, токсоплазмы и т.п., а также способен вызывать высокую частоту развития аритмий (С. Yu, 2020).

Таким образом, острый респираторный дистресс-синдром при COVID-19 имеет цикличность течения, где выделяются две фазы: ранняя (первые 7–8–14 суток от начала заболевания) и поздняя (более 10–15 дней от начала заболевания). Морфология легких при этом будет различной. Присоединение неспецифического возбудителя в позднюю фазу ОРДС обуславливает широкий полиморфизм морфологической картины: COVID-19 поражает не только легкие, но также желудочно-кишечный тракт и нервную систему.

### Дискуссия

В общей картине во всех трех исследуемых группах мы наблюдали следующие клинико-морфологические закономерности: повышение концентрации прокальцитонина, креатинина, мочевины и мочевой кислоты в сочетании с выраженной гидропической дистрофией эпителия канальцев почек; мелковакуольную дистрофию гепатоцитов с формированием некрозов отдельных клеток вследствие ДВС-синдрома (образование тромбов в мелких сосудах) в сочетании с обострением хронических заболеваний, что также было определено другими исследователями (D. Wichmann, 2020).

Согласно данным зарубежных авторов, COVID-19 может использовать ACE2-рецептор не только в легких, но и других органах, включая желудочно-кишечный тракт (X. H. Yao, 2020). Следовательно, в случаях этой инфекции гистологическая диагностика будет сводиться к подтверждению катарального гастроэнтероколита с обнаружением возбудителя в эпителии путем ПЦР.

Согласно зарубежным исследованиям инфекции, в экссудате могут быть представлены эозинофилы и нейтрофилы, CD4-положительные Т-клетки (X. H. Yao, 2020),

в альвеолярных перегородках также определяются инфильтраты из CD-позитивных Т-лимфоцитов с CD20-позитивными В-лимфоцитами, CD8-позитивные Т-клетки немного превосходят по численности CD4-позитивные (L. M. Barton, 2020). При электронной микроскопии частицы коронавируса бывают зафиксированы в эпителии слизистой оболочки бронхов и альвеолярном эпителии II типа (X. H. Yao, 2020). Иммуногистохимическое окрашивание показало, что часть альвеолярного эпителия и макрофаги были положительными на антиген COVID-19. ПЦР-анализы в реальном времени выявили положительные сигналы для нуклеиновой кислоты COVID-19 (X. H. Yao, 2020).

Всегда следует учитывать, что тяжелая травма (действие крайних температур, асфиксия [обтурационная, включая утопление и аспирацию, компрессионная, странгуляционная]) и последующий травматический шок (кровопотеря, сопровождаемая постгеморрагической анемией, жировой или воздушной эмболией и т.д.), ЧМТ, травматическое воздействие на органы грудной клетки с повреждением легочной ткани, массивные разрывы мышечной ткани обуславливают развитие гистологических признаков ОРДС, а качественное молекулярно-генетическое исследование образца в ряде случаев приводит к гипердиагностике COVID-19 и маскирует насильственный характер смерти.

Определение патологоанатомических субстратов и патофизиологических механизмов смерти пациентов с COVID-19, а также описание подобных случаев вскрытий в литературе является весьма редким, в то же время – необходимой и крайне полезной информацией для всестороннего анализа проблемы, а также имеет высокий клинический и эпидемиологический интерес.

### Заключение

Таким образом, проблемность патологоанатомической диагностики COVID-19 состоит в том, что в большинстве своем носит коморбидный характер, то есть сочетается с заболеваниями внутренних органов и носительством другой хронической инфекции. В современной литературе на данный момент большинство наблюдений ОРДС связано не с COVID-19, а широким спектром ненасильственных и насильственных причин смерти, ведущими из которых являются травма, утопление, повешение и т.д., что предполагает проведение дифференциальной диагностики подобных случаев.

### Список литературы / References

1. Sallian VS, Wright JA, Vedell PT, Nair S, Li C, Kandimalla M, Tang X, Carmona Porquera EM, Kalari KR, Kandimalla KK. COVID-19 Transmission, Current Treatment, and Future Therapeutic Strategies. *Mol Pharm.* 2021 Mar 1; 18 (3): 754–771. DOI: 10.1021/acs.molpharmaceut.0c00608. Epub 2021 Jan 19. PMID: 33464914; PMCID: PMC7839412.
2. Зайратьянц О. В., Самсонова М. В., Михалева Л. М., Черняев А. А., Мишнев О. Д., Крупнов Н. М., Калинин Д. В. Патологическая анатомия COVID-19 (атлас). Москва, 2020. С. 116. Zayratyants O. V., Samsonova M. V., Mikhaleva L. M., Chernyaev A. A., Mishnev O. D., Krupnov N. M., Kalinin D. V. *Pathological anatomy of COVID-19 (atlas)*. Moscow, 2020. P. 116. (In Russ.)
3. Временные методические рекомендации «Исследование умерших с подозрением на коронавирусную инфекцию». Под ред. академика РАН, проф., д-ра мед. наук Г. А. Франка и д-ра мед. наук А. В. Ковалева. Москва, 2020. С. 431. *Temporary Guidelines 'Study of deaths with suspected coronavirus infection'*. Academician of the Russian Academy of Sciences, prof., G. A. Frank and A. V. Kovalev. Moscow, 2020. P. 431. (In Russ.)

4. Crook H, Raza S, Nowell J, Young M, Edison P. Long Covid-mechanisms, risk factors, and management. *BMJ*. 2021 Jul 26; 374: n1648. DOI: 10.1136/bmj.n1648. Erratum in: *BMJ*. 2021 Aug 3; 374: n1944. PMID: 34312178.
5. Calabrese F, Pezuto F, Fortezza F, Hofman P, Kern I, Panizo A, von der Thüsen J, Timofeev S, Gorkiewicz G, Lunardi F. Pulmonary pathology and COVID-19: lessons from autopsy. The experience of European Pulmonary Pathologists. *Virchows Arch*. 2020 Sep; 477 (3): 359–372. DOI: 10.1007/s00428-020-02886-6. Epub 2020 Jul 9. PMID: 32642842; PMCID: PMC 7343579.
6. Отчет о текущей ситуации по борьбе с коронавирусом. Коммуникационный центр Правительства Российской Федерации 30 июня 2022. [https://cdn.stopcoronavirus.ru/ai/html/3/attach/2022-06-30\\_coronavirus\\_government\\_report.pdf](https://cdn.stopcoronavirus.ru/ai/html/3/attach/2022-06-30_coronavirus_government_report.pdf) Report on the current situation in the fight against coronavirus. Communication Centre of the Government of the Russian Federation June 30, 2022. [https://cdn.stopcoronavirus.ru/ai/html/3/attach/2022-06-30\\_coronavirus\\_government\\_report.pdf](https://cdn.stopcoronavirus.ru/ai/html/3/attach/2022-06-30_coronavirus_government_report.pdf)
7. Hanley B, Lucas SB, Youd E, Swift B, Osborn M. Autopsy in suspected COVID-19 cases. *J Clin Pathol*. 2020 May; 73 (5): 239–242. DOI: 10.1136/jclinpath-2020-206522. Epub 2020 Mar 20. PMID: 32198191. [Pomara C, Li Volti G, Cappello F. COVID-19 Deaths: Are We Sure It Is Pneumonia? Please, Autopsy, Autopsy, Autopsy! *Journal of Clinical Medicine*. 2020; 9 (5): 1259. <https://doi.org/10.3390/jcm9051259>]
8. González-Gay MA, Castañeda S, Ancochea J. Biological Therapy in COVID-19. *Arch Bronconeumol*. 2021 Jan; 57: 1–2. DOI: 10.1016/j.arbres.2020.06.007. Epub 2020 Jun 26. PMID: 34629622; PMCID: PMC 7318980.
9. Временные методические рекомендации «Исследование умерших с подозрением на коронавирусную инфекцию». Под ред. академиков РАН, проф., д-ра мед. наук Г.А. Франка и д-ра мед. наук А.В. Ковалева. Москва, 2020. С. 431. Temporary guidelines 'Study of deaths with suspected coronavirus infection'. Academician of the Russian Academy of Sciences, prof., G. A. Frank and A. V. Kovalev. Moscow, 2020. P. 431. (In Russ.)
10. He F, Deng Y, Li W. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): What we know? *Journal of Medical Virology*. 2020; 92 (7): 719–725. <https://doi.org/10.1002/jmv.25766>.
11. Yang X, Yu Y, Xu J, et al. Clinical course and outcomes of critically ill patients with SARS-CoV-2 pneumonia in Wuhan, China: A single-centred, retrospective, observational study. *The Lancet Respiratory Medicine*. 2020; 8 (5): 475–481.
12. WHO Director-General's opening remarks at the media briefing on COVID-19–29 June 2020 [cited 2020 Jul 1] <https://www.who.int/ru/dg/speeches/detail/who-director-general-s-opening-remarks-at-the-media-briefing-on-COVID-19-29-june-2020>.
13. Crook H, Raza S, Nowell J, Young M, Edison P. Long covid-mechanisms, risk factors, and management. *BMJ*. 2021 Jul 26; 374: n1648. DOI: 10.1136/bmj.n1648. Erratum in: *BMJ*. 2021 Aug 3; 374: n1944. PMID: 34312178.
14. Khazaal S, Harb J, Rima M, Annweiler C, Wu Y, Cao Z, Abi Khatfar Z, Legros C, Kovacic H, Fajloun Z, Sabatier JM. The Pathophysiology of Long COVID throughout the Renin-Angiotensin System. *Molecules*. 2022 May 2; 27 (9): 2903. DOI: 10.3390/molecules27092903. PMID: 35566253; PMCID: PMC 9101946.
15. Khazaal S, Harb J, Rima M, Annweiler C, Wu Y, Cao Z, Abi Khatfar Z, Legros C, Kovacic H, Fajloun Z, Sabatier JM. The Pathophysiology of Long COVID throughout the Renin-Angiotensin System. *Molecules*. 2022 May 2; 27 (9): 2903. DOI: 10.3390/molecules27092903. PMID: 35566253; PMCID: PMC 9101946.
16. Yao XH, Li TY, He ZC, Ping YF, Liu HW, Yu SC, Mou HM, Wang LH, Zhang HR, Fu WJ, Luo T, Liu F, Chen C, Xiao HL, Guo HT, Lin S, Xiang DF, Shi Y, Li QR, Huang X, Cui Y, Li XZ, Tang W, Pan PF, Huang XQ, Ding YQ, Bian XW. A pathological report of three COVID-19 cases by minimally invasive autopsies. *Zhonghua Bing Li Xue Za Zhi*. 2020; 15; 49 (0): E009 <https://doi.org/10.3760/cma.j.cn112151-20200312-00193>.
17. Noor AU, Maqbool F, Bhatti ZA, Khan AU. Epidemiology of COVID-19 Pandemic: Recovery and mortality ratio around the globe. *Pak J Med Sci*. 2020; 36 (COVID 19-S4): COVID 19-S79-S84. <https://doi.org/10.12669/pjms.36.COVID 19-S4.2660>
18. Ding Y, Wang H, Shen H, et al. The clinical pathology of severe acute respiratory syndrome (SARS): a report from China. *J Pathol*. 2003; 200 (3): 282–289. <https://doi.org/10.1002/path.1440>
19. Bradley B.T., Bryan A. Emerging respiratory infections: The infectious disease pathology of SARS, MERS, pandemic influenza, and Legionella. *Seminars in Diagnostic Pathology*. 2019 May; 36 (3): 152–159. <https://doi.org/10.1053/j.semmp.2019.04.006>.
20. Edler C, Schröder A.S., Aepfelbacher M., Fitzek A., Heinemann A., Heinrich F., Klein A., Langenwalder F., Lütgehetmann M., Meißner K., Püschel K., Schädler J., Steurer S., Mushumba H., Sperhake J.P. Correction to: Dying with SARS-CoV-2 infection-an autopsy study of the first consecutive 80 cases in Hamburg, Germany. *International Journal of Legal Medicine*. 2020; 1: 1001–1254. <https://doi.org/10.1007/s00414-020-02317-w>
21. Pomara C, Li Volti G, Cappello F. COVID-19 Deaths: Are We Sure It Is Pneumonia? Please, Autopsy, Autopsy, Autopsy! *Journal of Clinical Medicine*. 2020; 9 (5): 1259. <https://doi.org/10.3390/jcm9051259>.
22. Xiao F, Tang M, Zheng X, Liu Y, Li X, Shan H. Evidence for gastrointestinal infection of SARS-CoV-2. *Gastroenterology*. 2020 May; 158 (6): 1831–1833 <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2020.02.055>. [Yagmur G, Ziyade N, Elgormus N, Das T, Sahin M.F., Yildirim M, Ozgun A., Akcay A., Karayel F, Koc S. Postmortem diagnosis of cytomegalovirus and accompanying other infection agents by real-time PCR in cases of sudden unexpected death in infancy (SUDI). *Journal of Forensic and Legal Medicine*. 2016 Feb; 38: 18–23. <https://doi.org/10.1016/j.jflm.2015.11.008>]
23. Yu C, Zhou M, Liu Y, Guo T, Ou C, Yang L, Li Y, Li D, Hu X, Shuai L, Wang B, Zou Z. Characteristics of asymptomatic COVID-19 infection and progression: A multicenter, retrospective study. *Virulence*. 2020 Dec; 11 (1): 1006–1014.
24. Wichmann D, Sperhake JP, Lütgehetmann M, S. Steurer, C. Edler, A. Heinemann, F. Heinrich, H. Mushumba, I. Kniep, A. S. Schröder, C. Burdelski, G. de Heer, A. Nierhaus, D. Frings, S. Pfefferle, H. Becker, H. Brederke-Wiedling, A. de Weert, H. R. Paschen, S. Sheikhzadeh-Eggers, A. Stang, S. Schmiedel, C. Bokemeyer, M. M. Addo, M. Aepfelbacher, K. Püschel, S. Kluge. Autopsy Findings and Venous Thromboembolism in Patients With COVID-19: A Prospective Cohort Study. *Annals of Internal Medicine*. 2020; 20: 2003. <https://doi.org/10.7326/M20-2003>
25. Yao XH, Li TY, He ZC, Ping YF, Liu HW, Yu SC, Mou HM, Wang LH, Zhang HR, Fu WJ, Luo T, Liu F, Chen C, Xiao HL, Guo HT, Lin S, Xiang DF, Shi Y, Li QR, Huang X, Cui Y, Li XZ, Tang W, Pan PF, Huang XQ, Ding YQ, Bian XW. A pathological report of three COVID-19 cases by minimally invasive autopsies. *Zhonghua Bing Li Xue Za Zhi*. 2020; 49 (5): 411–417. <https://doi.org/10.3760/cma.j.cn112151-20200312-00193>
26. Barton L.M., Duval E.J., Stroberg E., Ghosh S., Mukhopadhyay S. COVID-19 Autopsies, Oklahoma, USA. *American Journal of Clinical Pathology*. 2020; 153 (6): 725–733 <https://doi.org/10.1093/ajcp/aaqa062>
27. Yao XH, Li TY, He ZC, Ping YF, Liu HW, Yu SC, Mou HM, Wang LH, Zhang HR, Fu WJ, Luo T, Liu F, Chen C, Xiao HL, Guo HT, Lin S, Xiang DF, Shi Y, Li QR, Huang X, Cui Y, Li XZ, Tang W, Pan PF, Huang XQ, Ding YQ, Bian XW. A pathological report of three COVID-19 cases by minimally invasive autopsies. *Zhonghua Bing Li Xue Za Zhi*. 2020; 15; 49 (0): E009. <https://doi.org/10.3760/cma.j.cn112151-20200312-00193>
28. Yao XH, Li TY, He ZC, Ping YF, Liu HW, Yu SC, Mou HM, Wang LH, Zhang HR, Fu WJ, Luo T, Liu F, Chen C, Xiao HL, Guo HT, Lin S, Xiang DF, Shi Y, Li QR, Huang X, Cui Y, Li XZ, Tang W, Pan PF, Huang XQ, Ding YQ, Bian XW. A pathological report of three COVID-19 cases by minimally invasive autopsies. *Zhonghua Bing Li Xue Za Zhi*. 2020; 15; 49 (0): E009 <https://doi.org/10.3760/cma.j.cn112151-20200312-00193>

Статья поступила / Received 18.10.22  
Получена после рецензирования / Revised 25.10.22  
Принята в печать / Accepted 12.12.22

#### Сведения об авторах

- Пиголкин Юрий Иванович**, д.м.н., проф., член-корр. РАН. E-mail: pigolkin@mail.ru. eLibrary SPIN: 1426-5903. ORCID: 0000-0001-5370-4931
- Кислов Максим Александрович**, д.м.н., доцент. E-mail: smedik@gmail.com. eLibrary SPIN: 3620-8930. ORCID: 0000-0002-9303-7640
- Дыдыкин Сергей Сергеевич**, д.м.н., проф. E-mail: dydykin\_ss@mail.ru. ORCID: 0000-0002-1273-0356
- Дракина Ольга Викторовна**, к.м.н., доцент. E-mail: odrakina@mail.ru. eLibrary SPIN: 3896-5787. ORCID: 0000-0002-1038-2589
- Жандаров Кирилл Александрович**, к.м.н., доцент. E-mail: kirill-zhandarov@mail.ru. ORCID: 0000-0002-2908-6990
- Урсов Михаил Александрович**, врач-ординатор<sup>1</sup>. E-mail: michailursov@mail.ru. ORCID: 0000-0003-1501-6374
- Шимановский Денис Николаевич**, студент Международной школы «Медицина будущего». E-mail: mailalamow@gmail.com. ORCID: 0000-0002-8716-7377
- Волкова А. А.**, студент Международной школы «Медицина будущего». E-mail: aavolkova@me.com. ORCID: 0000-0003-3962-0517
- Кузин Александр Николаевич**, д.м.н., доцент кафедры оперативной хирургии и топографической анатомии<sup>2</sup>. ORCID: 0000-0003-2050-9528

<sup>1</sup>ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский университет), Москва  
<sup>2</sup>ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова» Минздрава России, Москва

Автор для переписки: Дракина Ольга Викторовна. E-mail: odrakina@mail.ru

**Для цитирования:** Пиголкин Ю.И., Кислов М.А., Дыдыкин С.С., Дракина О.В., Жандаров К.А., Урсов М.А., Шимановский Д.Н., Волкова А.А., Кузин А.Н. Проблемы патологоанатомической диагностики и морфологической характеристики COVID-19. *Медицинский алфавит*. 2022; (35): 44–50. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2022-35-44-50>.

#### About authors

- Pigolkin Yuri I.**, DM Sci (habil.), professor, RAS corr. member. E-mail: pigolkin@mail.ru. eLibrary SPIN: 1426-5903. ORCID: 0000-0001-5370-4931
- Kislov Maksim A.**, DM Sci (habil.), associate professor. E-mail: smedik@gmail.com. eLibrary SPIN: 3620-8930. ORCID: 0000-0002-9303-7640
- Dydykin Sergei S.**, DM Sci (habil.), professor. E-mail: dydykin\_ss@mail.ru. ORCID: 0000-0002-1273-0356
- Drakina Olga V.**, PhD Med, associate professor. E-mail: odrakina@mail.ru. eLibrary SPIN: 3896-5787. ORCID: 0000-0002-1038-2589
- Zhandarov Kirill A.**, PhD Med, associate professor. E-mail: kirill-zhandarov@mail.ru. ORCID: 0000-0002-2908-6990
- Ursov Mikhail A.**, resident doctor<sup>1</sup>. E-mail: michailursov@mail.ru. ORCID: 0000-0003-1501-6374
- Shimanovskiy Denis N.**, student of International school 'Medicine of future'. E-mail: mailalamow@gmail.com. ORCID: 0000-0002-8716-7377
- Volkova A.A.**, student of International school 'Medicine of future'. E-mail: aavolkova@me.com. ORCID: 0000-0003-3962-0517
- Kuzin Alexander N.**, DM Sci (habil.), associate professor of Dept of Operative Surgery and Topographic Anatomy<sup>2</sup>. ORCID: 0000-0003-2050-9528

<sup>1</sup>First Moscow State Medical University n.a. I. M. Sechenov, Moscow, Russia

<sup>2</sup>Moscow State University of Medicine and Dentistry n.a. A. I. Evdokimov, Moscow, Russia

Corresponding author: Drakina Olga V. E-mail: odrakina@mail.ru

**For citation:** Pigolkin Yu. I., Kislov M. A., Dydykin S. S., Drakina O. V., Zhandarov K. A., Ursov M. A., Shimanovskiy D. N., Volkova A. A., Kuzin A. N. Problems of pathoanatomical diagnosis and morphological characteristics of COVID-19. *Medical alphabet*. 2022; (35): 44–50. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2022-35-44-50>.

