

ISSN 2713-1912

EISSN 2713-1920

UNIVERSITY THERAPEUTIC JOURNAL



УНИВЕРСИТЕТСКИЙ ТЕРАПЕВТИЧЕСКИЙ ВЕСТНИК
Т 5, № 1, 2023

2023
VOLUME 5
N 1

UNIVERSITY THERAPEUTIC JOURNAL

2023, Volume 5, N 1

Scientific and practical journal

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

Главный редактор

Д.м.н., профессор **Юрий Павлович Успенский**

Заместитель главного редактора

Д.м.н., доцент **Ю.А. Фоминых** (СПб)

Академик РАН, д.м.н., профессор

А.В. Шабров (СПб)

Член-корр. РАН, д.м.н., профессор

М.М. Галагудза (СПб)

Член-корр. РАН, д.м.н., профессор

С.В. Орлов (СПб)

Член-корр. РАН, д.м.н., профессор

А.Н. Суворов (СПб)

Д.м.н., профессор **А.Н. Богданов** (СПб)

Д.м.н., профессор **Д.Ю. Бутко** (СПб)

Д.м.н. **И.В. Вологодина** (СПб)

Д.м.н., профессор **Д.А. Вологжанин** (СПб)

Д.м.н., профессор **В.Р. Гольцов** (СПб)

Д.м.н., профессор **И.А. Горбачева** (СПб)

Д.м.н., профессор **Н.К. Горшунова** (Курск)

Д.м.н., доцент **С.В. Гречаный** (СПб)

Д.м.н., доцент **М.С. Григорович** (Киров)

Д.м.н., доцент **М.М. Гурова** (СПб)

Д.м.н., профессор **С.В. Дударенко** (СПб)

Д.м.н., профессор **Е.И. Ермоленко** (СПб)

Д.м.н., профессор **Л.А. Звенигородская** (Москва)

EDITORIAL BOARD

Head Editor

Yury Pavlovich Uspenskiy, Prof., MD, PhD

Deputy chief editor

Yu.A. Fominykh, MD, PhD (St. Petersburg)

A.V. Shabrov, Prof., MD, PhD, Academician

of the Academy of Sciences of Russia (St. Petersburg)

M.M. Galagudza, Prof., MD, PhD, Corresponding

member of the Academy of Sciences of Russia

S.V. Orlov, Prof., MD, PhD, Corresponding

member of the Academy of Sciences of Russia

A.N. Suvorov, Prof., MD, PhD, Corresponding

member of the Academy of Sciences of Russia

A.N. Bogdanov, Prof., MD, PhD (St. Petersburg)

D.Yu. Butko, Prof., MD, PhD (St. Petersburg)

I.V. Vologdina, MD, PhD (St. Petersburg)

D.A. Vologzhanin, Prof., MD, PhD (St. Petersburg)

V.R. Gol'tsov, Prof., MD, PhD (St. Petersburg)

I.A. Gorbacheva, Prof., MD, PhD (St. Petersburg)

N.K. Gorshunova, Prof., MD, PhD (Kursk)

S.V. Grechanyy, MD, PhD (St. Petersburg)

M.S. Grigorovich, MD, PhD (Kirov)

M.M. Gurova, MD, PhD (St. Petersburg)

S.V. Dudarenko, Prof., MD, PhD (St. Petersburg)

E.I. Ermolenko, Prof., MD, PhD (St. Petersburg)

L.A. Zvenigorodskaya, Prof., MD, PhD (Moscow)

**Рецензируемый
научно-практический журнал
University therapeutic journal
(Университетский
терапевтический вестник)**

**Основан в 2019 году
в Санкт-Петербурге**

**ISSN 2713-1912
eISSN 2713-1920**

Выпускается 4 раза в год

Журнал входит в Перечень ведущих научных журналов и изданий ВАК, в которых должны быть опубликованы основные результаты диссертаций на соискание ученых степеней кандидата и доктора наук (Распоряжение № 239-р от 25.05.2022).

Журнал реферируется РЖ ВИНТИ

Учредители:

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования

«Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России (адрес: Литовская ул., 2, Санкт-Петербург, 194100)

Фонд НОИ «Здоровые дети — будущее страны» (адрес: 197371, Санкт-Петербург, ул. Парашютная, д. 31, к. 2, кв. 53).

Журнал зарегистрирован Федеральной службой по надзору в сфере связи, информационных технологий и массовых коммуникаций (РОСКОМНАДЗОР), ПИ № ФС77-76938 от 09 октября 2019 г.

Проект-макет: Титова Л.А.

Электронная версия — <http://elibrary.ru>

Издатели:

ФГБОУ ВО СПбГПМУ Минздрава России (адрес: Литовская ул., 2, Санкт-Петербург, 194100)

Фонд НОИ «Здоровые дети — будущее страны» (адрес: ул. Парашютная, д. 31, к. 2, кв. 53, Санкт-Петербург, 197371).

Титова Л.А. (выпускающий редактор)
Варламова И.Н. (верстка)

Адрес редакции: Литовская ул., 2, Санкт-Петербург, 194100; тел./факс: (812) 295-31-55; e-mail: tervestnik@mail.ru

Статьи просьба направлять по адресу: tervestnik@mail.ru

Address for correspondence:

2, Litovskaya St., St. Petersburg, 194100, Russia. Tel/Fax: +7 (812) 295-31-55. E-mail: tervestnik@mail.ru.

Формат 60 × 90/8. Усл.-печ. л. 18.

Тираж 100 экз. Распространяется бесплатно. Оригинал-макет изготовлен ФГБОУ ВО СПбГПМУ Минздрава России.

Отпечатано ФГБОУ ВО СПбГПМУ Минздрава России. Литовская ул., 2, Санкт-Петербург, 194100.

Заказ 1. Дата выхода 17.02.2023.

Полное или частичное воспроизведение материалов, содержащихся в настоящем издании, допускается только с письменного разрешения редакции. Ссылка на журнал «University therapeutic journal» обязательна.

Д.м.н., профессор **А.М. Королюк** (СПб)
 Д.м.н., профессор **Н.Ю. Коханенко** (СПб)
 Д.м.н., профессор **А.Н. Куликов** (СПб)
 Д.б.н., профессор **А.В. Лысенко**
 (Ростов-на-Дону)
 Д.м.н., профессор **В.Н. Марченко** (СПб)
 Д.м.н., профессор **С.Н. Мехтиев** (СПб)
 Д.м.н., профессор **В.Н. Минеев** (СПб)
 Д.м.н., профессор **И.Б. Михайлов** (СПб)
 Д.м.н., профессор **В.С. Мякотных** (Екатеринбург)
 Д.м.н., профессор **В.П. Новикова** (СПб)
 Д.м.н., профессор **А.Г. Обрезан** (СПб)
 Д.м.н., доцент **Я.А. Орлова** (Москва)
 Д.м.н., профессор **М.А. Осадчук** (Москва)
 Д.м.н., профессор **М.Ф. Осипенко** (Новосибирск)
 Д.м.н., доцент **О.А. Осипова** (Белгород)
 Д.м.н., проф. **В.Д. Пасечников** (Ставрополь)
 Д.м.н., профессор **С.В. Петров** (СПб)
 Д.м.н., профессор **А.О. Поздняк** (Казань)
 Д.м.н., профессор **М.О. Ревна** (СПб)
 Д.м.н., профессор **Р.Г. Сайфутдинов** (Казань)
 Д.м.н., доцент **А.А. Самсонов** (Москва)
 Д.м.н., профессор **Н.Н. Смирнова** (СПб)
 Д.м.н., профессор **Л.Н. Сорокина** (СПб)
 Д.м.н., профессор **Р.И. Стрюк** (Москва)
 Д.м.н., профессор **Г.А. Суслова** (СПб)
 Д.м.н., профессор **А.В. Ткачев** (Ростов-на-Дону)
 Д.м.н., профессор **В.И. Трофимов** (СПб)
 Д.м.н., профессор **В.В. Тыренко** (СПб)
 Д.м.н., доцент **В.Н. Федорец** (СПб)
 Д.м.н. **И.Е. Хорошилов** (СПб)
 Д.м.н., профессор **Л.П. Хорошинина** (СПб)
 Д.м.н., профессор **Н.Л. Шапорова** (СПб)
 Д.м.н., доцент **М.А. Шевяков** (СПб)
 Д.м.н. **К.А. Шемеровский** (СПб)
 Д.м.н., профессор **А.Н. Шишкин** (СПб)
 Д.м.н., профессор **Ю.В. Шубик** (СПб)
 Д.м.н., доцент **О.Б. Щукина** (СПб)
 Д.м.н., профессор **А.С. Эйberman** (Саратов)
 Д.м.н., профессор **Р.Р. Бектаева** (Казахстан)
 Д.м.н., профессор **С.И. Пиманов** (Белоруссия)
 PhD **M. Arumugam** (Дания)
 PhD **M. Baldassare** (Италия)
 Prof., MD, PhD **M. Leja** (Латвия)
 Prof., MD **Y. Niv** (Израиль)
 Prof., MD, PhD **A. Lawson** (Швеция)
 К.м.н., доцент **Н.В. Барышникова** (СПб)
 К.м.н. **А.В. Вовк** (СПб)
 К.м.н. **А.С. Галенко** (СПб)
 К.м.н. **Д.В. Захаров** (СПб)
 К.м.н. **Д.Д. Зотов** (СПб)
 К.м.н. **С.В. Иванов** (СПб)
 К.м.н., доцент **В.А. Исаков** (СПб)

A.M. Korolyuk, Prof., MD, PhD (St. Petersburg)
N.Yu. Kokhanenko, Prof., MD, PhD (St. Petersburg)
A.N. Kulikov, Prof., MD, PhD (St. Petersburg)
A.V. Lysenko, Prof., Dr. of biol. science, PhD
 (Rostov-on-Don)
V.N. Marchenko, Prof., MD, PhD (St. Petersburg)
S.N. Mekhtiev, Prof., MD, PhD (St. Petersburg)
V.N. Mineev, Prof., MD, PhD (St. Petersburg)
I.B. Mikhaylov, Prof., MD, PhD (St. Petersburg)
V.S. Myakotnykh, Prof., MD, PhD (Yekaterinburg)
V.P. Novikova, Prof., MD, PhD (St. Petersburg)
A.G. Obrezan, Prof., MD, PhD (St. Petersburg)
Y.A. Orlova, MD, PhD (Moscow)
M.A. Osadchuk, Prof., MD, PhD (Moscow)
M.F. Osipenko, Prof., MD, PhD (Novosibirsk)
O.A. Osipova, Prof., MD, PhD (Belgorod)
V.D. Pasechnikov, Prof., MD, PhD (Stavropol)
S.V. Petrov, Prof., MD, PhD (St. Petersburg)
A.O. Pozdnyak, Prof., MD, PhD (Kazan)
M.O. Revnova, Prof., MD, PhD (St. Petersburg)
R.G. Sayfutdinov, Prof., MD, PhD (Kazan)
A.A. Samsonov, MD, PhD (Moscow)
N.N. Smirnova, Prof., MD, PhD (St. Petersburg)
L.N. Sorokina, Prof., MD, PhD (St. Petersburg)
R.I. Stryuk, Prof., MD, PhD (Moscow)
G.A. Suslova, Prof., MD, PhD (St. Petersburg)
A.V. Tkachev, Prof., MD, PhD (Rostov-on-Don)
V.I. Trofimov, Prof., MD, PhD (St. Petersburg)
V.V. Tyrenko, Prof., MD, PhD (St. Petersburg)
V.N. Fedorets, MD, PhD (St. Petersburg)
I.E. Khoroshilov, MD, PhD (St. Petersburg)
L.P. Khoroshinina, Prof., MD, PhD (St. Petersburg)
N.L. Shaporova, Prof., MD, PhD (St. Petersburg)
M.A. Shevyakov, MD, PhD (St. Petersburg)
K.A. Shemerovskiy, MD, PhD (St. Petersburg)
A.N. Shishkin, Prof., MD, PhD (St. Petersburg)
Y.V. Shubik, Prof., MD, PhD (St. Petersburg)
O.B. Shchukina, MD, PhD (St. Petersburg)
A.S. Eyberman, Prof., MD, PhD (Saratov)
R.R. Bektaeva, Prof., MD, PhD (Kazakhstan)
S.I. Pimanov, MD, PhD (Belarus)
M. Arumugam, PhD (Denmark)
M. Baldassare, PhD (Italy)
M. Leja, PhD (Latvia)
Y. Niv, Prof., MD (Israel)
A. Lawson, Prof., MD, PhD (Sweden)
N.V. Baryshnikova, PhD (St. Petersburg)
A.V. Vovk, PhD (St. Petersburg)
A.S. Galenko, PhD (St. Petersburg)
D.V. Zakharov, PhD (St. Petersburg)
D.D. Zotov, PhD (St. Petersburg)
S.V. Ivanov, PhD (St. Petersburg)
V.A. Isakov, PhD (St. Petersburg)

ПЕРЕДОВАЯ СТАТЬЯ

*С.Г. Щербак, Д.А. Вологжанин,
Т.А. Камилова, А.С. Голота*
Острые нарушения мозгового кровообращения
при COVID-19..... 5

ОБЗОРЫ

*Р.А. Насыров, Ю.А. Фоминых,
О.А. Кизимова, А.Б. Белевитин*
Дуоденогастральный рефлюкс
и желчнокаменная болезнь: патогенетические
и клинико-морфологические взаимосвязи..... 36

*А.Н. Богданов, С.В. Волошин,
Т.Г. Кулибаба*
Анемии при воспалительных заболеваниях
кишечника: этиология, патогенез,
диагностика, лечение 53

А.Н. Завьялова, В.П. Новикова
Дисфагия у детей: обзор 64

*Н.Я. Дзеранова, Д.Д. Зотов,
В.А. Исаков, Е.В. Вютрих*
Инфекция *Clostridium difficile*: актуальные
подходы к диагностике и лечению..... 85

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

А.К. Иорданишвили
Особенности функционирования вкусовых
рецепторов полости рта у пожилых людей
в норме и при патологии 97

*А.В. Шабров, А.В. Ким,
Н.О. Гончар, Я.В. Соусова,
Р.Н. Давудова, Л.Д. Сорокина*
Заболеваемость артериальной гипертензией
у юношей 15–17 лет: медико-социальный
контекст проблемы 102

*М.В. Гавшчук, В.И. Орел,
О.В. Лисовский, А.В. Гостимский,
М.Д. Прудникова, А.Н. Завьялова,
К.А. Кравцова*
Сравнение различных способов гастростомии
по объективным критериям..... 110

EDITORIAL

*S.G. Scherbak, D.A. Vologzhanin,
T.A. Kamilova, A.S. Golota*
Acute cerebrovascular accident
in COVID-19 5

REVIEWS

*R.A. Nasyrov, Yu.A. Fominykh,
O.A. Kizimova, A.B. Belevitin*
Duodenogastral reflux and cholelithiasis:
pathogenetic, clinical and morphological
relationships 36

*A.N. Bogdanov, S.V. Voloshin,
T.G. Kulibaba*
Anemia in inflammatory bowel disease:
etiology, pathogenesis, diagnosis,
treatment 53

A.N. Zavyalova, V.P. Novikova
Dysphagia in children: review 64

*N.Ia. Dzeranova, D.D. Zotov,
V.A. Isakov, E.V. Vyutrikh*
Clostridium difficile infection:
current approaches to diagnosis and treatment..... 85

ORIGINAL PAPERS

A.K. Iordanishvili
Specifications of oral taste receptor
functioning at the elderly in norm
and pathology 97

*A.V. Shabrov, A.V. Kim,
N.O. Gonchar, Ia.V. Sousova,
R.N. Davudova, L.D. Sorokina*
Incidence of arterial hypertension in young
men aged 15–17 years: medical
and social context of the problem 102

*M.V. Gavshchuk, V.I. Orel,
O.V. Lisovskii, A.V. Gostimskii,
M.D. Prudnikova, A.N. Zavyalova,
K.A. Kravtsova*
Comparison of different gastrostomy methods
according to objective criteria 110

Я.В. Соусова, Ю.П. Успенский
 Анализ факторов, потенцирующих вероятность
 развития тревожно-депрессивного расстройства
 у пациентов с метаболическим синдромом 114

*К.М. Григорьева, А.И. Синюгина,
 В.П. Новикова, А.Н. Завьялова,
 К.А. Кликунова*
 Нутритивный статус детей,
 страдающих аллергической энтеропатией 122

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

*Е.В. Сосновская, С.С. Романченко,
 Б.Р. Сайтаджиев, В.Г. Шумилов,
 Д.А. Марченко, Т.А. Хорошилова*
 Региональный опыт ведения пациентки
 с язвенным колитом и анемией сложного
 смешанного генеза 130

ИНФОРМАЦИЯ

Правила для авторов 139

Ia.V. Sousova, Yu.P. Uspenskiy
 The analysis of the factors that may lead to
 development of anxiety and depression disorders
 in patients with metabolic syndrome 114

*K.M. Grigoreva, A.I. Sinyugina,
 V.P. Novikova, A.N. Zavyalova,
 K.A. Klikunova*
 Nutritional status of children suffering allergic
 enteropathy 122

CLINICAL CASE

*E.V. Sosnovskaya, S.S. Romanchenko,
 B.R. Saitadzhiev, V.G. Shumilov,
 D.A. Marchenko, T.A. Khoroshilova*
 Regional experience in the management
 of a patient with ulcerative colitis and anemia
 of complex mixed genesis 130

INFORMATION

Rules for authors 139

DOI: 10.56871/UTJ.2023.57.78.001

УДК 578.834.1+616-036.21/.86+616.8-06-092+616.831-005.1/4-085

ОСТРЫЕ НАРУШЕНИЯ МОЗГОВОГО КРОВООБРАЩЕНИЯ ПРИ COVID-19

© Сергей Григорьевич Щербак^{1, 2}, Дмитрий Александрович Вологжанин^{1, 2},
Татьяна Аскарвна Камилова¹, Александр Сергеевич Голота¹

¹ Городская больница № 40. 197706, Санкт-Петербург, г. Сестрорецк, ул. Борисова, 9, лит. Б

² Санкт-Петербургский государственный университет, медицинский факультет.

199034, Санкт-Петербург, Университетская наб., 7–9

Контактная информация: Александр Сергеевич Голота — к.м.н., доцент; начальник клинично-исследовательского сектора организационно-методического отдела по медицинской реабилитации. E-mail: golotaa@yahoo.com

Поступила: 22.08.2022

Одобрена: 01.11.2022

Принята к печати: 01.12.2022

РЕЗЮМЕ. Чаще всего COVID-19 проявляется как респираторное заболевание, однако растущий массив клинических данных показывает, что неврологические симптомы и осложнения вносят значительный вклад в клинический спектр заболевания, особенно у пациентов с тяжелым течением заболевания. Воздействие на общественное здоровье отдаленных (или даже пожизненных) последствий может быть намного больше, чем острые проявления инфекции SARS-CoV-2. Широкий спектр неврологических проявлений COVID-19 включает в себя острые нарушения мозгового кровообращения, такие как ишемический инсульт, геморрагический инсульт и церебральный венозный тромбоз, у относительно молодых и ранее здоровых пациентов. COVID-19-ассоциированные острые нарушения мозгового кровообращения связаны с гиперкоагуляционными и протромботическими состояниями. Неврологические симптомы и осложнения COVID-19 не обязательно требуют прямого инфицирования структур центральной нервной системы, и могут возникать вторично по отношению к тяжелой системной реакции в ответ на инфекцию SARS-CoV-2 вне нервной системы. Нейротоксичность инфекции SARS-CoV-2 может быть вторичной по отношению к иммуноопосредованному патогенезу и дисфункции коагуляции. Для определения оптимальных стратегий предотвращения долгосрочных инвалидизирующих последствий COVID-19 и обоснования терапевтического выбора необходимы изучение патофизиологических процессов и клинические испытания.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: COVID-19; SARS-CoV-2; неврологические осложнения; острые нарушения мозгового кровообращения; ишемический инсульт; внутримозговое кровоизлияние; церебральный венозный тромбоз; гиперкоагуляция; тромбоз.

ACUTE CEREBROVASCULAR ACCIDENT IN COVID-19

© Sergey G. Scherbak^{1, 2}, Dmitry A. Vologzhanin^{1, 2},
Tatyana A. Kamilova¹, Aleksandr S. Golota¹

¹ Saint Petersburg City Hospital No 40. Borisova st. 9B, Saint Petersburg, Sestroretsk, Russian Federation, 197706

² Saint Petersburg State University, Faculty of Medicine. Universitetskaya nab. 7–9, Saint Petersburg, Russian Federation, 199034

Contact information: Aleksandr S. Golota — Candidate of Medical Sciences, Associate Professor; Head of the Clinical Research Sector of the Organizational and Methodological Department for Medical Rehabilitation. E-mail: golotaa@yahoo.com

Received: 22.08.2022

Revised: 01.11.2022

Accepted: 01.12.2022

SUMMARY. Most commonly, COVID-19 presents as a respiratory disease, but a growing body of clinical evidence shows that neurological symptoms and complications make a significant contribution to the clinical spectrum of the disease. The public health impact of long-term (or even life-long) consequences of the disease may be much greater than the acute manifestations of SARS-CoV-2 infection. The wide range of neurological manifestations of COVID-19 includes acute cerebrovascular events such as ischemic stroke, hemorrhagic stroke, and cerebral venous thrombosis in relatively young and previously healthy patients. COVID-19-associated acute cerebrovascular accidents are related with hypercoagulable and prothrombotic conditions. Neurological symptoms and complications of COVID-19 do not necessarily require direct infection of structures in the central nervous system, but may occur secondary to a severe systemic reaction to SARS-CoV-2 infection outside the nervous system. The neurotoxicity of SARS-CoV-2 infection may be secondary to immune-mediated pathogenesis and coagulation dysfunction. To identify the optimal strategies to prevent the long-term disabling consequences of COVID-19 and substantiate the therapeutic choice, it is necessary to study the pathophysiological processes and conduct clinical trials.

KEY WORDS: COVID-19; SARS-CoV-2; neurological complications; acute cerebrovascular accident; ischemic stroke; cerebral haemorrhage; cerebral vein thrombosis; hypercoagulability; thrombosis.

ВВЕДЕНИЕ

В марте 2020 г. Всемирная организация здравоохранения объявила заболевание COVID-19, вызванное коронавирусом SARS-CoV-2, глобальной пандемией, и с тех пор во всем мире зарегистрированы 578 142 444 случая заболевания и 6 405 080 смертельных исходов (по состоянию на 04.08.2022) [1]. Коронавирус SARS-CoV-2 — одноцепочечный РНК-вирус из семейства *Coronaviridae* с двухслойной фосфолипидной капсулой, содержащей шиповидный S(spike)-белок. SARS-CoV-2 получает доступ в клетку благодаря взаимодействию своего S-белка с клеточным рецептором ACE2 (angiotensin-converting-enzym 2), который обнаружен во многих тканях, включая нервные. Появление и повсеместное распространение высококонтагиозных мутантных вирусных штаммов, таких как B.1.1.7 (Alpha), B.1.351 (Beta), B.1.617.2 (Delta) и B.1.1.529 (Omicron), продолжают представлять глобальную угрозу. Неврологическое поражение зарегистрировано у 30–50% всех инфицированных вирусом SARS-CoV-2 [2]. У части больных COVID-19 (далее COVID) приводит к долгосрочным последствиям, которые оказывают существенное влияние на качество жизни. Оценка состояния пациента должна включать в себя выявление физических и неврологических симптомов, а также функциональных способностей. К симптомам длительного COVID относятся и неврологические осложнения [3].

ОСТРЫЕ НАРУШЕНИЯ МОЗГОВОГО КРОВООБРАЩЕНИЯ

С начала пандемии у пациентов, инфицированных коронавирусом SARS-CoV-2, наблюдались разнообразные неврологические проявления, наиболее важными среди которых являются острые нарушения мозгового кровообращения (ОНМК) из-за связанной с ними смертности и ухудшения качества жизни. Их частота у пациентов с COVID варьирует в пределах 1,1–9,8% [4].

В обзоре литературы Y. Leven и J. Bösel отмечено [5], что любое неврологическое проявление инфекции SARS-CoV-2 коррелирует с повышением смертности. Аналогичный вывод был сделан в результате проспективного исследования, продемонстрировавшего значимую связь между неврологическими событиями у пациентов с COVID, тяжелым течением заболевания при поступлении в больницу и повышенной смертностью [6]. Исследование, включавшее почти 900 пациентов, показало, что возраст и состояние оксигенации у госпитализированных в отделение интенсивной терапии (ОИТ) являются основными показателями неблагоприятных исходов при COVID, а неврологические симптомы высокого риска — независимыми предикторами потребности в кислородной терапии во время госпитализации [7].

L. Drabik и соавт. [8] провели когортное исследование с целью выяснить, связаны ли неврологические симптомы и оценка по шкале MEWS (Modified Early Warning Score, мо-

дифицированная шкала раннего предупреждения) с потребностью в кислороде в течение первых 14 дней госпитализации и внутрибольничной смертностью пациентов с COVID. Неврологические симптомы считались ассоциированными с высоким или низким риском, если они связаны с повышенной или пониженной смертностью. Наличие неврологических симптомов высокого риска (в том числе инсульт или транзиторная ишемическая атака) или их сочетание с отсутствием неврологических симптомов низкого риска (головная боль, головокружение, снижение настроения, утомляемость) увеличивают внутрибольничную летальность при инфекции SARS-CoV-2 в 3 и 8 раз соответственно и риск потребности в дополнительном кислороде при госпитализации у пациентов с COVID в 4,5 и 1,9 раза соответственно. Эти кажущиеся парадоксальными данные подтверждает исследование М. Wnuk и соавт. [9], показавшее, что различные неврологические симптомы увеличивают внутрибольничную смертность, в то время как другие играют защитную роль. Некоторые исследования подтвердили защитную роль головной боли в отношении риска смерти от COVID [9, 10]. Таким образом, оказывается, что разные неврологические симптомы демонстрируют разную корреляцию с риском смерти у пациентов с COVID.

Для изучения неврологических проявлений COVID, факторов риска, сопутствующих заболеваний и исходов создан международный регистр пациентов с COVID и неврологическими симптомами, признаками или диагнозами (нейро-COVID) [11]. Преимуществом такого регистра является исследование большой выборки пациентов с нейро-COVID из разных стран с использованием единых диагностических критериев и стандартизированных методов. На основе данных регистра Е. Beghi и соавт. [12] провели крупнейшее международное когортное исследование с 6-месячным наблюдением за взрослыми пациентами с нейро-COVID с целью сопоставить исход при выписке из больницы и через 6 месяцев с профилем пациентов (сопутствующие заболевания, общие и неврологические данные во время острой фазы) и найти предикторы исхода. Установлено, что неврологические осложнения COVID оказывают существенное влияние на исход заболевания. Частота инсульта составила 30% у госпитализированных и 4% у негоспитализированных пациентов. Персистенция неврологических симптомов обнаружена через 6 месяцев после острой фазы

COVID у 29% госпитализированных и у 24% негоспитализированных пациентов. Глубокое угнетение сознания, госпитализация в ОИТ и инсульт ассоциированы с повышенной смертностью, приводили к худшему 6-месячному исходу. В другой ретроспективной когорте (n=236 379) также распространенным неврологическим осложнением был инсульт (3%) [2]. Уже в 2020 г. было замечено, что частота нарушений сознания и инсульта достоверно выше у пациентов с более тяжелым течением заболевания [13].

J.A. Frontera и соавт. [14] оценивали возникающие после выписки из стационара неврологические симптомы и диагнозы у 4491 госпитализированного пациента. Новые неврологические проявления, в том числе инсульт (14%), появились у 88% пациентов.

Систематический обзор С. Quintanilla-Sánchez и соавт. [4] направлен на оценку распространенности и риска развития ОНМК у пациентов с различным по степени тяжести течением COVID. По данным проведенного с этой целью метаанализа, общая частота ОНМК составила 3,6% (421/11 886 пациентов с COVID), острого ишемического инсульта (ОИИ) — 2,8% (327/11 779), геморрагического инсульта (ГИ) — 0,9% (77/8963), церебрального венозного тромбоза (ЦВТ) — 0,2% (14/6745) и транзиторных ишемических атак (ТИА) — 2,55% (10/392). У пациентов с тяжелой формой COVID частота ОНМК составила 7,95% (164/2050), у пациентов с нетяжелой формой COVID — 2,7% (265/9836). Метаанализ показал, что тяжелая форма COVID высокодостоверно повышает риск ОНМК, ОИИ и ГИ. Доля ОНМК среди всех неврологических проявлений COVID составила 33,8%. Смертность пациентов с COVID-ассоциированными ОНМК (COVID/ОНМК) составила 30% (OR 3,85).

По данным метаанализа (1634 пациента), выполненного А. Madani Neishaboori и соавт. [15], частота осложнений COVID со стороны ЦНС составила 6,3%, ОНМК — 2,6%. Метаанализ I. Siow и коллег (55 176 пациентов) выявил частоту COVID/ОНМК 9,8% и смертность этих пациентов 32% [16]. Другой метаанализ показал, что ОНМК возникают у 1,4% госпитализированных пациентов с COVID с преобладанием ОИИ над ГИ (87,4 и 11,6%) [17]. Т. Siermann и соавт. сообщили об общем уровне ОНМК 2,9%, а также о повышенном коэффициенте риска ОИИ у пациентов с тяжелой формой COVID. Многофакторный анализ показал, что потребность в интенсивной

терапии и искусственной вентиляции легких (ИВЛ) является независимым фактором развития ОИИ [18]. Частота ОИИ при тяжелом течении COVID составила 1,76% в метаанализе Y. Lu и соавт. [19]. Однако метаанализы T. Siermann и соавт. и Y. Lu и соавт. ограничены отсутствием других подтипов ОНМК при сравнении тяжелой и нетяжелой популяций больных COVID [18, 19]. В контексте тяжелого течения COVID клиницисты должны быть готовы к развитию ОНМК, особенно когда невозможно оценить неврологические симптомы (например, у пациентов на ИВЛ) [4].

Более высокая частота кровоизлияний и микрокровоизлияний в мозг (по данным магнитно-резонансной томографии, МРТ) зарегистрирована в исследованиях, в которых оценивали пациентов с COVID с другими неврологическими проявлениями. S. Kremer и соавт. сообщали о множественных геморрагических поражениях головного мозга, наблюдаемых на МРТ в контексте острого диссеминированного энцефаломиелита [20]. Тот факт, что об этих и других подобных случаях сообщалось только в исследованиях, в которых проведена МРТ головного мозга, свидетельствует о том, что микрокровоизлияния и кровоизлияния в мозг, связанные с энцефалопатией, могут быть недодиагностированными осложнениями COVID [4].

Пациенты, у которых развились ОНМК, были значительно старше (72 года против 52 лет), чаще имели тяжелое течение COVID (85% против 40%) и факторы сердечно-сосудистого риска, в том числе артериальную гипертензию (69% против 22%), диабет (46% против 12%) и сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) в анамнезе (23% против 7%) [21].

Прокоагулянтное состояние может объяснить развитие COVID-ассоциированного ОИИ (COVID/ОИИ) [20]. Однако в большинстве проанализированных исследований в обзоре C. Quintanilla-Sánchez и соавт. [4] пациенты получали антикоагулянтную терапию сразу после постановки диагноза COVID. В метаанализе B.M. Henry и соавт. в тяжелых и смертельных случаях COVID отмечена коагулопатия (повышенный уровень D-димера, удлиненное протромбиновое время и снижение количества тромбоцитов) [22]. Гиперфибринолиз, отражаемый повышенным уровнем D-димера в сыворотке, присутствовал при поступлении в больницу у 97% невыживших, и более 70% невыживших соответствовали критериям диссеминированного внутрисосудистого свертывания (ДВС) крови. Это повы-

шает восприимчивость пациентов с тяжелой формой COVID к ОНМК [21].

Цереброваскулярное повреждение может быть результатом гиперактивации коагуляционного каскада с последующим развитием ДВС-синдрома, тромбозом и полиорганной недостаточности [23, 24].

Частота ОНМК, развившихся *de novo* на фоне COVID, колеблется от 0,5 до 5,9% [25] и достигает 23% у пациентов с тяжелым и крайне тяжелым течением COVID [26]. У 5,7–23% пациентов с тяжелым течением COVID описаны системные тромботические осложнения, включая цереброваскулярные осложнения, в большинстве случаев с неблагоприятным прогнозом [13, 17].

Репликация вируса SARS-CoV-2, как известно, вызывает распространенное провоспалительное и гиперкоагулянтное состояние, которое приводит к высвобождению цитокинов и повреждению эндотелия, венозному и артериальному тромбозу вследствие воспаления, эндотелиальной дисфункции, образования тромбина и активации тромбоцитов [27]. Такие системные тромбовоспалительные процессы вызывают тяжелые кардиоваскулярные и цереброваскулярные заболевания [28]. Это можно наблюдать по изменениям лабораторных данных, указывающим на системное воспаление и гиперкоагуляцию, а также по гистологическим исследованиям, показывающим макро- и микроваскулярный тромбоз. Многие пациенты обращались по поводу ОНМК за несколько дней до появления симптомов COVID, что позволяет предположить повышенный риск тромбоза на самых ранних стадиях заболевания. В 44% случаев COVID/ОНМК основной причиной госпитализации был инсульт, а не респираторные симптомы [29].

В ретроспективном обсервационном исследовании R. Triay и соавт. [30] 689 пациентов, поступивших в больницу с COVID/ОНМК, проанализированы все клинические данные, включая эпидемиологию, клинические особенности, лабораторные и радиологические особенности 32 пациентов. Заболеваемость ОНМК госпитализированных больных COVID составила 4,1%. Начальные проявления, как правило, были тяжелыми, с величиной индекса по шкале инсульта Национального института здоровья США (National Institute of Health stroke scale, NIHSS) 11,7. При выписке пациенты с COVID/ОНМК обычно оцениваются более высоким индексом по шкале NIHSS по сравнению с ОНМК,

не связанными с COVID (контрольная группа). В 59% случаев больным COVID/ОНМК потребовалась госпитализация в ОИТ, в 31% — ИВЛ, 40% пациентов умерли или были выписаны в хоспис (OR 11,6). Случаи COVID/ОНМК в большей степени осложнены неблагоприятными клиническими фенотипами по сравнению с ОНМК без COVID. Большинство ОНМК (80%) имели ишемическую природу, за ними следовал геморрагический тип. COVID/ОНМК имели уникальные нейрорадиологические фенотипы, включая свободно плавающие тромбы, внутрижелудочковое кровоизлияние, таламический венозный инсульт и мультифокальную ишемию. Выздоровели 60% пациентов с COVID/ОНМК по сравнению с 94% пациентов с ОНМК, не связанными с COVID. Выписанные пациенты, как правило, имели высокую степень инвалидности. ОНМК на фоне COVID следует считать важным негативным прогностическим фактором. Таким образом, COVID, осложненный ОНМК, имеет тенденцию к более сложному протеканию с уникальным и неблагоприятным клиническим фенотипом, более длительной госпитализацией и худшими клиническими исходами [30]. Это согласуется с данными других исследователей, которые установили, что выживаемость пациентов с COVID/ОИИ достоверно ниже (78% против 91%, $p < 0,0001$), а 60-дневная смертность от всех причин значительно выше (OR 2,51) по сравнению с историческим контролем (ОИИ без COVID) [31]. К наиболее распространенным сердечно-сосудистым факторам риска COVID/ОНМК относятся артериальная гипертензия, ожирение, сахарный диабет, курение в анамнезе и ОНМК в анамнезе, связанные с повышенной тяжестью течения COVID [32].

Способность SARS-CoV-2 вызывать ОНМК может проявляться либо непосредственно через клеточный транспорт, либо косвенно через инфицирование лейкоцитов, особенно нейтрофилов. SARS-CoV-2 вызывает системный воспалительный ответ, гиперкоагуляцию и тромбоз [33]. Связывание SARS-CoV-2 с клеточным рецептором ACE2, экспрессия которого повышена в ишемическом мозге, а также в сосудах пациентов с диабетом и курильщиков, может вызвать апоптоз эндотелиальных клеток и повреждение нейронов [34]. ACE2 в месте связывания SARS-CoV-2 играет роль триггера серии событий, ведущих к вазоконстрикции, гипертензии или тромбозу [35]. У пациентов с ОНМК

в анамнезе вероятность развития тяжелой формы COVID в 2,5 раза выше, что подвергает пациентов более высокому риску последующего ОНМК [30].

Общий клинический исход COVID/ОНМК — неблагоприятный с высокими показателями смертности и большой долей пациентов, выписанных с тяжелой инвалидностью [36–39]. Плохой прогноз при COVID/ОНМК объясняется высокой частотой возникновения окклюзии крупных сосудов (ОКС) и острых инфарктов в нескольких сосудистых бассейнах. Этому может способствовать массивное высвобождение цитокинов и тромбообразование, накопление факторов коагуляции в плазме и на поверхности эндотелиальных клеток, вызывающих агрегацию тромбоцитов в эндотелии. Цитокины и SARS-CoV-2 активируют нейтрофилы, образуя нейтрофильные внеклеточные ловушки (neutrophil extracellular trap, NET), которые нагружены протромботическими медиаторами, в том числе факторами коагуляции. Последующие реакции состоят из непрерывного накопления активированных нейтрофилов, тромбоцитов и эритроцитов и активации каскада коагуляции, что приводит к росту тромбов и фибриновых каркасов, тромбозу и ишемическому инсульту. Некоторые тромбы могут отделяться и эмболизировать дистальные сосуды. Эндотелиоциты повреждаются и разрушаются, что увеличивает риск внутримозгового кровотечения (ВМК) [30]. Мультисистемные осложнения COVID, включая острый респираторный дистресс-синдром (ОРДС), аритмии, острую сердечную недостаточность, легочную эмболию, синдром высвобождения цитокинов и вторичную инфекцию, также способствуют возникновению ОНМК и увеличению смертности [28].

Воспалительное и гиперкоагуляционное состояние, вызванное COVID, приводит к изменению ряда сывороточных маркеров: ферритина, лактатдегидрогеназы, D-димеров, С-реактивного белка (СРБ) и тропонина. Пациенты с COVID/ОНМК имеют повышенные воспалительные реакции, в том числе лейкоцитоз, увеличенное абсолютное количество нейтрофилов, повышенные уровни СРБ и лимфопению, что свидетельствует о нарушении регуляции иммунитета [40]. Цитокиновый шторм, связанный с инфекцией COVID, также может быть причиной повышенного риска ОНМК и инфаркта миокарда [41].

ОНМК были первичным неврологическим проявлением COVID у многих пациентов. Окклюзии возникали в нескольких сосудистых

бассейнах [30]. С помощью компьютерной томографии (КТ) у пациентов с COVID выявлены типичные визуализационные признаки ОИИ, такие как аномальная гиподенсивность паренхимы головного мозга, потеря серо-белой дифференциации и сглаживание борозд. КТ-ангиография выявила обширную окклюзию сосудов у некоторых из этих пациентов. Заметное снижение кровотока обнаружено даже в отсутствие ОКС. Получены данные о том, что тромбоз экстракраниальных сонных артерий может вызывать инсульт у пациентов с COVID [42].

Эндотелиопатия (разрушение эндотелиальных клеток, ответственных за поддержание целостности сосудистой стенки) при COVID идентифицирована как фактор развития тромботических осложнений, включая инсульт. SARS-CoV-2 инфильтрирует эндотелиальные клетки церебральной сосудистой сети, активируя макрофаги, нейтрофилы, комплемент и продукцию тромбина и способствуя образованию микротромбов [43]. Посмертные исследования головного мозга демонстрируют острое гипоксически-ишемическое повреждение в результате микро- и макроинфарктов, а также кровоизлияние и воспаление от легкой до средней степени [44], хотя корреляция между гистопатологическими данными и наличием РНК SARS-CoV-2 в мозге отсутствует [45]. Пациенты с тяжелой формой COVID подвержены риску гипоксически-ишемического поражения головного мозга из-за прямого воздействия вируса на легочную ткань, воспалительного сепсиса и ятрогенных факторов, таких как интубация [46]. Ослабление кровотока, вызванное снижением тонуса периферических сосудов и уменьшением сердечного выброса, изменяет мозговое кровообращение. Нарушение микроциркуляции головного мозга у пациентов с COVID приводит к отслоению перicyтов от базальной пластинки и повышению проницаемости гематоэнцефалического барьера (ГЭБ) [47]. Церебральные микрокровоизлияния, описанные у пациентов с тяжелой формой COVID [48], могут возникать вторично по отношению к индуцированной гипоксией церебральной вазодилатации и высвобождению цитокинов, активных форм кислорода и фактора роста сосудистого эндотелия VEGF (vascular endothelial growth factor), поскольку аналогичная картина наблюдалась у лиц с дыхательной недостаточностью, не связанной с COVID, и другими критическими состояниями [49].

ГЕМОРРАГИЧЕСКИЙ ИНСУЛЬТ

Коронавирус SARS-CoV-2 сильно влияет на гемостаз и микроциркуляторное русло. M.L. Schmidbauer и соавт. [38] исследовали распространенность SARS-CoV-2-ассоциированного ГИ, смертность, рентгенологические подтипы и клинические характеристики пациентов с COVID-ассоциированным внутричерепным кровотечением (COVID/ВЧК). В систематический обзор литературы они включили 79 исследований (477 пациентов, средний возраст 59 лет). ВЧК у пациентов с COVID имеет очень неблагоприятный прогноз — смертность этих пациентов превышает 52%, тогда как летальность от ВЧК у пациентов без COVID ~40%. Поскольку у пациентов с COVID/ВЧК сочетаются два потенциально смертельных диагноза, более высокая смертность в этой когорте, по мнению авторов, является логичной. Распространенность ВЧК у пациентов с COVID в этом исследовании значительно выше по сравнению с большой французской когортой пациентов ($n=89\ 530$) с геморрагическим инсультом на фоне COVID (0,85% против 0,3%) [50]. Однако у значительного числа пациентов в аналитическом отчете M.L. Schmidbauer и соавт. были микрокровоизлияния, которые не упоминаются и могли быть пропущены во французской базе данных. С другой стороны, может быть недооценена распространенность ВЧК у пациентов с COVID в крайне тяжелом состоянии, поскольку длительная седация потенциально усложняет своевременное выявление локального неврологического дефекта. Различные подтипы ВЧК, наблюдаемые при COVID, подтверждают предположение о гетерогенных и многогранных патогенетических механизмах, способствующих COVID/ВЧК. Помимо микрокровоизлияний, к подтипам ВЧК относятся субарахноидальное и внутрипаренхимальное кровоизлияние. У 68% пациентов с COVID/ВЧК наблюдалось долевое внутрипаренхимальное кровоизлияние, а в когортах с ВЧК без COVID долевое внутрипаренхимальное кровоизлияние отвечало за 32–38% случаев ВЧК. В 21% случаев COVID/ВЧК было многоочаговым [38], в то время как другие авторы сообщили о 36% таких случаев [51]. Наиболее распространенным подтипом является смешанный паттерн с диффузными церебральными микрокровоизлияниями, поражающими глубокие юстакортикальные структуры белого вещества, включая мозолистое тело, ствол мозга и мозжечок. Значительно

реже встречаются изолированные глубокие микрокровоизлияния или долевые микрокровоизлияния, типичные для гипертонической ангиопатии и церебральной амилоидной ангиопатии соответственно. У больных с церебральными микрокровоизлияниями более выражена дыхательная недостаточность, вероятно по причине COVID-ассоциированной микроангиопатии [52].

Гиперкоагуляция предрасполагает пациентов к тромбозам и тромбоэмболическим осложнениям в венозном и артериальном кровообращении и является одной из причин ВЧК. SARS-CoV-2-ассоциированные эндотелит и микроангиопатия также считаются способствующими геморрагическому инсульту. COVID/ВЧК может быть первичным геморрагическим инсультом или геморрагической трансформацией ишемического инсульта [38]. Крайне тяжелое течение заболевания, время от постановки диагноза COVID до постановки диагноза ВЧК, головная боль и потребность в паллиативной помощи коррелируют с индексом по модифицированной шкале Рэнкина (Modified Rankin Scale, MRS, основной критерий оценки при остром инсульте) при выписке (MRS 3–6 баллов). Головные боли в контексте внутримозгового кровоизлияния считаются предикторами худших исходов [53]. Хотя геморрагический диатез является фактором ВЧК как у пациентов с COVID, так и у пациентов без COVID, и многие пациенты получали антикоагулянтную терапию, в значительной части данных неизвестно, получали пациенты антикоагулянты в профилактических или терапевтических дозах, и их влияние на исход могло быть недооценено [38].

У большинства пациентов с COVID/ВЧК была крайне тяжелая форма заболевания, при которой доминирующими клиническими признаками служили респираторные симптомы и измененный уровень сознания. Это согласуется с другими сообщениями об относительном увеличении неврологической симптоматики при более тяжелом течении заболевания [54, 55]. Средний объем гематомы у пациентов с геморрагическим инсультом составил 33 (21–61) см³ [56]. Медиана времени от постановки диагноза COVID до постановки диагноза ВЧК составила 21,5 дня, что может быть связано с диагностическими трудностями у пациентов в критическом состоянии и/или с COVID-ассоциированной васкулопатией в подостром периоде. Высокая доля пациентов, получавших экстракорпоральную мембранную оксигенацию (ЭКМО), также иллюстрирует тя-

жесть заболевания в этой когорте. Поскольку известно, что ВЧК является фатальным осложнением ЭКМО при COVID, во всех случаях неврологического ухудшения следует проводить краниальную визуализацию перед ЭКМО, чтобы исключить ВЧК [38].

Предложено множество гипотез, описывающих патогенетический механизм, лежащий в основе ассоциации COVID и ВЧК. Прямые механизмы основаны на вирусном нейротропизме и инфекции сосудистого эндотелия с последующим развитием эндотелиита [57] и на подавлении экспрессии рецептора ACE2, которое приводит к повышению уровня ангиотензина II и артериального давления [58]. Гипервоспалительный синдром с потерей сосудистой целостности и диссеминированной коагуляцией играет косвенную роль [59]. У 53% больных была артериальная гипертензия. В целом это говорит о том, что в патогенезе ВМК у пациентов с COVID могут играть роль дополнительные факторы, такие как терапевтические вмешательства. Действительно, антикоагулянтная терапия увеличивает риск внутримозгового кровоизлияния при COVID примерно в 5 раз и является предиктором смертности [51, 60]. В когорте пациентов R. Beyrouti и соавт. [51] с антикоагулянтной терапией были связаны 74% случаев COVID/ВМК. Возможно, ВМК возникает при тяжелом течении COVID, при котором применение антикоагулянтной терапии (в том числе ЭКМО) более вероятно. Таким образом, антикоагулянтная терапия может трансформировать внутримозговые микрокровоизлияния в симптоматическое ВМК.

Считается, что COVID/ВЧК связано по меньшей мере с одним известным фактором риска ВЧК (гипертония, гиперлипидемия, сахарный диабет, тяжелая пневмония, антикоагулянтная терапия). Однако описан случай ВЧК у 14-летнего мальчика с легкой формой COVID без пневмонии, у которого не было таких факторов риска. Единственной аномальной лабораторной особенностью было временное истощение витаминов К-зависимых факторов свертывания крови. Этот случай указывает на то, что COVID может одновременно вызвать бессимптомные внутричерепные микрокровоизлияния и временное истощение витаминов К-зависимых факторов свертывания крови, трансформирующее внутримозговые микрокровоизлияния в симптоматическое ВЧК [61].

Хемокин MCP-1/CCL2 играет ключевую роль во многих расстройствах ЦНС, особенно

связанных с воспалением [62], в том числе вызванным инфекцией SARS-CoV-2, у пациентов с неврологическими осложнениями и нарушении ГЭБ в контексте повреждения головного мозга при ВМК [63].

ОСТРЫЙ ИШЕМИЧЕСКИЙ ИНСУЛЬТ

Эпидемиология COVID/ОИИ. ОИИ осложняет 1–5% случаев COVID. Распространенность ОИИ среди пациентов, госпитализированных с COVID, на порядок выше, чем сообщалось в связи с аналогичными инфекционными состояниями [6, 64]. COVID/ОИИ проявляются ОКС с клинически наблюдаемым, как правило, тяжелым неврологическим дефицитом [65]. Клинические и рентгенологические особенности COVID/ОИИ включают в себя более ранний возраст начала, худший клинический исход, более высокую долю ОКС и многоочаговых поражений, ассоциацию с тяжестью самого COVID [55]. Результаты многоцентровых исследований и метаанализы говорят о том, что COVID/ОИИ протекает тяжелее, с худшим функциональным исходом и более высокой смертностью [66, 67].

Многочисленные исследования на основе регистра COVID-ассоциированных ССЗ продемонстрировали риск ОИИ у госпитализированных пациентов с COVID в диапазоне 0,9–2,8%. Крупнейшее из этих исследований включало 8163 стационарных пациента с COVID в нескольких медицинских центрах США и установило частоту ОИИ на уровне 1,3% [37]. Однако многоцентровое международное (США, Канада, Бразилия, Греция, Италия, Финляндия, Турция, Ливан, Иран, Индия, Новая Зеландия) обсервационное исследование многонациональной когорты показало, что у госпитализированных пациентов с инфекцией SARS-CoV-2 общий риск инсульта составляет 0,5% [68]. Причины различий между различными исследовательскими когортами по уровню заболеваемости ОИИ, возможно, связаны с тяжестью инфекции COVID у госпитализированных пациентов, распространенностью сосудистых факторов риска в популяции, возможностью точной диагностики всех инсультов в ситуации перегрузки медицинских служб и методологическими различиями. Например, в исследовании A. Mendes и соавт. [69] средний возраст пациентов с ишемическим инсультом составил 86 лет, тогда как в исследовании S. John и соавт. — 48 лет [70]. Среди

591 госпитализированного с COVID выявлен 31 (5,2%) больной с инсультом, в том числе 19 с ишемическим (3,2%) и 12 с геморрагическим инсультом (2,0%). Пациенты с COVID/ОИИ имели меньше сосудистых факторов риска, но более тяжелую клиническую картину (NIHSS 17 против 7, $p < 0,001$) и большую частоту ОКС (63% против 24%, $p = 0,006$). По геморрагическому инсульту пациенты с COVID не отличались от пациентов без COVID [70].

Классификация подтипов ишемического инсульта TOAST (Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment), основанная главным образом на этиологии, различает пять подтипов ишемического инсульта: 1) атеросклероз крупных сосудов (эмболия/тромбоз); 2) окклюзия мелких сосудов; 3) кардиоэмболический; 4) криптогенный; 5) другие определенные механизмы. По данным метаанализа, общая распространенность криптогенного инсульта у пациентов с COVID/ОИИ составила 35% [35]. В исследовании S. Yaghi и соавт. [71] частота ОИИ, подтвержденного методами визуализации, у госпитализированных пациентов с COVID составила 0,9%, криптогенный подтип инсульта у пациентов с COVID/ОИИ наблюдался чаще других (66%). Другие авторы также сообщают, что большинство случаев COVID/ОИИ зарегистрированы как криптогенный или эмболический инсульт с неустановленным источником (embolic stroke of undetermined significance, ESUS) [66].

Ретроспективный анализ пациентов, госпитализированных в больницы клиники Мэйо (США), у которых инсульт и инфекция SARS-CoV-2 были диагностированы в течение одного и того же 3-месячного интервала, и всех доступных переменных позволил представить схематическую модель, иллюстрирующую предполагаемый патогенез ОИИ у пациентов, инфицированных SARS-CoV-2. Это исследование проводилось в одном из крупнейших академических медицинских центров с больницами в пяти штатах, использующих единый стандарт регистрации. Низкая по сравнению с данными других исследований частота COVID/ОИИ составила 0,5% (30/6381). Распространенными были традиционные факторы риска, включая гипертонию (80%), гиперлипидемию (60%), курение в анамнезе (43%), диабет (37%), мерцательную аритмию (27%). Инфекция SARS-CoV-2 предшествовала инсульту в 33% случаев, тогда как инсульт был предшествующим диагнозом в 20% случаев. Инсульты были ишемическими у 87% и геморрагическими у 13% па-

циентов. Каротидный бассейн был наиболее частой локализацией ОИИ (80%). Наиболее частыми типами ОИИ были кардиоэмболический (35%) и криптогенный (35%). Почти у половины пациентов была бессимптомная инфекция SARS-CoV-2 (53%). Тяжелое или крайне тяжелое течение заболевания было у 30% пациентов, находившихся на ИВЛ в ОИТ по поводу острой дыхательной недостаточности. Умерли 11 из 30 (37%) пациентов: 9/26 (34%) от ишемического инсульта и 2/4 (50%) от геморрагического инсульта [56].

В крупном международном исследовании (n=67 845), в котором участники были значительно моложе, чем в когорте клиники Мэйо, распространенность COVID/ОИИ составила 1,1%, а COVID/ВЧК — 0,2% [72]. Ретроспективное исследование, проведенное на пике пандемии COVID в Китае, показало уровень распространенности инсульта в 5,7% у лиц с тяжелой инфекцией SARS-CoV-2, подтверждая представление о том, что люди с тяжелой инфекцией подвергаются повышенному риску инсульта [13]. Таким образом, различия в показателях распространенности между различными исследованиями можно объяснить разницей в социально-демографических характеристиках участников, тяжести инфекции SARS-CoV-2, времени проведения исследования и фоновой распространенности инсульта в изучаемой популяции.

Факторы риска инсульта у больных COVID ассоциированы с повышенной тяжестью острого COVID, ОРДС и неблагоприятными исходами. Подавляющее большинство пациентов с COVID/ОИИ в исследовании W. Luo и соавт. имели наиболее часто определяемые общие сосудистые факторы риска, такие как артериальная гипертензия, гиперлипидемия и диабет. Активный контроль этих факторов высокого риска, особенно гиперлипидемии, способствующей активации тромбоцитов, важен для контроля риска COVID/ОИИ [35]. Высокая распространенность традиционных сосудистых факторов риска и одновременное повышение уровней провоспалительных и прокоагуляционных биомаркеров у пациентов с COVID/ОИИ свидетельствует о взаимодействии между обеими группами факторов в патогенезе инсульта у пациентов, инфицированных SARS-CoV-2 [56]. К факторам риска COVID/ОИИ относятся также пожилой возраст, мужской пол, курение, хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ), заболевания сердца и почек, ОИИ и ВМК в анамнезе. У пациентов

с COVID/ОИИ более высокий индекс MRS (4–5 баллов) при выписке и гораздо более высокая смертность, чем у пациентов без ОИИ [39]. Предполагается, что диабет и гипертония приводят к тяжелому течению инфекции SARS-CoV-2 посредством ряда механизмов, таких как нарушение гомеостаза глюкозы, дерегуляция иммунного ответа и активация ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) [73]. Таким образом, повышенный риск инсульта у пациентов, инфицированных SARS-CoV-2, по-видимому, является результатом тесного взаимодействия между традиционными факторами сосудистого риска и дисрегуляцией иммунной системы.

Метаанализ данных из 10 статей (26 691 больного COVID всех возрастов и 280 пациентов с COVID/ОИИ) установил, что совокупная распространенность артериальной гипертензии, гиперлипидемии и диабета при COVID/ОИИ составила 66, 48 и 40% соответственно. Примечательно, что среди пациентов этой группы было 36% женщин. Воспалительный шторм при COVID чаще возникает у пациентов мужского пола. Сопоставление этих фактов наводит на мысль, что гипервоспаление играет важную роль в патогенезе COVID/ОИИ [35]. Сосудистые факторы риска, такие как высокое артериальное давление, мерцательная аритмия, сердечная недостаточность, пороки клапанов сердца и ожирение, чаще встречаются у женщин. Мужчины чаще страдают лакунарным инфарктом мозга (22% против 16%, $p=0,0003$), а женщины — кардиогенным инсультом (26% против 16%, $p=0,0001$). Следует отметить, что кардиоэмболические инфаркты мозга являются наиболее тяжелым подтипом ОИИ с высокой степенью инвалидизации и ранней летальностью. COVID/ОИИ чаще возникает у мужчин, однако ранний исход хуже у женщин с более высокой внутрибольничной смертностью, более длительным пребыванием в больнице и большей инвалидностью [35].

ОИИ у пациентов с COVID показал менее сильную ассоциацию с артериальной гипертензией, гиперлипидемией, курением и употреблением алкоголя и более сильную — с болезнями сердца, ХОБЛ, заболеваниями почек, печени и предшествующим ОИИ. Эти различия позволяют предположить, что ОИИ, возникший после госпитализации в связи с COVID, может отличаться по своей этиологии от обычного инсульта. Предполагаемые механизмы включают в себя цитокиновый шторм и неадекватную активацию врожденной иммунной системы,

эмболические события, индуцированную гипоксией ишемии, вторичную по отношению к тяжелой COVID-ассоциированной пневмонии, эндотелиопатию/эндотелиит, тромботическую микроангиопатию и многофакторную активацию коагуляции [41]. С этим согласны другие авторы, полагающие, что воспалительные цитокиновые бури могут быть триггером состояния генерализованной гиперкоагуляции или повреждения эндотелия и что иммуноопосредованные механизмы, такие как гиперэкспрессия цитокинов, состояние гиперкоагуляции и тромбоэмболия, являются потенциальными причинами инсульта [35]. Прямое цитотоксическое воздействие вируса SARS-CoV-2 на нервную систему, нарушение регуляции иммунного ответа хозяина на вирус, вызывающее дисфункцию эндотелиальных клеток и эндотелиит, активацию коагуляции, активацию тромбоцитов, увеличение количества тромбогенных циркулирующих микрочастиц, неконтролируемые гиперкоагуляция и воспаление, нарушение баланса РААС, — все это факторы риска, способствующие развитию COVID/ОИИ [41, 73, 74].

У 36 из 2341 (1,5%) пациентов с ОИИ, зарегистрированных в Швейцарском регистре инсульта (Swiss Stroke Registry), была подтверждена инфекция SARS-CoV-2. COVID признан способствующим/инициирующим фактором ОИИ у 24% этих пациентов. По сравнению с контрольной группой без COVID у пациентов с COVID этиология инсульта реже связана с атеросклерозом крупных артерий (3% против 15%) или криптогенным происхождением (15% против 32%) и чаще — с кардиоэмболией, церебральной микроангиопатией, мультирегиональным вовлечением каротидных бассейнов и другими этиологическими вариантами (протромботическим нарушением коагуляции, образованием антифосфолипидных аутоантител, обширным тромбозом сонных артерий, васкулитом, расслоением артериальных стенок и осложнением кардиохирургического вмешательства). Более низкая частота криптогенного инсульта и поражение нескольких артериальных бассейнов мозга независимо ассоциированы с COVID [75]. Доля криптогенного инсульта (15%) у пациентов с COVID/ОИИ ниже, чем в исследованиях других авторов, в которых она колебалась от 22 до 66% [71, 76]. Это, скорее всего, объясняется высокой частотой случаев с полным обследованием (94%) в когорте D. Strambo и соавт. [75] по сравнению с другими исследованиями.

Риск развития ОИИ у пациентов с COVID семикратно превышает риск в общей популяции [66]. Тот факт, что COVID увеличивает частоту ОИИ, отмечен в нескольких сериях случаев и метаанализах [77]. Хотя большинство случаев ОИИ возникает у лиц с сопутствующими ССЗ, он также может возникать у пациентов без этих факторов риска и в более молодом возрасте (≤ 50 лет) [78]. Даже люди, бессимптомно переносящие инфекцию SARS-CoV-2, подвержены риску развития ОИИ [79]. Анализ 174 пациентов, госпитализированных с COVID/ОИИ, сопоставленный с историческим контролем ОИИ без COVID из тех же медицинских центров, показал, что случаи COVID/ОИИ были более тяжелыми, с худшими функциональными исходами и более высоким риском смерти (OR 4,3). Участники большого международного многоцентрового исследования объясняют увеличение тяжести COVID/ОИИ прямыми васкулопатическими эффектами, иммуноопосредованной активацией тромбоцитов, обезвоживанием и сердечной аритмией, вызванными инфекцией [66].

S.L. Harrison и соавт. [36] ретроспективно проанализировали электронные медицинские карты госпитализированных пациентов с COVID/ОИИ из 50 больниц США. Контрольную группу составили 48 363 пациента с ОИИ без COVID (исторический контроль). Пациенты с COVID/ОИИ чаще имеют сопутствующее хроническое заболевание (артериальную гипертензию, ОНМК, диабет, ишемическую болезнь сердца, мерцательную аритмию, хроническое заболевание почек, ХОБЛ, заболевание печени, новообразование и психическое расстройство), чем пациенты с ОИИ без COVID. Для сопоставления отобраны группы из 952 случаев COVID/ОИИ и 952 исторических (контрольных) случаев, сбалансированные по всем включенным характеристикам и показателям предрасположенности. Вероятность выживания была значительно ниже у пациентов с COVID/ОИИ (78,3% против 91,0%, $p < 0,0001$), а 60-дневная смертность — значительно выше по сравнению с историческим контролем (OR 2,5) [36].

Считается, что связь между COVID и ОИИ может быть причинной у одних пациентов и случайной у других [80]. Действительно, ОИИ является прямым следствием COVID у трети пациентов, почти у половины из них COVID оценивался как триггерный фактор ОИИ, и у одной трети связь между COVID и ОИИ была случайной. Тяжелые случаи COVID связаны

с синдромом цитокинового шторма, характеризующимся неконтролируемым иммунным ответом с непрерывной активацией и пролиферацией макрофагов и лимфоцитов. Этот системный воспалительный ответ усугубляет воспалительную активность в атеросклеротических бляшках, делая их склонными к разрыву. Воспаление также вызывает эндотелиальную дисфункцию и активирует коагуляционный каскад. Ограничением этого исследования является отсутствие информации о состоянии открытого овального окна, которое может быть потенциально значимым механизмом инсульта, особенно у пациентов с COVID, учитывая, что они подвержены риску венозного тромбоза [75]. Независимо от этиологии мультирегиональные COVID/ОИИ, как и в предыдущих исследованиях [17], ассоциированы с нарушением коагуляции с последующей тромбозомболией или диффузной васкулопатией [81]. Церебральная васкулопатия, вторичная по отношению к воспалительной реакции, предрасполагает к осложнениям, от тонких микрососудистых изменений до инсульта [16].

Пациенты с COVID/ОИИ подвержены большему риску развития долгосрочных негативных последствий, то есть длительных неврологических проблем, по сравнению с пациентами, не болевшими COVID. Центральное место в нейробиологии, лежащей в основе восстановления после инсульта в контексте COVID, занимает снижение экспрессии рецептора ACE2, которое приводит к тромбовоспалению и ингибированию оси ACE2/ангиотензин-(1–7)/MasR (mitochondrial assembly receptor). Потенциальные нейропротекторные методы лечения, нацеленные на молекулярные механизмы действия этих медиаторов, могут помочь реорганизации мозга (нейроглиогенезу и синаптогенезу) и реабилитации пациентов с ОИИ, ассоциированным и неассоциированным с COVID, а также профилактике вторичного ОИИ во время постинсультной реабилитации [79].

Появляется все больше данных, подтверждающих, что COVID и его осложнения связаны с тромбовоспалительными явлениями, включая инсульт и ВМК. Учитывая, что вирус SARS-CoV-2 может вызывать полиорганную недостаточность с поражением почек, сердца и головного мозга, COVID все чаще рассматривают как сосудистое заболевание, связанное с тромбовоспалительным процессом, который поражает в основном сосудистый эндотелий. Аутопсия пациентов с инфекци-

ей SARS-CoV-2 выявила тромбы в микро- и макрососудах, состоящие из тромбоцитов, фибрина, эритроцитов и лейкоцитов, а также отложение микрочастиц клеточного происхождения, подтверждая тот факт, что COVID проявляется коагулопатией и васкулопатией [26, 41, 74, 82].

Вирус SARS-CoV-2 провоцирует немедленный каскад воспалительных реакций, запускающих тромбовоспаление в сосудистой системе. Избыточная продукция воспалительных цитокинов (цитокиновый шторм) может привести к повреждению ГЭБ и проникновению SARS-CoV-2 в паренхиму головного мозга. В этом случае очень чувствительные к цитокиновым бурям клетки нейроглии реагируют первыми. Они получают воспалительный сигнал от эндотелиальных клеток для дальнейшего стимулирования экспрессии провоспалительных генов, что приводит к нейровоспалению и нейродегенерации. За этим следует активация эндотелиоцитов, развитие эндотелиальной дисфункции и/или эндотелиита, что в первую очередь связано с прямой вирусной инфекцией и ингибированием экспрессии ACE2 и оси ACE2/ангиотензин-(1–7)/MasR. Параллельно с этим продолжается выработка провоспалительных цитокинов IL-8, IL-6, IL-17, IL-10, хемокинов, гранулоцитарного колониестимулирующего фактора, α -фактора некроза опухоли (tumor necrosis factor- α , TNF- α), активация транскрипционных факторов, таких как воспалительный комплекс NLRP3 (nucleotide-binding oligomerization domain (NOD)-like receptor (NLR) family pyrin domain-containing 3) и NF- κ B (nuclear factor kappa B), и высвобождение ассоциированных с повреждением молекулярных аларминов (damage-associated molecular patterns, DAMP). Все эти факторы остаются активными на всех стадиях ишемии или инфаркта головного мозга, провоцируя хроническое тромбовоспаление [83]. В головном мозге эти реакции усиливают продукцию многочисленных провоспалительных цитокинов, опосредуя дисфункцию нейроглиальных клеток, что в конечном итоге приводит к гибели нейронов. Кроме того, активация микроглии в головном мозге дополнительно влияет на продукцию провоспалительных цитокинов. Избыток тромбовоспалительных агентов (цитокиновый шторм) проникает из периферического кровообращения в микроциркуляторное русло головного мозга и может привести к нейроваскулярному эндотелииту, нарушению ГЭБ, церебральному

микротромбозу, гиперкоагуляции, тромбоэмболии и разрушению нейроваскулярной единицы (анатомо-функционального комплекса, включающего в себя нейроны, астроциты, эндотелиоциты, перициты), которое приводит к снижению эффективности функционирования мозга.

Роль оси ACE2/ангиотензин-(1–7)/MasR в патогенезе COVID/ОИИ. Одним из механизмов развития эндотелиальной дисфункции и/или эндотелиита у пациентов с COVID является нарушение баланса РААС в результате снижения экспрессии рецепторов ACE2 на эндотелиальных клетках. Компонентами РААС являются гомологи ACE (ангиотензин-превращающий фермент, АПФ) и ACE2. РААС состоит из классического плеча и оси ренин/ACE/ангиотензин II/AT1R (angiotensin II type 1 receptor), которая играет патофизиологическую роль при полиорганной недостаточности, в том числе в головном мозге. Ось ACE2/ангиотензин-(1–7)/MasR — негативный регулятор ангиотензина II. ACE2 препятствует действию ACE, превращая ангиотензин II в противовоспалительную и сосудорасширяющую молекулу ангиотензин-(1–7), а ангиотензин I в ангиотензин-(1–9), который далее превращается в ангиотензин-(1–7). Связывание SARS-CoV-2 с ACE2 вызывает эндоцитоз рецепторов, что приводит к истощению защитного эндотелиального ACE2 и дисбалансу между ACE и ACE2, тем самым усиливая патологическую активацию оси ACE/ангиотензин II/AT1R. В свою очередь, это приводит к опосредованной ангиотензином II вазоконстрикции и уменьшает опосредованную ангиотензином-(1–7) вазодилатацию.

Прямая инвазия SARS-CoV-2 в мозг может происходить по двум каналам. Первый — гематогенное распространение в мозговое кровообращение; второй — передача из обонятельного эпителия через решетчатую пластинку в обонятельную луковицу. Поскольку SARS-CoV-2 присутствует в системном кровотоке, застойная церебральная микроциркуляция увеличивает реципрокность между ACE2 и S-белком SARS-CoV-2 на церебральных эндотелиоцитах. Размножение и высвобождение вируса из эндотелиальных клеток могут привести к повреждению эндотелия и ГЭБ, открывая вирусу доступ к паренхиме головного мозга [84]. Экспрессия ACE2 на нейроглиальных клетках делает их мишенью для распространения инфекции SARS-CoV-2 [79].

При COVID/ОИИ, когда защитные эффекты ACE2 подавлены в результате взаимодей-

ствия с S-белком вируса SARS-CoV-2, баланс смещается в пользу АПФ и ангиотензина II. Регуляция экспрессии специфических биомаркеров, участвующих в обеих осях, является потенциальной терапевтической мишенью для обеспечения нейропротекции (усиления нейроглиогенеза и/или синаптогенеза) при COVID/ОИИ. К модуляторам РААС и оси ACE2/Ang-(1–7)/MasR, способствующим нейропластичности и восстановлению головного мозга, относятся блокаторы AT1R (angiotensin I type-2-receptor), ингибиторы ренина и ACE, а также агонисты AT2R (angiotensin II type-2-receptor). Ось Ang-(1–7)/MasR может оказывать антиоксидантное действие в перинфарктной зоне, ингибируя активность провоспалительных цитокинов, стимулируя пролиферацию эндотелиальных клеток и увеличивая плотность церебральных капилляров, уменьшая количество активных форм кислорода, защищая этим паренхиму мозга от клеточного отека и пироптоза (программированной гибели клеток, связанной с воспалением) после ишемического повреждения. Таким образом, ось ACE2/Ang-(1–7)/MasR обладает нейропротекторным, противовоспалительным и антиоксидантным потенциалом против неблагоприятных последствий ОИИ (с COVID или без него) в структурном и функциональном восстановлении мозга [79].

Роль инфламмасомы NLRP3 в COVID/ОИИ. Еще одним потенциальным медиатором ОИИ является инфламмазома NLRP3, член семейства NLR (nucleotide-binding oligomerization domain-like receptor) — сенсоров клеток врожденного иммунитета. С помощью рецепторов PPR (pattern recognition receptor) инфламмазома NLRP3 может обнаруживать патогены или вирусную инвазию и повреждение клеток. Сигнал, передаваемый рецепторами PPR в клетку, активирует транскрипцию генов, кодирующих белки, связанные с NLRP3. Активированная инфламмазома стимулирует апоптоз и пироптоз посредством разрушения митохондрий. Гиперактивность NLRP3 опосредует дисфункцию нейроглиальных клеток, отек головного мозга и гибель нейронов [85]. Следствием активности NLRP3 является высвобождение DAMP, о чем свидетельствует гиперовоспаление во время вирусной инфекции. Молекулярные блокаторы инфламмасомы NLRP3 и гипотермия позволяют ингибировать пироптоз и апоптоз после ишемии, уменьшить размер инфаркта мозга и неврологическую дисфункцию. Воздействие на иммунный каскад и молекулярный сигнала-

линг, имеющий отношение к опосредованному инфламмасомой NLRP3 воспалению и гиперкоагуляции, может открыть новые терапевтические стратегии восстановления головного мозга после COVID/ОИИ. Ингибиторы активации и эффектов инфламмасы NLRP3 уменьшают повреждение ГЭБ и постишемическую гибель нейроглиальных клеток, улучшая функционирование мозга. Введение этилметилкетона (супрессора потенциал-зависимых калиевых каналов) предотвращает активацию рецептора NLRP3, что может помочь восстановлению головного мозга после ОИИ (с COVID или без него) [79].

Таким образом, значительное увеличение частоты COVID/ОИИ связано с гипервоспалением и гиперкоагуляцией, которые, в свою очередь, вызывают ишемические поражения в отдаленных, но структурно и функционально связанных областях мозга. Центральное место в нейробиологии инсульта при COVID, по мнению С.М.Н. Che Mohd Nassir и соавт. [79], занимает снижение экспрессии ACE2, которое приводит к ингибированию оси ACE2/Ang-(1-7)/MasR и тромбовоспалению. Кроме того, после ОИИ активированная инфламмама NLRP3 опосредует дисфункцию нейроглиальных клеток, повышая продукцию многочисленных провоспалительных цитокинов, что в конечном итоге приводит к гибели нервных клеток. В контексте COVID/ОИИ эти медиаторы являются потенциальными молекулярными мишенями для терапевтического повышения нейропластичности и функционального восстановления в стратегиях реабилитации после инсульта и профилактики вторичного ОИИ. Нейропротекторные методы лечения, нацеленные на молекулярный механизм действия этих медиаторов, могут улучшить нейроглиогенез и синаптогенез у пациентов с COVID/ОИИ.

Роль антикоагулянтной терапии. Профилактика тромбозов использовалась с самого начала пандемии COVID, но вскоре стало ясно, что обычной профилактической дозы (обычно низкомолекулярного гепарина) часто бывает недостаточно для предотвращения венозного тромбоза у этих пациентов [86]. В исследовании F. Janes и соавт. [87] случаи COVID/ОИИ на фоне антикоагулянтной терапии составили 21%, а ОИИ у пациентов без COVID — 5%. Среди ОИИ, возникающих на фоне антикоагулянтной терапии, 2/3 связаны с назначением субтерапевтической дозы лекарств. Согласно принятой в настоящее время концепции, у пациентов с COVID имеют ме-

сто гиперкоагулопатия и ускоренное развитие тромбоза, повышенная частота и своеобразие клинических особенностей COVID/ОИИ, проявляющихся неэффективностью антикоагулянтов, которые говорят о том, что некоторые тромбозомболические явления, прежде всего артериальные, при COVID либо рефрактерны к антикоагулянтному эффекту, либо не зависят от него. Именно поэтому антикоагулянтная терапия подходит не для всех состояний гиперкоагуляции, в то время как дополнительная (или альтернативная) антитромботическая терапия (синтетические ингибиторы серинпротеаз, такие как нафамостата мезилат и камостата мезилат; антитромбин, ацетилсалициловая кислота; плазмаферез) необходима некоторым пациентам. F. Janes и соавт. утверждают, что антикоагулянтная терапия эффективна только при приеме «анти-витамин К» антикоагулянтов, о чем свидетельствуют значения международного нормализованного отношения. Не может быть такой же уверенности в отношении пациентов, получающих пероральные антикоагулянты прямого действия, особенно низкомолекулярный гепарин [87].

Данные отчета Швейцарского регистра инсультов [88] свидетельствуют о том, что «истинная неэффективность» антикоагулянтов (адекватных доз) является причиной 1,5–5,0% ОИИ. Относительное количество случаев ОКС у пациентов с COVID/ОИИ, развившимся на фоне приема антикоагулянтов, достигло 59%, тогда как при ОИИ, не связанном с COVID, оно варьировало от 39 до 44%.

COVID-ассоциированная тяжелая пневмония вызывает гипоксемию и связанное с ней увеличение вязкости крови, которые способствуют возникновению тромботических и эмболических осложнений. Лабораторные показатели крови у пациентов с COVID и ОНМК указывают на выраженное воспаление и состояние гиперкоагуляции. Относительно механизма инсульта, вызванного COVID, в настоящее время большинство мнений сосредоточено на гиперкоагулянтном состоянии, вызванном воспалением. Коронавирус SARS-CoV-2 напрямую инфицирует эндотелиальные клетки, вызывая диффузное воспаление эндотелия, приводящее к ОИИ или кровоизлиянию в мозг. По этой причине активный контроль воспалительных реакций и надлежащая антикоагулянтная терапия могут быть мощной мерой профилактики инсульта, вызванного COVID [35].

Антикоагулянтная терапия широко используется в лечении COVID, несмотря на то

что сохраняется некоторая неопределенность в отношении польза/вред. Антикоагулянтная терапия связана с более низкой частотой тромбоэмболических осложнений, однако КТ головного мозга проведена у меньшинства пациентов, поэтому трудно сделать выводы о влиянии антикоагулянтов на профилактику артериальной тромбоэмболии. J.M. Kats и соавт. предостерегли от широкого использования антикоагулянтов после того, как они увидели высокую частоту геморрагической трансформации ОИИ в тяжелых случаях COVID по сравнению с легкими случаями (31% против 4%). Это наблюдение подтверждает патогенные механизмы гипервоспаления, активирующие протромботическое состояние. При назначении антикоагулянтов оправдано тщательное взвешивание риска тромбоза и геморрагической трансформации [55].

Возраст. В популяциях пациентов с COVID замечена ассоциация инсульта с более молодым возрастом. В нескольких исследованиях показано, что средний возраст пациентов с COVID/ОИИ находится в диапазоне 55–64 лет [89].

Анализ когорты из 1827 пациентов с COVID, поступивших в больницу Йельского университета в период 03.01–28.08.2020, проведен с целью сравнения пациентов с ОИИ (n=44) и без него (n=1783). Установлено, что инсульт в анамнезе и количество тромбоцитов ≥ 200 /мкл при поступлении в больницу пациентов с COVID являются независимыми предикторами ОИИ при COVID любой степени тяжести. У пациентов с COVID-ассоциированными неврологическими симптомами (n=827) инсульт в анамнезе (OR 36; $p < 0,001$) и возраст до 60 лет (OR 4; $p < 0,012$) были независимыми предикторами ОИИ во время госпитализации. Примечательно, что в контрольной когорте пациентов с ОИИ без COVID (n=168) меньше тех, кто перенес инсульт в анамнезе, что демонстрирует уникальность COVID/ОИИ. Неясно, почему COVID увеличивает риск инсульта у более молодых людей по сравнению с тем, что наблюдается в когортах без COVID. Возможно, относительно молодые пациенты более восприимчивы к повреждению эндотелия [90].

Американская кардиологическая ассоциация представила данные регистра COVID-ассоциированных ССЗ о распространенности и особенностях инсультов у пациентов [64]. Первичными исходами были ОИИ, ТИА и госпитальная смерть. Среди 21 073 пациентов с COVID, поступивших в 107 больниц в течение

2020 г., 160 (0,8%) перенесли ОИИ/ТИА (55% всех острых инсультов) и 129 (0,6%) — другие виды инсульта (ВМК, тромбоз мозгового венозного синуса и неклассифицируемые инсульты). Значение показателя по шкале NIHSS составило 11 баллов. Пациенты с COVID/ОИИ/ТИА имели более высокую распространенность артериальной гипертензии, диабета и фибрилляции предсердий по сравнению с пациентами без ОНМК. Госпитализация в ОИТ и потребность в ИВЛ (58% пациентов с COVID/ОИИ/ТИА и 19% пациентов без ОНМК нуждались в ИВЛ), но не пожилой возраст, ассоциированы с повышенным риском ОИИ/ТИА. Риск ОИИ у пациентов, госпитализированных с COVID, превышает зарегистрированный после сепсиса (0,5%). Пациенты с COVID/ОИИ чаще имели признаки крайне тяжелого состояния и худшие госпитальные исходы. Риск смерти от COVID ассоциирован с пожилым возрастом, а после поправки на сопутствующие заболевания и степень тяжести COVID самый высокий риск ОИИ оказался у взрослых среднего возраста. ОИИ/ТИА не являются предиктором внутрибольничной смерти (с поправкой на степень тяжести COVID, демографические особенности и сопутствующие заболевания). Это означает, что механизм ОИИ при COVID не зависит от связанных с возрастом атеросклеротических процессов и что более высокая смертность среди стационарных пациентов с COVID/ОИИ обусловлена тяжестью COVID, а не самого инсульта. Эта работа подчеркивает важную роль исследований на основе регистров острых и хронических осложнений COVID. Многоцентровые проспективные исследования могут предоставить точную и обобщающую информацию о влиянии сосудистых заболеваний на госпитализированных пациентов с COVID [64].

Исследование, проведенное Американской ассоциацией здоровья по программе Get With The Guidelines Stroke Registry, также выявило более молодой возраст пациентов с COVID/ОИИ по сравнению с пациентами без COVID, что может свидетельствовать о неатеросклеротическом патогенезе ОИИ [91]. Основным постулируемым путем, лежащим в основе тромботических осложнений при тяжелом COVID, является взаимодействие между внутрисосудистым тканевым фактором, клетками врожденного иммунитета, тромбоцитами и эндотелиальными клетками, которое в конечном итоге активирует каскад коагуляции [41]. Эти данные предполагают уникальный

для COVID протромботический путь развития COVID/ОИИ.

Инсульт в анамнезе. Среди 36 358 пациентов с COVID 3,2% ранее перенесли инсульт. ОИИ после COVID возник в 0,34% случаев, а у пациентов с предшествующим инсультом частота ОИИ была на порядок выше (3,4% случаев). Причем частота ОИИ в этом исследовании может быть недооценена, поскольку его можно не заметить у тяжелобольных COVID, которые интубированы и находятся под седацией. В этом крупнейшем ретроспективном когортном исследовании пациентов с COVID, перенесших инсульт в анамнезе, после поправки на базовые характеристики, особенно у пациентов с более высоким преморбидным индексом по шкале MRS и у лиц пожилого возраста, чаще наблюдались тяжелые формы COVID и клинические исходы хуже, чем у пациентов без инсульта. Пациенты с анамнестическим инсультом особенно уязвимы к легочным и воспалительным осложнениям из-за более старшего возраста и более высокой распространенности ССЗ, которые являются предикторами неблагоприятных исходов COVID. После поправки на возраст, пол и все значимые сопутствующие заболевания история инсульта сохранила сильную ассоциацию с тяжестью заболевания и риском смерти от COVID. Госпитальная смертность пациентов с анамнестическим инсультом и COVID/ОИИ превышает таковую у пациентов с COVID/ОИИ без истории инсульта (17,4% против 7,5%, $p < 0,001$). У пациентов с 4–5 баллами по шкале MRS смертность достигла 27%. Госпитализированные пациенты с COVID, перенесшие инсульт в анамнезе, особенно пациенты с высоким индексом по шкале MRS, нуждаются в тщательном наблюдении и агрессивных мерах лечения [39].

А.А. Mbonde и коллеги из клиники Мэйо [56] представили всеобъемлющую модель, иллюстрирующую предполагаемый патогенез COVID/ОИИ. Иницирующим событием является связывание SARS-CoV-2 с клетками альвеолярного эпителия и эндотелиоцитами, которые экспрессируют рецепторы ACE2 и TMPRSS2 (transmembrane protease serine 2), что делает их мишенью для прямой вирусной инвазии. Инфицированные клетки секретируют набор провоспалительных цитокинов и хемокинов, что приводит к привлечению в очаг инфекции макрофагов и моноцитов, дополнительно продуцирующих провоспалительные цитокины. Возникающий в результа-

те цитокиновый шторм стимулирует каскад коагуляции и способствует тромбозу. Эндотелиальная активация сама по себе является фактором развития тромбоза и инсульта. Другим негативным последствием повреждения эндотелиоцитов является уменьшение количества ACE2, доступного для уравнивания эффектов РААС, что приводит к дальнейшей эндотелиопатии и повреждению органов. Описанные процессы могут привести либо к эндотелиопатии *de novo* (особенно у молодых людей без ранее существовавших сосудистых факторов риска), либо к повреждению эндотелия у лиц с сопутствующим атеросклерозом.

Пациенты с COVID/ОИИ имеют большую тромботическую нагрузку с более высокой частотой множественной окклюзии сосудов по сравнению с пациентами без COVID, хотя тромбы от пациентов с COVID/ОИИ и пациентов с ОИИ без COVID имеют одинаковое содержание тромбоцитов, нейтрофилов и NET, образование которых инициирует SARS-CoV-2. Вирионы SARS-CoV-2 обнаружены в тромбоцитах пациентов с COVID. Тот факт, что ОИИ и общая тромбовоспалительная дисрегуляция у пациентов с COVID не связаны с модификациями состава тромбов, вызывающими ОКС, предполагает, что ухудшение прогноза ОИИ при COVID происходит вследствие повреждения, вызванного ишемией, которое включает тромбовоспалительный каскад [26].

Лечение инсульта должно рассматриваться как неотложная помощь пациентам с COVID, так же как и пациентам без COVID. Пациенты с COVID, имеющие любые признаки или симптомы ОНМК, должны пройти стандартную визуализацию и обследование. Поскольку COVID увеличивает риск тромбоза, считается, что тромболитический эффект эффективен, несмотря на основной воспалительный компонент COVID. Следует рассмотреть выполнение механической тромбэктомии, особенно у молодых пациентов, несмотря на диагноз COVID, однако ее эффективность может быть снижена у пациентов с COVID множественными окклюзиями артерий, высоким давлением тромба и его фрагментацией. В целом пациентам с COVID/ОНМК следует продолжать оказывать интенсивную терапию и, по возможности, нейрореанимацию с дополнительными мерами инфекционного контроля, выполнять рекомендации по первичной и вторичной профилактике инсульта [92].

ЦЕРЕБРАЛЬНЫЙ ВЕНОЗНЫЙ ТРОМБОЗ

Тромбоз как крупных сосудов, так и микрососудов свидетельствует об особой протромботической патофизиологии COVID. Протромботическое состояние при COVID может быть следствием: 1) прямой вирусной инвазии в сосудистый эндотелий и/или клетки крови, и 2) чрезмерного иммунного ответа. Считается, что гиперовоспалительная реакция на SARS-CoV-2, связанная с развитием коагулопатии, является наиболее важным признаком неблагоприятного прогноза у пациентов с COVID. Активация системы коагуляции у пациентов с COVID, о которой свидетельствуют высокие уровни D-димера, может быть задействована в качестве эффекторного пути иммунного ответа на коронавирус. Рецептор ACE2 экспрессируется на эндотелиоцитах, макрофагах и периваскулярных перicyтах. Нарушение PAAC в результате взаимодействия вируса SARS-CoV-2 с ACE2 может привести к тяжелой эндотелиальной дисфункции, увеличению проницаемости сосудов и неконтролируемому воспалению, связанному с вирус-специфичными тромбовоспалительными механизмами. Кроме того, гипоксия, обычная при COVID-ассоциированном ОРДС, может вызвать протромботическое состояние, влияя на пути коагуляции и фибринолиза, а также на функционирование эндотелия и нейтрофилов. У пациентов с тяжелым течением COVID наблюдалось гиперовоспалительное состояние с активацией макрофагов, гиперактивацией миелоидного компартмента (экстренный миелопоэз с образованием обладающих иммуносупрессивным фенотипом незрелых и диспластических клеток) и цитокиновым штормом [93].

A. Genchi и коллеги [94] проанализировали церебральные тромбы, извлеченные с помощью эндоваскулярной тромбэктомии у пациентов с инсультом левого желудочка, инфицированных COVID, и у контрольной группы пациентов без COVID, чтобы найти молекулярные доказательства наличия SARS-CoV-2 в тромбе и выявить специфические иммунотромботические особенности. В тромбах пациентов с COVID рецептор ACE2 в основном экспрессируется на моноцитах/макрофагах и демонстрирует более высокие уровни экспрессии по сравнению с контрольной группой (ОКБ без COVID), но SARS-CoV-2 редко обнаруживается в тромбах пациентов с COVID. Сравнение состава тромбов не выявило различий по содержанию эритроцитов,

фибрина, NET, фактора vWF, тромбоцитов и комплекса комплемента C5b-9. Однако тромбы пациентов с COVID показали повышенную плотность нейтрофилов и в три раза более высокое соотношение нейтрофилов и лимфоцитов (НЛО). НЛО было лучшим предиктором для различения тромбов у двух групп пациентов.

Церебральный венозный тромбоз (ЦВТ) или тромбоз венозных синусов как цереброваскулярное проявление COVID связан с коагулопатией и полиорганной недостаточностью. ЦВТ отмечен в дуральных венозных синусах, корковых и глубоких мозговых венах. Высокая смертность пациентов с ЦВТ, возможно, связана с поражением системы глубоких вен или не-неврологическими осложнениями COVID. Другие нейрорадиологические находки — тромботическая микроангиопатия, острая геморрагическая некротизирующая энцефалопатия, синдром задней геморрагической обратимой энцефалопатии, диффузная лейкоэнцефалопатия и острый диссеминированный энцефаломиелит [42].

Эндотелиальные клетки в церебральных тромбах имеют ограниченное значение в качестве прямой мишени для SARS-CoV-2. Повышенную экспрессию ACE2 в тромбах при COVID вызывает в основном субпопуляция моноцитов/макрофагов CD68+ внутри тромба [94]. Следовательно, моноциты/макрофаги CD68+, присутствующие в тромбе, представляют собой триггер иммуноиндуцированного тромбоза.

COVID может спровоцировать инсульт у одних пациентов, но быть случайным сопутствующим заболеванием у других. Не удалось обнаружить вирус ни в тромбе, ни в эндотелиальных клетках коронарных сосудов пациентки с COVID/ОИИ в отсутствие другой этиологии инсульта, кроме острого тромбоза [95]. В другом исследовании обнаружено, что вирусная нагрузка тромба является возможной детерминантой размера тромба независимо от факторов риска [96].

Количество нейтрофилов и НЛО в тромбах не коррелирует с нейтрофилами и НЛО крови; это означает, что тромб является местом активного рекрутирования нейтрофилов, а не просто отражением содержания клеток крови [94]. Эти данные согласуются с повышенными уровнями маркеров активации нейтрофилов в макротромбах у пациентов с COVID/ОКБ [97]. J.E. Johnson и соавт. не обнаружили у больных COVID никаких признаков вирусной инфекции или лимфо-

цитарной инфильтрации, указывающих на миокардит. Однако в крупных и мелких сосудах сердца наблюдались частые и обширные тромбозы, редкие в контрольной группе. В то же время в миокардиальных тромбах пациентов с COVID обнаружены маркеры активации нейтрофилов, включая агрегаты нейтрофилов и тромбоцитов, кластеры, богатые нейтрофилами, и NET. Эти результаты указывают на изменения в циркулирующих нейтрофилах, а не в эндотелии, как на факторы, способствующие усилению тромботического диатеза в сердцах пациентов с COVID [97]. Помимо количественных изменений, описано нарушение функциональности нейтрофилов: в тяжелых случаях COVID сигнатура активации нейтрофилов демонстрирует характерные черты незрелых нейтрофилов, что представляет собой явное указание на экстренный миелопоэз. Транскрипционный и функциональный анализ нейтрофильного компартмента в крови пациентов с COVID показал повышенную способность к образованию NET, усиленной продукции цитокинов и высвобождению кальпротектина [93, 98]. Однако A. Genchi и соавт. [94] не обнаружили изменения плотности NET в тромбах пациентов с COVID/ОКС по сравнению с контролем (ОКС без COVID), несмотря на повышенное содержание нейтрофилов. Таким образом, церебральные тромбы пациентов с COVID/ЦБТ могут содержать SARS-CoV-2 и характеризуются повышенным числом нейтрофилов, повышенным НЛО и повышенной экспрессией ACE2. Эти данные свидетельствуют о том, что нейтрофилы являются виновниками тромбоза, связанного с COVID.

Гепарин-индуцированная тромбоцитопения (ГИТ). У больных COVID проявляются все три компонента триады Вирхова (факторы развития тромбоза): гиперкоагуляция или тромбофилия, повреждение клеток эндотелия, турбулентность кровотока и гемостаз. Эндотелиит и гипервоспаление предрасполагают к диффузному тромбозу, который является основной характеристикой тяжелой формы COVID. Гиперфибриногенемия и повышенный уровень D-димеров отражают прокоагулянтное состояние, повышенные уровни факторов коагуляции (факторы VIII и vWF) — тяжелое воспалительное и гиперкоагуляционное состояние. Высокая частота венозной тромбоэмболии, преимущественно тромбоэмболии легочной артерии, у пациентов с крайне тяжелой COVID-ассоциированной пневмонией даже при профилактической

дозировке антикоагулянтов привела врачей к использованию терапевтических доз антикоагулянтов. Гепарин часто используется для предотвращения тромбоза у таких пациентов, иногда в более высоких дозах и в течение длительного времени, что увеличивает риск потенциально смертельного осложнения — ГИТ с тромбозом или без него. Тромбоцитопения после инфузии гепарина должна вызвать клиническое подозрение на ГИТ, чтобы прекратить использование препаратов гепарина и назначить альтернативные антикоагулянты для предотвращения разрушительных осложнений. Обычно используется низкомолекулярный гепарин эноксапарин, который можно вводить один раз в день; при противопоказаниях, например при почечной недостаточности, предпочтение отдается нефракционированному гепарину. Диагностика ГИТ в контексте COVID чрезвычайно сложна, так как оба состояния являются тромбогенными и могут привести к тромбоцитопении, поэтому для своевременного соответствующего вмешательства всегда следует подозревать ГИТ как первопричину необъяснимого снижения количества тромбоцитов [99].

ГИТ — редкое, но опасное для жизни осложнение воздействия гепарина, наблюдаемое примерно у 1 из 5000 госпитализированных пациентов. Оно характеризуется падением числа тромбоцитов на 50% и более в течение 5–10 дней после введения гепарина в результате образования аутоантител против эндогенного тромбоцитарного фактора PF4 (platelet factor 4). Иммунные комплексы IgG–PF4–гепарин перекрестно связывают и активируют рецепторы FC γ на тромбоцитах и моноцитах. Активированные тромбоциты индуцируют высвобождение тромбина и predisполагают пациентов к тромботическим осложнениям. Без лечения ГИТ смертность достигает 20%. Результаты следует интерпретировать с осторожностью, чтобы избежать гипердиагностики и использования альтернативных антикоагулянтов, которые могут вызвать сильное кровотечение, поэтому диагноз ГИТ у пациентов с анти-PF4 антителами должен сопровождаться подтверждающим анализом высвобождения серотонина (serotonin release assay). Только половина пациентов с положительным иммунологическим анализом имеет положительные результаты подтверждающих тестов. При подозрении на ГИТ первым шагом является прекращение приема всех гепариновых препаратов и начало приема негепаринового антикоагулянта

(короткоживущий прямой ингибитор тромбина аргатробан, ривароксабан, ингибитор фактора коагуляции Ха фондапаринукс) [99].

Усиление тромбоцитопении после воздействия гепарина обычно является начальным признаком подозрения на ГИТ; однако тромботические проявления могут предшествовать тромбоцитопении. У 33% пациентов с ГИТ тромбоз развился до того, как было отмечено уменьшение числа тромбоцитов, поэтому тромботические проявления после недавнего применения гепарина должны вызывать клиническое подозрение на ГИТ даже при отсутствии тромбоцитопении. Вероятность ГИТ рассчитывается с использованием шкалы 4Т, которая оценивает четыре показателя: относительное падение числа тромбоцитов, время начала падения числа тромбоцитов, наличие тромбоза и вероятность других причин тромбоцитопении. Суммарный показатель <4 баллов имеет очень высокую отрицательную прогностическую ценность, исключающую необходимость тестирования на ГИТ на 97–99%. В ретроспективном обзорном анализе частота ГИТ составляет 8% у пациентов с тяжелой COVID, что является 10-кратным увеличением частоты ГИТ на фоне пандемии [100].

ОСТРЫЕ НАРУШЕНИЯ МОЗГОВОГО КРОВООБРАЩЕНИЯ, ВЫЗВАННЫЕ ВАКЦИНАЦИЕЙ

Разработка безопасных и эффективных вакцин против COVID — краеугольный камень борьбы с пандемией COVID. Однако появляется все больше сообщений о различных типах инсульта, включая ОИИ, ГИ и ЦВТ после данной вакцинации. Большинство публикаций об инсульте после вакцинации против COVID представляют собой сообщения о случаях, поэтому частота инсульта в подобных ситуациях точно не известна. Большинство пациентов, перенесших инсульт после вакцинации против COVID, — женщины в возрасте до 60 лет, вакцинированные векторной вакциной ChAdOx1/nCoV-19 (AstraZeneca) [101]. Вакцинация вызывает ряд иммунологических событий, которые могут вызвать неврологические проблемы, такие как демиелинизирующие заболевания, эпилептические припадки, синдром Гийена–Барре и инсульт.

В большинстве исследований сообщалось о ЦВТ с вторичным ишемическим или геморрагическим инсультом или без него, а в некоторых — о вакциноиндуцированном тромбозе с тромбоцитопенией (ВИТТ). ВИТТ

также может быть связан с инсультом после вакцинации против COVID [102–104]. Парадоксальная связь ЦВТ с тромбоцитопенией после вакцинации против COVID оправдывает использование специального термина ВИТТ [105, 106]. ВИТТ характеризуется необычными участками тромбоза и отсутствием общих факторов риска ЦВТ. Необычные локализации могут включать церебральный венозный синус, висцеральную венозную систему, тромбоэмболию легочной артерии, тромбоз глубоких вен и острый артериальный тромбоз [104, 107–109]. Европейское агентство по лекарственным средствам (European Medicines Agency, EMA) сообщило о 169 возможных случаях ЦВТ среди 34 миллионов реципиентов вакцины AstraZeneca; 35 случаях ЦВТ среди 54 миллионов реципиентов мРНК-вакцины Pfizer-BioNTech, 5 возможных, но непроверенных случаях ЦВТ среди 4 миллионов реципиентов Moderna (мРНК-1273) и 6 случаях ЦВТ среди 7 миллионов реципиентов вакцины Johnson & Johnson (Ad26.COV2.S) [104]. По данным EMA, у непривитых пациентов с COVID тромбоз возникает как минимум в 100 раз чаще, чем у вакцинированных [110].

ВИТТ — это очень редкое, но фатальное осложнение, связанное с артериальным и венозным тромбозом после вакцинации аденовирусными вакцинами AstraZeneca и Johnson & Johnson, которое развивается в течение 4–30 дней после введения вакцины. ВИТТ — необычный синдром, поскольку, несмотря на тромбоцитопению, наблюдается прогрессирующий тромбоз с большим преобладанием ЦВТ. У всех пациентов с ВИТТ обнаружены антитела против тромбоцитарного фактора PF4, как при ГИТ, но без воздействия гепарина. Кровотечение может произойти и быть значительным. Лабораторные исследования обычно выявляют низкий уровень фибриногена, низкое количество тромбоцитов ($<150 \times 10^9/\text{л}$) и очень высокий уровень D-димера, превышающий уровень при венозной тромбоэмболии. Считалось, что ВИТТ имеет ту же патофизиологию, что и ГИТ; однако точный триггер неизвестен, что предполагает возможный антигенный компонент в вирусном геноме, который вызывает образование анти-PF4 антител у этих пациентов. Гепарин также противопоказан, и лечение следует начинать с негепариновой антикоагулянтной терапии [111].

При ЦВТ с тромботической тромбоцитопенией, спровоцированной вакцинацией против COVID, наблюдается клиническая

картина ГИТ. Все пациенты получали вакцину за 7–20 дней до постановки диагноза «инсульт». Антитела против вирусного S-белка, возникшие в результате вакцинации, могут перекрестно реагировать со специфическими антигенами, экспрессируемыми на поверхности тромбоцитов [104]. Частота вакциноиндуцированного ЦВТ (виЦВТ) позитивно коррелирует с уровнем D-димера [112]. По-видимому, триггер индуцированной вакциной иммунной тромбоцитопении не имеет ничего общего с распространенными факторами риска ЦВС. Повышенный уровень D-димера вместе с тромбоцитопенией свидетельствует об активации системной антикоагуляции и может быть полезным для дифференциальной диагностики тромбоцитопении, вызванной снижением образования тромбоцитов, от тромбоцитопении, вызванной системным тромбозом [105]. Наиболее частым клиническим симптомом виЦВТ является головная боль, генерализованная или локальная и прогрессирующая [113]. Клиническое течение виЦВТ может быть более тяжелым, чем ЦВТ, не связанный с вакцинацией против COVID. Лечение ЦВТ после вакцинации против COVID отличается от стандартного лечения ЦВТ, в котором обычно используется низкомолекулярный гепарин, который может ухудшить исход ЦВТ, связанный с ВИТТ. Эти противоречивые наблюдения затрудняют принятие клинических решений и требуют дальнейшего изучения и разработки клинических руководств [101].

Частичная или полная окклюзия системы церебральных венозных синусов или дренирующих вен малого калибра приводит к венозной гипертензии, локализованному паренхиматозному отеку, повышению внутричерепного давления, инфаркту и редко ВЧК. ЦВТ обычно имеет хороший прогноз, а виЦВТ может иметь катастрофическое течение из-за рефрактерного повышения внутричерепного давления; почти половина пациентов с ЦВТ в контексте ВИТТ умирают в течение нескольких дней, и смерть часто наступает после инфаркта мозга, связанного с внутричерепным давлением [107, 109].

В многоцентровом когортном исследовании ЦВТ после вакцинации против COVID собраны данные о 95 пациентах с инсультом из 43 больниц Великобритании в период 01.04–20.05.2021 г., у 70 из них диагностирован ВИТТ [114]. Средний возраст в группе ВИТТ составил 47 лет, в группе без ВИТТ — 57 лет ($p=0,005$). Частота летального исхода у паци-

ентов с ВИТТ-ассоциированным ЦВТ составила 47%, в контрольной группе без ВИТТ — 16% ($p=0,006$). Неблагоприятный исход у пациентов с ВИТТ, получавших негепариновые антикоагулянты, был менее частым (36%) по сравнению с теми, кто не получал это лечение (75%), и у получавших внутривенный иммуноглобулин (ВВИГ) — 40% по сравнению с теми, кто не получал ВВИГ (73%). В этом исследовании показано, что негепариновые антикоагулянты и ВВИГ заметно улучшают исходы ЦВТ, связанного с ВИТТ.

A. Wills и соавт. [115] описывают два случая инсульта, вызванного артериальными и венозными тромбозами, развившимися в течение 28 дней после введения вакцины AstraZeneca. Пациенты были молодыми людьми (42 и 47 лет) с минимальными факторами риска тромбоза, но у них быстро развилось фатальное неврологическое ухудшение. У пациентов была выраженная тромбоцитопения с непропорционально повышенным уровнем D-димера, что часто встречается при этом состоянии. В обоих случаях были обнаружены антитела IgG против PF4, аналогичные описанным при ГИТ. Эти случаи показывают, что врачи должны быть особенно внимательны к ВИТТ с учетом быстро развивающегося катастрофического неврологического ухудшения, приводящего к летальному исходу, несмотря на наилучшую поддерживающую терапию. Определение феномена все еще развивается, и оптимальное лечение остается неизвестным. В ведении таких пациентов необходим мультидисциплинарный подход.

Действующее в настоящее время руководство экспертной гематологической группы Великобритании рекомендует немедленное лечение в случаях подозрения на ВИТТ для предотвращения прогрессирования тромбоза, не дожидаясь результатов анализа [116]. Рекомендуется внутривенное введение IgG, и следует рассмотреть вопрос о назначении стероидов, особенно при задержке начала внутривенного введения IgG. Руководство рекомендует избегать всех форм гепарина и срочно начать антикоагулянтную терапию, не основанную на гепарине. Необходимо тщательно взвесить риск кровотечения и тромбоза, особенно при тромбоцитопении. Антиагреганты в настоящее время не рекомендуются. Решение о трансфузии тромбоцитов следует принимать в каждом конкретном случае. Если требуется нейрохирургическое вмешательство, оно должно быть незамедлительным.

Ишемический инсульт может быть связан с артериальным или, в редких случаях, венозным тромбозом, возникшим в контексте ВИТТ. Такие случаи диагностированы в основном после вакцинации AstraZeneca, особенно с вовлечением средней мозговой артерии. ОИИ после вакцинации AstraZeneca развивается в сроки от 1 до 21 дня после вакцинации. М. De Michele и соавт. [117] провели анализ тромба, извлеченного во время тромбэктомии у пациентов с ОИИ, который развился после введения вакцины AstraZeneca, и обнаружили, что сгусток, собранный во время первой тромбэктомии, на 85% состоит из тромбоцитов и массивно инфильтрирован нейтрофилами с признаками NET (синдром белого сгустка). Тромб, собранный во время второй эндоваскулярной процедуры, на 90% состоял из эритроцитов и на 10% — из фибрина и тромбоцитов, с дефицитом нейтрофилов [117]. При появлении стойких или необычных неврологических симптомов после введения вакцины против COVID необходимо срочно выполнить нейровизуализацию и лабораторные тесты по подозрению на ВИТТ [101].

Геморрагический инсульт возникает при разрыве кровеносного сосуда. ВМК и субарахноидальное кровоизлияние после вакцинации против COVID могут быть первичными или вторичными по отношению к венозному тромбозу [118–120]. M.L. de Melo Silva и D.P. Lopes [119] описали первичный ГИ после вакцинации AstraZeneca у пациента без тромбоцитопении и факторов риска нарушения коагуляции. О причинно-следственной связи свидетельствует то, что артериальная гипертензия является осложнением вакцинации против COVID и одновременно фактором риска ВМК.

Рекомендации по диагностике и лечению ЦВТ после вакцинации против COVID. Многие случаи инсульта после вакцинации против COVID связаны с ВИТТ. Несколько международных научных обществ и групп экспертов дали рекомендации по диагностике и ведению пациентов с подозрением на синдром ВИТТ. Клиницисты должны сохранять высокую степень настороженности в отношении пациентов с симптомами, указывающими на тромботические явления после вакцинации против COVID. Группа экспертов по гематологии (Expert Hematology Panel, EHP) Великобритании и Американское общество гематологов (American Society of Hematology, ASH) рекомендуют срочное обследование на ВИТТ, если любой из симптомов, включая

сильную головную боль, изменения зрения, боль в животе, тошноту и/или рвоту, боль в спине, одышку, боль в ногах или отек, петехии или легкие синяки, развиваются в период от 4 до 30 дней после вакцинации. Неотложное диагностическое обследование при подозрении на ВИТТ включает в себя общий анализ крови и мазок периферической крови, тест на ГИТ (PF4-ELISA) с использованием образца крови, взятого до любой терапии, определение антител против PF4, количества тромбоцитов, уровней фибриногена и D-димера. В дополнение к диагностическим критериям и лабораторным данным для подтверждения диагноза ЦВТ следует использовать рентгенологическую визуализацию: КТ головного мозга и трехмерную реконструкцию вен (КТ-венографию). У пациентов с подострым началом МРТ является методом выбора [101]. В. Ikenberg и коллеги [121] описали пациента, у которого результаты первоначальной МРТ головного мозга были нормальными, но последующие МРТ головного мозга показали обширный ЦВТ, а лабораторные данные подтвердили ВИТТ. Именно поэтому, если клиническое подозрение на ЦВТ сохраняется, полезно повторить МРТ.

Ключевым элементом лечения ВИТТ-ассоциированного ЦВТ являются высокие дозы ВВИГ и антикоагулянтная терапия с использованием пероральных негепариновых антикоагулянтов прямого действия [113]. ВВИГ предотвращает активацию и клиренс тромбоцитов анти-PF4 антителами и быстро восстанавливает их количество. При ВИТТ рекомендуется быстрое начало введения ВВИГ (1 г/кг в течение двух дней, если необходимо). При ВИТТ-ассоциированном ЦВТ следует избегать всех форм гепарина [120]. Негепариновые антикоагулянты, такие как прямые ингибиторы тромбина (бивалирудин, аргатробан и дабигатран), прямые ингибиторы фактора Ха (ривароксабан, апиксабан и эдоксабан) и не прямые антитромбинзависимые ингибиторы Ха (фондапаринукс) не противопоказаны при ВИТТ [122].

Переливание тромбоцитов является необязательной поддержкой антикоагулянтной терапии, его следует рассмотреть при угрожающих жизни кровотечениях, так как до сих пор неясно, может ли переливание тромбоцитов усугубить ЦВТ [101]. Для пациентов с ВИТТ, рефрактерным к повторным дозам ВВИГ и плазмаферезу, может быть полезным лечение ритуксимабом [123]. Закупорка венозной системы головного мозга увеличивает

внутричерепное давление и может привести к разрыву кровеносных сосудов и геморрагическому инсульту, а состояние гиперкоагуляции — к дальнейшему тромбообразованию. Эти осложнения напрямую влияют на тактику лечения. При подозрении на ЦВТ, связанный с ВИТТ, и быстром ухудшении симптомов эндоваскулярная тромбэктомия в дополнение к фармакологическому лечению может восстановить нормальный венозный отток, уменьшить венозный застой и повышенное внутричерепное давление за счет быстрой реканализации окклюзированных венозных синусов, если проводить ее до начала кортикальной венозной окклюзии. Сопутствующий тромбоз, включая тромбоз глубоких вен, тромбоэмболию легочной артерии и висцеральный венозный тромбоз, должен быть исключен у пациентов, которые страдают от ВИТТ-ассоциированного ЦВТ. Лечение ВИТТ должна контролировать многопрофильная бригада, включая гематолога, невролога, нейрохирурга и нейрорадиолога.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Развитие неврологических осложнений COVID увеличило бремя инвалидности среди выживших после инфекции SARS-CoV-2 [124, 125]. Несмотря на распространенность различных неврологических симптомов у пациентов с COVID, патофизиология поражения нервной системы при COVID-19 остается неясной. Наиболее серьезными осложнениями COVID на ЦНС являются ишемический и геморрагический инсульты, тромбоз венозных синусов и эндотелиит. Они могут быть результатом различных механизмов, включая индуцированные вирусом гипервоспалительные и гиперкоагуляционные состояния, прямую вирусную инфекцию и постинфекционные иммуноопосредованные процессы. В течение последнего года проанализированы биохимические этапы, которые приводят к венозному и/или артериальному тромбозу при COVID, и сложное взаимодействие между воспалительным штормом, каскадом коагуляции, активацией/повреждением эндотелия, агрегацией тромбоцитов и нарушением фибринолиза. Активация каскада коагуляции непосредственно следует за гипервоспалительной реакцией, однако не менее важна роль повреждения эндотелия и активации тромбоцитов. Требуются дальнейшие исследования, чтобы выяснить, возникают ли неврологические симптомы из-за прямого инфициро-

вания структур нервной системы, являются они отражением системного воспалительного синдрома или следствием сопутствующих хронических заболеваний. Для определения оптимальных стратегий предотвращения долгосрочных инвалидизирующих последствий COVID и обоснования терапевтического выбора необходимы изучение патофизиологических процессов и клинические испытания.

ЛИТЕРАТУРА

1. WHO Coronavirus Disease (COVID-19) Dashboard [Internet]. Available from: <https://covid19.who.int/>
2. Taquet M., Geddes J.R., Husain M. et al. 6-month neurological and psychiatric outcomes in 236 379 survivors of COVID-19: a retrospective cohort study using electronic health records. *Lancet Psychiatry*. 2021; 8(5): 416–27. DOI: 10.1016/S2215-0366(21)00084-5.
3. Shah W., Hillman T., Playford E.D., Hishmeh L. Managing the long-term effects of COVID-19: Summary of NICE, SIGN, and RCGP rapid guideline. *Brit. Med. J.* 2021; 372: n136. DOI: 10.1136/bmj.n136.
4. Quintanilla-Sánchez C., Salcido-Montenegro A., González-González J.G., Rodríguez-Gutiérrez R. Acute cerebrovascular events in severe and nonsevere COVID-19 patients: a systematic review and meta-analysis. *Rev Neurosci*. 2022. DOI: 10.1515/revneuro-2021-0130.
5. Leven Y., Bösel J. Neurological manifestations of COVID-19 — an approach to categories of pathology. *Neurol. Res. Pract.* 2021; 3(1): 39. DOI: 10.1186/s42466-021-00138-9.
6. Mekawy D.A., Hamdy S., Abdel-Naseer M. et al. Neurological manifestations in a cohort of Egyptian patients with COVID-19: a prospective, multicenter, observational study. *Brain Sci.* 2022; 12(1): 74. DOI: 10.3390/brainsci12010074.
7. Heldt F.S., Vizcaychipi M.P., Peacock S. et al. Early risk assessment for COVID-19 patients from emergency department data using machine learning. *Sci. Rep.* 2021; 11(1): 4200. DOI: 10.1038/s41598-021-83784-y.
8. Drabik L., Derbisz J., Chatys-Bogacka Z. et al. Neurological prognostic factors in hospitalized patients with COVID-19. *Brain Sci.* 2022; 12(2): 193. DOI: 10.3390/brainsci12020193.
9. Wnuk M., Sawczyńska K., Kęsek T. et al. Neurological symptoms in hospitalised patients with COVID-19 and their association with in-hospital mortality. *Neurol Neurochir Pol.* 2021; 55(3): 314–21. DOI: 10.5603/PJNNS.a2021.0039.
10. Amanat M., Rezaei N., Roozbeh M. et al. Neurological manifestations as the predictors of severity and mortality in hospitalized individuals with COVID-19: A multicenter prospective clinical study. *BMC Neurol.*

- BMC Neurol. 2021; 21(1): 116. DOI: 10.1186/s12883-021-02152-5.
11. Beghi E., Helbok R., Crean M. et al. The European Academy of Neurology COVID-19 registry (ENERGY): an international instrument for surveillance of neurological complications in patients with COVID-19. *Eur J Neurol.* 2020; 28(10): 3303–23. DOI: 10.1111/ene.14652.
 12. Beghi E., Helbok R., Oztur S. et al. Short- and long-term outcome and predictors in an international cohort of patients with neuro-COVID-19. *Eur J Neurol.* 2022; 29(6): 1663–84. DOI: 10.1111/ene.15293.
 13. Mao L., Jin H., Wang M. et al. Neurologic manifestations of hospitalized patients with Coronavirus Disease 2019 in Wuhan, China. *JAMA Neurol.* 2020; 77(6): 683–90. DOI: 10.1001/jamaneurol.2020.1127.
 14. Frontera J.A., Sabadia S., Lalchan R. et al. A prospective study of neurologic disorders in hospitalized patients with COVID-19 in New York City. *Neurology.* 2021; 96(4): e575–e586. DOI: 10.1212/WNL.0000000000010979.
 15. MadaniNeishaboori A., Moshrefiaraghi D., Mohamed Ali K. et al. Central nervous system complications in COVID-19 patients; a systematic review and meta-analysis based on current evidence. *Arch. Acad. Emerg. Med.* 2020; 8(1): e62. PMID: 33134959.
 16. Siow I., Lee K.S., Zhang J.J.Y. et al. Stroke as a neurological complication of COVID-19: a systematic review and meta-analysis of incidence, outcomes and predictors. *J Stroke Cerebrovasc Dis.* 2021; 30(3): 105549. DOI: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2020.105549.
 17. Nannoni S., de Groot R., Bell S., Markus H.S. Stroke in COVID-19: A systematic review and meta-analysis. *Int J Stroke.* 2021; 16(2): 137–49. DOI: 10.1177/1747493020972922.
 18. Siepmann T., Sedghi A., Simon E. et al. Increased risk of acute stroke among patients with severe COVID-19: a multicenter study and meta-analysis. *Eur J Neurol.* 2021; 28(1): 238–47. DOI: 10.1111/ene.14535.
 19. Lu Y., Zhao J., Ye M.F. et al. The relationship between COVID-19's severity and ischemic stroke: a systematic review and meta-analysis. *Neurol. Sci.* 2021; 42(7): 2645–51. DOI: 10.1007/s10072-021-05299-8.
 20. Kremer S., Lersy F., Anheim et al. Neurologic and neuroimaging findings in patients with COVID-19: a retrospective multicenter study. *Neurology.* 2020; 95(13): e1868–82. DOI: 10.1212/WNL.0000000000010112.
 21. Chen X., Laurent S., Onur O.A. et al. A systematic review of neurological symptoms and complications of COVID-19. *J Neurol.* 2021; 268(2): 392–402. DOI: 10.1007/s00415-020-10067-3.
 22. Henry B.M., de Oliveira MHS., Benoit S. et al. Hematologic, biochemical and immune biomarker abnormalities associated with severe illness and mortality in coronavirus disease 2019 (COVID-19): a meta-analysis. *Clin Chem Lab Med.* 2020; 58(7): 1021–8. DOI: 10.1515/cclm-2020-0369.
 23. Azim D., Nasim S., Kumar S. et al. Neurological Consequences of 2019-nCoV Infection: A Comprehensive Literature Review. *Cureus.* 2020; 12(6): e8790. DOI: 10.7759/cureus.8790.
 24. Moonis G., Filippi C.G., Kirsch CFE. et al. The Spectrum of Neuroimaging Findings on CT and MRI in Adults With COVID-19. *Am. J. Roentgenol.* 2021; 217(4): 959–74. DOI: 10.2214/AJR.20.24839.
 25. Tsivgoulis G., Palaiodimou L., Zand R. et al. COVID-19 and cerebrovascular diseases: a comprehensive overview. *Ther Adv Neurol Disord.* 2020; 13: 1756286420978004. DOI: 10.1177/1756286420978004.
 26. Desilles J.P., Solo Nomenjanahary M., Consoli A. et al. Impact of COVID-19 on thrombus composition and response to thrombolysis: Insights from a monocentric cohort population of COVID-19 patients with acute ischemic stroke. *J Thromb Haemost.* 2022; 20(4): 919–28. DOI: 10.1111/jth.15646.
 27. Iffah R., Gavins FNE. Thromboinflammation in coronavirus disease 2019: The clot thickens. *Br J Pharmacol.* 2022; 179(10): 2100–7. DOI: 10.1111/bph.15594.
 28. Talasaz A.H., Kakavand H., Van Tassell B. et al. Cardiovascular complications of COVID-19: pharmacotherapy perspective. *Cardiovasc Drugs Ther.* 2021; 35(2): 249–59. DOI: 10.1007/s10557-020-07037-2.
 29. Harrison S.L., Buckley BJR., Rivera-Caravaca J.M. et al. Cardiovascular risk factors, cardiovascular disease, and COVID-19: an umbrella review of systematic reviews. *Eur Heart J Qual Care Clin Outcomes.* 2021; 7(4): 330–9. DOI: 10.1093/ehjqcco/qcab029.
 30. Triay R., Buchhanolla P., Gaudet A. et al. The spectrum of acute cerebrovascular disease in patients with COVID-19. *Biomedicines.* 2022; 10(2): 435. DOI: 10.3390/biomedicines10020435.
 31. Chou SHY., Beghi E., Helbok R. et al. Global incidence of neurological manifestations among patients hospitalized with COVID-19-A Report for the GCS-NeuroCOVID Consortium and the ENERGY Consortium. *JAMA Netw Open.* 2021; 4(5): e2112131. DOI: 10.1001/jamanetworkopen.2021.12131.
 32. Genovesi S., Rebora P., Occhino G. et al. Atrial fibrillation and clinical outcomes in a cohort of hospitalized patients with Sars-Cov-2 infection and chronic kidney disease. *J Clin Med.* 2021; 10(18): 4108. DOI: 10.3390/jcm10184108.
 33. Fisicaro F., Di Napoli M., Liberto A. et al. Neurological sequelae in patients with COVID-19: a histopathological perspective. *Int J Environ Res Public Health.* 2021; 18(4): 1415. DOI: 10.3390/ijerph18041415.
 34. Pranata R., Huang I., Lim M.A. et al. Impact of cerebrovascular and cardiovascular diseases on mortality and severity of COVID-19-systematic review, meta-analysis, and meta-regression. *J Stroke Cerebrovasc*

- Dis. 2020; 29(8): 104949. DOI: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2020.104949.
35. Luo W., Liu X., Bao K., Huang C. Ischemic stroke associated with COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *J Neurol.* 2022; 269(4): 1731–40. DOI: 10.1007/s00415-021-10837-7.
36. Harrison S.L., Fazio-Eynullayeva E., Lane D.A. et al. Higher mortality of ischaemic stroke patients hospitalized with COVID-19 compared to historical controls. *Cerebrovasc Dis.* 2021; 50(3): 326–31. DOI: 10.1159/000514137.
37. Qureshi A.I., Baskett W.I., Huang W. et al. Acute Ischemic Stroke and COVID-19: An Analysis of 27 676 Patients. *Stroke.* 2021; 52(3): 905–12. DOI: 10.1161/STROKEAHA.120.031786.
38. Schmidbauer M.L., Ferse C., Salih F. et al. COVID-19 and intracranial hemorrhage: a multicenter case series, systematic review and pooled analysis. *J Clin Med.* 2022; 11(3): 605. DOI: 10.3390/jcm11030605.
39. Wang M., Zhang H., He Y. et al. Association between ischemic stroke and COVID-19 in China: a population-based retrospective study. *Front Med (Lausanne).* 2022; 8: 792487. DOI: 10.3389/fmed.2021.792487.
40. Peñaloza H.F., Lee J.S., Ray P. et al. Neutrophils and lymphopenia, an unknown axis in severe COVID-19 disease. *PLoS Pathog.* 2021; 17(9): e1009850. DOI: 10.1371/journal.ppat.1009850.
41. Zakeri A., Jadhav A.P., Sullenger B.A., Nimjee S.M. Ischemic stroke in COVID-19-positive patients: an overview of SARS-CoV-2 and thrombotic mechanisms for the neurointerventionalist. *J Neurointerv Surg.* 2021; 13(3): 202–6. DOI: 10.1136/neurint-surg-2020-016794.
42. Goldberg M.F., Goldberg M.F. Neuroradiologic manifestations of COVID-19: what the emergency radiologist needs to know. *Emerg Radiol.* 2020; 27(6): 737–45. DOI: 10.1007/s10140-020-01840-y.
43. Meinhardt J., Radke J., Dittmayer C. et al. Olfactory transmucosal SARS-CoV-2 invasion as a port of central nervous system entry in individuals with COVID-19. *Nat Neurosci.* 2021; 24(2): 168–75. DOI: 10.1038/s41593-020-00758-5.
44. Mukerji S.S., Solomon I.H. What can we learn from brain autopsies in COVID-19? *Neurosci Lett.* 2021; 742: 135528. DOI: 10.1016/j.neulet.2020.135528.
45. Lee M.H., Perl D.P., Nair G. et al. Microvascular injury in the brains of patients with Covid-19. *N Engl J Med.* 2021; 384(5): 481–3. DOI: 10.1056/NEJMc2033369.
46. Baker H.A., Safavynia S.A., Evered L.A. The 'third wave': impending cognitive and functional decline in COVID-19 survivors. *Br J Anaesth.* 2021; 126(1): 44–7. DOI: 10.1016/j.bja.2020.09.045.
47. Lingor P., Demleitner A.F., Wolff A., Feneberg E. SARS-CoV-2 and neurodegenerative diseases: what we know and what we don't. *J Neural Transm (Vienna).* 2022; 1–13. DOI: 10.1007/s00702-022-02500-w.
48. Conklin J., Frosch M.P., Mukerji S.S. et al. Susceptibility-weighted imaging reveals cerebral microvascular injury in severe COVID-19. *J Neurol Sci.* 2021; 421: 117308. DOI: 10.1016/j.jns.2021.117308.
49. Butler M., Cross B., Hafeez D. et al. Emerging knowledge of the neurobiology of COVID-19. *Psychiatr Clin North Am.* 2022; 45(1): 29–43. DOI: 10.1016/j.psc.2021.11.001.
50. Piroth L., Cottenet J., Mariet A.S. et al. Comparison of the characteristics, morbidity, and mortality of COVID-19 and seasonal influenza: a nationwide, population-based retrospective cohort study. *Lancet Respir Med.* 2021; 9(3): 251–9. DOI: 10.1016/S2213-2600(20)30527-0.
51. Beyrouti R., Best J.G., Chandratheva A. et al. Characteristics of intracerebral haemorrhage associated with COVID-19: a systematic review and pooled analysis of individual patient and aggregate data. *J Neurol.* 2021; 268(9): 3105–15. DOI: 10.1007/s00415-021-10425-9.
52. Lersy F., Willaume T., Brisset J.C. et al. Critical illness-associated cerebral microbleeds for patients with severe COVID-19: etiologic hypotheses. *J Neurol.* 2021; 268(8): 2676–84. DOI: 10.1007/s00415-020-10313-8.
53. Karagiannidis C., Mostert C., Hentschker C. et al. Case characteristics, resource use, and outcomes of 10 021 patients with COVID-19 admitted to 920 German hospitals: an observational study. *Lancet Respir Med.* 2020; 8(9): 853–62. DOI: 10.1016/S2213-2600(20)30316-7.
54. Romero-Sánchez C.M., Díaz-Maroto I., Fernández-Díaz E. et al. Neurologic manifestations in hospitalized patients with COVID-19: The ALBACOVID registry. *Neurology.* 2020; 95(8): e1060-e1070. DOI: 10.1212/WNL.0000000000009937.
55. Katz J.M., Libman R.B., Wang J.J. et al. COVID-19 Severity and stroke: correlation of imaging and laboratory markers. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2021; 42(2): 257–61. DOI: 10.3174/ajnr.A6920.
56. Mbonde A.A., O'Carroll C.B., Grill M.F. et al. Stroke features, risk factors, and pathophysiology in SARS-CoV-2-infected patients. *Mayo Clin Proc Innov Qual Outcomes.* 2022; 6(2): 156–65. DOI: 10.1016/j.mayocpiqo.2022.01.003.
57. Ackermann M., Verleden S.E., Kuehnel M. et al. Pulmonary Vascular Endothelialitis, Thrombosis, and Angiogenesis in Covid-19. *N Engl J Med.* 2020; 383(2): 120–8. DOI: 10.1056/NEJMoa2015432.
58. Verdecchia P., Cavallini C., Spanevello A., Angeli F. The pivotal link between ACE2 deficiency and SARS-CoV-2 infection. *Eur J Intern Med.* 2020; 76: 14–20. DOI: 10.1016/j.ejim.2020.04.037.
59. Teuwen L.A., Geldhof V., Pasut A., Carmeliet P. COVID-19: the vasculature unleashed. *Nat Rev Immunol.* 2020; 20(7): 389–91. DOI: 10.1038/s41577-020-0343-0.

60. Melmed K.R., Cao M., Dogra S. et al. Risk factors for intracerebral hemorrhage in patients with COVID-19. *J Thromb Thrombolysis*. 2021; 51(4): 953–60. DOI: 10.1007/s11239-020-02288-0.
61. Shinoda N., Tamura S., Mori M. et al. Potential mechanisms of COVID-19-related intracranial hemorrhage due to temporary depletion of vitamin K-dependent coagulation factors: an illustrative case. *NMC Case Rep J*. 2022; 9: 63–7. DOI: 10.2176/jns-nmc.2021-0295.
62. Singh S., Anshita D., Ravichandiran V. MCP-1: function, regulation, and involvement in disease. *Int Immunopharmacol*. 2021; 101(Pt B): 107598. DOI: 10.1016/j.intimp.2021.107598.
63. Guasp M., Muñoz-Sánchez G., Martínez-Hernández E. et al. CSF biomarkers in COVID-19 associated encephalopathy and encephalitis predict long-term outcome. *Front Immunol*. 2022; 13: 866153. DOI: 10.3389/fimmu.2022.866153.
64. Shakil S.S., Emmons-Bell S., Rutan C. et al. Stroke among patients hospitalized with COVID-19: Results From the American Heart Association COVID-19 Cardiovascular Disease Registry. *Stroke*. 2022; 53(3): 800–7. DOI: 10.1161/STROKEAHA.121.035270.
65. Vogrig A., Gigli G.L., Bnà C., Morassi M. Stroke in patients with COVID-19: Clinical and neuroimaging characteristics. *Neurosci Lett*. 2021; 743: 135564. DOI: 10.1016/j.neulet.2020.135564.
66. Ntaios G., MBMKel P., Georgiopoulos G. et al. Characteristics and outcomes in patients with COVID-19 and acute ischemic stroke: The Global COVID-19 Stroke Registry. *Stroke*. 2020; 51(9): e254–8. DOI: 10.1161/STROKEAHA.120.031208.
67. Fàbregas J.M., Guisado-Alonso D., Delgado-Mederos R. et al. Impact of COVID-19 Infection on the Outcome of Patients With Ischemic Stroke. *Stroke*. 2021; 52(12): 3908–17. DOI: 10.1161/STROKEAHA.121.034883.
68. Shahjouei S., Naderi S., Li J. et al. Risk of stroke in hospitalized SARS-CoV-2 infected patients: A multinational study. *EBioMedicine*. 2020; 59: 102939. DOI: 10.1016/j.ebiom.2020.102939.
69. Mendes A., Herrmann F.R., Genton L. et al. Incidence, characteristics and clinical relevance of acute stroke in old patients hospitalized with COVID-19. *BMC Geriatr*. 2021; 21(1): 52. DOI: 10.1186/s12877-021-02006-2.
70. John S., Irteza Hussain S., Piechowski-Jozwiak B. et al. Clinical characteristics and admission patterns of stroke patients during the COVID 19 pandemic: A single center retrospective, observational study from the Abu Dhabi, United Arab Emirates. *Clin Neurol Neurosurg*. 2020; 199: 106227. DOI: 10.1016/j.clineuro.2020.106227.
71. Yaghi S., Ishida K., Torres J. et al. SARS-CoV-2 and Stroke in a New York Healthcare System. *Stroke*. 2020; 51(7): 2002–11. DOI: 10.1161/STROKEAHA.120.030335.
72. Katsanos A.H., Palaodimou L., Zand R. et al. The Impact of SARS-CoV-2 on stroke epidemiology and care: a meta-analysis. *Ann Neurol*. 2021; 89(2): 380–8. DOI: 10.1002/ana.25967.
73. Lim S., Bae J.H., Kwon H.S., Nauck M.A. COVID-19 and diabetes mellitus: from pathophysiology to clinical management. *Nat Rev Endocrinol*. 2021; 17(1): 11–30. DOI: 10.1038/s41574-020-00435-4.
74. Che Mohd Nassir C., Hashim S., Wong K. et al. COVID-19 infection and circulating microparticles — reviewing evidence as microthrombogenic risk factor for cerebral small vessel disease. *Mol. Neurobiol*. 2021; 58(8): 4188–4215. DOI: 10.1007/s12035-021-02457-z.
75. Strambo D., De Marchis G.M., Bonati L.H. et al. Ischemic stroke in COVID-19 patients: mechanisms, treatment, and outcomes in a consecutive Swiss Stroke Registry analysis. *Eur J Neurol*. 2022; 29(3): 732–43. DOI: 10.1111/ene.15199.
76. Ramos-Araque M.E., Siegler J.E., Ribo M. et al. Stroke etiologies in patients with COVID-19: the SVIN COVID-19 multinational registry. *BMC Neurol*. 2021; 21(1): 43. DOI: 10.1186/s12883-021-02075-1.
77. Fridman S., BullrBMK M.B., Jimenez-Ruiz A. et al. Stroke risk, phenotypes, and death in COVID-19: Systematic review and newly reported cases. *Neurology*. 2020; 95(24): e3373–85. DOI: 10.1212/WNL.00000000000010851.
78. Yang J., Zheng Y., Gou X. et al. Prevalence of comorbidities and its effects in patients infected with SARS-CoV-2: A systematic review and meta-analysis. *Int. J. Infect. Dis*. 2020; 94: 91–5. DOI: 10.1016/j.ijid.2020.03.017.
79. Che Mohd Nassir CMN., Zolkefley MKI., Ramli M.D. et al. Neuroinflammation and COVID-19 ischemic stroke recovery — evolving evidence for the mediating roles of the ACE2/angiotensin-(1–7)/Mas receptor axis and NLRP3 inflammasome. *Int J Mol Sci*. 2022; 23(6): 3085. DOI: 10.3390/ijms23063085.
80. Shahjouei S., Anyaehie M., Koza E. et al. SARS-CoV-2 is a culprit for some, but not all acute ischemic strokes: a report from the multinational COVID-19 Stroke Study Group. *J Clin Med*. 2021; 10(5): 931. DOI: 10.3390/jcm10050931.
81. Sashindranath M., Nandurkar H.H. Endothelial dysfunction in the brain: setting the stage for stroke and other cerebrovascular complications of COVID-19. *Stroke*. 2021; 52(5): 1895–1904. DOI: 10.1161/STROKEAHA.120.032711.
82. Siddiqi H.K., Libby P., Ridker P.M. COVID-19 — A vascular disease. *Trends Cardiovasc. Med*. 2021; 31(1): 1–5. DOI: 10.1016/j.tcm.2020.10.005.
83. Wijeratne T., Gillard Crewther S., Sales C., Karimi L. COVID-19 pathophysiology predicts that ischemic stroke occurrence is an expectation, not an exception—a systematic review. *Front Neurol*. 2021; 11: 607221. DOI: 10.3389/fneur.2020.607221.

84. Baig A.M., Khaleeq A., Ali U., Syeda H. Evidence of the COVID-19 virus targeting the CNS: tissue distribution, host-virus interaction, and proposed neurotropic mechanisms. *ACS Chem. Neurosci.* 2020; 11(7): 995–8. DOI: 10.1021/acschemneuro.0c00122.
85. Xu D., Zhao B., Ye Y. et al. Relevant mediators involved in and therapies targeting the inflammatory response induced by activation of the NLRP3 inflammasome in ischemic stroke. *J. Neuroinflamm.* 2021; 18(1): 123. DOI: 10.1186/s12974-021-02137-8.
86. Maatman T.K., Jalali F., Feizpour C. et al. Routine venous thromboembolism prophylaxis may be inadequate in the hypercoagulable state of severe Coronavirus Disease 2019. *Crit Care Med.* 2020; 48(9): e783-e790. DOI: 10.1097/CCM.0000000000004466.
87. Janes F., Gigli G.L., Kuris F. et al. Failure of therapeutic anticoagulation in COVID-19 patients with acute ischemic stroke. a retrospective multicenter study. *Front Neurol.* 2022; 13: 834469. DOI: 10.3389/fneur.2022.834469.
88. Meinel T.R., Branca M., De Marchis G.M. et al. Prior anticoagulation in patients with ischemic stroke and atrial fibrillation. *Ann Neurol.* 2021; 89(1): 42–53. DOI: 10.1002/ana.25917.
89. Fifi J.T., Mocco J. COVID-19 related stroke in young individuals. *Lancet Neurol.* 2020; 19(9): 713–5. DOI: 10.1016/S1474-4422(20)30272-6.
90. Peng T.J., Jasne A.S., Simonov M. et al. Prior stroke and age predict acute ischemic stroke among hospitalized COVID-19 patients: a derivation and validation study. *Front Neurol.* 2021; 12: 741044. DOI: 10.3389/fneur.2021.741044.
91. Srivastava P.K., Zhang S., Xian Y. et al. Acute ischemic stroke in patients with COVID-19: an analysis from get with the Guidelines-Stroke. *Stroke.* 2021; 52(5): 1826–9. DOI: 10.1161/STROKEAHA.121.034301.
92. Venketasubramanian N., Anderson C., Ay H. et al. Stroke Care during the COVID-19 Pandemic: International Expert Panel Review. *Cerebrovasc Dis.* 2021; 50(3): 245–61. DOI: 10.1159/000514155.
93. Silvín A., Chapuis N., Dunsmore G. et al. Elevated calprotectin and abnormal myeloid cell subsets discriminate severe from mild COVID-19. *Cell.* 2020; 182(6): 1401–18.e18. DOI: 10.1016/j.cell.2020.08.002.
94. Genchi A., Semerano A., Schwarz G. et al. Neutrophils predominate the immune signature of cerebral thrombi in COVID-19 stroke patients. *Acta Neuropathol Commun.* 2022; 10(1): 14. DOI: 10.1186/s40478-022-01313-y.
95. Boeckh-Behrens T., Golkowski D., Ikenberg B. et al. COVID-19-associated large vessel stroke in a 28-year-old patient: NETs and platelets possible key players in acute thrombus formation. *Clin Neuroradiol.* 2021; 31(2): 511–4. DOI: 10.1007/s00062-020-00992-1.
96. Marfella R., Paolisso P., Sardù C. et al. SARS-CoV-2 colonizes coronary thrombus and impairs heart microcirculation bed in asymptomatic SARS-CoV-2 positive subjects with acute myocardial infarction. *Crit Care.* 2021; 25(1): 217. DOI: 10.1186/s13054-021-03643-0.
97. Johnson J.E., McGuone D., Xu M.L. et al. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) coronary vascular thrombosis: correlation with neutrophil but not endothelial activation. *Am J Pathol.* 2022; 192(1): 112–20. DOI: 10.1016/j.ajpath.2021.09.004.
98. Aschenbrenner A.C., Mouktaroudi M., Krämer B. et al. Disease severity-specific neutrophil signatures in blood transcriptomes stratify COVID-19 patients. *Genome Med.* 2021; 13(1): 7. DOI: 10.1186/s13073-020-00823-5.
99. Soliman S., Ghaly M. Ischemic stroke and bilateral pulmonary embolism in COVID-19: COVID-associated coagulopathy or heparin-induced thrombocytopenia. *J Hematol.* 2022; 11(1): 40–4. DOI: 10.14740/jh956.
100. Daviet F., Guervilly C., Baldesi O. et al. Heparin-Induced Thrombocytopenia in Severe COVID-19. *Circulation.* 2020; 142(19): 1875–7. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.120.049015.
101. Kakovan M., Shirkouhi S.G., Zarei M., Andalib S. Stroke associated with COVID-19 vaccines. *J Stroke Cerebrovasc Dis.* 2022; 31(6): 106440. DOI: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2022.106440.
102. Suresh P., Petchey W. ChAdOx1/nCoV-19 vaccine-induced immune thrombotic thrombocytopenia and cerebral venous sinus thrombosis (TJBC) *BMJ Case Rep.* 2021; 14(6): e243931. DOI: 10.1136/bcr-2021-243931.
103. Al-Mayhany T., Saber S., Stubbs M.J. et al. Ischaemic stroke as a presenting feature of ChAdOx1/nCoV-19 vaccine-induced immune thrombotic thrombocytopenia. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2021; 92(11): 1247–8. DOI: 10.1136/jnnp-2021-326984.
104. Cines D.B., Bussel J.B. SARS-CoV-2 Vaccine-Induced Immune Thrombotic Thrombocytopenia. *N Engl J Med.* 2021; 384(23): 2254–6. DOI: 10.1056/NEJMe2106315.
105. Ciccone A. SARS-CoV-2 vaccine-induced cerebral venous thrombosis. *Eur J Intern Med.* 2021; 89: 19–21. DOI: 10.1016/j.ejim.2021.05.026.
106. Dakay K., Cooper J., Bloomfield J. et al. Cerebral venous sinus thrombosis in COVID-19 infection: a case series and review of the literature. *J Stroke Cerebrovasc Dis.* 2021; 30(1): 105434. DOI: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2020.105434.
107. Greinacher A., Thiele T., Warkentin T.E. et al. Thrombotic thrombocytopenia after ChAdOx1 nCov-19 vaccination. *N Engl J Med.* 2021; 384(22): 2092–2101. DOI: 10.1056/NEJMoa2104840.
108. Douxfils J., Favresse J., Dogné J.M. et al. Hypotheses behind the very rare cases of thrombosis with thrombocytopenia syndrome after SARS-CoV-2 vaccination. *Thromb Res.* 2021; 203: 163–71. DOI: 10.1016/j.thromres.2021.05.010.

109. Schultz N.H., Sorvoll I.H., Michelsen A.E. et al. Thrombosis and thrombocytopenia after ChAdOx1 nCoV-19 vaccination. *N Engl J Med.* 2021; 384(22): 2124–30. DOI: 10.1056/NEJMoa2104882.
110. Elalamy I., Gerotziafas G., Alamowitch S. et al. SARS-CoV-2 vaccine and thrombosis: an expert consensus on vaccine-induced immune thrombotic thrombocytopenia. *Thromb Haemost.* 2021; 121(8): 982–91. DOI: 10.1055/a-1499-0119.
111. Pavord S., Scully M., Hunt B.J. et al. Clinical features of vaccine-induced immune thrombocytopenia and thrombosis. *N Engl J Med.* 2021; 385(18): 1680–9. DOI: 10.1056/NEJMoa2109908.
112. Taquet M., Husain M., Geddes J.R. et al. Cerebral venous thrombosis and portal vein thrombosis: a retrospective cohort study of 537,913 COVID-19 cases. *E Clinical Medicine.* 2021; 39: 101061. DOI: 10.1016/j.eclinm.2021.101061.
113. Thakur K.T., Tamborska A., Wood G.K. et al. Clinical review of cerebral venous thrombosis in the context of COVID-19 vaccinations: evaluation, management, and scientific questions. *J Neurol Sci.* 2021; 427: 117532. DOI: 10.1016/j.jns.2021.117532.
114. Perry R.J., Tamborska A., Singh B. et al. Cerebral venous thrombosis after vaccination against COVID-19 in the UK: a multicentre cohort study. *Lancet.* 2021; 398(10306): 1147–56. DOI: 10.1016/S0140-6736(21)01608-1.
115. Wills A., Swallow G., Kirkman M.A. et al. Arterial and venous thrombotic stroke after ChAdOx1/nCoV-19 vaccine. *Clin Med (Lond).* 2022; 22(2): 184–6. DOI: 10.7861/clinmed.2021-0321.
116. British Society for Haematology. Guidance produced from the Expert Haematology Panel (EHP) focussed on syndrome of thrombosis and thrombocytopenia occurring after coronavirus vaccination. BSH, 2021. https://b-s-h.org.uk/media/19498/guidance-version-07-on-mngmt-of-thrombosis-with-thrombocytopenia-occurring-after-c-19-vaccine_20210330_.pdf [Accessed 03 September 2021].
117. De Michele M., Iacobucci M., Chistolini A. et al. Malignant cerebral infarction after ChAdOx1 nCov-19 vaccination: a catastrophic variant of vaccine-induced immune thrombotic thrombocytopenia. *Nat Commun.* 2021; 12(1): 4663. DOI: 10.1038/s41467-021-25010-x.
118. Bjørnstad-Tuveng T.H., Rudjord A., Anker P. Fatal cerebral haemorrhage after COVID-19 vaccine. *Tidsskr Nor Laegeforen.* 2021; 141. DOI: 10.4045/tidsskr.21.0312.
119. de Melo Silva M.L., Lopes D.P. Large hemorrhagic stroke after ChAdOx1 nCoV-19 vaccination: a case report. *Acta Neurol Scand.* 2021; 144(6): 717–8. DOI: 10.1111/ane.13505.
120. Mehta P.R., Apap Mangion S., Bengner M. et al. Cerebral venous sinus thrombosis and thrombocytopenia after COVID-19 vaccination — a report of two UK cases. *Brain Behav Immun.* 2021; 95: 514–7. DOI: 10.1016/j.bbi.2021.04.006.
121. Ikenberg B., Demleitner A.F., Thiele T. et al. Cerebral venous sinus thrombosis after ChAdOx1 nCov-19 vaccination with a misleading first cerebral MRI scan. *Stroke Vasc Neurol.* 2021; 6(4): 668–70. DOI: 10.1136/svn-2021-001095.
122. Mohseni Afshar Z., Babazadeh A., Janbakhsh A. et al. Vaccine-induced immune thrombotic thrombocytopenia after vaccination against Covid-19: a clinical dilemma for clinicians and patients. *Rev Med Virol.* 2022; 32(2): e2273. DOI: 10.1002/rmv.2273.
123. Islam A., Bashir M.S., Joyce K. et al. An update on COVID-19 vaccine induced thrombotic thrombocytopenia syndrome and some management recommendations. *Molecules.* 2021; 26(16): 5004. DOI: 10.3390/molecules26165004.
124. Al-Aly Z., Xie Y., Bowe B. High-dimensional characterization of post-acute sequelae of COVID-19. *Nature.* 2021; 594(7862): 259–64. DOI: 10.1038/s41586-021-03553-9.
125. Evans R.A., McAuley H., Harrison E.M. et al. PHOSP-COVID Collaborative Group. Physical, cognitive, and mental health impacts of COVID-19 following hospitalisation (PHOSP-COVID): a UK multi-centre, prospective cohort study. *Lancet Respir Med.* 2021; 9(11): 1275–87. DOI: 10.1016/S2213-2600(21)00383-0.

REFERENCES

1. WHO Coronavirus Disease (COVID-19) Dashboard [Internet]. Available from: <https://covid19.who.int/>
2. Taquet M., Geddes J.R., Husain M. et al. 6-month neurological and psychiatric outcomes in 236 379 survivors of COVID-19: a retrospective cohort study using electronic health records. *Lancet Psychiatry.* 2021; 8(5): 416–27. DOI: 10.1016/S2215-0366(21)00084-5.
3. Shah W., Hillman T., Playford E.D., Hishmeh L. Managing the long-term effects of COVID-19: Summary of NICE, SIGN, and RCGP rapid guideline. *Brit. Med. J.* 2021; 372: n136. DOI: 10.1136/bmj.n136.
4. Quintanilla-Sánchez C., Salcido-Montenegro A., González-González J.G., Rodríguez-Gutiérrez R. Acute cerebrovascular events in severe and nonsevere COVID-19 patients: a systematic review and meta-analysis. *Rev Neurosci.* 2022. DOI: 10.1515/revneuro-2021-0130.
5. Leven Y., Bösel J. Neurological manifestations of COVID-19 — An approach to categories of pathology. *Neurol. Res. Pract.* 2021; 3(1): 39. DOI: 10.1186/s42466-021-00138-9.
6. Mekkawy D.A., Hamdy S., Abdel-Naseer M. et al. Neurological manifestations in a cohort of Egyptian patients with COVID-19: a prospective, multicenter,

- observational study. *Brain Sci.* 2022; 12(1): 74. DOI: 10.3390/brainsci12010074.
7. Heldt F.S., Vizcaychipi M.P., Peacock S. et al. Early risk assessment for COVID-19 patients from emergency department data using machine learning. *Sci. Rep.* 2021; 11(1): 4200. DOI: 10.1038/s41598-021-83784-y.
8. Drabik L., Derbisz J., Chatys-Bogacka Z. et al. Neurological prognostic factors in hospitalized patients with COVID-19. *Brain Sci.* 2022; 12(2): 193. DOI: 10.3390/brainsci12020193.
9. Wnuk M., Sawczyńska K., Kęsek T. et al. Neurological symptoms in hospitalised patients with COVID-19 and their association with in-hospital mortality. *Neurol Neurochir Pol.* 2021; 55(3): 314–21. DOI: 10.5603/PJNNS.a2021.0039.
10. Amanat M., Rezaei N., Roozbeh M. et al. Neurological manifestations as the predictors of severity and mortality in hospitalized individuals with COVID-19: A multicenter prospective clinical study. *BMC Neurol.* 2021; 21(1): 116. DOI: 10.1186/s12883-021-02152-5.
11. Beghi E., Helbok R., Crean M. et al. The European Academy of Neurology COVID-19 registry (ENERGY): an international instrument for surveillance of neurological complications in patients with COVID-19. *Eur J Neurol.* 2020; 28(10): 3303–23. DOI: 10.1111/ene.14652.
12. Beghi E., Helbok R., Oztur S. et al. Short- and long-term outcome and predictors in an international cohort of patients with neuro-COVID-19. *Eur J Neurol.* 2022; 29(6): 1663–84. DOI: 10.1111/ene.15293.
13. Mao L., Jin H., Wang M. et al. Neurologic manifestations of hospitalized patients with Coronavirus Disease 2019 in Wuhan, China. *JAMA Neurol.* 2020; 77(6): 683–90. DOI: 10.1001/jamaneurol.2020.1127.
14. Frontera J.A., Sabadia S., Lalchan R. et al. A prospective study of neurologic disorders in hospitalized patients with COVID-19 in New York City. *Neurology.* 2021; 96(4): e575–e586. DOI: 10.1212/WNL.0000000000010979.
15. MadaniNeishaboori A., Moshrefiaraghi D., Mohamed Ali K. et al. Central nervous system complications in COVID-19 patients; a systematic review and meta-analysis based on current evidence. *Arch. Acad. Emerg. Med.* 2020; 8(1): e62. PMID: 33134959.
16. Siow I., Lee K.S., Zhang J.J.Y. et al. Stroke as a neurological complication of COVID-19: a systematic review and meta-analysis of incidence, outcomes and predictors. *J Stroke Cerebrovasc Dis.* 2021; 30(3): 105549. DOI: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2020.105549.
17. Nannoni S., de Groot R., Bell S., Markus H.S. Stroke in COVID-19: A systematic review and meta-analysis. *Int J Stroke.* 2021; 16(2): 137–49. DOI: 10.1177/1747493020972922.
18. Siepmann T., Sedghi A., Simon E. et al. Increased risk of acute stroke among patients with severe COVID-19: a multicenter study and meta-analysis. *Eur J Neurol.* 2021; 28(1): 238–47. DOI: 10.1111/ene.14535.
19. Lu Y., Zhao J., Ye M.F. et al. The relationship between COVID-19's severity and ischemic stroke: a systematic review and meta-analysis. *Neurol. Sci.* 2021; 42(7): 2645–51. DOI: 10.1007/s10072-021-05299-8.
20. Kremer S., Lersy F., Anheim et al. Neurologic and neuroimaging findings in patients with COVID-19: a retrospective multicenter study. *Neurology.* 2020; 95(13): e1868–82. DOI: 10.1212/WNL.0000000000010112.
21. Chen X., Laurent S., Onur O.A. et al. A systematic review of neurological symptoms and complications of COVID-19. *J Neurol.* 2021; 268(2): 392–402. DOI: 10.1007/s00415-020-10067-3.
22. Henry B.M., de Oliveira MHS., Benoit S. et al. Hematologic, biochemical and immune biomarker abnormalities associated with severe illness and mortality in coronavirus disease 2019 (COVID-19): a meta-analysis. *Clin Chem Lab Med.* 2020; 58(7): 1021–8. DOI: 10.1515/cclm-2020-0369.
23. Azim D., Nasim S., Kumar S. et al. Neurological Consequences of 2019-nCoV Infection: A Comprehensive Literature Review. *Cureus.* 2020; 12(6): e8790. DOI: 10.7759/cureus.8790.
24. Moonis G., Filippi C.G., Kirsch CFE. et al. The Spectrum of Neuroimaging Findings on CT and MRI in Adults With COVID-19. *Am. J. Roentgenol.* 2021; 217(4): 959–74. DOI: 10.2214/AJR.20.24839.
25. Tsivgoulis G., Palaiodimou L., Zand R. et al. COVID-19 and cerebrovascular diseases: a comprehensive overview. *Ther Adv Neurol Disord.* 2020; 13: 1756286420978004. DOI: 10.1177/1756286420978004.
26. Desilles J.P., Solo Nomenjanahary M., Consoli A. et al. Impact of COVID-19 on thrombus composition and response to thrombolysis: Insights from a monocentric cohort population of COVID-19 patients with acute ischemic stroke. *J Thromb Haemost.* 2022; 20(4): 919–28. DOI: 10.1111/jth.15646.
27. Iffah R., Gavins FNE. Thromboinflammation in coronavirus disease 2019: The clot thickens. *Br J Pharmacol.* 2022; 179(10): 2100–7. DOI: 10.1111/bph.15594.
28. Talasaz A.H., Kakavand H., Van Tassell B. et al. Cardiovascular complications of COVID-19: pharmacotherapy perspective. *Cardiovasc Drugs Ther.* 2021; 35(2): 249–59. DOI: 10.1007/s10557-020-07037-2.
29. Harrison S.L., Buckley BJR., Rivera-Caravaca J.M. et al. Cardiovascular risk factors, cardiovascular disease, and COVID-19: an umbrella review of systematic reviews. *Eur Heart J Qual Care Clin Outcomes.* 2021; 7(4): 330–9. DOI: 10.1093/ehjqcco/qcab029.
30. Triay R., Buchhanolla P., Gaudet A. et al. The spectrum of acute cerebrovascular disease in patients with COVID-19. *Biomedicines.* 2022; 10(2): 435. DOI: 10.3390/biomedicines10020435.

31. Chou SHY., Beghi E., Helbok R. et al. Global incidence of neurological manifestations among patients hospitalized with COVID-19-A Report for the GCS-NeuroCOVID Consortium and the ENERGY Consortium. *JAMA Netw Open*. 2021; 4(5): e2112131. DOI: 10.1001/jamanetworkopen.2021.12131.
32. Genovesi S., Rebora P., Occhino G. et al. Atrial fibrillation and clinical outcomes in a cohort of hospitalized patients with Sars-Cov-2 infection and chronic kidney disease. *J Clin Med*. 2021; 10(18): 4108. DOI: 10.3390/jcm10184108.
33. Fisicaro F., Di Napoli M., Liberto A. et al. Neurological sequelae in patients with COVID-19: a histopathological perspective. *Int J Environ Res Public Health*. 2021; 18(4): 1415. DOI: 10.3390/ijerph18041415.
34. Pranata R., Huang I., Lim M.A. et al. Impact of cerebrovascular and cardiovascular diseases on mortality and severity of COVID-19-systematic review, meta-analysis, and meta-regression. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2020; 29(8): 104949. DOI: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2020.104949.
35. Luo W., Liu X., Bao K., Huang C. Ischemic stroke associated with COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *J Neurol*. 2022; 269(4): 1731–40. DOI: 10.1007/s00415-021-10837-7.
36. Harrison S.L., Fazio-Eynullayeva E., Lane D.A. et al. Higher mortality of ischaemic stroke patients hospitalized with COVID-19 compared to historical controls. *Cerebrovasc Dis*. 2021; 50(3): 326–31. DOI: 10.1159/000514137.
37. Qureshi A.I., Baskett W.I., Huang W. et al. Acute Ischemic Stroke and COVID-19: An Analysis of 27 676 Patients. *Stroke*. 2021; 52(3): 905–12. DOI: 10.1161/STROKEAHA.120.031786.
38. Schmidbauer M.L., Ferse C., Salih F. et al. COVID-19 and intracranial hemorrhage: a multicenter case series, systematic review and pooled analysis. *J Clin Med*. 2022; 11(3): 605. DOI: 10.3390/jcm11030605.
39. Wang M., Zhang H., He Y. et al. Association between ischemic stroke and COVID-19 in China: a population-based retrospective study. *Front Med (Lausanne)*. 2022; 8: 792487. DOI: 10.3389/fmed.2021.792487.
40. Peñaloza H.F., Lee J.S., Ray P. et al. Neutrophils and lymphopenia, an unknown axis in severe COVID-19 disease. *PLoS Pathog*. 2021; 17(9): e1009850. DOI: 10.1371/journal.ppat.1009850.
41. Zakeri A., Jadhav A.P., Sullenger B.A., Nimjee S.M. Ischemic stroke in COVID-19-positive patients: an overview of SARS-CoV-2 and thrombotic mechanisms for the neurointerventionalist. *J Neurointerv Surg*. 2021; 13(3): 202–6. DOI: 10.1136/neurint-surg-2020-016794.
42. Goldberg M.F., Goldberg M.F. Neuroradiologic manifestations of COVID-19: what the emergency radiologist needs to know. *Emerg Radiol*. 2020; 27(6): 737–45. DOI: 10.1007/s10140-020-01840-y.
43. Meinhardt J., Radke J., Dittmayer C. et al. Olfactory transmucosal SARS-CoV-2 invasion as a port of central nervous system entry in individuals with COVID-19. *Nat Neurosci*. 2021; 24(2): 168–75. DOI: 10.1038/s41593-020-00758-5.
44. Mukerji S.S., Solomon I.H. What can we learn from brain autopsies in COVID-19? *Neurosci Lett*. 2021; 742: 135528. DOI: 10.1016/j.neulet.2020.135528.
45. Lee M.H., Perl D.P., Nair G. et al. Microvascular injury in the brains of patients with Covid-19. *N Engl J Med*. 2021; 384(5): 481–3. DOI: 10.1056/NEJMc2033369.
46. Baker H.A., Safavynia S.A., Evered L.A. The 'third wave': impending cognitive and functional decline in COVID-19 survivors. *Br J Anaesth*. 2021; 126(1): 44–7. DOI: 10.1016/j.bja.2020.09.045.
47. Lingor P., Demleitner A.F., Wolff A., Feneberg E. SARS-CoV-2 and neurodegenerative diseases: what we know and what we don't. *J Neural Transm (Vienna)*. 2022; 1–13. DOI: 10.1007/s00702-022-02500-w.
48. Conklin J., Frosch M.P., Mukerji S.S. et al. Susceptibility-weighted imaging reveals cerebral microvascular injury in severe COVID-19. *J Neurol Sci*. 2021; 421: 117308. DOI: 10.1016/j.jns.2021.117308.
49. Butler M., Cross B., Hafeez D. et al. Emerging knowledge of the neurobiology of COVID-19. *Psychiatr Clin North Am*. 2022; 45(1): 29–43. DOI: 10.1016/j.psc.2021.11.001.
50. Piroth L., Cottenet J., Mariet A.S. et al. Comparison of the characteristics, morbidity, and mortality of COVID-19 and seasonal influenza: a nationwide, population-based retrospective cohort study. *Lancet Respir Med*. 2021; 9(3): 251–9. DOI: 10.1016/S2213-2600(20)30527-0.
51. Beyrouti R., Best J.G., Chandratheva A. et al. Characteristics of intracerebral haemorrhage associated with COVID-19: a systematic review and pooled analysis of individual patient and aggregate data. *J Neurol*. 2021; 268(9): 3105–15. DOI: 10.1007/s00415-021-10425-9.
52. Lersy F., Willaume T., Briset J.C. et al. Critical illness-associated cerebral microbleeds for patients with severe COVID-19: etiologic hypotheses. *J Neurol*. 2021; 268(8): 2676–84. DOI: 10.1007/s00415-020-10313-8.
53. Karagiannidis C., Mostert C., Hentschker C. et al. Case characteristics, resource use, and outcomes of 10 021 patients with COVID-19 admitted to 920 German hospitals: an observational study. *Lancet Respir Med*. 2020; 8(9): 853–62. DOI: 10.1016/S2213-2600(20)30316-7.
54. Romero-Sánchez C.M., Díaz-Maroto I., Fernández-Díaz E. et al. Neurologic manifestations in hospitalized patients with COVID-19: The ALBACOV registry. *Neurology*. 2020; 95(8): e1060-e1070. DOI: 10.1212/WNL.0000000000009937.
55. Katz J.M., Libman R.B., Wang J.J. et al. COVID-19 Severity and stroke: correlation of imaging and labo-

- ratory markers. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2021; 42(2): 257–61. DOI: 10.3174/ajnr.A6920.
56. Mbonde A.A., O'Carroll C.B., Grill M.F. et al. Stroke features, risk factors, and pathophysiology in SARS-CoV-2-infected patients. *Mayo Clin Proc Innov Qual Outcomes.* 2022; 6(2): 156–65. DOI: 10.1016/j.mayocpiq.2022.01.003.
57. Ackermann M., Verleden S.E., Kuehnel M. et al. Pulmonary Vascular Endothelialitis, Thrombosis, and Angiogenesis in Covid-19. *N Engl J Med.* 2020; 383(2): 120–8. DOI: 10.1056/NEJMoa2015432.
58. Verdecchia P., Cavallini C., Spanevello A., Angeli F. The pivotal link between ACE2 deficiency and SARS-CoV-2 infection. *Eur J Intern Med.* 2020; 76: 14–20. DOI: 10.1016/j.ejim.2020.04.037.
59. Teuwen L.A., Geldhof V., Pasut A., Carmeliet P. COVID-19: the vasculature unleashed. *Nat Rev Immunol.* 2020; 20(7): 389–91. DOI: 10.1038/s41577-020-0343-0.
60. Melmed K.R., Cao M., Dogra S. et al. Risk factors for intracerebral hemorrhage in patients with COVID-19. *J Thromb Thrombolysis.* 2021; 51(4): 953–60. DOI: 10.1007/s11239-020-02288-0.
61. Shinoda N., Tamura S., Mori M. et al. Potential mechanisms of COVID-19-related intracranial hemorrhage due to temporary depletion of vitamin K-dependent coagulation factors: an illustrative case. *NMC Case Rep J.* 2022; 9: 63–7. DOI: 10.2176/jns-nmc.2021-0295.
62. Singh S., Anshita D., Ravichandiran V. MCP-1: function, regulation, and involvement in disease. *Int Immunopharmacol.* 2021; 101(Pt B): 107598. DOI: 10.1016/j.intimp.2021.107598.
63. Guasp M., Muñoz-Sánchez G., Martínez-Hernández E. et al. CSF biomarkers in COVID-19 associated encephalopathy and encephalitis predict long-term outcome. *Front Immunol.* 2022; 13: 866153. DOI: 10.3389/fimmu.2022.866153.
64. Shakil S.S., Emmons-Bell S., Rutan C. et al. Stroke among patients hospitalized with COVID-19: Results From the American Heart Association COVID-19 Cardiovascular Disease Registry. *Stroke.* 2022; 53(3): 800–7. DOI: 10.1161/STROKEAHA.121.035270.
65. Vogrig A., Gigli G.L., Bnà C., Morassi M. Stroke in patients with COVID-19: Clinical and neuroimaging characteristics. *Neurosci Lett.* 2021; 743: 135564. DOI: 10.1016/j.neulet.2020.135564.
66. Ntaios G., MBMKel P., Georgiopoulos G. et al. Characteristics and outcomes in patients with COVID-19 and acute ischemic stroke: The Global COVID-19 Stroke Registry. *Stroke.* 2020; 51(9): e254–8. DOI: 10.1161/STROKEAHA.120.031208.
67. Fàbregas J.M., Guisado-Alonso D., Delgado-Mederos R. et al. Impact of COVID-19 Infection on the Outcome of Patients With Ischemic Stroke. *Stroke.* 2021; 52(12): 3908–17. DOI: 10.1161/STROKEAHA.121.034883.
68. Shahjouei S., Naderi S., Li J. et al. Risk of stroke in hospitalized SARS-CoV-2 infected patients: A multinational study. *EBioMedicine.* 2020; 59: 102939. DOI: 10.1016/j.ebiom.2020.102939.
69. Mendes A., Herrmann F.R., Genton L. et al. Incidence, characteristics and clinical relevance of acute stroke in old patients hospitalized with COVID-19. *BMC Geriatr.* 2021; 21(1): 52. DOI: 10.1186/s12877-021-02006-2.
70. John S., Irteza Hussain S., Piechowski-Jozwiak B. et al. Clinical characteristics and admission patterns of stroke patients during the COVID 19 pandemic: A single center retrospective, observational study from the Abu Dhabi, United Arab Emirates. *Clin Neurol Neurosurg.* 2020; 199: 106227. DOI: 10.1016/j.clineuro.2020.106227.
71. Yaghi S., Ishida K., Torres J. et al. SARS-CoV-2 and Stroke in a New York Healthcare System. *Stroke.* 2020; 51(7): 2002–11. DOI: 10.1161/STROKEAHA.120.030335.
72. Katsanos A.H., Palaodimou L., Zand R. et al. The Impact of SARS-CoV-2 on stroke epidemiology and care: a meta-analysis. *Ann Neurol.* 2021; 89(2): 380–8. DOI: 10.1002/ana.25967.
73. Lim S., Bae J.H., Kwon H.S., Nauck M.A. COVID-19 and diabetes mellitus: from pathophysiology to clinical management. *Nat Rev Endocrinol.* 2021; 17(1): 11–30. DOI: 10.1038/s41574-020-00435-4.
74. Che Mohd Nassir C., Hashim S., Wong K. et al. COVID-19 infection and circulating microparticles — reviewing evidence as microthrombogenic risk factor for cerebral small vessel disease. *Mol. Neurobiol.* 2021; 58(8): 4188–4215. DOI: 10.1007/s12035-021-02457-z.
75. Strambo D., De Marchis G.M., Bonati L.H. et al. Ischemic stroke in COVID-19 patients: mechanisms, treatment, and outcomes in a consecutive Swiss Stroke Registry analysis. *Eur J Neurol.* 2022; 29(3): 732–43. DOI: 10.1111/ene.15199.
76. Ramos-Araque M.E., Siegler J.E., Ribo M. et al. Stroke etiologies in patients with COVID-19: the SVIN COVID-19 multinational registry. *BMC Neurol.* 2021; 21(1): 43. DOI: 10.1186/s12883-021-02075-1.
77. Fridman S., BullrBMK M.B., Jimenez-Ruiz A. et al. Stroke risk, phenotypes, and death in COVID-19: Systematic review and newly reported cases. *Neurology.* 2020; 95(24): e3373–85. DOI: 10.1212/WNL.00000000000010851.
78. Yang J., Zheng Y., Gou X. et al. Prevalence of comorbidities and its effects in patients infected with SARS-CoV-2: A systematic review and meta-analysis. *Int. J. Infect. Dis.* 2020; 94: 91–5. DOI: 10.1016/j.ijid.2020.03.017.
79. Che Mohd Nassir CMN., Zolkefley MKI., Ramli M.D. et al. Neuroinflammation and COVID-19 ischemic stroke recovery — evolving evidence for the media-

- ting roles of the ACE2/angiotensin-(1–7)/Mas receptor axis and NLRP3 inflammasome. *Int J Mol Sci.* 2022; 23(6): 3085. DOI: 10.3390/ijms23063085.
80. Shahjouei S., Anyachie M., Koza E. et al. SARS-CoV-2 is a culprit for some, but not all acute ischemic strokes: a report from the multinational COVID-19 Stroke Study Group. *J Clin Med.* 2021; 10(5): 931. DOI: 10.3390/jcm10050931.
 81. Sashindranath M., Nandurkar H.H. Endothelial dysfunction in the brain: setting the stage for stroke and other cerebrovascular complications of COVID-19. *Stroke.* 2021; 52(5): 1895–1904. DOI: 10.1161/STROKEA-HA.120.032711.
 82. Siddiqi H.K., Libby P., Ridker P.M. COVID-19 — A vascular disease. *Trends Cardiovasc. Med.* 2021; 31(1): 1–5. DOI: 10.1016/j.tcm.2020.10.005.
 83. Wijeratne T., Gillard Crewther S., Sales C., Karimi L. COVID-19 pathophysiology predicts that ischemic stroke occurrence is an expectation, not an exception—a systematic review. *Front Neurol.* 2021; 11: 607221. DOI: 10.3389/fneur.2020.607221.
 84. Baig A.M., Khaleeq A., Ali U., Syeda H. Evidence of the COVID-19 virus targeting the CNS: tissue distribution, host-virus interaction, and proposed neurotropic mechanisms. *ACS Chem. Neurosci.* 2020; 11(7): 995–8. DOI: 10.1021/acscchemneuro.0c00122.
 85. Xu D., Zhao B., Ye Y. et al. Relevant mediators involved in and therapies targeting the inflammatory response induced by activation of the NLRP3 inflammasome in ischemic stroke. *J. Neuroinflamm.* 2021; 18(1): 123. DOI: 10.1186/s12974-021-02137-8.
 86. Maatman T.K., Jalali F., Feizpour C. et al. Routine venous thromboembolism prophylaxis may be inadequate in the hypercoagulable state of severe Coronavirus Disease 2019. *Crit Care Med.* 2020; 48(9): e783–e790. DOI: 10.1097/CCM.0000000000004466.
 87. Janes F., Gigli G.L., Kuris F. et al. Failure of therapeutic anticoagulation in COVID-19 patients with acute ischemic stroke. a retrospective multicenter study. *Front Neurol.* 2022; 13: 834469. DOI: 10.3389/fneur.2022.834469.
 88. Meinel T.R., Branca M., De Marchis G.M. et al. Prior anticoagulation in patients with ischemic stroke and atrial fibrillation. *Ann Neurol.* 2021; 89(1): 42–53. DOI: 10.1002/ana.25917.
 89. Fifi J.T., Mocco J. COVID-19 related stroke in young individuals. *Lancet Neurol.* 2020; 19(9): 713–5. DOI: 10.1016/S1474-4422(20)30272-6.
 90. Peng T.J., Jasne A.S., Simonov M. et al. Prior stroke and age predict acute ischemic stroke among hospitalized COVID-19 patients: a derivation and validation study. *Front Neurol.* 2021; 12: 741044. DOI: 10.3389/fneur.2021.741044.
 91. Srivastava P.K., Zhang S., Xian Y. et al. Acute ischemic stroke in patients with COVID-19: an analysis from get with the Guidelines-Stroke. *Stroke.* 2021; 52(5): 1826–9. DOI: 10.1161/STROKEAHA.121.034301.
 92. Venketasubramanian N., Anderson C., Ay H. et al. Stroke Care during the COVID-19 Pandemic: International Expert Panel Review. *Cerebrovasc Dis.* 2021; 50(3): 245–61. DOI: 10.1159/000514155.
 93. Silvin A., Chapuis N., Dunsmore G. et al. Elevated calprotectin and abnormal myeloid cell subsets discriminate severe from mild COVID-19. *Cell.* 2020; 182(6): 1401–18.e18. DOI: 10.1016/j.cell.2020.08.002.
 94. Genchi A., Semerano A., Schwarz G. et al. Neutrophils predominate the immune signature of cerebral thrombi in COVID-19 stroke patients. *Acta Neuropathol Commun.* 2022; 10(1): 14. DOI: 10.1186/s40478-022-01313-y.
 95. Boeckh-Behrens T., Golkowski D., Ikenberg B. et al. COVID-19-associated large vessel stroke in a 28-year-old patient: NETs and platelets possible key players in acute thrombus formation. *Clin Neuroradiol.* 2021; 31(2): 511–4. DOI: 10.1007/s00062-020-00992-1.
 96. Marfella R., Paolisso P., Sardù C. et al. SARS-CoV-2 colonizes coronary thrombus and impairs heart microcirculation bed in asymptomatic SARS-CoV-2 positive subjects with acute myocardial infarction. *Crit Care.* 2021; 25(1): 217. DOI: 10.1186/s13054-021-03643-0.
 97. Johnson J.E., McGuone D., Xu M.L. et al. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) coronary vascular thrombosis: correlation with neutrophil but not endothelial activation. *Am J Pathol.* 2022; 192(1): 112–20. DOI: 10.1016/j.ajpath.2021.09.004.
 98. Aschenbrenner A.C., Mouktaroudi M., Krämer B. et al. Disease severity-specific neutrophil signatures in blood transcriptomes stratify COVID-19 patients. *Genome Med.* 2021; 13(1): 7. DOI: 10.1186/s13073-020-00823-5.
 99. Soliman S., Ghaly M. Ischemic stroke and bilateral pulmonary embolism in COVID-19: COVID-associated coagulopathy or heparin-induced thrombocytopenia. *J Hematol.* 2022; 11(1): 40–4. DOI: 10.14740/jh956.
 100. Daviet F., Guervilly C., Baldesi O. et al. Heparin-Induced Thrombocytopenia in Severe COVID-19. *Circulation.* 2020; 142(19): 1875–7. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.120.049015.
 101. Kakovan M., Shirkouhi S.G., Zarei M., Andalib S. Stroke associated with COVID-19 vaccines. *J Stroke Cerebrovasc Dis.* 2022; 31(6): 106440. DOI: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2022.106440.
 102. Suresh P., Petchey W. ChAdOx1/nCoV-19 vaccine-induced immune thrombotic thrombocytopenia and cerebral venous sinus thrombosis (TIQBC) *BMJ Case Rep.* 2021; 14(6): e243931. DOI: 10.1136/bcr-2021-243931.
 103. Al-Mayhany T., Saber S., Stubbs M.J. et al. Ischaemic stroke as a presenting feature of ChAdOx1/nCoV-19 vaccine-induced immune thrombotic thrombocyto-

- penia. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2021; 92(11): 1247–8. DOI: 10.1136/jnnp-2021-326984.
104. Cines D.B., Bussel J.B. SARS-CoV-2 Vaccine-Induced Immune Thrombotic Thrombocytopenia. *N Engl J Med*. 2021; 384(23): 2254–6. DOI: 10.1056/NEJMe2106315.
105. Ciccone A. SARS-CoV-2 vaccine-induced cerebral venous thrombosis. *Eur J Intern Med*. 2021; 89: 19–21. DOI: 10.1016/j.ejim.2021.05.026.
106. Dakay K., Cooper J., Bloomfield J. et al. Cerebral venous sinus thrombosis in COVID-19 infection: a case series and review of the literature. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2021; 30(1): 105434. DOI: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2020.105434.
107. Greinacher A., Thiele T., Warkentin T.E. et al. Thrombotic thrombocytopenia after ChAdOx1 nCov-19 vaccination. *N Engl J Med*. 2021; 384(22): 2092–2101. DOI: 10.1056/NEJMoa2104840.
108. Douchfils J., Favresse J., Dogné J.M. et al. Hypotheses behind the very rare cases of thrombosis with thrombocytopenia syndrome after SARS-CoV-2 vaccination. *Thromb Res*. 2021; 203: 163–71. DOI: 10.1016/j.thromres.2021.05.010.
109. Schultz N.H., Sorvoll I.H., Michelsen A.E. et al. Thrombosis and thrombocytopenia after ChAdOx1 nCov-19 vaccination. *N Engl J Med*. 2021; 384(22): 2124–30. DOI: 10.1056/NEJMoa2104882.
110. Elalamy I., Gerotziafas G., Alamowitch S. et al. SARS-CoV-2 vaccine and thrombosis: an expert consensus on vaccine-induced immune thrombotic thrombocytopenia. *Thromb Haemost*. 2021; 121(8): 982–91. DOI: 10.1055/a-1499-0119.
111. Pavord S., Scully M., Hunt B.J. et al. Clinical features of vaccine-induced immune thrombocytopenia and thrombosis. *N Engl J Med*. 2021; 385(18): 1680–9. DOI: 10.1056/NEJMoa2109908.
112. Taquet M., Husain M., Geddes J.R. et al. Cerebral venous thrombosis and portal vein thrombosis: a retrospective cohort study of 537,913 COVID-19 cases. *E Clinical Medicine*. 2021; 39: 101061. DOI: 10.1016/j.eclinm.2021.101061.
113. Thakur K.T., Tamborska A., Wood G.K. et al. Clinical review of cerebral venous thrombosis in the context of COVID-19 vaccinations: evaluation, management, and scientific questions. *J Neurol Sci*. 2021; 427: 117532. DOI: 10.1016/j.jns.2021.117532.
114. Perry R.J., Tamborska A., Singh B. et al. Cerebral venous thrombosis after vaccination against COVID-19 in the UK: a multicentre cohort study. *Lancet*. 2021; 398(10306): 1147–56. DOI: 10.1016/S0140-6736(21)01608-1.
115. Wills A., Swallow G., Kirkman M.A. et al. Arterial and venous thrombotic stroke after ChAdOx1/nCoV-19 vaccine. *Clin Med (Lond)*. 2022; 22(2): 184–6. DOI: 10.7861/clinmed.2021-0321.
116. British Society for Haematology. Guidance produced from the Expert Haematology Panel (EHP) focussed on syndrome of thrombosis and thrombocytopenia occurring after coronavirus vaccination. BSH, 2021. https://b-s-h.org.uk/media/19498/guidance-version-07-on-mngmt-of-thrombosis-with-thrombocytopenia-occurring-after-c-19-vaccine_20210330_.pdf [Accessed 03 September 2021].
117. De Michele M., Iacobucci M., Chistolini A. et al. Malignant cerebral infarction after ChAdOx1 nCov-19 vaccination: a catastrophic variant of vaccine-induced immune thrombotic thrombocytopenia. *Nat Commun*. 2021; 12(1): 4663. DOI: 10.1038/s41467-021-25010-x.
118. Bjørnstad-Tuveng T.H., Rudjord A., Anker P. Fatal cerebral haemorrhage after COVID-19 vaccine. *Tidsskr Nor Laegeforen*. 2021; 141. DOI: 10.4045/tidsskr.21.0312.
119. de Melo Silva M.L., Lopes D.P. Large hemorrhagic stroke after ChAdOx1 nCov-19 vaccination: a case report. *Acta Neurol Scand*. 2021; 144(6): 717–8. DOI: 10.1111/ane.13505.
120. Mehta P.R., Apap Mangion S., Bengner M. et al. Cerebral venous sinus thrombosis and thrombocytopenia after COVID-19 vaccination — a report of two UK cases. *Brain Behav Immun*. 2021; 95: 514–7. DOI: 10.1016/j.bbi.2021.04.006.
121. Ikenberg B., Demleitner A.F., Thiele T. et al. Cerebral venous sinus thrombosis after ChAdOx1 nCov-19 vaccination with a misleading first cerebral MRI scan. *Stroke Vasc Neurol*. 2021; 6(4): 668–70. DOI: 10.1136/svn-2021-001095.
122. Mohseni Afshar Z., Babazadeh A., Janbakhsh A. et al. Vaccine-induced immune thrombotic thrombocytopenia after vaccination against Covid-19: a clinical dilemma for clinicians and patients. *Rev Med Virol*. 2022; 32(2): e2273. DOI: 10.1002/rmv.2273.
123. Islam A., Bashir M.S., Joyce K. et al. An update on COVID-19 vaccine induced thrombotic thrombocytopenia syndrome and some management recommendations. *Molecules*. 2021; 26(16): 5004. DOI: 10.3390/molecules26165004.
124. Al-Aly Z., Xie Y., Bowe B. High-dimensional characterization of post-acute sequelae of COVID-19. *Nature*. 2021; 594(7862): 259–64. DOI: 10.1038/s41586-021-03553-9.
125. Evans R.A., McAuley H., Harrison E.M. et al. PHOSP-COVID Collaborative Group. Physical, cognitive, and mental health impacts of COVID-19 following hospitalisation (PHOSP-COVID): a UK multi-centre, prospective cohort study. *Lancet Respir Med*. 2021; 9(11): 1275–87. DOI: 10.1016/S2213-2600(21)00383-0.

DOI: 10.56871/UTJ.2023.51.60.002

УДК 616.366-003.7-089.87+616.33-002.2-008.843.6+579.841.51

ДУОДЕНОГАСТРАЛЬНЫЙ РЕФЛЮКС И ЖЕЛЧНОКАМЕННАЯ БОЛЕЗНЬ: ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ И КЛИНИКО-МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ВЗАИМОСВЯЗИ

© Руслан Абдуллаевич Насыров¹, Юлия Александровна Фоминых^{1, 2},
Ольга Александровна Кизимова¹, Александр Борисович Белевитин³

¹ Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет.

194100, Санкт-Петербург, ул. Литовская, 2

² Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова. 197022,

Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, 6–8

³ Городской консультативно-диагностический центр № 1. 194354, Санкт-Петербург, ул. Сикейроса, 10, литер А

Контактная информация: Ольга Александровна Кизимова — ассистент кафедры факультетской терапии имени проф. В.А. Вальдмана. E-mail: olya.kizimova.95@mail.ru

Поступила: 10.08.2022

Одобрена: 05.11.2022

Принята к печати: 01.12.2022

РЕЗЮМЕ. В этой статье подробно обсуждается понятие о дуоденогастральном рефлюксе, эпидемиологические данные и патогенетические аспекты подобного состояния, включая роль изменений нейрогуморальной регуляции, молекул клеточной адгезии, а также влияние *Helicobacter pylori*. Приведена информация о компонентах дуоденального рефлюксата, а также особенности их влияния на слизистую оболочку желудка. Кроме того, в статье описываются алгоритмы диагностики химического гастрита, особенности гистопатологических изменений при химическом гастрите, применение расчетных индексов при гистологическом исследовании и возможные подходы к терапии.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: желчнокаменная болезнь; холецистэктомия; дуоденогастральный рефлюкс; билиарный гастрит; химический гастрит; *H. pylori*; синдром избыточного бактериального роста; урсодезоксихолевая кислота.

DUODENOGASTRAL REFLUX AND CHOLELITHIASIS: PATHOGENETIC, CLINICAL AND MORPHOLOGICAL RELATIONSHIPS

© Ruslan A. Nasyrov¹, Yulia A. Fominykh^{1, 2}, Olga A. Kizimova¹, Alexandr B. Belevitin³

¹ Saint Petersburg State Pediatric Medical University. Lithuania 2, Saint Petersburg, Russian Federation, 194100

² First Saint Petersburg State Medical University named after acad. I.P. Pavlova. Leo Tolstoy str., 6–8,

Saint Petersburg, Russian Federation, 197022

³ City Consultative and Diagnostic Center No. 1. Siqueiros str., 10, letter A, Saint Petersburg, Russian Federation, 194354

Contact information: Olga A. Kizimova — Assistant of the Department of Faculty Therapy named after prof. V.A. Waldman. E-mail: olya.kizimova.95@mail.ru

Received: 10.08.2022

Revised: 05.11.2022

Accepted: 01.12.2022

SUMMARY. This article discusses in detail the concept of duodenogastric reflux, epidemiological data and pathogenetic aspects of this condition, including the role of changes in neurohumoral regulation, cell adhesion molecules, and the influence of *Helicobacter pylori*. The data on the

components of duodenal refluxate, as well as their features of their effect on the gastric mucosa are presented. In addition, the article describes the algorithms for diagnosing chemical gastritis, the features of histopathological changes in chemical gastritis, the use of calculated indices in histological examination, and possible approaches to therapy.

KEY WORDS: cholelithiasis; cholecystectomy; duodenogastric reflux; biliary gastritis; chemical gastritis; *H. pylori*; bacterial overgrowth syndrome; ursodeoxycholic acid.

ВВЕДЕНИЕ

Желчнокаменная болезнь (ЖКБ) — одно из самых частых заболеваний гепатопанкреатобилиарной системы. Обращаемость за медицинской помощью, количество госпитализаций, оперативных вмешательств неуклонно растут, что придает значимость и актуальность данной проблеме. Распространенность ЖКБ в общей популяции составляет 10–15%, при этом в 80% случаев заболевание протекает бессимптомно [14, 76]. «Золотым стандартом» лечения ЖКБ является лапароскопическая холецистэктомия (ХЭ), после которой 7–47% пациентов остаются недовольны своим состоянием после выполнения оперативного вмешательства [92], у 10% пациентов развивается постхолецистэктомический синдром (ПХЭС) [99]. Исследования демонстрируют, что пациенты, перенесшие ХЭ, в 51–89% случаев имеют патологические изменения в желудке и двенадцатиперстной кишке [26, 32]. ХЭ служит важным предиктором развития как дуоденогастрального рефлюкса (ДГР), так и дуоденогастроэзофагеального рефлюкса [8, 61]. Потеря резервуарной функции желчного пузыря, нарушение нейрогуморальной регуляции способствуют увеличению частоты заброса дуоденального содержимого в желудок, что может приводить к обострению либо развитию функциональных и органических заболеваний органов эзофагогастродуоденальной зоны, а также предраковых изменений.

ПОНЯТИЕ О ДУОДЕНОГАСТРАЛЬНОМ РЕФЛЮКСЕ

ДГР представляет собой ретроградный заброс щелочного дуоденального содержимого в желудок. Принято выделять первичный и вторичный рефлюкс. Первичный ДГР встречается у пациентов без предшествующих хирургических манипуляций, в то время как вторичный рефлюкс в большинстве случаев наблюдается после выполнения оперативных вмешательств. Кроме того, существует понятие о физиологическом и патологическом рефлюксе.

Наличие физиологического ДГР подтверждается многочисленными исследованиями. Данный термин рассматривается в качестве «защитного механизма» и является одним из важных звеньев работы гастродуоденальной зоны [2, 96]. ДГР чаще наблюдается у женщин [7]. Закономерной связи между наличием рефлюкса и ожирением выявлено не было, а также отсутствовала связь с курением [9, 24]. На сегодняшний день представляется очевидной связь ретроградного заброса дуоденального содержимого в желудок и двенадцатиперстной кишки в сравнении со здоровой группой. Выяснилось, что ДГР является неотъемлемой частью работы гастродуоденальной области и встречается в 40% времени суток у пациентов без язвенной болезни. Согласно данным этих исследователей, наибольшая продолжительность и частота ДГР наблюдалась преимущественно ночью. Помимо этого, в антральном и фундальном отделах желудка уровень pH был существенно выше в ночное, нежели в дневное время суток [2]. В 37% случаев отмечалась желчь в просвете желудка у здоровых пациентов, не предъявляющих жалоб со стороны желудочно-кишечного тракта (ЖКТ). Дополнительно исследователями установлено, что экспозиция билирубина в просвете желудка ночью в 2 раза превышала дневное время (47 и 28% соответственно), что объяснялось действием циркадных ритмов, а именно таких гормонов, как гастрин, прогастрин и холецистокинин [24, 38, 91]. ДГР чаще регистрируется у пациентов натошак, после приема пищи, ночью и в горизонтальном положении [11, 65, 69]. Прием антихолинергических, антипсихотических и/или сердечно-сосудистых препаратов, а также прием антацидов и прокинетики (метоклопрамид) способствуют появлению рефлюкса [70].

Все чаще врачи-клиницисты, ученые-исследователи используют термин «патологический ДГР». Имеющиеся на сегодняшний день данные не позволяют сформулировать рекомендации по диагностике и ведению этой группы пациентов, а также рекомендации относительно назначения адекватной лекарственной терапии. Стремительный рост выявления ДГР заставляет врачей задумываться о важности данной темы и выделении факторов риска, способствующих увеличению заболеваемости. Длительное воздействие рефлюктата сказывается на морфофункциональных особенностях слизистой оболочки желудка. Одной из наиболее распространенных причин развития патологического ДГР является проведение ХЭ по поводу ЖКБ [33]. Распространенность ДГР и билиарного гастрита в разных источниках варьирует. По данным G. Aprea и соавт. (2012), у 58% пациентов отмечались признаки ДГР и билиарного гастрита через 6 месяцев после проведения ХЭ [13]. В среднем распространенность патологического ДГР после ХЭ составляет 51–89% [61]. Считается, что ЖКБ, ХЭ связаны с повышенным риском развития онкологии ЖКТ, а именно с некардиальным раком желудка, карциномой тонкой кишки, раком печени и поджелудочной железы [72]. Доказан повышенный риск возникновения патологического рефлюкса после проведения оперативного вмешательства не только по удалению желчного пузыря или на желчевыводящих протоках, но и после выполнения хирургических манипуляций в пилорoduodenальной области, после резекции желудка и гастрэктомии [44, 84, 88, 90]. Пилоропластика в анамнезе способствует усилению заброса дуоденального содержимого в желудок и увеличивает риск возникновения химической гастропатии [98]. Известно также о более высокой распространенности ДГР и атрофического билиарного гастрита, диспепсии, язвенной болезни желудка [22, 96]. Необходимо отметить, что ДГР повышает риск развития гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (ГЭРБ) и эзофагита в 50% случаев [64]. Рефлюкс, встречающийся натошак, по мнению исследователей, является более опасным из-за высокой концентрации желчных кислот в желудке [69], что повышает риск развития язвенного дефекта в двенадцатиперстной кишке [10, 81], метаплазии, дисплазии слизистой оболочки желудка [33], пищевода Баретта, аденокарциномы и плоскоклеточного рака пищевода [34, 63]. Известно также, что риск развития пептических

язв гастродуоденальной зоны после перенесенной ХЭ возрастает, что подтверждается результатами ретроспективного когортного исследования М.С. Tsai (2016), в котором при обследовании 20 836 пациентов у 2033 (9,76%) за пятилетний период был установлен диагноз язвенной болезни [92].

В исследовании А. Brilliantino (2008) подтверждено присутствие патологического ДГР более чем у четверти больных с рецидивирующим диспепсическим синдромом после курса терапии ингибиторов протонной помпы (ИПП) [22].

КОМПОНЕНТЫ ДУОДЕНОГАСТРАЛЬНОГО РЕФЛЮКСА

Наиболее часто встречающийся компонент рефлюкса — желчь, а именно соли желчных кислот, лизолецитин, лецитин, обладающие канцерогенным потенциалом. При ДГР происходит повреждение слизистой оболочки желудка за счет влияния желчных кислот, лизолецитина, жирных кислот и лецитина [31]. Доказано, что у послеоперационных больных тяжесть гастрита коррелировала с концентрацией желчных кислот, а при изучении состава секрета чаще всего встречалась литохолевая кислота. Панкреатический сок, фосфолипаза А, лизолецитин, а также секрет тонкой кишки являются не менее важными составляющими рефлюктата, нейтрализуя соляную кислоту, тем самым разрушая защитный барьер слизистой оболочки и вызывая воспаление [54, 57, 59]. Замечено, что рефлюкс панкреатического сока чаще связан с повышением внутрижелудочного pH по сравнению с желчным рефлюксом. Кроме того, экспозиция ферментов поджелудочной железы в значительной степени регистрируется в течение дня, в то время как заброс желчи происходит преимущественно в ночное время суток [5, 34]. Одновременное воздействие панкреатического и билиарного рефлюкса оказывает канцерогенное действие на пищевод и желудок [12, 34, 51, 66, 74]. Кроме того, имеются данные, что содержащее ДГР негативно воздействует на моторную функцию желудка и секрецию поджелудочной железы, уменьшает концентрацию соляной кислоты, пепсина, бикарбонатов, а также приводит к инаktivации некоторых ферментов поджелудочной железы [96].

ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ

Механизм формирования ДГР до сих пор точно не ясен. В патогенезе играют большое

значение антродуоденальной дисмоторике [88], которая чаще наблюдается у лиц, перенесших оперативное вмешательство [75]. В некоторых исследованиях доказана роль нарушения работы пилорического сфинктера в формировании ДГР [4, 59]. Кроме того, имеющиеся данные указывают, что желчные кислоты являются сигнальными молекулами, которые взаимодействуют с мускариновыми холинергическими рецепторами и стимулируют секрецию пепсиногена главными клетками желудка [77].

Большое внимание в настоящее время уделяется изучению молекулы внутриклеточной адгезии 1 (ICAM-1), участвующей в активации Т-клеток и развитии воспалительной реакции [83]. А.К. Gergen и соавт. (2022) в экспериментах на мышах продемонстрировали повышение экспрессии молекул клеточной адгезии, в большей степени ICAM-1, и в меньшей степени VCAM-1, в эпителиальных клетках пищевода под воздействием дуоденального рефлюктата. Можно предположить присутствие аналогичной активации молекул клеточной адгезии слизистой оболочки желудка в результате влияния ДГР [37].

Важную роль играет ряд изменений нейрогуморальной функции желудка, возникающих после утраты желчного пузыря. Показано, что уровень гастрина значительно повышен у пациентов с билиарным гастритом в результате воздействия солей желчных кислот в условиях гипохлоргидрии [25]. У пациентов с первичным ДГР наблюдается увеличение нейротензина, инсулина, секретина, пептида YY, энтероглюкагона и холецистокинина. Гиперплазия G-клеток, гипергастринемия, подавление соматостатина служат возможными факторами в патогенезе язвенной болезни желудка, двенадцатиперстной кишки и канцерогенеза слизистой оболочки желудка [3, 23, 92]. По мнению специалистов, исследование нейрогуморальной функции ЖКТ, по всей видимости, может быть полезным в диагностике ДГР [95].

На сегодняшний день известно, что *H. pylori* и ДГР являются этиологическими факторами в развитии хронического гастрита. В то же время, имеющиеся немногочисленные данные о влиянии *H. pylori* на ДГР противоречивы. Одни исследования отмечают связь между ДГР и развитием *H. pylori*-ассоциированного гастрита [49, 67], другие же, напротив, считают ДГР и *H. pylori* независимыми факторами в отношении развития патологических состояний желудка [12, 38]. Часто та инфицирования *H. pylori* при билиарном

гастрите составляет 35,8% [40]. По данным исследований, обнаружена корреляционная связь между курением и распространенностью *H. pylori* у пациентов с ДГР [89]. Было также показано отсутствие взаимосвязи между образованием камней в желчном пузыре и инфицированием *H. pylori* [15]. Одновременное обсеменение *H. pylori* и наличие ДГР в значительной степени способствует поражению слизистой оболочки желудка, развитию хронического гастрита, более выраженного в антральном отделе, а также является фактором риска развития рака и предраковых состояний желудка [3, 27, 52, 58, 61]. Однако в некоторых исследованиях было показано отсутствие влияния рефлюкса на тяжесть *H. pylori*-ассоциированного гастрита и развитие предраковых поражений желудка [12, 89]. Наличие жалоб у пациента на диспепсию и одновременное наличие ДГР указывает на высокую вероятность инфицирования *H. pylori* [27], в то же время проведение эрадикационной терапии не оказывает влияния на течение ДГР [58].

Синдром избыточного бактериального роста (СИБР) при ДГР у пациентов мало изучен. Ранее S.L. Gabbard и соавт. (2014) продемонстрировали низкую степень развития СИБР у пациентов с перенесенной ХЭ в анамнезе [35]. В других исследованиях, напротив, СИБР наблюдается у 76% пациентов с перенесенной ХЭ [6, 45, 87]. Мы предполагаем, что наличие у пациента ДГР увеличивает жалобы со стороны ЖКТ, а также повышает риск развития СИБР.

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА

Клиническая картина ДГР и билиарного гастрита разнообразна и во многом зависит от объема забрасываемого рефлюктата, от концентрации компонентов и продолжительности контакта со слизистой оболочкой желудка [59]. Клиническая картина может включать в себя абдоминальный болевой и диспепсический синдромы, тошноту и рвоту желчью, приносящую облегчение, а также снижение массы тела, изжогу, метеоризм, икоту, ночные пробуждения [50, 70, 78]. Наиболее распространенными жалобами являются рвота и боли в животе [78, 89]. При наличии сопутствующей функциональной диспепсии пациенты отмечают более выраженные жалобы со стороны ЖКТ, а именно болевой абдоминальный синдром, чувство переполнения и вздутие живота [50].

ДИАГНОСТИКА

Диагностика ДГР и билиарного гастрита требует комплексного подхода. Важно учитывать клиническую картину, результаты морфологического исследования биоптатов слизистой оболочки желудка и результаты дополнительных инструментальных исследований.

Одним из широко распространенных методов является выполнение фиброэзофагогастродуоденоскопии (ФЭГДС), при которой возможно выявление неспецифических признаков воспаления слизистой оболочки желудка, позволяющих заподозрить наличие рефлюкса [7]. Чаще всего обнаруживают эритему слизистой оболочки (рис. 1), наличие желчи в желудке — «желчное озерцо» (рис. 2), эрозии и атрофию слизистой оболочки желудка, а также утолщенные желудочные складки [16, 55, 78, 94].

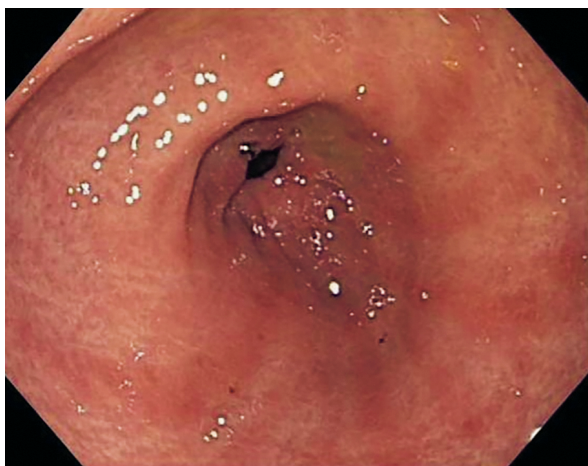


Рис. 1. Эритема слизистой оболочки желудка у пациента с желчным рефлюкс-гастритом [60]

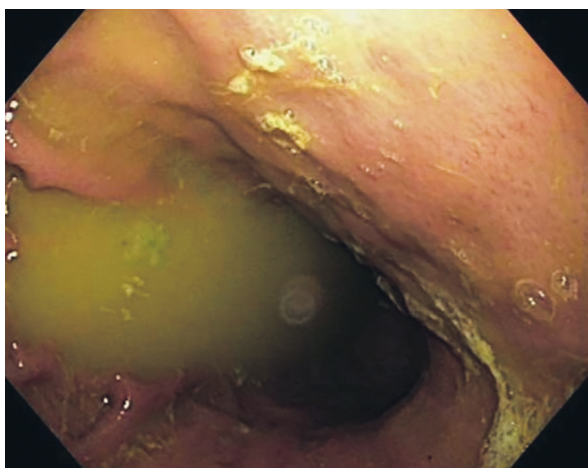


Рис. 2. Скопление желчи в желудке [60]

Так, в исследовании С.В. Михайлусова и соавт. (2010) изменения слизистой оболочки антрального отдела желудка в виде гиперемии, эрозий, полипов желудка, гиперплазии и метаплазии слизистой оболочки желудка и пищевода коррелировали с тяжестью ДГР [7]. Важно отметить, что при наличии у пациентов гиперемии и окрашивания в желтоватый оттенок слизистой оболочки, а также кишечной метаплазии, подтвержденной с помощью гистологического исследования, экспозиция желчного рефлюкса была достоверно выше, чем при отсутствии изменений в ходе эндоскопического исследования [55, 86]. По цвету и состоянию слизистого «озерца» при выполнении ФЭГДС возможно определить степень желчного рефлюкса:

- 1) отсутствие желчного рефлюкса, прозрачное или неслизистое «озерцо»;
- 2) степень I — светло-желтое слизистое «озерцо»;
- 3) степень II — желтовато-зеленое слизистое «озерцо»;
- 4) степень III — темно-желтое, мутное и вязкое слизистое «озерцо» с желчными пятнами [101].

К сожалению, вышеперечисленные признаки не являются специфическими для данной патологии, поскольку могут встречаться и при других нозологиях. Следовательно, эндоскопическое исследование не должно представлять собой единственный метод диагностики для установления диагноза. Необходимо помнить, что при выполнении ФЭГДС повышается риск возникновения заброса дуоденального содержимого в желудок, и в случае, если ДГР не подтверждается при дополнительных исследованиях, а также отсутствует клиническая картина, речь идет о физиологическом рефлюксе [88].

Важную роль в диагностике билиарного гастрита играет морфологическое исследование биоптатов. В биоптатах слизистой оболочки желудка в подавляющем большинстве случаев наблюдается фовеолярная гиперплазия (рис. 3), расширенные капилляры, особенно в межфовеолярных пространствах, застой в сосудах (рис. 4), отек и гиперемия собственной пластинки, гиперплазия гладких мышечных волокон и наличие их в собственной пластинке, липидные островки, увеличение количества митозов, также может наблюдаться атрофия, очаговая кишечная метаплазия и псевдопилорическая метаплазия главных желез, потеря клеток главных и париетальных желез, а также активное и хроническое

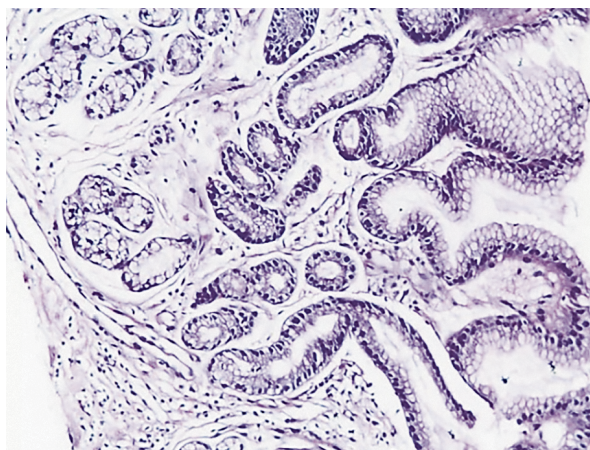


Рис. 3. Фовеолярная гиперплазия слизистой оболочки желудка у больных с желчным рефлюксом (окраска гематоксилином и эозином, увеличение 100×) [101]

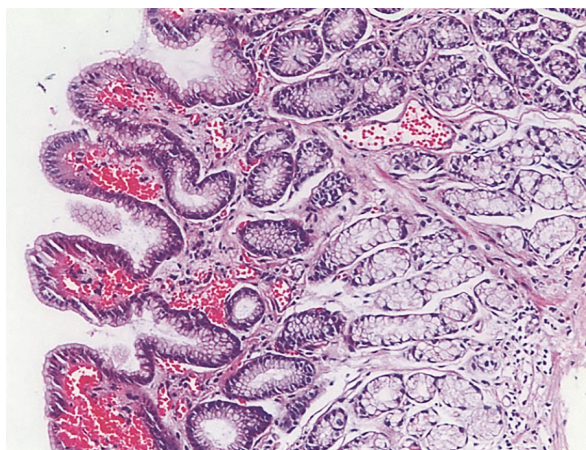


Рис. 4. Сосудистый застой в слизистой оболочке желудка у больных с желчным рефлюксом (окраска гематоксилином и эозином, увеличение 100×) [101]



Рис. 5. Алгоритм диагностики химического гастрита (адаптировано из: [36])

воспаление [19, 20, 30, 36, 50, 61, 69, 84, 101]. Повреждение при этом сопровождается появлением нейтрофилов, реже лимфоцитов и плазматических клеток [36]. Кроме того, у некоторых пациентов наблюдаются полиповидные образования [36].

Фовеолярная гиперплазия, которая представляет собой повышенную извитость и

удлинение ямок желудка («вид штопора»), и отек собственной пластинки являются характерными гистологическими изменениями для билиарного гастрита [36, 100].

Ниже представлен алгоритм диагностики химического гастрита (рис. 5) [36].

Помимо гистологических характеристик для диагностики химического гастрита не-

обходимо прибегать к расчетным индексам, таким как индекс билиарного рефлюкса (bile reflux index, BRI).

$BRI = (7 \cdot E) + (3 \cdot IM) + (4 \cdot CL) - (6 \cdot HP)$, где E — отек в собственной пластинке слизистой оболочки желудка; IM — кишечная метаплазия; CL — хроническое воспаление; HP — колонизация в желудке.

Согласно G.M. Sobala и соавт., BRI выше 14 указывает на ДГР (определяемый как уровень желчных кислот более 1 ммоль/л) с 70% чувствительностью и 85% специфичностью [29, 48, 84].

Кроме того, существует шкала оценки рефлюкс-гастрита (reflux gastritis score, RGS):

$$(FH + VC + Oed) - (AI + CI) + 6,$$

где FH — фовеолярная гиперплазия; VC — расширение и застойные явления собственной пластинки; Oed — отек в собственной пластинке; AI — недостаток острых воспалительных клеток (клетки острого воспаления); CI — недостаток хронических воспалительных клеток (клетки хронического воспаления).

Каждому из следующих гистологических признаков в соответствии с его тяжестью присваиваются баллы от 1 (отсутствие изменений) до 3 (тяжелая степень). Клетки острого и хронического воспаления оцениваются отдельно и получают баллы от 0 (значительное увеличение) до 3 (отсутствие, нормальное или уменьшенное количество клеток хронического воспаления). Таким образом, максимальное количество баллов — 15. Сумма баллов более 10 указывает на наличие химического гастрита [29, 53].

Эти изменения также встречаются при длительном применении нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) и других химических агентов (алкоголь, токсины), поэтому очень важно собирать подробный анамнез для исключения конкурирующих заболеваний. Наличие эндоскопических и гистологических признаков у пациента указывает на присутствие чрезмерного ДГР [86].

Другим методом диагностики ДГР и определения билиарного гастрита является проведение 24-часового мониторинга pH желудка [18, 42]. ДГР считается значительным, если эпизоды рефлюкса превышают 10% времени мониторинга, а также при любом повышении pH тела желудка выше 5, не связанном с приемом пищи, что указывает на щелочной сдвиг в просвете желудка [4, 22]. К сожалению, данный метод имеет свои недостатки, так как не позволяет определить частоту, кон-

центрацию и количество ДГР, кроме того, затруднен в условиях гипохлоргидрии [28, 91]. Вероятность обнаружения патологического ДГР составляет 80% с помощью мониторинга pH желудка у пациентов с наличием слизистого «озерца», сопровождающимся гиперемией антрального отдела и эрозиями желудка [54].

Волоконно-оптическая спектрофотометрия (Bilitec 2000) — достоверный метод в обнаружении ДГР, независимо от pH, с помощью измерения концентрации билирубина в желчи [93]. Патологический ДГР, по мнению ряда авторов, диагностируется при поглощении билирубина более 0,14% [22, 24]. 470 нм — это наиболее подходящая длина волны для регистрации билирубина в желудке при pH от 3,5 до 7,5 [17, 93]. Тем не менее при данном методе диагностики существуют погрешности в определении рефлюкса в кислой среде (pH < 3,5), занижающие концентрацию билирубина на 30% [93]. При выполнении двух методик одновременно (24-часовое мониторирование pH и волоконно-оптическая спектрофотометрия (Bilitec 2000)) обнаружение ДГР значительно увеличивается. К сожалению, волоконно-оптическая спектрофотометрия (Bilitec 2000) на данный момент не обрела широкого распространения на территории России.

Еще один подтверждающий метод, с помощью которого косвенно можно оценить наличие ДГР, — сцинтиграфия желчевыводящих путей [88]. Еще один метод, с помощью которого косвенно можно оценить наличие ДГР, — сцинтиграфия желчевыводящих путей, информативность которого подтверждается во многих научных работах и является полезным исследованием для диагностики рефлюкса желчи [47, 56, 88].

Антродуоденальная манометрия является дополнительным методом в диагностике ДГР, позволяющим выявить нарушение моторной функции [71, 73, 79]. У пациентов с жалобами со стороны верхних отделов ЖКТ и наличием ДГР с перенесенной ХЭ в анамнезе доказано изменение антродуоденальной моторики [75].

ЛЕЧЕНИЕ

Современная концепция лечения ДГР и билиарного гастрита включает медикаментозную терапию и хирургические вмешательства. В лечении применяются несколько лекарственных препаратов. Интересна серия клинических наблюдений, которая описывает положительное влияние урсодезоксихолевой

кислоты (УДХК) на клиническую картину, а именно на уменьшение интенсивности болевого синдрома и исчезновение тошноты и рвоты. Кроме того, отмечался регресс признаков при эндоскопическом обследовании [41, 85]. Однако изменений в гистологической картине и влияния на обсемененность *H. pylori* обнаружено не было [41, 82, 85]. Были также получены результаты, свидетельствующие о пользе УДХК при раке желудка в результате уменьшения клеточной инвазии [97].

Другими препаратами, которые показали свою эффективность, являются ингибиторы протонной помпы и сукральфат. Сукральфат — цитопротектор, представляющий собой сложный полимер сахарозы, которая, связываясь с сывороточным белком, образует защитный слой над изъязвленными участками, а также улучшает кровоснабжение слизистой оболочки желудка, секрецию бикарбоната и продукцию слизи [21]. L. Santarelli и соавт. (2003) изучали эффективность рабепразола и сукральфата у пациентов с ДГР после ХЭ. По результатам наблюдения, через 3 месяца было отмечено значительное уменьшение диспепсического синдрома: уменьшение боли в эпигастральной области на 45 и 30% при приеме сукральфата и рабепразола, уменьшение изжоги на 44 и 35% при приеме сукральфата и рабепразола соответственно, а также уменьшение гиперемии, отека при эндоскопическом обследовании [60, 80]. При этом рабепразол превосходит сукральфат в своем влиянии на улучшение эндоскопической картины [80]. S.K. Nezam и соавт. (2012) продемонстрировали отсутствие эффекта при добавлении УДХК к сукральфату в лечении билиарного гастрита [68].

Применение рабепразола в сочетании с антацидом показало эффективность при билиарном гастрите после перенесенной ХЭ. Гистологическая активность, количество и продолжительность эпизодов ДГР значительно уменьшились при одновременном приеме рабепразола и антацида [1, 26, 38].

Холестирамин не показал своей эффективности в лечении билиарного гастрита в дозе 4 г в течение 3 недель [62], а также в сочетании с антацидом [39].

Исследований о влиянии прокинетиков на ДГР и билиарный гастрит недостаточно. A. Szarszewski и соавт. (1999) отметили положительный эффект от применения цизаприда, что подтверждалось снижением индекса билиарного рефлюкса [88]. В Российской Федерации данный прокинетик не зарегистрирован.

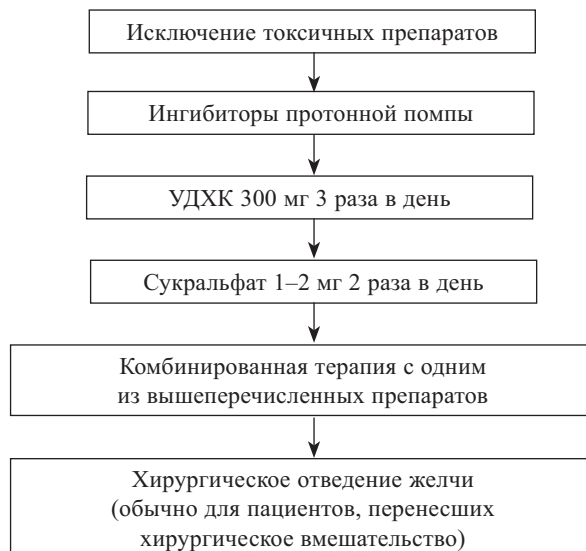


Рис. 6. Алгоритм выбора лекарственной терапии (адаптировано из: [60])

Ребамипид — препарат, обладающий цитопротективным действием. Рекомендуется к применению у пациентов с язвенной болезнью, эрозивным гастритом и НПВП-ассоциированными гастро- и энтеропатиями. Данные литературы свидетельствуют о доказанном эффекте в отношении ГЭРБ, функциональной диспепсии, а также в лечении язвенного колита [1]. Влияние на ДГР и билиарный гастрит изучено не было.

Таким образом, терапией первой линии после устранения причинных факторов, вероятно, является ИПП. При отсутствии эффекта рекомендовано использование комбинированной терапии: ИПП + сукральфат, но доказательств недостаточно [21]. Вторая линия терапии — это назначение УДХК 300 мг 3 раза в день. При отсутствии эффекта возможно добавление сукральфата по 1–2 г 2 раза в день (рис. 6) [60].

Хирургическое вмешательство направлено на отведение желчи от желудка. Как правило, это пациенты с рефлюкс-гастритом, возникшим в результате оперативного вмешательства, и с отсутствием терапевтического эффекта комбинированной терапии [60].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Нарушение моторно-эвакуаторной функции гастродуоденальной зоны приводит к развитию патологических состояний желудка и двенадцатиперстной кишки, при этом наиболее распространенным последствием холецистэктомии является дуоденогастральный рефлюкс.

Отсутствие специфической клинической картины обуславливает трудность диагностики дуоденогастрального рефлюкса. Несмотря на то что существует множество диагностических исследований, точных критериев диагностики нет. Кроме того, отсутствуют общепринятые алгоритмы назначения лекарственной терапии, что может приводить к снижению качества жизни, развитию предраковых изменений и ухудшению течения сопутствующих заболеваний. Все это обуславливает необходимость проведения дальнейших исследований для выявления факторов риска, формирования алгоритма диагностики и оптимальной тактики ведения пациентов с дуоденогастральным рефлюксом.

ЛИТЕРАТУРА

1. Андреев Д.Н., Маев И.В. Ребамипид: доказательная база применения в гастроэнтерологии. Терапевтический архив. 2020; 92(12) 97–104. DOI: 10.26442/00403660.2020.12.200455.
2. Волков В.С., Колесникова И.Ю. Дуоденогастральный рефлюкс и язвенная болезнь двенадцатиперстной кишки — расставим точки над «i». Верхневолжский медицинский журнал. 2010; 8(1): 26–9.
3. Галиев Ш.З. Клинико-диагностические особенности дуоденогастрального рефлюкса и его влияние на морфологические изменения слизистой оболочки желудка. Диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук. Казань; 2019.
4. Губергриц Н.Б., Беляева Н.В., Лукашевич Г.М., Юрьева А.В. Билиарный рефлюкс и особенности его патогенеза и лечения при хроническом панкреатите. Вестник панкреатического клуба. 2021; 51(2): 67–75.
5. Мазурин А.В., Воронцов И.М. Пропедевтика детских болезней. СПб.: Фолиант; 2000.
6. Мечетина Т.А. Синдром избыточного бактериального роста в тонкой кишке после холецистэктомии. Диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук. Мск; 2011.
7. Михайлузов С.В., Барт Б.Я., Силуянов С.В. и др. Дуоденогастральный рефлюкс и патология желудка у пожилых. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2010; 12: 54–9.
8. Приворотский В.Ф., Луппова Н.Е. Дисфункция сфинктера Одди по панкреатическому типу у детей. Педиатр. 2016; 7(3): 111–6. DOI: 10.17816/PED73111-116.
9. Успенский Ю.П., Петренко Ю.В., Гулунов З.Х. и др. Особенности течения гастроэзофагеальной рефлюксной болезни у лиц с метаболическим синдромом. Медицина: теория и практика. 2017; 2(2): 14–20.
10. Успенский Ю.П., Фоминых Ю.А., Наджафова К.Н. и др. Отдаленные последствия лапароскопической холецистэктомии. Университетский терапевтический вестник. 2021; 2(1): 23–9.
11. Фоминых Ю.А., Гнутов А.А., Насыров Р.А. и др. Особенности поражения пищевода при постхолецистэктомическом синдроме. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2022; 198(2): 121–30. DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-198-2-121-130.
12. Agin M., Kayar Y. The Effect of Primary Duodenogastric Bile Reflux on the Presence and Density of Helicobacter pylori and on Gastritis in Childhood. Medicina (Kaunas). 2019; 55(12): 775. DOI: 10.3390/medicina55120775. PMID: 31817518; PMCID: PMC6956137.
13. Aprea G., Canfora A., Ferronetti A. et al. Morpho-functional gastric pre-and post-operative changes in elderly patients undergoing laparoscopic cholecystectomy for gallstone related disease. BMC Surg. 2012; 12 (Suppl 1): S5. DOI: 10.1186/1471-2482-12-S1-S5. Epub 2012 Nov 15. PMID: 23173777; PMCID: PMC3499270.
14. Argiriov Y., Dani M., Tsironis C., Koizia L.J. Cholecystectomy for Complicated Gallbladder and Common Biliary Duct Stones: Current Surgical Management. Front Surg. 2020; 7: 42. DOI: 10.3389/fsurg.2020.00042. PMID: 32793627; PMCID: PMC7385246.
15. Ari A., Tatar C., Yarikaya E. Relationship between Helicobacter pylori-positivity in the gallbladder and stomach and effect on gallbladder pathologies. J Int Med Res. 2019; 47(10): 4904–10. DOI: 10.1177/0300060519847345. Epub 2019 Aug 22. PMID: 31434515; PMCID: PMC6833382.
16. Atak I., Ozdil K., Yücel M. et al. The effect of laparoscopic cholecystectomy on the development of alkaline reflux gastritis and intestinal metaplasia. Hepatogastroenterology. 2012; 59(113): 59–61. DOI: 10.5754/hge11244. PMID: 22260822.
17. Baldini F., Bechi P., Cianchi F. et al. Analysis of the optical properties of bile. J Biomed Opt. 2000; 5(3): 321–9. DOI: 10.1117/1.430003. PMID: 10958619.
18. Barrett M.W., Myers J.C., Watson D.I., Jamieson G.G. Detection of bile reflux: in vivo validation of the Bilitect fibreoptic system. Dis Esophagus. 2000; 13(1): 44–50. DOI: 10.1046/j.1442-2050.2000.00062.x. PMID: 11005331.
19. Beaumont W., Osler W. Experiments and observations on the gastric juice and the physiology of digestion. Facsimile of the Original Ed.; 1833; 1929.
20. Bechi P., Amorosi A., Mazzanti R. et al. Gastric histology and fasting bile reflux after partial gastrectomy. Gastroenterology. 1987; 93(2): 335–43. DOI: 10.1016/0016-5085(87)91024-9. PMID: 3596171.
21. Bramhall S.R., Mourad M.M. Is there still a role for sucralfate in the treatment of gastritis? World J Meta-Anal

- 2020; 8(1): 1-3 DOI: <https://dx.doi.org/10.13105/wjma.v8.i1.1>.
22. Brillantino A., Monaco L., Schettino M. et al. Prevalence of pathological duodenogastric reflux and the relationship between duodenogastric and duodenogastroesophageal reflux in chronic gastroesophageal reflux disease. *Eur J GastroenterolHepatol*. 2008; 20(12): 1136–43. DOI: 10.1097/MEG.0b013e32830aba6d. PMID: 18946360.
 23. Burkitt M.D., Varro A., Pritchard D.M. Importance of gastrin in the pathogenesis and treatment of gastric tumors. *World J Gastroenterol*. 2009; 15(1): 1–16. DOI: 10.3748/wjg.15.1. PMID: 19115463; PMCID: PMC2653300.
 24. Byrne J.P., Romagnoli R., Bechi P. et al. Duodenogastric reflux of bile in health: the normal range. *Physiol Meas*. 1999; 20(2): 149–58. DOI: 10.1088/0967-3334/20/2/304. PMID: 10390017.
 25. Cai J., Jia B.Q. Clinical characteristics of bile reflux gastritis. *Zhonghua Nei Ke Za Zhi*. 1989; 28(2): 89–92, 126. Chinese. PMID: 2737041.
 26. Chen H., Li X., Ge Z. et al. Rabeprazole combined with hydrotalcite is effective for patients with bile reflux gastritis after cholecystectomy. *Can J Gastroenterol*. 2010; 24(3): 197–201. DOI: 10.1155/2010/846353. PMID: 20352149; PMCID: PMC2852226.
 27. Chen S.L., Mo J.Z., Cao Z.J. et al. Effects of bile reflux on gastric mucosal lesions in patients with dyspepsia or chronic gastritis. *World J Gastroenterol*. 2005; 11(18): 2834–7. DOI: 10.3748/wjg.v11.i18.2834. PMID: 15884134; PMCID: PMC4305928.
 28. Dai F., Gong J., Zhang R. et al. Assessment of duodenogastric reflux by combined continuous intragastric pH and bilirubin monitoring. *World J Gastroenterol*. 2002; 8(2): 382–4. DOI: 10.3748/wjg.v8.i2.382. PMID: 11925631; PMCID: PMC4658390.
 29. Dixon M.F., Neville P.M., Mapstone N.P. et al. Bile reflux gastritis and Barrett's oesophagus: further evidence of a role for duodenogastro-oesophageal reflux? *Gut*. 2001; 49(3): 359–63. DOI: 10.1136/gut.49.3.359. PMID: 11511557; PMCID: PMC1728451.
 30. Dixon M.F., O'Connor H.J., Axon A.T. et al. Reflux gastritis: distinct histopathological entity? *J Clin Pathol*. 1986; 39(5): 524–30. DOI: 10.1136/jcp.39.5.524. PMID: 3722405; PMCID: PMC499914.
 31. Duane W.C., Wiegand D.M., Gilberstadt M.L. Intra-gastric duodenal lipids in the absence of a pyloric sphincter: quantitation, physical state, and injurious potential in the fasting and postprandial states. *Gastroenterology*. 1980; 78(6): 1480–7. PMID: 7372067.
 32. Fall K., Ye W., Nyrén O. Risk for gastric cancer after cholecystectomy. *Am J Gastroenterol*. 2007; 102(6): 1180–4. DOI: 10.1111/j.1572-0241.2007.01169.x. Epub 2007 Mar 13. PMID: 17355416.
 33. Fisher R.S. Gastroduodenal motility disturbances in man. *Scand J Gastroenterol Suppl*. 1985; 109: 59–68. DOI: 10.3109/00365528509103938. PMID: 3895390.
 34. Fuchs K.H., Maroske J., Fein M. et al. Variability in the composition of physiologic duodenogastric reflux. *J Gastrointest Surg*. 1999; 3(4): 389–95; discussion 395–6. DOI: 10.1016/s1091-255x(99)80055-9. PMID: 10482691.
 35. Gabbard S.L., Lacy B.E., Levine G.M., Crowell M.D. The impact of alcohol consumption and cholecystectomy on small intestinal bacterial overgrowth. *Dig Dis Sci*. 2014; 59(3): 638–44. DOI: 10.1007/s10620-013-2960-y. Epub 2013 Dec 10. PMID: 24323179.
 36. Genta R.M. Differential diagnosis of reactive gastropathy. *Semin Diagn Pathol*. 2005; 22(4): 273–83. DOI: 10.1053/j.semdp.2006.04.001. PMID: 16939055.
 37. Gergen A.K., Jarrett M.J., Li A. et al. Expression of Adhesion Molecules in a Gastroduodenal Reflux Murine Model. *Ann Thorac Surg*. 2022; 113(3): 926–33. DOI: 10.1016/j.athoracsur.2021.03.036. Epub 2021 Mar 25. PMID: 33774002.
 38. Hermans D., Sokal E.M., Collard J.M. et al. Primary duodenogastric reflux in children and adolescents. *Eur J Pediatr*. 2003; 162(9): 598–602. DOI: 10.1007/s00431-003-1259-y. Epub 2003 Jun 26. PMID: 12836018.
 39. Hong-Bin C., Yue H., Chun H. et al. Randomized controlled trial of cholestyramine and hydrotalcite to eliminate bile for capsule endoscopy. *Saudi J Gastroenterol*. 2016; 22(2): 122–6. DOI: 10.4103/1319-3767.167185. PMID: 26997218; PMCID: PMC4817295.
 40. Huang H., Tian J., Xu X. et al. A study on the roles of *Helicobacter pylori* in bile reflux gastritis and gastric cancer. *JBUON*. 2018; 23(3): 659–64. PMID: 30003734
 41. Kalender S., Duran Y., Demir U. Effect of Ursodeoxycholic Acid on Alkaline Reflux Gastritis developing after Laparoscopic Cholecystectomy. *Union of Thrace Universities 2nd International Health Sciences Congress Histology and Embryology*. Turkey; 2018.
 42. Kawiorski W., Herman R.M., Legutko J. Current diagnosis of gastroduodenal reflux and biliary gastritis. *Przegl Lek*. 2001; 58(2): 90–4. Polish. PMID: 11475851.
 43. Keane F.B., Dimagno E.P., Malagelada J.R. Duodenogastric reflux in humans: its relationship to fasting antroduodenal motility and gastric, pancreatic, and biliary secretion. *Gastroenterology*. 1981; 81(4): 726–31. PMID: 7262517.
 44. Kim D.B., Paik C.N., Kim Y.J. et al. Positive Glucose Breath Tests in Patients with Hysterectomy, Gastrectomy, and Cholecystectomy. *Gut Liver*. 2017; 11(2): 237–42. DOI: 10.5009/gnl16132. PMID: 27965476; PMCID: PMC5347648.
 45. Kim D.B., Paik C.N., Song D.S. et al. The characteristics of small intestinal bacterial overgrowth in patients

- with gallstone diseases. *J Gastroenterol Hepatol*. 2018; 33(8): 1477–84. DOI: 10.1111/jgh.14113. Epub 2018 Mar 22. PMID: 29392773.
46. Koek G.H., Vos R., Sifrim D. et al. Mechanisms underlying duodeno-gastric reflux in man. *Neurogastroenterol Motil*. 2005; 17(2): 191–9. DOI: 10.1111/j.1365-2982.2004.00633.x. PMID: 15787939.]
 47. Korzon M., Szarszewski A., Kamińska B., Lass P. Cholescintigraphy in the diagnosis of duodenogastric reflux in children, preliminary report. *Rocz Akad Med Białymst*. 1995; 40(3): 673–7. PMID: 8775325
 48. Kuran S., Parlak E., Aydog G. et al. Bile reflux index after therapeutic biliary procedures. *BMC Gastroenterol*. 2008; 8: 4. DOI: 10.1186/1471-230X-8-4. PMID: 18267026; PMCID: PMC2257961.
 49. Ladas S.D., Katsogridakis J., Malamou H. et al. *Helicobacter pylori* may induce bile reflux: link between *H. pylori* and bile induce duodenogastric epithelium. *Gut*. 1996; 38(1): 15–8. DOI: 10.1136/gut.38.1.15. PMID: 8566844; PMCID: PMC1382972.
 50. Lake A., Rao SSC., Larion S. et al. Bile Reflux Gastropathy and Functional Dyspepsia. *J Neurogastroenterol Motil*. 2021; 27(3): 400–7. DOI: 10.5056/jnm20102. PMID: 34210905; PMCID: PMC8266494.
 51. Lawson H.H. Effect of duodenal contents on the gastric mucosa under experimental conditions. *Lancet*. 1964; 1(7331): 469–72. DOI: 10.1016/s0140-6736(64)90800-1. PMID: 14102251.
 52. Li D., Zhang J., Yao W.Z. et al. The relationship between gastric cancer, its precancerous lesions and bile reflux: A retrospective study. *J Dig Dis*. 2020; 21(4): 222–9. DOI: 10.1111/1751-2980.12858.
 53. Lin C.-k., Gao H.-W., Cherng S.-C. et al. Using the Updated Sydney System to Score Duodenogastric Reflux Disease in Taiwan: The Clinical Value of Reflux Gastritis Score and Bile Reflux Index. *J Med Sci* 2009; 29(1): 019–024. Available at: <http://jms.ndmctsgh.edu.tw/2901019.pdf>.
 54. Lin J.K., Hu P.J., Li C.J. et al. A study of diagnosis of primary biliary reflux gastritis. *Zhonghua Nei Ke Za Zhi*. 2003; 42(2): 81–3. Chinese. PMID: 12783700.
 55. Ma M., Chen J., Zhang Y.Y. et al. Pathogenic effects of primary duodenogastric reflux on gastric mucosa of children. *Zhonghua Er Ke Za Zhi*. 2008; 46(4): 257–62. Chinese. PMID: 19099725.
 56. Mackie C.R., Wisbey M.L., Cuschieri A. Milk 99Tcm-EHIDA test for enterogastric/bilireflux. *Br J Surg*. 1982; 69(2): 101–4. DOI: 10.1002/bjs.1800690215. PMID: 6895857.
 57. Madureira Filho D., Santos Maia F.J., Vieira O.M., Madureira G. Lisolecitina e lecitina. Influencia na etiopatogenia das gastrites crônicas e agudas, relacionadas ao refluxo de bile e suco duodenal. Estudo experimental. Lysolecithin and lecithin. Influence in the etiopathogenesis of chronic and acute gastritis as related to bile reflux and duodenal juice. Experimental study. *Acta Gastroenterol Latinoam*. 1981; 11(4): 511–20. Portuguese. PMID: 7345852.
 58. Manifold D.K., Anggiansah A., Rowe I. et al. Gastro-oesophageal reflux and duodenogastric reflux before and after eradication in *Helicobacter pylori* gastritis. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2001; 13(5): 535–9. DOI: 10.1097/00042737-200105000-00012. PMID: 11396533.
 59. Martamala R., Djojoningrat D., Manan C., Rani A.A. The Patogenesis and Diagnosis of Bile Reflux Gastropathy. 2001; 2(1).
 60. McCabe ME 4th, Dilly CK. New Causes for the Old Problem of Bile Reflux Gastritis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2018; 16(9): 1389–92. DOI: 10.1016/j.cgh.2018.02.034. Epub 2018 Mar 2. PMID: 29505908.
 61. Mercan E., Duman U., Tihan D. et al. Cholecystectomy and duodenogastric reflux: interacting effects over the gastric mucosa. *Springerplus*. 2016; 5(1): 1970. DOI: 10.1186/s40064-016-3641-z. PMID: 27917345; PMCID: PMC5108731.
 62. Meshkinpour H., Elashoff J., Stewart H. 3rd, Sturdevant R.A. Effect of cholestyramine on the symptoms of reflux gastritis. A randomized, double blind, crossover study. *Gastroenterology*; 73(3): 441–3. PMID: 330302.
 63. Miwa K., Hattori T., Miyazaki I. Duodenogastric reflux and foregut carcinogenesis. *Cancer*. 1995; 75(6 Suppl): 1426–32. DOI: 10.1002/1097-0142(19950315)75:6+<1426::aid-cn-cr2820751506>3.0.co;2-#. PMID: 7889469.
 64. Mocanu M.A., Diculescu M., Nicolae T., Dumitrescu M. Is gastroesophageal reflux disease influenced by duodenogastric reflux. *Clin Case Rep Rev*. 2015; 1(9): 208–10. DOI: 10.15761/CCRR.1000169.
 65. Müller-Lissner S.A., Fimmel C.J., Sonnenberg A. et al. Novel approach to quantify duodenogastric reflux in healthy volunteers and in patients with type I gastric ulcer. *Gut*. 1983; 24(6): 510–8. DOI: 10.1136/gut.24.6.510. PMID: 6852631; PMCID: PMC1420006.
 66. Naito Y., Uchiyama K., Kuroda M. et al. Role of pancreatic trypsin in chronic esophagitis induced by gastroduodenal refluxing rats. *JGastroenterol*. 2006; 41(3): 198–208. DOI: 10.1007/s00535-005-1742-5. PMID: 16699853.
 67. Netzer P., Inauen W. *Helicobacter pylori* and duodenogastric reflux. *Gastrointest Endosc*. 2001; 54(4): 545–6. DOI: 10.1067/mge.2001.118391. PMID: 11577335.
 68. Nezam S.K., Bakhshipour A., Movahhedi M. Effect of fursodeoxycolic acid in the treatment of biliary gastritis. *Zahedan J Res Med Sci*. 2012; 14(6): 9–11.
 69. Niemelä S., Karttunen T., Heikkilä J., Lehtola J. Characteristics of reflux gastritis. *Scand J Gastroenterol*. 1987; 22(3): 349–54. DOI: 10.3109/00365528709078603. PMID: 3589504.]
 70. Niemelä S. Duodenogastric reflux in patients with upper abdominal complaints or gastric ulcer with particular

- reference to reflux-associated gastritis. *Scand J Gastroenterol Suppl.* 1985; 115: 1–56. PMID: 3863229.
71. Nogi K., Haruma K., Taniguchi H. et al. Duodenogastric reflux following cholecystectomy in the dog: role of antroduodenal motor function. *Aliment Pharmacol Ther.* 2001; 15(8): 1233–8. DOI: 10.1046/j.1365-2036.2001.01035.x. PMID: 11472328.
 72. Nogueira L., Freedman N.D., Engels E.A. et al. Gallstones, cholecystectomy, and risk of digestive system cancers. *Am J Epidemiol.* 2014; 179(6): 731–9. DOI: 10.1093/aje/kwt322. Epub 2014 Jan 26. PMID: 24470530; PMCID: PMC5856086.
 73. Patcharatrakul T., Gonlachanvit S. Technique of functional and motility test: how to perform antro duodenal manometry. *J Neurogastroenterol Motil.* 2013; 19(3): 395–404. DOI: 10.5056/jnm.2013.19.3.395. Epub 2013 Jul 8. PMID: 23875108; PMCID: PMC3714419.
 74. Pera M., Trastek V.F., Carpenter H.A. et al. Influence of pancreatic and biliary reflux on the development of esophageal carcinoma. *Ann Thorac Surg.* 1993; 55(6): 1386–92; discussion 1392–3. DOI: 10.1016/0003-4975(93)91077-z. PMID: 8512386.
 75. Perdakis G., Wilson P., Hinder R. et al. Altered antroduodenal motility after cholecystectomy. *Am J Surg.* 1994; 168(6): 609–14; discussion 614–5. DOI: 10.1016/s0002-9610(05)80131-x. PMID: 7978005.
 76. Pisano M., Allievi N., Gurusamy K. et al. World Society of Emergency Surgery updated guidelines for the diagnosis and treatment of acute calculus cholecystitis. *World J Emerg Surg.* 2020; 15(1): 61. DOI: 10.1186/s13017-020-00336-x. PMID: 33153472; PMCID: PMC7643471.
 77. Raufman J.P., Cheng K., Zimniak P. Activation of muscarinic creceptor signaling by bile acids: physiological and medical implications. *Dig Dis Sci.* 2003; 48(8): 1431–44. DOI: 10.1023/a:1024733500950. PMID: 12924634.]
 78. Ritchie W.P. Alkaline reflux gastritis: a critical reappraisal. *Gut.* 1984; 25(9): 975–87. DOI: 10.1136/gut.25.9.975. PMID: 6381247; PMCID: PMC1432472.
 79. Rosen R., Garza J.M., Tipnis N., Nurko S. An ANMS-NASPGHAN consensus document on esophageal and antroduodenal manometry in children. *Neurogastroenterol Motil.* 2018; 30(3): 10.1111/nmo.13239. DOI: 10.1111/nmo.13239. Epub 2017 Nov 27. PMID: 29178261; PMCID: PMC5823717.
 80. Santarelli L., Gabrielli M., Candelli M. et al. Post-cholecystectomy alkal in ereactive gastritis: a randomized trial comparing sucralfat eversus rabeprazole or no treatment. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2003; 15(9): 975–9. DOI: 10.1097/00042737-200309000-00006. PMID: 12923369.
 81. Schumpelick V., Stemme D., Begemann F. Ulkuserkrankheit und duodenogastraler reflux. *Ulcerdisease and duodenogastric reflux. Z Gastroenterol.* 1983; 21(1): 11–20. German. PMID: 6845781.
 82. Silva J.G., Zeitune J.M., Sipahi A.M. et al. Ursodeoxycholic acid does not interfere with in vivo *Helicobacter pylori* colonization. *Rev Hosp Clin Fac Med Sao Paulo.* 2000; 55(6): 201–6. DOI: 10.1590/s0041-87812000000600002. PMID: 11313659.
 83. Singh M., Thakur M., Mishra M. et al. Gene regulation of intracellular adhesion molecule-1 (ICAM-1): A molecule with multiple functions. *Immunol Lett.* 2021; 240: 123–36. DOI: 10.1016/j.imlet.2021.10.007. Epub 2021 Oct 29. PMID: 34715236.
 84. Sobala G.M., O'Connor H.J., Dewar E.P. et al. Bile reflux and intestinal metaplasia in gastric mucosa. *J Clin Pathol.* 1993; 46(3): 235–40. DOI: 10.1136/jcp.46.3.235. PMID: 8463417; PMCID: PMC501177.
 85. Stefaniwsky A.B., Tint G.S., Speck J. et al. Ursodeoxycholic acid treatment of bile reflux gastritis. *Gastroenterology.* 1985; 89(5): 1000–4. DOI: 10.1016/0016-5085(85)90200-8. PMID: 4043659.
 86. Stein H.J., Smyrk T.C., DeMeester T.R. et al. Clinical value of endoscopy and histology in the diagnosis of duodenogastric reflux disease. *Surgery.* 1992; 112(4): 796–803; discussion 803–4. PMID: 1411953.
 87. Sung H.J., Paik C.N., Chung W.C. et al. Small Intestinal Bacterial Overgrowth Diagnosed by Glucose Hydrogen Breath Test in Post-cholecystectomy Patients. *J Neurogastroenterol Motil.* 2015; 21(4): 545–51. DOI: 10.5056/jnm15020. PMID: 26351251; PMCID: PMC4622137.
 88. Szarszewski A., Korzon M., Kamińska B., Lass P. Duodenogastric reflux: clinical and therapeutic aspects. *ArchDisChild.* 1999; 81(1): 16–20. DOI: 10.1136/ad.81.1.16. PMID: 10373126; PMCID: PMC1717988.
 89. Szőke A., Mocan S., Negovan A. *Helicobacter pylori* infection over bile reflux: No influence on the severity of endoscopic or premalignant gastric lesion development. *Exp Ther Med.* 2021; 22(1): 766. DOI: 10.3892/etm.2021.10198. Epub 2021 May 14. PMID: 34055065; PMCID: PMC8145345.
 90. Testoni P.A., Fanti L., Passaretti S. et al. Interdigestive motility pattern in subjects with duodenogastric bile reflux. *Scand J Gastroenterol.* 1987; 22: 757–62.
 91. Tibbling Grahn L., Blackadder L., Franzén T., Kullman E. Gastric bile monitoring: an in vivo and in vitro study of Bilitec reliability. *Scand J Gastroenterol.* 2002; 37(11): 1334–7. DOI: 10.1080/003655202761020632. PMID: 12465734.
 92. Tsai M.C., Huang C.C., Kao L.T. et al. Increased Risk of Peptic Ulcers Following a Cholecystectomy for Gallstones. *Sci Rep.* 2016; 6: 30702. DOI: 10.1038/srep30702. PMID: 27469240; PMCID: PMC4965818.
 93. Vaezi M.F., Lacamera R.G., Richter J.E. Validation studies of Bilitec 2000: an ambulatory duodenogastric reflux monitoring system. *Am J Physiol.* 1994; 267(6 Pt 1): G1050–7. DOI: 10.1152/ajpgi.1994.267.6.G1050. PMID: 7810652.
 94. Vere C.C., Cazacu S., Comănescu V. et al. Endoscopic and histological features in bile reflux gastritis.

- Rom J Morphol Embryol. 2005; 46(4): 269–74. PMID: 16688361.
95. Wilson P., Welch N.T., Hinder R.A. et al. Abnormal plasma gut hormones in pathologic duodenogastric reflux and their response to surgery. *Am J Surg.* 1993; 165(1): 169–76; discussion 176–7. DOI: 10.1016/s0002-9610(05)80422-2. PMID: 8418694.
 96. Wormsley K.G. Aspects of duodeno-gastric reflux in man. *Gut.* 1972; 13(4): 243–50. DOI: 10.1136/gut.13.4.243. PMID: 5033839; PMCID: PMC1412169.
 97. Wu Y.C., Chiu C.F., Hsueh C.T., Hsueh C.T. The role of bile acids in cellular invasiveness of gastric cancer. *Cancer Cell Int.* 2018; 18: 75. DOI: 10.1186/s12935-018-0569-0. PMID: 29942193; PMCID: PMC5963058.
 98. Xynos E., Vassilakis J.S., Fountos A. et al. Entero-gastric reflux after various types of antiulcer gastric surgery: quantitation by ^{99m}Tc-HIDA scintigraphy. *Gastroenterology.* 1991; 101(4): 991–8. DOI: 10.1016/0016-5085(91)90725-z. PMID: 1889723.
 99. Zackria R., Lopez R.A. Postcholecystectomy Syndrome. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022. PMID: 30969724.
 100. Zhang L.Y., Zhang J., Li D. et al. Bile reflux is an independent risk factor for precancerous gastric lesions and gastric cancer: An observational cross-sectional study. *J Dig Dis.* 2021; 22(5): 282–90. DOI: 10.1111/1751-2980.12986. Epub 2021 May 6. PMID: 33793080; PMCID: PMC8252397.
 101. Zhang Y., Yang X., Gu W. et al. Histological features of the gastric mucosa in children with primary bile reflux gastritis. *World J Surg Oncol.* 2012; 10: 27. DOI: 10.1186/1477-7819-10-27. PMID: 22289498; PMCID: PMC3278363.
 4. Gubergrits N.B., Belyaeva N.V., Lukashevich G.M., Yur'eva A.V. Biliarnyy refluks i osobennosti ego patogeneza i lecheniya pri khronicheskom pankreatite [Biliary reflux and features of its pathogenesis and treatment in chronic pancreatitis]. *Vestnik pankreaticheskogo kluba.* 2021; 51(2): 67–75. (in Russian).
 5. Mazurin A.V., Voroncov I.M. Propedeutika detskih boleznej [Propaedeutics of childhood diseases]. Sankt-Peterburg: Foliant Publ., 2000. (in Russian).
 6. Mechetina T.A. Sindrom izbytochnogo bakterial'nogo rosta v tonkoy kishke posle kholetsistektomii [Bacterial overgrowth syndrome in the small intestine after cholecystectomy]. *Dissertatsiya na soiskanie uchenoy stepeni kandidata meditsinskikh nauk.* Msk; 2011. (in Russian).
 7. Mikhaylusov S.V., Bart B.Ya., Siluyanov S.V. i dr. Duodenogastral'nyy refluks i patologiya zheludka u pozhilykh [Duodenogastric reflux and gastric pathology in the elderly]. *Eksperimental'naya i klinicheskaya gastroenterologiya.* 2010; 12: 54–9. (in Russian).
 8. Privorotskiy V.F., Luppova N.E. Disfunkciya sfinktera oddi po pankreaticheskomu tipu u detej [Dysfunction of the oddi sphincter by pancreatic type in children]. *Pediatr.* 2016; 7(3): 111–6. DOI: 10.17816/PED73111-116. (in Russian).
 9. Uspenskij Yu.P., Petrenko Yu.V., Gulunov Z.H. i dr. Osobennosti techeniya gastroezofageal'noj refluksnoj bolezni u lic s metabolicheskim sindromom [Features of the course of gastroesophageal reflux disease in persons with metabolic syndrome]. *Medicina: teoriya i praktika.* 2017; 2(2): 14–20. (in Russian).
 10. Uspenskiy Yu.P., Fominykh Yu.A., Nadzhafova K.N. i dr. Otdalennye posledstviya laparoskopicheskoy kholetsistektomii [Long-term consequences of laparoscopic cholecystectomy]. *Universitetskiy terapevticheskiy vestnik.* 2021; 2(1): 23–9. (in Russian).
 11. Fominykh Yu.A., Gnutov A.A., Nasyrov R.A. i dr. Osobennosti porazheniya pishchevoda pri postkholestsistektomicheskom sindrome [Features of damage to the esophagus in postcholecystectomy syndrome]. *Eksperimental'naya i klinicheskaya gastroenterologiya.* 2022; 198(2): 121–30. DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-198-2-121-130. (in Russian).
 12. Agin M., Kayar Y. The Effect of Primary Duodenogastric Bile Reflux on the Presence and Density of *Helicobacter pylori* and on Gastritis in Childhood. *Medicina (Kaunas).* 2019; 55(12): 775. DOI: 10.3390/medicina55120775. PMID: 31817518; PMCID: PMC6956137.
 13. Aprea G., Canfora A., Ferronetti A. et al. Morpho-functional gastric pre-and post-operative changes in elderly patients undergoing laparoscopic cholecystectomy for gallstone related disease. *BMC Surg.* 2012; 12 (Suppl 1): S5. DOI: 10.1186/1471-2482-12-S1-S5. Epub 2012 Nov 15. PMID: 23173777; PMCID: PMC3499270.

REFERENCES

1. Andreev D.N., Maev I.V. Rebamipid: dokazatel'naya baza primeneniya vgastroenterologii [Rebamipide: evidence-based application in gastroenterology]. *Terapevticheskiy arkhiv.* 2020; 92(12): 97–104. DOI: 10.26442/00403660.2020.12.200455. (in Russian).
2. Volkov V.S., Kolesnikova I.Yu. Duodenogastral'nyy refluks i yazvennaya bolezni dvenadtsatiperstnoy kishki — rastavim tochki nad «i» [Duodenogastric reflux and duodenal ulcer — dot the «i»]. *Verkhnevolzhskiy meditsinskiy zhurnal.* 2010; 8(1): 26–9. (in Russian).
3. Galiev Sh.Z. Kliniko-dagnosticheskie osobennosti duodenogastral'nogo refluksa i ego vliyanie na morfologicheskie izmeneniya slizistoy obolochki zheludka [Clinical and diagnostic features of duodenogastric reflux and its effect on morphological changes in the gastric mucosa]. *Dissertatsiya na soiskanie uchenoy stepeni kandidata meditsinskikh nauk.* Kazan'; 2019. (in Russian).

14. Argiriov Y., Dani M., Tsironis C., Koizia L.J. Cholecystectomy for Complicated Gallbladder and Common Biliary Duct Stones: Current Surgical Management. *Front Surg.* 2020; 7: 42. DOI: 10.3389/fsurg.2020.00042. PMID: 32793627; PMCID: PMC7385246.
15. Ari A., Tatar C., Yarikaya E. Relationship between *Helicobacter pylori*-positivity in the gallbladder and stomach and effect on gallbladder pathologies. *J Int Med Res.* 2019; 47(10): 4904–10. DOI: 10.1177/0300060519847345. Epub 2019 Aug 22. PMID: 31434515; PMCID: PMC6833382.
16. Atak I., Ozdil K., Yücel M. et al. The effect of laparoscopic cholecystectomy on the development of alkaline reflux gastritis and intestinal metaplasia. *Hepatogastroenterology.* 2012; 59(113): 59–61. DOI: 10.5754/hge11244. PMID: 22260822.
17. Baldini F., Bechi P., Cianchi F. et al. Analysis of the optical properties of bile. *J Biomed Opt.* 2000; 5(3): 321–9. DOI: 10.1117/1.430003. PMID: 10958619.
18. Barrett M.W., Myers J.C., Watson D.I., Jamieson G.G. Detection of bile reflux: in vivo validation of the Bilitect fibreoptic system. *Dis Esophagus.* 2000; 13(1): 44–50. DOI: 10.1046/j.1442-2050.2000.00062.x. PMID: 11005331.
19. Beaumont W., Osler W. Experiments and observations on the gastric juice and the physiology of digestion. Facsimile of the Original Ed.; 1833; 1929.
20. Bechi P., Amorosi A., Mazzanti R. et al. Gastric histology and fasting bile reflux after partial gastrectomy. *Gastroenterology.* 1987; 93(2): 335–43. DOI: 10.1016/0016-5085(87)91024-9. PMID: 3596171.
21. Bramhall S.R., Mourad M.M. Is there still a role for sucralfate in the treatment of gastritis? *World J Meta-Anal* 2020; 8(1): 1-3 DOI: <https://dx.doi.org/10.13105/wjma.v8.i1.1>.
22. Brillantino A., Monaco L., Schettino M. et al. Prevalence of pathological duodenogastric reflux and the relationship between duodenogastric and duodenogastroesophageal reflux in chronic gastroesophageal reflux disease. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2008; 20(12): 1136–43. DOI: 10.1097/MEG.0b013e32830aba6d. PMID: 18946360.
23. Burkitt M.D., Varro A., Pritchard D.M. Importance of gastrin in the pathogenesis and treatment of gastric tumors. *World J Gastroenterol.* 2009; 15(1): 1–16. DOI: 10.3748/wjg.15.1. PMID: 19115463; PMCID: PMC2653300.
24. Byrne J.P., Romagnoli R., Bechi P. et al. Duodenogastric reflux of bile in health: the normal range. *Physiol Meas.* 1999; 20(2): 149–58. DOI: 10.1088/0967-3334/20/2/304. PMID: 10390017.
25. Cai J., Jia B.Q. Clinical characteristics of bile reflux gastritis. *Zhonghua Nei Ke Za Zhi.* 1989; 28(2): 89–92, 126. Chinese. PMID: 2737041.
26. Chen H., Li X., Ge Z. et al. Rabeprazole combined with hydrotalcite is effective for patients with bile reflux gastritis after cholecystectomy. *Can J Gastroenterol.* 2010; 24(3): 197–201. DOI: 10.1155/2010/846353. PMID: 20352149; PMCID: PMC2852226.
27. Chen S.L., Mo J.Z., Cao Z.J. et al. Effects of bile reflux on gastric mucosal lesions in patients with dyspepsia or chronic gastritis. *World J Gastroenterol.* 2005; 11(18): 2834–7. DOI: 10.3748/wjg.v11.i18.2834. PMID: 15884134; PMCID: PMC4305928.
28. Dai F., Gong J., Zhang R. et al. Assessment of duodenogastric reflux by combined continuous intragastric pH and bilirubin monitoring. *World J Gastroenterol.* 2002; 8(2): 382–4. DOI: 10.3748/wjg.v8.i2.382. PMID: 11925631; PMCID: PMC4658390.
29. Dixon M.F., Neville P.M., Mapstone N.P. et al. Bile reflux gastritis and Barrett's oesophagus: further evidence of a role for duodenogastro-oesophageal reflux? *Gut.* 2001; 49(3): 359–63. DOI: 10.1136/gut.49.3.359. PMID: 11511557; PMCID: PMC1728451.
30. Dixon M.F., O'Connor H.J., Axon A.T. et al. Reflux gastritis: distinct histopathological entity? *J Clin Pathol.* 1986; 39(5): 524–30. DOI: 10.1136/jcp.39.5.524. PMID: 3722405; PMCID: PMC499914.
31. Duane W.C., Wiegand D.M., Gilberstadt M.L. Intra-gastric duodenal lipids in the absence of a pyloric sphincter: quantitation, physical state, and injurious potential in the fasting and postprandial states. *Gastroenterology.* 1980; 78(6): 1480–7. PMID: 7372067.
32. Fall K., Ye W., Nyrén O. Risk for gastric cancer after cholecystectomy. *Am J Gastroenterol.* 2007; 102(6): 1180–4. DOI: 10.1111/j.1572-0241.2007.01169.x. Epub 2007 Mar 13. PMID: 17355416.
33. Fisher R.S. Gastroduodenal motility disturbances in man. *Scand J Gastroenterol Suppl.* 1985; 109: 59–68. DOI: 10.3109/00365528509103938. PMID: 3895390.
34. Fuchs K.H., Maroske J., Fein M. et al. Variability in the composition of physiologic duodenogastric reflux. *J Gastrointest Surg.* 1999; 3(4): 389–95; discussion 395–6. DOI: 10.1016/s1091-255x(99)80055-9. PMID: 10482691.
35. Gabbard S.L., Lacy B.E., Levine G.M., Crowell M.D. The impact of alcohol consumption and cholecystectomy on small intestinal bacterial overgrowth. *Dig Dis Sci.* 2014; 59(3): 638–44. DOI: 10.1007/s10620-013-2960-y. Epub 2013 Dec 10. PMID: 24323179.
36. Genta R.M. Differential diagnosis of reactive gastropathy. *Semin Diagn Pathol.* 2005; 22(4): 273–83. DOI: 10.1053/j.semdp.2006.04.001. PMID: 16939055.
37. Gergen A.K., Jarrett M.J., Li A. et al. Expression of Adhesion Molecules in a Gastroduodenal Reflux Murine Model. *Ann Thorac Surg.* 2022; 113(3): 926–33. DOI: 10.1016/j.athoracsur.2021.03.036. Epub 2021 Mar 25. PMID: 33774002.
38. Hermans D., Sokal E.M., Collard J.M. et al. Primary duodenogastric reflux in children and adolescents. *Eur J Pediatr.* 2003; 162(9): 598–602. DOI: 10.1007/s00431-003-1259-y. Epub 2003 Jun 26. PMID: 12836018.

39. Hong-Bin C., Yue H., Chun H. et al. Randomized controlled trial of cholestyramine and hydrotalcite to eliminate bile for capsule endoscopy. *Saudi J Gastroenterol.* 2016; 22(2): 122–6. DOI: 10.4103/1319-3767.167185. PMID: 26997218; PMCID: PMC4817295.
40. Huang H., Tian J., Xu X. et al. A study on the roles of *Helicobacter pylori* in bile reflux gastritis and gastric cancer. *JBUON.* 2018; 23(3): 659–64. PMID: 30003734
41. Kalender S., Duran Y., Demir U. Effect of Ursodeoxycholic Acid on Alkaline Reflux Gastritis developing after Laparoscopic Cholecystectomy. *Union of Thrace Universities 2nd International Health Sciences Congress Histology and Embryology.* Turkey; 2018.
42. Kawiorski W., Herman R.M., Legutko J. Current diagnosis of gastroduodenal reflux and biliary gastritis. *Przegl Lek.* 2001; 58(2): 90–4. Polish. PMID: 11475851.
43. Keane F.B., Dimagno E.P., Malagelada J.R. Duodenogastric reflux in humans: its relationship to fasting antroduodenal motility and gastric, pancreatic, and biliary secretion. *Gastroenterology.* 1981; 81(4): 726–31. PMID: 7262517.
44. Kim D.B., Paik C.N., Kim Y.J. et al. Positive Glucose Breath Tests in Patients with Hysterectomy, Gastrectomy, and Cholecystectomy. *Gut Liver.* 2017; 11(2): 237–42. DOI: 10.5009/gnl16132. PMID: 27965476; PMCID: PMC5347648.
45. Kim D.B., Paik C.N., Song D.S. et al. The characteristics of small intestinal bacterial overgrowth in patients with gallstone diseases. *J Gastroenterol Hepatol.* 2018; 33(8): 1477–84. DOI: 10.1111/jgh.14113. Epub 2018 Mar 22. PMID: 29392773.
46. Koek G.H., Vos R., Sifrim D. et al. Mechanisms underlying duodeno-gastric reflux in man. *Neurogastroenterol Motil.* 2005; 17(2): 191–9. DOI: 10.1111/j.1365-2982.2004.00633.x. PMID: 15787939.]
47. Korzon M., Szarszewski A., Kamińska B., Lass P. Cholescintigraphy in the diagnosis of duodenogastric reflux in children, preliminary report. *Rocz Akad Med Białymst.* 1995; 40(3): 673–7. PMID: 8775325
48. Kuran S., Parlak E., Aydog G. et al. Bile reflux index after therapeutic biliary procedures. *BMC Gastroenterol.* 2008; 8: 4. DOI: 10.1186/1471-230X-8-4. PMID: 18267026; PMCID: PMC2257961.
49. Ladas S.D., Katsogridakis J., Malamou H. et al. *Helicobacter pylori* may induce bile reflux: link between *H. pylori* and bile induce duodenogastric epithelium. *Gut.* 1996; 38(1): 15–8. DOI: 10.1136/gut.38.1.15. PMID: 8566844; PMCID: PMC1382972.
50. Lake A., Rao SSC., Larion S. et al. Bile Reflux Gastropathy and Functional Dyspepsia. *J Neurogastroenterol Motil.* 2021; 27(3): 400–7. DOI: 10.5056/jnm20102. PMID: 34210905; PMCID: PMC8266494.
51. Lawson H.H. Effect of duodenal contents on the gastric mucosa under experimental conditions. *Lancet.* 1964; 1(7331): 469–72. DOI: 10.1016/s0140-6736(64)90800-1. PMID: 14102251.
52. Li D., Zhang J., Yao W.Z. et al. The relationship between gastric cancer, its precancerous lesions and bile reflux: A retrospective study. *J Dig Dis.* 2020; 21(4): 222–9. DOI: 10.1111/1751-2980.12858.
53. Lin C-k., Gao H-W., Cherng S-C. et al. Using the Updated Sydney System to Score Duodenogastric Reflux Disease in Taiwan: The Clinical Value of Reflux Gastritis Score and Bile Reflux Index. *J Med Sci* 2009; 29(1): 019–024. Available at: <http://jms.ndmctsgh.edu.tw/2901019.pdf>.
54. Lin J.K., Hu P.J., Li C.J. et al. A study of diagnosis of primary biliary reflux gastritis. *Zhonghua Nei Ke Za Zhi.* 2003; 42(2): 81–3. Chinese. PMID: 12783700.
55. Ma M., Chen J., Zhang Y.Y. et al. Pathogenic effects of primary duodenogastric reflux on gastric mucosa of children. *Zhonghua Er Ke Za Zhi.* 2008; 46(4): 257–62. Chinese. PMID: 19099725.
56. Mackie C.R., Wisbey M.L., Cuschieri A. Milk 99Tcm-EHIDA test for enterogastric/bilerefux. *Br J Surg.* 1982; 69(2): 101–4. DOI: 10.1002/bjs.1800690215. PMID: 6895857.
57. Madureira Filho D., Santos Maia F.J., Vieira O.M., Madureira G. Lisolecitina e lecitina. Influencia na etiopatogenia das gastrites crônicas e agudas, relacionadas ao refluxo de bile e suco duodenal. Estudo experimental. *Lysolecithin and lecithin. Influence in the etiopathogenesis of chronic and acute gastritis as related to bile reflux and duodenal juice. Experimental study.* *Acta Gastroenterol Latinoam.* 1981; 11(4): 511–20. Portuguese. PMID: 7345852.
58. Manifold D.K., Anggiansah A., Rowe I. et al. Gastro-oesophageal reflux and duodenogastric reflux before and after eradication in *Helicobacter pylori* gastritis. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2001; 13(5): 535–9. DOI: 10.1097/00042737-200105000-00012. PMID: 11396533.
59. Martamala R., Djojoningrat D., Manan C., Rani A.A. The Patogenesis and Diagnosis of Bile Reflux Gastropathy. 2001; 2(1).
60. McCabe M.E. 4th, Dilly C.K. New Causes for the Old Problem of Bile Reflux Gastritis. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2018; 16(9): 1389–92. DOI: 10.1016/j.cgh.2018.02.034. Epub 2018 Mar 2. PMID: 29505908.
61. Mercan E., Duman U., Tihan D. et al. Cholecystectomy and duodenogastric reflux: interacting effects over the gastric mucosa. *Springerplus.* 2016; 5(1): 1970. DOI: 10.1186/s40064-016-3641-z. PMID: 27917345; PMCID: PMC5108731.]
62. Meshkinpour H., Elashoff J., Stewart H. 3rd, Sturdevant R.A. Effect of cholestyramine on the symptoms of reflux gastritis. A randomized, double blind, crossover study. *Gastroenterology;* 73(3): 441–3. PMID: 330302.
63. Miwa K., Hattori T., Miyazaki I. Duodenogastric reflux and foregut carcinogenesis. *Cancer.* 1995;

- 75 (6 Suppl): 1426–32. DOI: 10.1002/1097-0142(19950315)75:6<1426::aid-cnrcr2820751506>3.0.co;2-#. PMID: 7889469.
64. Mocanu M.A., Diculescu M., Nicolae T., Dumitrescu M. Is gastroesophageal reflux disease influenced by duodenogastric reflux. *Clin Case Rep Rev.* 2015; 1(9): 208–10. DOI: 10.15761/CCR.1000169.
 65. Müller-Lissner S.A., Fimmel C.J., Sonnenberg A. et al. Novel approach to quantify duodenogastric reflux in healthy volunteers and in patients with type I gastric ulcer. *Gut.* 1983; 24(6): 510–8. DOI: 10.1136/gut.24.6.510. PMID: 6852631; PMCID: PMC1420006.
 66. Naito Y., Uchiyama K., Kuroda M. et al. Role of pancreatic trypsin in chronic esophagitis induced by gastroduodenal refluxing rats. *J Gastroenterol.* 2006; 41(3): 198–208. DOI: 10.1007/s00535-005-1742-5. PMID: 16699853.
 67. Netzer P., Inauen W. Helicobacter pylori and duodenogastric reflux. *Gastrointest Endosc.* 2001; 54(4): 545–6. DOI: 10.1067/mge.2001.118391. PMID: 11577335.
 68. Nezam S.K., Bakhshipour A., Movahhedi M. Effect of fursodeoxycholic acid in the treatment of biliary gastritis. *Zahedan J Res Med Sci.* 2012; 14(6): 9–11.
 69. Niemelä S., Karttunen T., Heikkilä J., Lehtola J. Characteristics of reflux gastritis. *Scand J Gastroenterol.* 1987; 22(3): 349–54. DOI: 10.3109/00365528709078603. PMID: 3589504.]
 70. Niemelä S. Duodenogastric reflux in patients with upper abdominal complaints or gastric ulcer with particular reference to reflux-associated gastritis. *Scand J Gastroenterol Suppl.* 1985; 115: 1–56. PMID: 3863229.
 71. Nogi K., Haruma K., Taniguchi H. et al. Duodenogastric reflux following cholecystectomy in the dog: role of antroduodenal motor function. *Aliment Pharmacol Ther.* 2001; 15(8): 1233–8. DOI: 10.1046/j.1365-2036.2001.01035.x. PMID: 11472328.
 72. Nogueira L., Freedman N.D., Engels E.A. et al. Gallstones, cholecystectomy, and risk of digestive system cancers. *Am J Epidemiol.* 2014; 179(6): 731–9. DOI: 10.1093/aje/kwt322. Epub 2014 Jan 26. PMID: 24470530; PMCID: PMC5856086.
 73. Patcharatrakul T., Gonlachanvit S. Technique of functional and motility test: how to perform antroduodenal manometry. *J Neurogastroenterol Motil.* 2013; 19(3): 395–404. DOI: 10.5056/jnm.2013.19.3.395. Epub 2013 Jul 8. PMID: 23875108; PMCID: PMC3714419.
 74. Pera M., Trastek V.F., Carpenter H.A. et al. Influence of pancreatic and biliary reflux on the development of esophageal carcinoma. *Ann Thorac Surg.* 1993; 55(6): 1386–92; discussion 1392–3. DOI: 10.1016/0003-4975(93)91077-z. PMID: 8512386.
 75. Perdakis G., Wilson P., Hinder R. et al. Altered antroduodenal motility after cholecystectomy. *Am J Surg.* 1994; 168(6): 609–14; discussion 614–5. DOI: 10.1016/s0002-9610(05)80131-x. PMID: 7978005.
 76. Pisano M., Allievi N., Gurusamy K. et al. World Society of Emergency Surgery updated guidelines for the diagnosis and treatment of acute calculus cholecystitis. *World J Emerg Surg.* 2020; 15(1): 61. DOI: 10.1186/s13017-020-00336-x. PMID: 33153472; PMCID: PMC7643471.
 77. Raufman J.P., Cheng K., Zimniak P. Activation of muscarinic creceptor signaling by bile acids: physiological and medical implications. *Dig Dis Sci.* 2003; 48(8): 1431–44. DOI: 10.1023/a:1024733500950. PMID: 12924634.]
 78. Ritchie W.P. Alkaline reflux gastritis: a critical reappraisal. *Gut.* 1984; 25(9): 975–87. DOI: 10.1136/gut.25.9.975. PMID: 6381247; PMCID: PMC1432472.
 79. Rosen R., Garza J.M., Tipnis N., Nurko S. An anms-naspghan consensus document on esophageal and antroduodenalmanometry in children. *Neurogastroenterol Motil.* 2018; 30(3): 10.1111/nmo.13239. DOI: 10.1111/nmo.13239. Epub 2017 Nov 27. PMID: 29178261; PMCID: PMC5823717.
 80. Santarelli L., Gabrielli M., Candelli M. et al. Post-cholecystectomy alkal in ereactive gastritis: a randomized tria lcomparing sucralfat eversus rabeprazole or no treatment. *EurJGastroenterolHepatol.* 2003; 15(9): 975–9. DOI: 10.1097/00042737-200309000-00006. PMID: 12923369.
 81. Schumpelick V., Stemme D., Begemann F. Ulkusk-rankheitund duodenogastraler reflux. *Ulcerdisease and duodenogastric reflux. Z Gastroenterol.* 1983; 21(1): 11–20. German. PMID: 6845781.
 82. Silva J.G., Zeitune J.M., Sipahi A.M. et al. Ursodeoxycholic acid does not interfere with in vivo Helicobacter pylori colonization. *Rev Hosp Clin Fac Med Sao Paulo.* 2000; 55(6): 201–6. DOI: 10.1590/s0041-87812000000600002. PMID: 11313659.
 83. Singh M., Thakur M., Mishra M. et al. Gene regulation of intracellular adhesion molecule-1 (ICAM-1): A molecule with multiple functions. *Immunol Lett.* 2021; 240: 123–36. DOI: 10.1016/j.imlet.2021.10.007. Epub 2021 Oct 29. PMID: 34715236.
 84. Sobala G.M., O'Connor H.J., Dewar E.P. et al. Bile reflux and intestinal metaplasia in gastric mucosa. *J Clin Pathol.* 1993; 46(3): 235–40. DOI: 10.1136/jcp.46.3.235. PMID: 8463417; PMCID: PMC501177.
 85. Stefaniwsky A.B., Tint G.S., Speck J. et al. Ursodeoxycholic acid treatment of bile reflux gastritis. *Gastroenterology.* 1985; 89(5): 1000–4. DOI: 10.1016/0016-5085(85)90200-8. PMID: 4043659.
 86. Stein H.J., Smyrk T.C., DeMeester T.R. et al. Clinical value of endoscopy and histology in the diagnosis of duodenogastric reflux disease. *Surgery.* 1992; 112(4): 796–803; discussion 803–4. PMID: 1411953.
 87. Sung H.J., Paik C.N., Chung W.C. et al. Small Intestinal Bacterial Overgrowth Diagnosed by Glucose

- Hydrogen Breath Test in Post-cholecystectomy Patients. *J NeurogastroenterolMotil.* 2015; 21(4): 545–51. DOI: 10.5056/jnm15020. PMID: 26351251; PMCID: PMC4622137.
88. Szarszewski A., Korzon M., Kamińska B., Lass P. Duodenogastric reflux: clinical and therapeutic aspects. *ArchDisChild.* 1999; 81(1): 16–20. DOI: 10.1136/adc.81.1.16. PMID: 10373126; PMCID: PMC1717988.
 89. Szőke A., Mocan S., Negovan A. Helicobacter pylori infection over bile reflux: No influence on the severity of endoscopic or premalignant gastric lesion development. *Exp Ther Med.* 2021; 22(1): 766. DOI: 10.3892/etm.2021.10198. Epub 2021 May 14. PMID: 34055065; PMCID: PMC8145345.
 90. Testoni P.A., Fanti L., Passaretti S. et al. Interdigestive motility pattern in subjects with duodenogastric bile reflux. *ScandJGastroenterol.* 1987; 22: 757–62.
 91. Tibbling Grahn L., Blackadder L., Franzén T., Kullman E. Gastric bile monitoring: an in vivo and in vitro study of Bilitec reliability. *Scand J Gastroenterol.* 2002; 37(11): 1334–7. DOI: 10.1080/003655202761020632. PMID: 12465734.
 92. Tsai M.C., Huang C.C., Kao L.T. et al. Increased Risk of Peptic Ulcers Following a Cholecystectomy for Gallstones. *Sci Rep.* 2016; 6: 30702. DOI: 10.1038/srep30702. PMID: 27469240; PMCID: PMC4965818.
 93. Vaezi M.F., Lacamera R.G., Richter J.E. Validation studies of Bilitec 2000: an ambulatory duodenogastric reflux monitoring system. *Am J Physiol.* 1994; 267(6 Pt 1): G1050–7. DOI: 10.1152/ajpgi.1994.267.6.G1050. PMID: 7810652.
 94. Vere C.C., Cazacu S., Comănescu V. et al. Endoscopic and histological features in bile reflux gastritis. *Rom J Morphol Embryol.* 2005; 46(4): 269–74. PMID: 16688361.
 95. Wilson P., Welch N.T., Hinder R.A. et al. Abnormal plasma gut hormones in pathologic duodenogastric reflux and their response to surgery. *Am J Surg.* 1993; 165(1): 169–76; discussion 176–7. DOI: 10.1016/s0002-9610(05)80422-2. PMID: 8418694.
 96. Wormsley K.G. Aspects of duodeno-gastric reflux in man. *Gut.* 1972; 13(4): 243–50. DOI: 10.1136/gut.13.4.243. PMID: 5033839; PMCID: PMC1412169.
 97. Wu Y.C., Chiu C.F., Hsueh C.T., Hsueh C.T. The role of bile acids in cellular invasiveness of gastric cancer. *CancerCellInt.* 2018; 18: 75. DOI: 10.1186/s12935-018-0569-0. PMID: 29942193; PMCID: PMC5963058.
 98. Xynos E., Vassilakis J.S., Fountos A. et al. Entero-gastric reflux after various types of antiulcer gastric surgery: quantitation by 99mTc-HIDA scintigraphy. *Gastroenterology.* 1991; 101(4): 991–8. DOI: 10.1016/0016-5085(91)90725-z. PMID: 1889723.
 99. Zackria R., Lopez R.A. Postcholecystectomy Syndrome. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022. PMID: 30969724.
 100. Zhang L.Y., Zhang J., Li D. et al. Bile reflux is an independent risk factor for precancerous gastric lesions and gastric cancer: An observational cross-sectional study. *J Dig Dis.* 2021; 22(5): 282–90. DOI: 10.1111/1751-2980.12986. Epub 2021 May 6. PMID: 33793080; PMCID: PMC8252397.
 101. Zhang Y., Yang X., Gu W. et al. Histological features of the gastric mucosa in children with primary bile reflux gastritis. *World J Surg Oncol.* 2012; 10: 27. DOI: 10.1186/1477-7819-10-27. PMID: 22289498; PMCID: PMC3278363.

DOI: 10.56871/UTJ.2023.18.82.003

УДК 616.34-052-036.2-002+616.155.194.8+616-02-092-07-08

АНЕМИИ ПРИ ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ КИШЕЧНИКА: ЭТИОЛОГИЯ, ПАТОГЕНЕЗ, ДИАГНОСТИКА, ЛЕЧЕНИЕ

© Александр Николаевич Богданов¹, Сергей Владимирович Волошин²,
Татьяна Германовна Кулибаба¹

¹ Санкт-Петербургский государственный университет. 199034, Санкт-Петербург,
Университетская набережная, 7–9

² Российский НИИ гематологии и трансфузиологии ФМБА России. 191024, Санкт-Петербург, ул. 2-я Советская, 16

Контактная информация: Александр Николаевич Богданов — д.м.н., профессор кафедры последипломного медицинского образования. E-mail: anbmapo2008@yandex.ru

Поступила: 20.07.2022

Одобрена: 15.11.2022

Принята к печати: 01.12.2022

РЕЗЮМЕ. Анемии — наиболее частая внекишечная манифестация воспалительных заболеваний кишечника. Обычно выявляются железодефицитные анемии и анемии хронических заболеваний, реже мегалобластные анемии, гемолитические анемии и анемии вследствие миелосупрессии. В обзоре представлен анализ литературы об этиологии, патогенезе, диагностике и лечении анемий у больных воспалительными заболеваниями кишечника.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: воспалительные заболевания кишечника; анемия; этиология; патогенез; диагностика; лечение.

ANEMIA IN INFLAMMATORY BOWEL DISEASE: ETIOLOGY, PATHOGENESIS, DIAGNOSIS, TREATMENT

© Alexander N. Bogdanov¹, Sergey V. Voloshin², Tatiana G. Kulibaba¹

¹ Saint Petersburg State University. University embankment 7–9, Saint Petersburg, Russian Federation, 199034

² Russian Research Institute of Hematology and Transfusiology. 2nd Soviet str., 16, Saint Petersburg, Russian Federation, 191024

Contact information: Alexander N. Bogdanov — Doctor of Medical Sciences, Professor of the Department of Postgraduate Medical Education. E-mail: anbmapo2008@yandex.ru

Received: 20.07.2022

Revised: 15.11.2022

Accepted: 01.12.2022

SUMMARY. Anemia is the most common extraintestinal manifestation of inflammatory bowel disease. Usually detected iron deficiency anemia and anemia of chronic disease, less often megaloblastic anemia, hemolytic anemia and anemia due to myelosuppression. The review presents an analysis of literature about etiology, pathogenesis, diagnosis and treatment of anemia in patients with inflammatory bowel disease.

KEY WORDS: inflammatory bowel disease; anemia; etiology; pathogenesis; diagnosis; treatment.

ВВЕДЕНИЕ

Воспалительные заболевания кишечника (ВЗК) — группа хронических воспалительных заболеваний кишечника с многофакторной этиологией и патогенезом, основными формами которых являются язвенный колит

и болезнь Крона [1, 2]. Развитие ВЗК ассоциируется с рядом внекишечных проявлений, прежде всего анемией [3]. Для диагностики анемии у больных ВЗК и определения ее тяжести используют критерии Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), представленные в таблице 1.

Таблица 1

Концентрация гемоглобина (г/л) и степень тяжести анемии [4]

Популяция	Норма	Анемия легкой степени	Анемия средней степени	Анемия тяжелой степени
Дети 6–59 месяцев	≥ 110	100–109	70–99	< 70
Дети 5–11 лет	≥ 115	110–114	80–109	< 80
Дети 12–14 лет	≥ 120	110–119	80–109	< 80
Небеременные женщины старше 15 лет	≥ 120	110–119	80–109	< 80
Беременные женщины	≥ 110	100–109	70–99	< 70
Мужчины старше 15 лет	≥ 130	110–129	80–109	< 80

Данные о частоте анемии широко варьируют в зависимости от характера обследованных пациентов и активности заболевания. У амбулаторных больных анемия выявляется у 9–73%, в стационаре — у 32–74% пациентов [5, 6]. Анемия чаще возникает при болезни Крона (БК), чем при язвенном колите (ЯК), и во всех случаях негативно влияет на качество жизни, увеличивает риск осложнений и летального исхода, ухудшает результаты оперативных вмешательств [5, 7, 8]. Развитие и выраженность анемии обычно коррелируют с активностью ВЗК, но анемический синдром может сохраняться в ремиссии [9]. Чаще всего при ВЗК развиваются железодефицитная анемия (ЖДА), анемия хронических заболеваний (АХВЗ) и их сочетание, реже мегалобластные анемии (B_{12} -дефицитная и фолиеводефицитная), описаны также гемолитические анемии и анемии вследствие миелосупрессии [3, 5, 7]. Генез анемии чаще многофакторный и обусловлен хроническими кишечными кровотечениями, воспалением, мальабсорбцией, токсическим действием медикаментов, хирургическими вмешательствами [10]. Своевременная диагностика и лечение анемии улучшает прогноз и результаты лечения ВЗК, однако необходимые обследования проводятся лишь у 1/3 больных, более половины пациентов с дефицитом железа не получают адекватной терапии [11, 12]. В соответствии с рекомендациями Европейской организации по изучению болезни Крона и язвенного колита (ЕССО) скрининг на наличие анемии у пациентов с ВЗК в ремиссии или при легком течении необходимо проводить каждые 6–12 месяцев, при активном заболевании — каждые 3 месяца [5]. Объем исследований включает клинический анализ крови, определение уровня ретикулоцитов, ферритина, сатурации трансферрина и СРБ; не менее 1 раза в год следует определять уровень ви-

тамина B_{12} и фолиевой кислоты при риске их дефицита (заболевание тонкой кишки или резекция) или более часто — при расширенной резекции или вовлечении кишечника [5].

ОБМЕН ЖЕЛЕЗА В ОРГАНИЗМЕ

В организме содержится около 4 г железа, из которых наибольшая часть (2100 мг) находится в клетках крови и костного мозга, 600 мг в макрофагах различных типов, 1000 мг в клетках печени, 400 мг — в других клетках [13]. Ежедневно с пищей поступает 1–2 мг железа, такое же количество теряется с потом, клетками эпителия кожи, желудочно-кишечного тракта и мочевыводящих путей. В абсорбции пищевого железа главную роль играет двенадцатиперстная кишка, в меньшей степени начальные отделы тощей кишки, что обусловлено низким pH, оптимальным для всасывания железа [13, 14]. Идентифицировано более 20 белков, участвующих в метаболизме железа, основными являются трансферрин, трансферриновые рецепторы, ферритин, белки-транспортеры (двухвалентный транспортер металлов, ферропортин) и гепсидин. Ферропортин — единственный экспортер железа, осуществляющий транспорт железа в клетки-мишени и из них. Физиологические механизмы выведения железа отсутствуют [13, 14]. В составе трансферрина всосавшееся в энтероцитах железо поступает через систему воротной вены в печень, где часть железа остается в гепатоцитах и хранится внутриклеточно в составе ферритина. Основная часть железа транспортируется в костный мозг для синтеза гемоглобина, меньшая часть доставляется другим клеткам, имеющим трансферриновые рецепторы, прежде всего, пролиферирующим клеткам с высокой потребностью в железе [13]. Из костного мозга железо в составе эритроцитов посту-

пает в кровоток, где циркулирует в течение 100–120 дней. После распада гемоглобина в макрофагах железо вновь поступает в плазму, связывается с трансферрином и доставляется в клетки костного мозга или в депо. Разрушающиеся эритроциты обеспечивают ежедневную реутилизацию 20–30 мг железа, что полностью обеспечивает потребности эритропоэза [13, 14]. Всасывание, рециркуляция и хранение запасов железа регулируются полипептидным гормоном гепсидином, который продуцируется клетками печени. Гепсидин блокирует функцию ферропортина, вследствие чего железо накапливается внутри энтероцитов, макрофагов и гепатоцитов [13, 14]. Продукция гепсидина регулируется уровнем цитокинов и железа в крови и степенью оксигенации ткани печени. Повышение концентрации железа и цитокинов приводит к повышению выработки гепсидина и гипоферемии. Снижение концентрации железа в крови подавляет продукцию гепсидина, что обуславливает восстановление функции ферропортина и повышение уровня железа в крови. Таким образом, поддерживается нормальный баланс между поступлением и потреблением железа [13, 14].

ДЕФИЦИТ ЖЕЛЕЗА ПРИ ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ КИШЕЧНИКА

Дефицит железа — наиболее частая причина анемии у больных ВЗК. Экспертами ВОЗ дефицит железа определяется как «состояние, связанное со здоровьем, при котором доступность железа недостаточна для удовлетворения потребностей организма и которое может присутствовать с анемией или без нее» [15]. Анемия, обусловленная дефицитом железа, может протекать в виде ЖДА, АХВЗ и их сочетания [16]. Развитие ЖДА обусловлено кровопотерей, уменьшением содержания железа в пище, снижением абсорбции железа при вовлечении двенадцатиперстной кишки или проксимальных отделов тощей кишки вследствие ВЗК или хирургического вмешательства. Это приводит к абсолютному дефициту железа и ЖДА [13, 16]. Основная причина АХВЗ — повышение уровня провоспалительных цитокинов, что ведет к повышению гепсидина, блокаде высвобождения железа из энтероцитов, макрофагов и гепатоцитов. Таким образом, несмотря на нормальные запасы железа в организме, оно не участвует в эритропоэзе (функциональный дефицит железа), что ведет к развитию АХВЗ [13, 16]. Клини-

ческая картина ЖДА и АХВЗ сходна (общая слабость, снижение толерантности к нагрузке и др.); у больных ВЗК признаки анемии сочетаются с симптомами основного заболевания, что затрудняет диагностику [6]. В этой связи диагностика и дифференциальный диагноз ЖДА, АХВЗ и их сочетания при ВЗК, как и при всех других заболеваниях, основаны на результатах лабораторного исследования [6, 13, 16].

Лабораторная диагностика. Первым этапом диагностики дефицита железа является определение концентрации ферритина, которая коррелирует с запасами железа в организме [17]. Эксперты ВОЗ рекомендуют уровень ферритина <15 нг/мл как признак абсолютного дефицита железа у взрослых [18], однако пороговое значение <30 нг/мл используется чаще из-за более высокой чувствительности (92%) и специфичности (98%) [19]. Ферритин является белком острой фазы, поэтому при воспалении для диагностики дефицита железа применяют сочетание определения концентрации ферритина с другими параметрами феррокинетики (сатурация трансферрина) и маркерами воспаления (прежде всего, уровнем СРБ) [15, 17]. При уровне ферритина от 30 до 100 нг/мл в сочетании со снижением сатурации трансферрина $<20\%$ и/или концентрацией СРБ >5 нг/мл диагностируется ЖДА. При концентрации ферритина >100 нг/мл в сочетании с сатурацией трансферрина $<20\%$ и/или содержанием СРБ >5 нг/мл — АХВЗ [15]. Методы диагностики сочетания ЖДА и АХВЗ до настоящего времени окончательно не разработаны. Из многочисленных новых параметров феррокинетики (растворимый рецептор трансферрина, ферритиновый индекс, процент гипохромных и микроцитарных эритроцитов, фракция незрелых ретикулоцитов, содержание гемоглобина в ретикулоцитах, средний объем ретикулоцитов, гепсидин) наибольшее внимание уделяется определению концентрации растворимого рецептора трансферрина, которая не зависит от наличия белков острой фазы и имеет высокую чувствительность для диагностики ЖДА [20]. Для дифференциальной диагностики ЖДА и АХВЗ и их сочетания предложен ферритиновый индекс: отношение растворимого рецептора трансферрина к десятичному логарифму ферритина. При ферритиновом индексе ниже 1 диагностируется АХВЗ, более 2 — сочетание ЖДА и АХВЗ [2, 16]. Определение растворимого рецептора трансферрина и ферритинового индекса не стандартизировано,

доступность метода ограничена, что уменьшает и возможности его использования [21]. Отсутствие стандарта диагностики дефицита железа при наличии воспаления затрудняет выявление пациентов, которые нуждаются в лечении препаратами железа. При анализе результатов 38 исследований по изучению корреляции уровня ферритина и железа в костном мозге в реакции Перлса («золотой стандарт» диагностики абсолютного дефицита железа) оказалось, что при подтвержденном дефиците железа в костном мозге концентрация ферритина обычно ≤ 200 нг/мл [22]. Более высокий уровень ферритина отмечался у больных хронической болезнью почек, особенно на гемодиализе, и у части больных хронической сердечной недостаточностью [17, 22]. В назначении препаратов железа нуждаются пациенты с уровнем ферритина ниже 200 нг/мл, а также пациенты с хронической болезнью почек и сердечной недостаточностью, получающие стимуляторы эритропоэза и/или гемодиализ, при уровне ферритина ниже 500 нг/мл и сатурации ферритина $< 20\%$ [17].

ЛЕЧЕНИЕ

При выявлении ЖДА и/или АХВЗ, в том числе у пациентов без клинической симптоматики, необходимо лечение, поскольку нормализация уровня гемоглобина приводит к улучшению качества жизни [2, 23]. Вопрос о необходимости лечения больных с дефицитом железа без анемии при ВЗК до настоящего времени не решен [5, 10]. Целью лечения является нормализация концентрации гемоглобина и восстановление запасов железа. Длительность лечения варьирует в зависимости от тяжести анемии, критерии эффективности — увеличение концентрации гемоглобина ≥ 20 г/л через 4 недели, повышение сатурации трансферрина $> 30\%$ и ферритина > 100 нг/мл [2, 6, 10]. Одновременно необходимо адекватное лечение ВЗК для предупреждения дальнейшей кровопотери и купирования воспаления [5]. В соответствии с рекомендациями ЕССО препараты железа внутрь назначают пациентам при неактивном ВЗК, анемии легкой степени (гемоглобин > 110 г/л) и отсутствии толерантности к пероральным препаратам [5]. Пероральные препараты железа условно разделяют на ионные солевые (преимущественно двухвалентные) и трехвалентные препараты железа на основе гидроксид полимальтозного комплекса, эффективность препаратов обеих групп одинакова [24]. Обычно

назначают 50–200 мг железа в день [25], однако в связи с более низкой комплаентностью и большим количеством побочных эффектов дозы более 100 мг в день не рекомендуются [5, 6]. Целесообразно назначать пероральные препараты железа один раз в день для противодействия ингибирующей активности гепсидина [26]. У 20% пациентов возникают диспептические явления (чаще при приеме солевых препаратов), которые обычно купируются симптоматической терапией, но могут быть причиной отказа от лечения [24, 25]. Новым классом пероральных препаратов является сидерал форте (липосомальное железо), который обладает высокой биодоступностью, не зависящей от уровня гепсидина и степени воспаления [27]. Сукросомальное железо эффективно при ВЗК, в том числе при рефрактерности к другим пероральным препаратам железа [28] и сравнимо по эффективности с парентеральным введением железа [29]. При активном течении ВЗК, анемии средней и тяжелой степени, неэффективности пероральных препаратов назначают парентеральные препараты железа [5]. Выделяют три поколения препаратов железа для внутривенного введения: 1) высокомолекулярный декстран железа; 2) низкомолекулярный декстран железа (космофер), глюконат железа (феррлецит), сахарозный комплекс железа (венофер); 3) ферумокситол, карбоксимальтозат железа (феринжент), изомальтозат железа — монофер [6, 10]. Препараты первого поколения чаще вызывают побочные реакции, в том числе анафилактические, и в настоящее время не рекомендуются [6, 25]. Препараты второго поколения более эффективны, редко вызывают побочные эффекты, однако недостаточно устойчивы и вводятся в малых дозах [6, 25]. Препараты третьего поколения эффективнее, имеют минимальное количество побочных эффектов, более стабильны и могут вводиться в высоких дозах, что приводит к более быстрой коррекции гомеостаза железа [30]. Длительное время оптимальную дозу железа для внутривенного введения рассчитывали на основе массы тела и уровня гемоглобина по формуле Ганцони [31]: общий дефицит железа [мг] = масса тела \times [(целевой гемоглобин) – фактический гемоглобин] $\times 2,4$ + запасенное железо (500 мг). Установлено, что данная формула неудобна, недостаточно точна и недооценивает потребности в железе [5, 6]. В исследовании FERGICog по изучению эффективности карбоксимальтозы железа у больных ВЗК была опубликована более про-

стая и эффективная схема расчета потребности в железе [32], которая впоследствии была адаптирована к другим препаратам железа [5, 33] и представлена в таблице 2.

Таблица 2
Схема оценки потребности в железе [5, 33]

Гемоглобин, г/л	Масса тела <70 кг	Масса тела ≥70 кг
100–120 (женщины)	1000 мг	1500 мг
100–130 (мужчины)	1000 мг	1500 мг
70–100	1500 мг	2000 мг

При тяжелой анемии, резистентной к внутривенному введению препаратов железа, и/или лабораторных признаках АХВЗ могут применяться препараты эритропоэтина (ЭПО), перед назначением которых необходимо снизить активность заболевания [2]. В настоящее время отсутствуют крупные исследования по использованию ЭПО при ВЗК [5, 34]. Назначение ЭПО сопряжено с повышенным риском тромбозомболических, сердечно-сосудистых осложнений и летальных исходов [35]. Это необходимо учитывать, так как больные ВЗК имеют высокий риск венозных тромбозомболий, особенно при активном течении заболевания и язвенном колите [36]. При лечении ЭПО эксперты ЕССО рекомендуют целевой уровень гемоглобина <120 г/л для минимизации побочных эффектов, в том числе артериальной гипертензии, отеков, повышения температуры, головокружений и крайне редко встречающейся апластической анемии [5, 37]. Препараты ЭПО могут повышать потребность в железе, поэтому одновременно вводят внутривенные препараты железа до целевого уровня более 200 нг/мл для предотвращения функционального дефицита железа [5]. Даже после успешного лечения внутривенными препаратами железа возможен рецидив ЖДА, вероятность которого достоверно ниже при концентрации ферритина после лечения >400 нг/мл [38].

B_{12} -ДЕФИЦИТНЫЕ И ФОЛИЕВОДЕФИЦИТНЫЕ АНЕМИИ ПРИ ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ КИШЕЧНИКА

У больных ВЗК, особенно при БК, возможен дефицит витамина B_{12} и фолиевой кислоты, причинами которых чаще всего является резекция подвздошной кишки [5], реже — низкое содержание витамина B_{12} и фолиевой кислоты в пище, повышенный оборот эпителиальных клеток при хроническом

воспалении и снижение абсорбции в кишечнике [39, 40]. У больных БК дефицит витамина B_{12} (13,7–14,9%) и фолиевой кислоты (13,3–13,7%) выявляется чаще, при ЯК частота дефицита обоих витаминов обычно не отличается от контрольной группы [41, 42]. По данным метаанализа, включавшего 3732 пациента, не получено убедительных данных об увеличении частоты дефицита витамина B_{12} и фолиевой кислоты при ВЗК [43]. Тем не менее, поскольку подвздошная кишка является основным местом абсорбции витамина B_{12} , авторы сделали вывод, что резекция подвздошной кишки >30 см у пациентов с БК предрасполагает к дефициту и требует лечения [43]. Дефицит фолиевой кислоты и витамина B_{12} вызывает макроцитоз, в этих случаях следует определять их концентрацию в сыворотке крови, однако определение уровня гомоцистеина и метилмалоновой кислоты более чувствительно [44, 45]. Рекомендации ЕССО включают определение уровня витамина B_{12} и фолиевой кислоты у больных ВЗК один раз в год для выявления пациентов, нуждающихся в лечении [5]. Лечение дефицита витамина B_{12} и фолиевой кислоты проводится по общепринятым стандартам, которые включают, в частности, пожизненное лечение витамином B_{12} при невозможности ликвидации его дефицита [46].

ГЕМОЛИТИЧЕСКИЕ АНЕМИИ ПРИ ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ КИШЕЧНИКА

Гемолитические анемии редко возникают у больных ВЗК и практически во всех случаях — при активном и распространенном ЯК [47, 48]. Обычно развивается аутоиммунная гемолитическая анемия (АИГА), описана гемолитическая анемия на фоне лечения сульфасалазином у пациентов с дефицитом глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы [7]. Крайне редко АИГА развивается у больных БК [47, 49]. У больных ЯК развитие АИГА возможно до, после или во время диагностики заболевания, частота АИГА составляет 0,2–1,7%, положительный тест Кумбса выявляется у 1,8% пациентов [7]. Глюкокортикостероиды — препараты первой линии при АИГА у больных ВЗК, при резистентности могут использоваться другие иммунодепрессанты, в частности, циклоспорин А [47, 50]. Индуцировать ремиссию АИГА может успешное лечение ВЗК [51], в том числе резекция кишечника [52]. Необходимо учитывать, что при лечении ВЗК описаны случаи гемолитической анемии

при лечении сульфасалазином [53] и инфликсимабом [54].

АНЕМИИ ВСЛЕДСТВИЕ МИЕЛОСУПРЕССИИ ПРИ ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ КИШЕЧНИКА

Анемия у больных ВЗК может быть обусловлена миелосупрессией вследствие различных факторов, прежде всего, опухолей системы крови (миелодиспластический синдром) и медикаментозной терапии [7]. У больных БК частота развития миелодиспластического синдрома (МДС) в 5–7 раз выше, чем в популяции [55]. Особенно высок риск развития МДС с трансформацией в острый миелоидный лейкоз при БК с колоректальной локализацией [56]. Повышенный риск развития МДС при ВЗК может быть обусловлен общими патогенетическими механизмами, длительным использованием иммуносупрессоров или наличием хромосомных aberrаций, которые выявляются у 67% больных с сочетанием ВЗК и МДС [57]. Миелосупрессия у больных ЯК может развиваться вследствие побочного эффекта иммуносупрессоров, что подтверждается увеличением частоты лейкозов и МДС, которые индуцированы тиопуринами, применяемыми при ВЗК [58]. Кроме того, в крупном исследовании, включавшем 19 486 пациентов с ВЗК, показано увеличение частоты лимфопролиферативных заболеваний в 5,2 раза при назначении тиопуринов (меркаптопурин, азатиоприн) по сравнению с больными, не получавшими это лечение [59]. Анемия, обусловленная миелосупрессией, у больных ВЗК может быть вызвана медикаментами. Тиопурины редко вызывают изолированную анемию. Если исключены другие причины анемии, следует скорректировать дозу или рассмотреть возможность прекращения терапии [5]. Частота нежелательных явлений при лечении азатиоприном варьирует от 5 до 25%, причем токсическое действие на костный мозг (анемия, лейкопения, тромбоцитопения, панцитопения, аплазия) — одно из наиболее серьезных осложнений при лечении этим препаратом [60]. У больных, получавших азатиоприн и 6-меркаптопурин, в 3,2% случаев возникают лейкопения и тромбоцитопения, причем изменения генотипа и активности тиопуринометилтрансферазы, ответственной за метаболизм тиопуринов, выявляются лишь у 27% пациентов [61, 62].

ГЕМОТРАНСФУЗИОННАЯ ТЕРАПИЯ ПРИ ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ КИШЕЧНИКА

Трансфузии эритроцитарной массы при активном ВЗК используются редко в связи с повышением риска осложнений [25]. Показаниями к трансфузии является критическая анемия (гемоглобин ≤ 70 г/л) и гемодинамическая нестабильность или тяжелая сопутствующая коронарная или легочная патология [5, 63]. В соответствии с российскими рекомендациями по ЖДА и В₁₂-дефицитной анемией рекомендуется индивидуальная оценка показаний к трансфузии независимо от уровня гемоглобина [24, 46]. Трансфузии эритроцитарной массы у больных с тяжелой формой АИГА осуществляются только по жизненным показаниям [64].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Анемия является наиболее частой внекишечной манифестацией ВЗК, развитие которой ассоциируется с ухудшением результатов лечения и прогноза основного заболевания. В статье представлены современные данные о частоте, этиологии и патогенезе, принципах диагностики и лечения анемий у больных ВЗК, которые необходимо учитывать при обследовании и лечении этих пациентов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Nakase H., Uchino M., Shinzaki S. et al. Evidence-based clinical practice guidelines for inflammatory bowel disease 2020. J Gastroenterol. 2021; 56(6): 489–526.
2. Jimenez K.M., Gasche C. Management of iron deficiency anaemia in inflammatory bowel disease. Acta Haematol. 2019; 142: 30–6.
3. WHO. Haemoglobin concentrations for the diagnosis of anaemia and assessment of severity. Vitamin and Mineral Nutrition Information System. Geneva, World Health Organization, 2011 (WHO/NMH/NHD/MNM/11.1) (<http://www.who.int/vmnis/indicators/haemoglobin.pdf>).
4. Akhuemonkhan E., Parian A., Miller K. et al. Prevalence and screening for anaemia in mild to moderate Crohn's disease and ulcerative colitis in the United States, 2010–2014. BMJ Open Gastroenterol. 2017; 4: e000155. DOI: 10.1136/bmjgast-2017-000155.
5. Dignass A.U., Gasche C., Bettenworth D. et al. European consensus on the diagnosis and management of iron deficiency and anaemia in inflammatory bowel diseases. Journal of Crohn's and Colitis. 2015; 9(3): 211–22. <https://doi.org/10.1093/ecco-jcc/jju009/>

6. Resál T., Farkas K., Molnár T. Iron deficiency anemia in inflammatory bowel disease: What do we know? *Front. Med.* 2021; 8: 860. DOI: 10.3389/fmed.2021.686778.
7. Guagnozzi D., Lucendo A.J. Anemia in inflammatory bowel disease: A neglected issue with relevant effects. *World J Gastroenterol.* 2014; 20(13): 3542–51.
8. Duron J.-J., Duron E. et al. Risk factors for mortality in major digestive surgery in the elderly: a multicenter prospective study. *Ann Surg.* 2011; 254 (2): 375–82.
9. Filmann N., Rey J., Schneeweiss S. et al. Prevalence of anemia in inflammatory bowel diseases in european countries: a systematic review and individual patient data meta-analysis. *Inflamm Bowel Dis.* 2014; 20(5): 936–45. DOI: 10.1097/01.MIB.0000442728.74340.f.
10. Ott C., Liebold A., Takses A. et al. Insufficient treatment of iron-deficiency anemia in patients with inflammatory bowel disease: results of a population-based cohort. *Gastroenterol Res Pract.* 2012; 2012: 595970.
11. Gasche C., Lomer M.C., Cavill I., Weiss G. Iron, anaemia, and inflammatory bowel diseases. *Gut.* 2004; 53: 1190–7.
12. Mahadea D., Adamczewska E., Ratajczak A.E. et al. Iron deficiency anemia in inflammatory bowel diseases — a narrative review. *Nutrients.* 2021; 13(11): 4008. DOI: 10.3390/nu13114008.
13. Camaschella C., Nai A., Silvestri L. Iron metabolism and iron disorders revisited in the hepcidin era. *Haematologica.* 2020; 105. DOI: 10.3324/haematol.2019.232124.
14. Yiannikourides A., Latunde-Dada G.O. A short review of iron metabolism and pathophysiology of iron disorders. *Medicines (Basel).* 2019; 6 (3): 85. DOI: 10.3390/medicines6030085.
15. Cappellini M.D., Comin-Colet J., de Francisco A. et al. Iron deficiency across chronic inflammatory conditions: International expert opinion on definition, diagnosis, and management. *Am J Hematol.* 2017; 92(10): 1068–78.
16. Nairz M., Theurl I., Wolf D., Weiss G. Differential diagnosis and mechanisms of anemia of inflammation. *Wien Med Wochenschr.* 2016; 166(13): 411–23.
17. Fertrin K.Y. Diagnosis and management of iron deficiency in chronic inflammatory conditions (CIC): is too little iron making your patient sick? *Hematology Am Soc Hematol Educ Program.* 2020; 2020(1): 478–86.
18. Vitamin and Mineral Nutrition Information System. Serum ferritin concentrations for the assessment of iron status and iron deficiency in populations. Geneva, Switzerland: World Health Organization; 2011. Available at: <http://www.who.int/vmnis/indicators>.
19. Guyatt G.H., Oxman A.D., Ali M. et al. Laboratory diagnosis of iron-deficiency anemia: an overview. *J Gen Intern Med.* 1992; 7(2): 145–53.
20. Infusino I., Braga F., Dolci A., Panteghini M. Soluble transferrin receptor (sTfR) and sTfR/log ferritin index for the diagnosis of iron-deficiency anemia. A meta-analysis. *Am J Clin Pathol.* 2012; 138: 642–9.
21. Ginzburg Y.Z. New diagnostic tools for delineating iron status. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program.* 2019; 2019: 327–36. DOI: 10.1182/hematology.2019000035.
22. Garcia-Casal M.N., Pasricha S.-R., Martinez R.X. et al. Are current serum and plasma ferritin cut-offs for iron deficiency and overload accurate and reflecting iron status? A systematic review. *ArchMedRes.* 2018; 49(6): 405–17.
23. Kumar A., Brookes M.J. Iron therapy in inflammatory bowel disease. *Nutrients.* 2020; 12(11): 3478. DOI: 10.3390/nu12113478.
24. Лукина Е.А., Цветаева Н.В., Двирный В.Н. Железодефицитные анемии. Клинические рекомендации. М.; 2020.
25. Nielsen O.H., Ainsworth M., Coskun M., Weiss G. Management of iron-deficiency anemia in inflammatory bowel disease: A systematic review. *Medicine.* 2015; 94: e963. DOI: 10.1097/MD.0000000000000963.
26. Nielsen O.H., Soendergaard C., Vikner M.E., Weiss G. Rational management of iron-deficiency anaemia in inflammatory bowel disease. *Nutrients.* 2018; 10: 82. DOI: 10.3390/nu10010082.
27. Gómez-Ramírez S., Brilli E., Tarantino G., Muñoz M. Sucrosomial® Iron: a new generation iron for improving oral supplementation. *Pharmaceuticals (Basel).* 2018; 11(4): 97. DOI: 10.3390/ph11040097.
28. Bastida G., Herrera-de Guise C., Algaba A. et al. Sucrosomial iron supplementation for the treatment of iron deficiency anemia in inflammatory bowel disease patients refractory to oral iron treatment. *Nutrients.* 2021; 13(6): 1770. DOI: 10.3390/nu13061770.
29. Bertani L., Tricò D., Zanzi F. et al. Oral sucrosomial iron is as effective as intravenous ferric carboxymaltose in treating anemia in patients with ulcerative colitis. *Nutrients.* 2021; 13(2): 608. DOI: 10.3390/nu13020608.
30. Lee T., Clavel T., Smirnov K. et al. Oral versus intravenous iron replacement therapy distinctly alters the gut microbiota and metabolome in patients with IBD. *Gut.* 2017; 66: 863–71. DOI: 10.1136/gutjnl-2015-309940.
31. Ganzoni A.M. Intravenous iron-dextran: therapeutic and experimental possibilities. *Schweiz Med Wochenschr.* 1970; 100: 301–3.
32. Evstatiev R., Marteau P., Iqbal T. et al. FERGICor, a randomized controlled trial on ferric carboxymaltose for iron deficiency anemia in inflammatory bowel disease. *Gastroenterology.* 2011; 141(3): 846–53.
33. Mücke V., Mücke M.M., Raine T., Bettenworth D. Diagnosis and treatment of anemia in patients with in-

- inflammatory bowel disease. *Ann. Gastroenterol.* 2017; 30: 15–22. DOI: 10.20524/aog.2016.0083.
34. Tsiolakidou G., Koutroubakis I.E. Stimulating erythropoiesis in inflammatory bowel disease associated anemia. *World J. Gastroenterol.* 2007; 13: 4798–4806. DOI: 10.3748/wjg.v13.i36.4798.
 35. Unger E.F., Thompson A.M., Blank M.J., Temple R. Erythropoiesis-stimulating agents — time for a reevaluation. *N. Engl. J. Med.* 2010; 362: 189–92.
 36. Stein J., Dignass A.U. Management of iron deficiency anemia in inflammatory bowel disease — a practical approach. *Ann. Gastroenterol.* 2013; 26: 104–13.
 37. Kishikawa H., Nishida J., Nakano M. et al. Ulcerative colitis associated with aplastic anemia. *Dig Dis Sci.* 2003; 48: 1376–9.
 38. Kulnigg S., Teischinger L., Dejaco C. et al. Rapid recurrence of IBD-associated anemia and iron deficiency after intravenous iron sucrose and erythropoietin treatment. *Am J Gastroenterol.* 2009; 104: 1460–7.
 39. Lambert D., Benhayoun S., Adjalla C. et al. Crohn's disease and vitamin B12 metabolism. *Dig Dis Sci.* 1996; 41: 1417–22.
 40. Hoffbrand V., Provan D. ABC of clinical haematology. Macrocytic anaemias. *BMJ.* 1997; 314: 430–3.
 41. Huang S., Ma J., Zhu M., Ran Z. Status of serum vitamin B₁₂ and folate in patients with inflammatory bowel disease in China. *Intest Res.* 2017; 15(1): 103–8.
 42. Park Y.E., Park S.J., Park J.J. et al. Incidence and risk factors of micronutrient deficiency in patients with IBD and intestinal Behçet's disease: folate, vitamin B₁₂, 25-OH-vitamin D, and ferritin. *BMC Gastroenterology.* 2021; 21: 32. DOI.org / 10.1186/s12876-021-01609-8.
 43. Battat R., Kopylov U., Byer J. et al. Vitamin B₁₂ deficiency in inflammatory bowel disease: a prospective observational pilot study. *Eur J Gastroenterol. Hepatol.* 2017; 29(12): 1361-7. DOI: 10.1097/MEG.0000000000000970.
 44. Yakut M., Ustun Y., Kabacam G., Soykan I. Serum vitamin B₁₂ and folate status in patients with inflammatory bowel diseases. *Eur J Intern Med.* 2010; 21: 320–3.
 45. Alkhoury R.H., Hashmi H., Baker R.D. et al. Vitamin and mineral status in patients with inflammatory bowel disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2013; 56: 89–92.
 46. Лукина Е.А., Цветаева Н.В., Двирный В.Н. В₁₂-дефицитная анемия. Клинические рекомендации. М.; 2020.
 47. Bianco C., Coluccio E., Prati D., Valenti L. Diagnosis and management of autoimmune hemolytic anemia in patients with liver and bowel disorders. *J Clin Med.* 2021; 10(3): 423. DOI: 10.3390/jcm10030423.
 48. Uzzan M., Galicier L., Gornet J.-M. et al. Autoimmune cytopenias associated with inflammatory bowel diseases: insights from a multicenter retrospective cohort. *Dig. Liver Dis.* 2017; 49: 397–404. DOI: 10.1016/j.dld.2016.12.006.
 49. Park B.S., Park S., Jin K. et al. Coombs-negative autoimmune hemolytic anemia in Crohn's disease. *Am. J. Case Rep.* 2014; 15: 550–3. DOI: 10.12659/AJCR.892136.
 50. Molnar T., Szepes Z., Nagy F., Lonovics J. Successful treatment of steroid resistant ulcerative colitis associated with severe autoimmune hemolytic anemia with oral microemulsion Cyclosporin-A brief case report. *Am. J. Gastroenterol.* 2003; 98: 1207–8.
 51. Sebepos-Rogers G., Gera A., Loganayagam A. Autoimmune haemolyticanaemia in ulcerative colitis. *Br. J. Hosp. Med.* 2012; 73: 532–3.
 52. Rispo A., Bucci L., Musto D. et al. Surgery-induced remission of extraintestinal manifestations in inflammatory bowel diseases. *J. Crohn's Colitis.* 2013; 7: e504–5. DOI: 10.1016/j.crohns.2013.05.009.
 53. Teplitzky V., Virag I., Halabe A. Immune complex haemolyticanaemia associated with sulfasalazine. *Br. Med. J.* 2000; 320: 1113. DOI: 10.1136/bmj.320.7242.1113/a.
 54. Mir F.A., Juboori A.A., Gragg J.D. et al. Autoimmune hemolytic anemia associated with infliximab use in ulcerative colitis. *North. Clin. Istanbul.* 2017; 5: 64–6.
 55. Harewood G.C., Loftus E.V., Tefferi A. et al. Concurrent inflammatory bowel disease and myelodysplastic syndromes. *Inflamm Bowel Dis.* 1999; 5: 98–103.
 56. Wang Z., Zhou Y., Liu Y. Concurrent inflammatory bowel disease and myelodysplastic syndrome: report of nine new cases and a review of the literature. *Dig Dis Sci.* 2008; 53: 1929–32.
 57. Nakamura F., Watanabe T., Hori K. et al. Simultaneous occurrence of inflammatory bowel disease and myelodysplastic syndrome due to chromosomal abnormalities in bone marrow cells. *Digestion.* 2009; 79: 215–9.
 58. Karran P. Thiopurines, DNA damage, DNA repair and therapy-related cancer. *Br Med Bull.* 2006; 153–70.
 59. Beaugerie L., Brousse N., Bouvier A.M. et al. Lymphoproliferative disorders in patients receiving thiopurines for inflammatory bowel disease: a prospective observational cohort study. *Lancet.* 2009; 374: 1617–25.
 60. Lennard L. TPMT in the treatment of Crohn's disease with azathioprine. *Gut.* 2002; 51: 143–6.
 61. Gearry R.B., Barclay M.L., Burt M.J. et al. Thiopurine S-methyltransferase [TPMT] genotype does not predict adverse drug reactions to thiopurine drugs in patients with inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther.* 2003; 18: 395–400.
 62. Black A.J., McLeod H.L., Capell H.A. et al. Thiopurinemethyltransferase genotype predicts therapy-limiting severe toxicity from azathioprine. *Ann Intern Med.* 1998; 129: 716–8.
 63. Carson J.L., Grossman B.J., Kleinman S. et al. Clinical transfusion medicine committee of the AABB. Red blood cell transfusion: a clinical practice guideline from the AABB. *Ann Intern Med.* 2012; 157(1): 49–58.

64. Packman C.H. Hemolytic anemia due to warm autoantibodies. *Blood Rev.* 2008; 22: 17–31.

REFERENCES

1. Nakase H., Uchino M., Shinzaki S. et al. Evidence-based clinical practice guidelines for inflammatory bowel disease 2020. *J Gastroenterol.* 2021; 56(6): 489–526.
2. Jimenez K.M., Gasche C. Management of iron deficiency anaemia in inflammatory bowel disease. *Acta Haematol.* 2019; 142: 30–6.
3. WHO. Haemoglobin concentrations for the diagnosis of anaemia and assessment of severity. Vitamin and Mineral Nutrition Information System. Geneva, World Health Organization, 2011 (WHO/NMH/NHD/MNM/11.1) (<http://www.who.int/vmnis/indicators/haemoglobin.pdf>).
4. Akhuemonkhan E., Parian A., Miller K. et al. Prevalence and screening for anaemia in mild to moderate Crohn's disease and ulcerative colitis in the United States, 2010–2014. *BMJ Open Gastroenterol.* 2017; 4: e000155. DOI: 10.1136/bmjgast-2017-000155.
5. Dignass A.U., Gasche C., Bettenworth D. et al. European consensus on the diagnosis and management of iron deficiency and anaemia in inflammatory bowel diseases. *Journal of Crohn's and Colitis.* 2015; 9(3): 211–22. <https://doi.org/10.1093/ecco-jcc/jju009/>
6. Resál T., Farkas K., Molnár T. Iron deficiency anemia in inflammatory bowel disease: What do we know? *Front. Med.* 2021; 8: 860. DOI: 10.3389/fmed.2021.686778.
7. Guagnozzi D., Lucendo A.J. Anemia in inflammatory bowel disease: A neglected issue with relevant effects. *World J Gastroenterol.* 2014; 20(13): 3542–51.
8. Duron J.-J., Duron E. et al. Risk factors for mortality in major digestive surgery in the elderly: a multicenter prospective study. *Ann Surg.* 2011; 254 (2): 375–82.
9. Filmann N., Rey J., Schneeweiss S. et al. Prevalence of anemia in inflammatory bowel diseases in European countries: a systematic review and individual patient data meta-analysis. *Inflamm Bowel Dis.* 2014; 20(5): 936–45. DOI: 10.1097/01.MIB.0000442728.74340.f0.
10. Ott C., Liebold A., Takses A. et al. Insufficient treatment of iron-deficiency anemia in patients with inflammatory bowel disease: results of a population-based cohort. *Gastroenterol Res Pract.* 2012; 2012: 595970.
11. Gasche C., Lomer M.C., Cavill I., Weiss G. Iron, anaemia, and inflammatory bowel diseases. *Gut.* 2004; 53: 1190–7.
12. Mahadea D., Adamczewska E., Ratajczak A.E. et al. Iron deficiency anemia in inflammatory bowel diseases — a narrative review. *Nutrients.* 2021; 13(11): 4008. DOI: 10.3390/nu13114008.
13. Camaschella C., Nai A., Silvestri L. Iron metabolism and iron disorders revisited in the hepcidin era. *Haematologica.* 2020; 105. DOI: 10.3324/haematol.2019.232124.
14. Yiannikourides A., Latunde-Dada G.O. A short review of iron metabolism and pathophysiology of iron disorders. *Medicines (Basel).* 2019; 6 (3): 85. DOI: 10.3390/medicines6030085.
15. Cappellini M.D., Comin-Colet J., de Francisco A. et al. Iron deficiency across chronic inflammatory conditions: International expert opinion on definition, diagnosis, and management. *Am J Hematol.* 2017; 92(10): 1068–78.
16. Nairz M., Theurl I., Wolf D., Weiss G. Differential diagnosis and mechanisms of anemia of inflammation. *Wien Med Wochenschr.* 2016; 166(13): 411–23.
17. Fertrin K.Y. Diagnosis and management of iron deficiency in chronic inflammatory conditions (CIC): is too little iron making your patient sick? *Hematology Am Soc Hematol Educ Program.* 2020; 2020(1): 478–86.
18. Vitamin and Mineral Nutrition Information System. Serum ferritin concentrations for the assessment of iron status and iron deficiency in populations. Geneva, Switzerland: World Health Organization; 2011. Available at: <http://www.who.int/vmnis/indicators>.
19. Guyatt G.H., Oxman A.D., Ali M. et al. Laboratory diagnosis of iron-deficiency anemia: an overview. *J Gen Intern Med.* 1992; 7(2): 145–53.
20. Infusino I., Braga F., Dolci A., Panteghini M. Soluble transferrin receptor (sTfR) and sTfR/log ferritin index for the diagnosis of iron-deficiency anemia. A meta-analysis. *Am J Clin Pathol.* 2012; 138: 642–9.
21. Ginzburg Y.Z. New diagnostic tools for delineating iron status. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program.* 2019; 2019: 327–36. DOI: 10.1182/hematology.2019000035.
22. Garcia-Casal M.N., Pasricha S.-R., Martinez R.X. et al. Are current serum and plasma ferritin cut-offs for iron deficiency and overload accurate and reflecting iron status? A systematic review. *Arch Med Res.* 2018; 49(6): 405–17.
23. Kumar A., Brookes M.J. Iron therapy in inflammatory bowel disease. *Nutrients.* 2020; 12(11): 3478. DOI: 10.3390/nu12113478.
24. Lukina Ye.A., Tsvetayeva N.V., Dvirnyk V.N. Zhelezodefitsitnyye anemii [Iron deficiency anemia]. *Klinicheskiye rekomendatsii.* Moskva; 2020. (in Russian).
25. Nielsen O.H., Ainsworth M., Coskun M., Weiss G. Management of iron-deficiency anemia in inflammatory bowel disease: A systematic review. *Medicine.* 2015; 94: e963. DOI: 10.1097/MD.0000000000000963.
26. Nielsen O.H., Soendergaard C., Vikner M.E., Weiss G. Rational management of iron-deficiency anaemia in inflammatory bowel disease. *Nutrients.* 2018; 10: 82. DOI: 10.3390/nu10010082.
27. Gómez-Ramírez S., Brilli E., Tarantino G., Muñoz M. Sucrosomial®Iron: a new generation iron for impro-

- ving oral supplementation. *Pharmaceuticals* (Basel). 2018; 11(4): 97. DOI: 10.3390/ph11040097.
28. Bastida G., Herrera-de Guise C., Algaba A. et al. Sucrosomial iron supplementation for the treatment of iron deficiency anemia in inflammatory bowel disease patients refractory to oral iron treatment. *Nutrients*. 2021; 13(6): 1770. DOI: 10.3390/nul13061770.
 29. Bertani L., Tricò D., Zanzi F. et al. Oral sucrosomial iron is as effective as intravenous ferric carboxymaltose in treating anemia in patients with ulcerative colitis. *Nutrients*. 2021; 13(2): 608. DOI: 10.3390/nul13020608.
 30. Lee T., Clavel T., Smirnov K. et al. Oral versus intravenous iron replacement therapy distinctly alters the gut microbiota and metabolome in patients with IBD. *Gut*. 2017; 66: 863–71. DOI: 10.1136/gutjnl-2015-309940.
 31. Ganzoni A.M. Intravenous iron-dextran: therapeutic and experimental possibilities. *Schweiz Med Wochenschr*. 1970; 100: 301–3.
 32. Evstatiev R., Marteau P., Iqbal T. et al. FERGICor, a randomized controlled trial on ferric carboxymaltose for iron deficiency anemia in inflammatory bowel disease. *Gastroenterology*. 2011; 141(3): 846–53.
 33. Mücke V., Mücke M.M., Raine T., Bettenworth D. Diagnosis and treatment of anemia in patients with inflammatory bowel disease. *Ann. Gastroenterol*. 2017; 30: 15–22. DOI: 10.20524/aog.2016.0083.
 34. Tsiolakidou G., Koutroubakis I.E. Stimulating erythropoiesis in inflammatory bowel disease associated anemia. *World J. Gastroenterol*. 2007; 13: 4798–4806. DOI: 10.3748/wjg.v13.i36.4798.
 35. Unger E.F., Thompson A.M., Blank M.J., Temple R. Erythropoiesis-stimulating agents—time for a reevaluation. *N. Engl. J. Med*. 2010; 362: 189–92.
 36. Stein J., Dignass A.U. Management of iron deficiency anemia in inflammatory bowel disease — a practical approach. *Ann. Gastroenterol*. 2013; 26: 104–13.
 37. Kishikawa H., Nishida J., Nakano M. et al. Ulcerative colitis associated with aplastic anemia. *Dig Dis Sci*. 2003; 48: 1376–9.
 38. Kulnigg S., Teischinger L., Dejaco C. et al. Rapid recurrence of IBD-associated anemia and iron deficiency after intravenous iron sucrose and erythropoietin treatment. *Am J Gastroenterol*. 2009; 104: 1460–7.
 39. Lambert D., Benhayoun S., Adjalla C. et al. Crohn's disease and vitamin B₁₂ metabolism. *Dig Dis Sci*. 1996; 41: 1417–22.
 40. Hoffbrand V., Provan D. ABC of clinical haematology. Macrocytic anaemias. *BMJ*. 1997; 314: 430–3.
 41. Huang S., Ma J., Zhu M., Ran Z. Status of serum vitamin B₁₂ and folate in patients with inflammatory bowel disease in China. *Intest Res*. 2017; 15(1): 103–8.
 42. Park Y.E., Park S.J., Park J.J. et al. Incidence and risk factors of micronutrient deficiency in patients with IBD and intestinal Behçet's disease: folate, vitamin B₁₂, 25-OH-vitamin D, and ferritin. *BMC Gastroenterology*. 2021; 21: 32. DOI.org/10.1186/s12876-021-01609-8.
 43. Battat R., Kopylov U., Byer J. et al. Vitamin B₁₂ deficiency in inflammatory bowel disease: a prospective observational pilot study. *Eur J Gastroenterol. Hepatol*. 2017; 29(12): 1361–7. DOI: 10.1097/MEG.0000000000000970.
 44. Yakut M., Ustun Y., Kabacam G., Soykan I. Serum vitamin B₁₂ and folate status in patients with inflammatory bowel diseases. *Eur J Intern Med*. 2010; 21: 320–3.
 45. Alkhouri R.H., Hashmi H., Baker R.D. et al. Vitamin and mineral status in patients with inflammatory bowel disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2013; 56: 89–92.
 46. Lukina Ye.A., Tsvetayeva N.V., Dvirnyk V.N. B₁₂-defitsitnaya anemiya [B₁₂ deficiency anemia]. *Klinicheskiye rekomendatsii*. Moskva; 2020. (in Russian).
 47. Bianco C., Coluccio E., Prati D., Valenti L. Diagnosis and management of autoimmune hemolytic anemia in patients with liver and bowel disorders. *J Clin Med*. 2021; 10(3): 423. DOI: 10.3390/jcm10030423.
 48. Uzzan M., Galicier L., Gornet J.-M. et al. Autoimmune cytopenias associated with inflammatory bowel diseases: insights from a multicenter retrospective cohort. *Dig. Liver Dis*. 2017; 49: 397–404. DOI: 10.1016/j.dld.2016.12.006.
 49. Park B.S., Park S., Jin K. et al. Coombs-negative autoimmune hemolytic anemia in Crohn's disease. *Am. J. Case Rep*. 2014; 15: 550–3. DOI: 10.12659/AJCR.892136.
 50. Molnar T., Szepes Z., Nagy F., Lonovics J. Successful treatment of steroid resistant ulcerative colitis associated with severe autoimmune hemolytic anemia with oral microemulsion Cyclosporin-A brief case report. *Am. J. Gastroenterol*. 2003; 98: 1207–8.
 51. Sebepos-Rogers G., Gera A., Loganayagam A. Autoimmune haemolyticanaemia in ulcerative colitis. *Br. J. Hosp. Med*. 2012; 73: 532–3.
 52. Rispo A., Bucci L., Musto D. et al. Surgery-induced remission of extraintestinal manifestations in inflammatory bowel diseases. *J. Crohn's Colitis*. 2013; 7: e504–5. DOI: 10.1016/j.crohns.2013.05.009.
 53. Teplitzky V., Virag I., Halabe A. Immune complex haemolyticanaemia associated with sulfasalazine. *Br. Med. J*. 2000; 320: 1113. DOI: 10.1136/bmj.320.7242.1113/a.
 54. Mir F.A., Juboori A.A., Gragg J.D. et al. Autoimmune hemolytic anemia associated with infliximab use in ulcerative colitis. *North. Clin. Istanbul*. 2017; 5: 64–6.
 55. Harewood G.C., Loftus E.V., Tefferi A. et al. Concurrent inflammatory bowel disease and myelodysplastic syndromes. *Inflamm Bowel Dis*. 1999; 5: 98–103.
 56. Wang Z., Zhou Y., Liu Y. Concurrent inflammatory bowel disease and myelodysplastic syndrome: report of nine new cases and a review of the literature. *Dig Dis Sci*. 2008; 53: 1929–32.

57. Nakamura F., Watanabe T., Hori K. et al. Simultaneous occurrence of inflammatory bowel disease and myelodysplastic syndrome due to chromosomal abnormalities in bone marrow cells. *Digestion*. 2009; 79: 215–9.
58. Karran P. Thiopurines, DNA damage, DNA repair and therapy-related cancer. *Br Med Bull*. 2006; 153–70.
59. Beaugerie L., Brousse N., Bouvier A.M. et al. Lymphoproliferative disorders in patients receiving thiopurines for inflammatory bowel disease: a prospective observational cohort study. *Lancet*. 2009; 374: 1617–25.
60. Lennard L. TPMT in the treatment of Crohn's disease with azathioprine. *Gut*. 2002; 51: 143–6.
61. Geary R.B., Barclay M.L., Burt M.J. et al. Thiopurine S-methyltransferase [TPMT] genotype does not predict adverse drug reactions to thiopurine drugs in patients with inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 2003; 18: 395–400.
62. Black A.J., McLeod H.L., Capell H.A. et al. Thiopurinemethyltransferase genotype predicts therapy-limiting severe toxicity from azathioprine. *Ann Intern Med*. 1998; 129: 716–8.
63. Carson J.L., Grossman B.J., Kleinman S. et al. Clinical transfusion medicine committee of the AABB. Red blood cell transfusion: a clinical practice guideline from the AABB. *Ann Intern Med*. 2012; 157(1): 49–58.
64. Packman C.H. Hemolytic anemia due to warm autoantibodies. *Blood Rev*. 2008; 22: 17–31.

DOI: 10.56871/UTJ.2023.15.64.004
УДК 616.321-008.17-083.98-07-08+616-02-053.2

ДИСФАГИЯ У ДЕТЕЙ: ОБЗОР

© Анна Никитична Завьялова, Валерия Павловна Новикова

Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет.
194100, Санкт-Петербург, ул. Литовская, 2

Контактная информация: Анна Никитична Завьялова — к.м.н., доцент кафедры пропедевтики детских болезней с курсом общего ухода за детьми, доцент кафедры общей медицинской практики, врач-диетолог.
E-mail: anzavjalova@mail.ru

Поступила: 13.07.2022

Одобрена: 10.11.2022

Принята к печати: 01.12.2022

РЕЗЮМЕ. Дисфагия — расстройство акта глотания, препятствующее продвижению жидкости, твердой пищи или одновременно и того и другого от глотки до желудка. Этиология различна: от поражения центральной нервной системы, эозинофильного эзофагита до врожденных анатомических аномалий сосудов. Выделяется две формы: орофарингеальная и эзофагеальная, бывает сочетание обеих форм. В обзоре представлены основные причины развития обеих форм, клиника, современные методы диагностики и лечения.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: дети; дисфагия; скрининг дисфагии; лечение дисфагии.

DYSPHAGIA IN CHILDREN: REVIEW

© Anna N. Zavyalova, Valeriya P. Novikova

Saint Petersburg State Pediatric Medical University. Lithuania 2, Saint Petersburg, Russian Federation, 194100

Contact information: Anna N. Zavyalova — MD, PhD, Associate Professor, Department of Propedeutics of Childhood Diseases, Department of General Medical Practice. E-mail: anzavjalova@mail.ru

Received: 13.07.2022

Revised: 10.11.2022

Accepted: 01.12.2022

SUMMARY. Dysphagia is a swallowing disorder that prevents the passage of liquid, solid food, or both from the pharynx to the stomach. The etiology is different: from damage to the central nervous system, eosinophilic esophagitis to congenital anatomical vascular anomalies. Two forms: oropharyngeal and esophageal, there is a combination of both forms. The review presents the main reasons for the development of both forms, clinic, modern methods of diagnosis and treatment.

KEY WORDS: children; dysphagia; screening for dysphagia; treatment of dysphagia.

ВВЕДЕНИЕ

Дисфагия — расстройство акта глотания, препятствующее продвижению жидкости, твердой пищи или одновременно и того и другого от глотки до желудка [5]. Дисфагия определяется как затруднение в начале глотания (ротоглоточная дисфагия) или как ощущение наличия препятствия прохождению пищи или жидкости, в том числе и слюны, от рта до желудка (пищеводная дисфагия). Дисфагию не следует путать с ощущением «комка в горле», которое не связано с актом глотания и нарушением прохождения пищи [5, 9].

Процесс глотания регулируется мощным автономным перистальтическим рефлексом, который координируется кишечной нервной системой, расположенной в стенке пищевода, и центром глотания, находящимся в продолговатом мозгу. Акт глотания происходит в несколько этапов, большая часть из которых являются произвольными. Движения во время глотания стереотипные, требуют координации нескольких нервно-мышечных структур, ствола и коры головного мозга, при этом механизм центральной регуляции этого акта не до конца выяснен. Известны двухсторонние асимметричные мультифокальные

структуры, расположенные в коре головного мозга; в регуляции задействованы сенсомоторные и премоторные зоны коры, поясная извилина, островок, лобная доля и затылочно-теменная область. Глотание требует скоординированного двухстороннего сокращения и расслабления более 25 пар мышц ротовой полости, глотки, гортани и пищевода [5, 9].

Процесс глотания условно можно разделить на четыре фазы. Первая фаза произвольная — орально-подготовительная. В эту фазу еда или жидкость помещается в ротовую полость, губы смыкаются, пища измельчается (жует), смешивается со слюной, с помощью языка, щек, нёба формируется болюс. Длительность фазы зависит от консистенции пищи, чаще она длится более минуты. Пациенты, имеющие протезы или проблемы с зубами, нуждаются в дополнительном времени для завершения этой фазы. При образовании однородного мягкого болюса с помощью языка он перемещается к корню по направлению к глотке и переходит во вторую фазу. Произвольная орально-трансферная фаза инициируется, когда пищевой комок двигается по срединной борозде языка и прижимается к твердому нёбу. Болюс продвигается с помощью языка к задней поверхности ротовой полости. В этот момент губы сомкнуты, щеки втянуты. Назальная полость закрывается за счет поднятия мягкого нёба. Кончик языка поднимается, и одновременно опускается корень языка, проталкивая пищевой болюс в ротоглотку. Запускается глотательный рефлекс. Длительность фазы обычно меньше 1 секунды. Глоточная, или фарингеальная, фаза тоже произвольная. Начинается фаза с запуска глотательного рефлекса с мощного движения языка, изгоняющего пищевой комок из полости рта. Гортань поднимается и наклоняется вперед, приводя к опусканию надгортанника и смыканию голосовых связок. Дыхание приостанавливается. Язык движется, создавая давление, которое продвигает болюс в глотку и открывает крикофарингеальный сфинктер, позволяя еде поступить в пищевод. Длительность фазы — 1 секунда. В эзофагальную произвольную фазу пищевой комок или слюна движутся вниз в желудок с помощью перистальтики мышц пищевода. В этот момент носоглотка открывается, дыхание восстанавливается, подъязычная кость и гортань возвращаются в положение покоя. Длительность фазы — 8–20 секунд и зависит от консистенции пищи. Локальное расшире-

ние пищевода вызывает перистальтические волны, которые и очищают пищевод [4].

Причин для нарушения акта глотания множество: от анатомических нарушений и пороков развития полости рта, глотки, гортани до неврологических нарушений и последствий патологии центрального генеза [41, 66]. Нарушения глотания наблюдаются у недоношенных детей, детей с перинатальным поражением головного мозга, после ишемических инсультов и внутрижелудочковых кровотечений [98], пациентов с церебральным параличом [6, 7, 41, 95], у детей с расщелинами мягкого и твердого нёба, ларингомалицией, канюленосителей [86, 93, 96], после длительной интубации [6, 97]. Дисфагия может быть проявлением или осложнением нервно-мышечных заболеваний [33], встречаться при генетических аномалиях, таких как синдром Дауна или Пьера Робена [21, 39, 65]. Пороки развития трахеи и пищевода [6, 25], ларинготрахеопищеводные расщелины и трахеопищеводные свищи также могут проявляться клинической картиной дисфагии и служить причинами аспирации [72]. Затруднения при кормлении и глотании испытывают дети с врожденными пороками сердца [82]. Известны единичные варианты лузориозной дисфагии, вызванной сдавлением сосудов пищевода aberrантной правой подключичной артерией, или *arteria lusoria*, являющейся наиболее распространенной врожденной аномалией дуги аорты [16, 37, 44, 47, 50, 77, 80]. Описаны единичные случаи дисфагии при тиреотоксикозе [18, 89]. Наиболее часто дисфагия сопровождает гериатрические проблемы: деменцию, саркопению, инсульты, болезнь Паркинсона, и в отношении этой категории пациентов есть согласительные документы по тактике ведения больных [24, 35, 51]. Дисфагия у детей чаще встречается среди пациентов с детским церебральным параличом (ДЦП). По данным ряда авторов, до 46% случаев дисфагии у детей составляют пациенты с ДЦП [20, 94]. В то же время клиническая картина орофарингеальной дисфагии с хронической аспирацией встречается и при изолированном бульбарном параличе [108]. Таким образом, с дисфагией может встретиться врач любой специализации.

КЛАССИФИКАЦИЯ ДИСФАГИИ

По давности возникновения симптомов различают острую и хроническую дисфагию. По уровню локализации — орофарингеальную,

или ротоглоточную, и эзофагеальную, или пищеводную. По характеру течения — постоянную, интермиттирующую и прогрессирующую дисфагию [1, 7, 11].

К ключевым моментам диагностики относятся локализацию места затруднения прохождения пищевого комка; характер пищи и/или жидкости, вызывающей затруднение прохождения; характер течения дисфагии (постоянная, интермиттирующая, прогрессирующая); продолжительность или давность возникновения симптомов.

ПРОЯВЛЕНИЯ ДИСФАГИИ

Нарушения глотания начинаются с орорфациальной дисфункции, которая охватывает спектр патологии, сопровождающийся гиперактивностью мышц и насильственными движениями в нижней половине лица, включая бруксизм и оромандибулярную дистонию. Бруксизм — привычное скрежетание зубами, в крайних случаях приводит к стиранию зубов и уплощению поверхности прикуса. Такие привычки, как сосание соски или пальцев, кусание предметов и промежуточное расположение языка обычно связаны с бруксизмом [18, 38]. Оромандибулярная дистония — форма фокальной дистонии, сопровождающаяся насильственными движениями в нижней половине лица и области рта; в процесс наиболее часто вовлекаются жевательные мышцы, мышцы языка, круговая мышца рта, подбородочная мышца, подкожная мышца шеи. Причинами формирования орорфациальной дисфункции могут быть особенности ротовой полости: нарушение координированной двигательной активности языка, изменение тонуса губ, нарушение герметичности ротовой полости, изменение прикуса. К причинам формирования орорфациальной дисфункции также могут приводить проблемы с нижней челюстью, такие как нарушение подвижности нижней челюсти и избыточное выдвижение вперед, или прогнатический прикус [91]. У детей с перинатальным поражением центральной нервной системы часто сохраняется инфантильный тип глотания после первого года жизни, что приводит к появлению орорфациальной дисфункции. К инфантильному типу глотания, характерному для детей до 10–11 месяцев жизни, относятся определенное расположение языка в ротовой полости. До прорезывания зубов язык располагается между деснами и направляет молоко в ротоглотку. Инфантильный тип глотания

является физиологической нормой до года или до введения в рацион твердой пищи и начала дентации. Взрослый тип глотания развивается по мере прорезывания молочных зубов. Сосание заменяется жеванием, а тип глотания у ребенка перестраивается на соматический, или «взрослый». Язык при соматическом взрослом типе глотания расположен в передней трети твердого нёба, при этом спинка языка продвигает пищу в гортань. Причинами сохранения инфантильного типа глотания могут быть длительное сосание соски и использование соски более 1 года с момента рождения ребенка, искусственное вскармливание с использованием неправильной соски: слишком длинной или с большим отверстием; сосание пальца на протяжении длительного времени; нарушение сроков прорезывания молочных зубов (т.е. позднее, чем на 3 месяца от физиологической нормы), а также ранняя потеря или удаление передних молочных зубов без заместительного протезирования; короткая уздечка языка. Частые простудные заболевания у ребенка и ротовое дыхание при хронических ринитах, тонзиллитах, а также аденоидах способствуют переднему расположению языка и нарушению перехода к соматическому типу глотания. При этом полноценный акт жевания не формируется, и перехода от инфантильного типа глотания к соматическому не происходит [7, 11]. Провоцирующими факторами орорфациальной дисфункции у ребенка могут быть ортопедические проблемы. Кифотическое поражение грудного отдела с лордозом шейного отдела позвоночника ограничивает двигательную активность глотки и нарушает фарингеальную фазу глотания. Выраженная сколиотическая деформация позвоночника провоцирует чрезмерную стимуляцию симпатической нервной системы, что приводит к нарушениям моторики желудка и постпрандиальной задержке опорожнения желудка. Эти состояния сопровождаются стойкой тошнотой, периодической рвотой и уменьшением объема принимаемой пищи. Дети с дисфагией на фоне ортопедических проблем имеют выраженный нутритивный дефицит [91].

Орофарингеальная дисфагия встречается в 80–85% случаев. Проявляется некоординированными движениями языка при акте глотания и возможной регургитацией пищевого комка или послеглотательной его аспирацией. Наиболее часто выявляются нарушения оральной фазы — орорфациальная дисфункция с аномальным формированием пищево-

го болюса и дефектами его продвижения по направлению к глотке. В 80% случаев нарушения оральной фазы глотания сочетаются с нарушениями фарингеальной фазы — нарушение продвижения пищевого болюса и аспирационные нарушения. При этом типе дисфагии пациенты имеют затруднение в ротовую или ротоглоточную фазы глотания, и они обычно указывают на шейную область как на место локализации этого затруднения. Во время или после глотания у пациента появляется кашель или покашливание. Возможны явления носовой регургитации или вытекания жидкой пищи или жидкости через нос [5, 9].

Особенностями дисфагии у детей с неврологической патологией являются ослабленный кашлевой рефлекс, носовая регургитация пищи и, особенно, жидкости, приступы удушья и прерывистого дыхания после глотка, дизартрия. Наиболее часто дисфагия сопутствует детскому церебральному параличу (ДЦП). Нарушения глотания могут встречаться при различной степени двигательных нарушений у детей с ДЦП, а при выраженных ограничениях больших моторных функций явления дисфагии встречаются практически у каждого больного [7, 8]. Степень мобильности детей, определяемая по шкале больших моторных функций (GMFCS) от 1-го до 5-го уровня, коррелирует со способностью ребенка глотать [28–30, 42]. По шкале GMFCS 5-й уровень делится на две подгруппы в зависимости от способа принятия пищи: самостоятельное глотание или питание через питательную трубку. Для определения возможности кормления ребенка с общего стола существует оценочная шкала принятия пищи и воды EDACS, где также 4-й и 5-й уровни считаются критическими и требуют использования девайсов (питательных трубок) для кормления пациентов [46]. Уровень 4: ребенок ест и пьет со значительными ограничениями безопасности. Уровень 5: неспособен есть или пить безопасно — может рассматриваться вариант кормления через зонд для обеспечения надлежащего питания [46].

Ярких симптомов затруднения глотания у детей с неврологической патологией можно не увидеть из-за ослабления кашлевого рефлекса на фоне основного заболевания. А вот изменение голоса или «носовая» речь во время или после глотания, осиплый плач, осиплость голоса, затрудненное или прерывистое дыхание после глотания может навести на мысль о дисфагии. Часто одним из основных

проявлений дисфагии у этих детей будет сialорея (гиперсаливация), или слюнотечение [41]. Дети без когнитивных нарушений могут жаловаться на ощущение «кома в гортле» и одинофагию. При объективном осмотре можно обнаружить признаки воспаления — фарингит, клиническую картину ларингита [41].

Эзофагеальная дисфагия встречается реже, в 15–20% случаев. Так же, как и орофарингеальную дисфагию, ее может сопровождать слюнотечение, но не настолько ярко выраженное, как в первом случае. Типичны охриплость и осиплость голоса, особенно после сна. Пациенты могут жаловаться на ощущение «кома в гортле», чувство застревания пищевого комка в глотке или пищеводе, изжогу и отрыжку, боли в верхней части живота и за грудиной. Загрудинные боли могут быть достаточно резкими и иметь тенденцию к нарастанию. Появление сильного рефлекторного кашля является следствием заброса пищевых масс в гортань и трахею. Как правило, пациенты вынуждены запивать любую пищу [74]. Пищеводную дисфагию называют «нижней», так как она преимущественно локализуется в дистальном отделе пищевода, хотя необходимо отметить, что некоторые пациенты с пищеводной дисфагией, причиной которой является ахалазия кардии, могут жаловаться на затруднения глотания в шейном отделе пищевода, что имитирует ротоглоточную дисфагию. Эзофагеальная дисфагия возникает в равной степени как после принятия твердой, так и жидкой пищи, часто вызывает подозрение на наличие двигательных расстройств пищевода (табл. 1). Такое подозрение усиливается в тех случаях, когда интермиттирующая дисфагия при приеме как твердой, так и жидкой пищи, сопровождается болями в груди. Пациенты также имеют нутритивный дефицит [5, 9, 74].

ДИАГНОСТИКА

Первичную диагностику дисфагии проводит лечащий врач. Тестирование акта глотания и проходимости различных консистенций пищи желательно проводить вместе со специалистом по глотанию или клиническим логопедом. Необходимо обращать внимание на страх перед глотком у пациента, вытекание пищи, жидкости и слюны, необычную позу при глотании. При наличии продуктивного контакта с пациентом удастся выявить жалобы на боли при глотании и отказ от определенных блюд и напитков. Кашель и удушье во

Таблица 1

Дифференциальная диагностика типа дисфагии

Table 1

Differential diagnosis of the type (localization) of dysphagia

Признак	Дисфагия	
	орофарингеальная, или глоточная	эзофагеальная, или пищеводная
Частота встречаемости	80–85%	15–20%
Локализация	Глотка	Пищевод, дистальный отдел
Способность проглатывать пищу	Затруднения вызывает жидкая пища. Загущенная пища мягкой, гладкой консистенции легче переносится	Интермиттирующая дисфагия при приеме как твердой, так и жидкой пищи
Кашлевой рефлекс	Слабо выражен	Выражен сильно, чаще ночной
Изменения голоса	Осиплость после глотка, «носовая» речь после глотка	Осиплость после ночного сна
Изменение дыхания	Затрудненное, прерывистое дыхание после глотка	Нет
Слюнотечение	Выраженное	Слабо выраженное
Болевые ощущения	Ощущение «кома в горле», шейная область	Одинофагия, чувство застревания пищевого комка в глотке или пищеводе, изжога и отрыжка, боли в верхней части живота и за грудиной
Специфические жалобы и симптомы	Носовая регургитация	Легче, когда любую пищу запивают жидкостью. Часто гиперемия зева
Специалист, к которому чаще обращаются с жалобами	Невролог	Пульмонолог-аллерголог, гастроэнтеролог

время или после приема пищи будут сигналом для остановки теста. Более профессионально диагностировать дисфагию и определять дальнейшую тактику ведения пациента может только мультидисциплинарная команда [23, 48, 79]. При этом необходимо учитывать данные скрининговых анкет, которые может заполнить любой медицинский персонал или ухаживающий за пациентом с дисфагией родственник, опекун [5, 7, 23, 48, 79].

СКРИНИНГОВЫЕ ШКАЛЫ

Существует несколько скрининговых шкал или тестовых манипуляций для определения способности и безопасности глотания. Самый простой тест, который можно выполнить в амбулаторных условиях и без наличия специальной аппаратуры, — это тест оценки глотания продуктами различной плотности и объема. Вначале тестируют консистенцию нектара или густого киселя, меда, густой сметаны. Консистенция тестируемого продукта — медленно стекающий субстрат с ложки или ножа. Начинают с 5 мл, при переносимости 5 мл переходят ко второй чайной ложке — 10 мл, а

затем и 15–20 мл. Если глотание на этом этапе нарушено, то необходимо перейти к тесту с пудингом (пудинг, густой йогурт) 5–10–20 мл, который «окутывает вилку, но стекает». При прохождении теста с нектаром можно перейти к тестированию обычной жидкости или воды. Дать пациенту жидкость (воду, сок, чай, кофе) 5–10–20 мл. Если глотание на этом этапе нарушено, то необходимо перейти к тесту с пудингом. При изменении голоса, поперхивании, одышке, кашле или падении сатурации ниже 95% пациенту выносится вердикт: «ничего через рот». Кормить таких пациентов следует посредством назогастрального зонда или через гастростому [2, 5, 9, 12].

Если на каком-либо этапе определяются критерии дисфункции глотания, то больной направляется на эндоскопическое исследование. По результатам диагностики дают рекомендации с указанием возможности кормления через рот, консистенции твердой пищи и степени загущения жидкостей [14]. Наиболее часто для объективизации диагностики дисфагии используются видеофлюороскопическое исследование глотания и волоконно-оп-

тическая эндоскопическая оценка глотания. Ультразвуковое исследование используется реже [22, 56, 61, 73, 107].

Предложенный американскими учеными эффективный инструмент психометрической оценки качества жизни SWAL-QOL принят для диагностики в ряде европейских стран [57, 61, 64, 90]. Для детей раннего возраста существуют адаптированные опросники определения дисфункции глотания на основе тестов оценки пищевого поведения PEDI-EAT-10 и PRO. Авторы PEDI-EAT-10 оценили валидность и надежность теста у детей с церебральным параличом. Опросник PRO для оценки способности глотания соответствует критериям, но еще не прошел валидацию у детей раннего возраста и не оценивает психометрические свойства [26]. Адаптирована для детей раннего возраста функциональная шкала перорального потребления (FOIS), разработанная для взрослых на основе категорий потребляемой пищи. Учитывая, что развитие оральной моторики продолжается после 1 года, для детей с поперхиваниями и длительно сохраняющимися срыгиваниями оценка по FOIS необходима [105].

Оценка возможности пациента глотать необходима на любом этапе наблюдения за пациентом, особенно имеющим признаки дисфагии, для предупреждения более грозных осложнений, таких как аспирация и риск летального исхода [31, 32].

Эндоскопическая и видеофлюорографическая диагностика дисфагии у детей являются наиболее значимыми, но, к сожалению, не в каждом медицинском учреждении они доступны [27]. По этой причине описанные выше тесты для амбулаторной диагностики дисфагии будут полезны практикующему врачу. Существует корреляция между появлением специфических симптомов (влажный голос, влажное дыхание, рецидивирующие респираторные инфекции, хроническая слизь) и патологическими признаками на видеофлюороскопическом исследовании (гортанная пенетрация, резидуальная регургитация, назальная регургитация) [102]. По данным видеофлюороскопического исследования можно диагностировать доглотательную, интраглотательную или постглотательную аспирацию. Доглотательная аспирация обусловлена двумя патологическими механизмами: в первом случае теряется контроль за движением пищевого комка в ротовой полости и контрастированное вещество попадает на голосовые связки или в грушевидные

синусы. Из-за преждевременного выхода пищевой комок наталкивается на частично поднятую гортань, голосовая щель в этот момент не полностью закрыта, в результате чего и происходит аспирация. Этот вариант может быть при атрофии мышц языка или недостаточном контроле над мягким небом [4]. Второй патогенетический механизм доглотательной аспирации из-за уменьшения импульса от триггерных областей полости рта в результате поражения рецепторных областей или рефлекторных дуг обычно обусловлен нарушением чувствительной иннервации. В дальнейшем процесс глотания проходит без особенностей. Интраглотательная аспирация обусловлена сочетанием слабости сокращения глотательной мускулатуры, нарушением движения гортани и подъязычной кости, и как следствие задержкой закрытия надгортанником дыхательных путей и нарушением открытия верхнего пищевода сфинктера. Наиболее частая аспирация наблюдается у пациентов с церебральным параличом при нарушении регуляции мускулатуры глотки и гортани. Постглотательная аспирация, т.е. аспирация уже после завершения акта глотания, обусловлена двумя патогенетическими механизмами. Первый — дискинезия сфинктера пищевода и паралитическая дилатация глотки. Возобновление дыхания после завершения глотания приводит к дорсокаудальному перемещению гортани, сокращению гипофарингеального пространства, в результате чего происходит аспирация остатков пищи через уже открытую голосовую щель. Нарушение ларингеальной и/или фарингеальной чувствительности усугубляет клиническую картину. Второй механизм связан с задержкой частиц пищевого комка во время глотания в щитоподъязычном кармане. При переполнении и последующем его опорожнении происходит постглотательная аспирация [4].

Степень поражения и градации тяжести дисфагии представлены в таблицах 2 и 3. По шкале пенетрации/аспирации в соответствии с критериями (PAS) (табл. 2) можно оценить прогностический фактор динамики функции глотания и индивидуализировать реабилитационные мероприятия.

Эндоскопическая шкала по оценке тяжести дисфагии (FEDSS) (табл. 3) маршрутизирует действия междисциплинарной команды врачей в зависимости от эндоскопической картины при использовании разных тестовых продуктов.

Таблица 2

Шкала оценки пенетрации/аспирации в соответствии с критериями Rosenbek (PAS) [4, 5]

Table 2

Penetration/aspiration assessment scale according to the Rosenbek criteria (PAS) [4, 5]

Градация	Описание состояния дыхательных путей, гортани и трахеи	Оценка тяжести дисфагии
1	Пища не попадает в дыхательные пути	0 — нет дисфагии
2	Пища попадает в дыхательные пути, остается выше голосовых связок и откашливается из дыхательных путей	1 — легкая дисфагия
3	Пища попадает в дыхательные пути, остается выше голосовых связок и не выводится из дыхательных путей	2 — умеренная дисфагия
4	Пища попадает в дыхательные пути, соприкасается с голосовыми связками и выбрасывается из дыхательных путей	
5	Пища попадает в дыхательные пути, соприкасается с голосовыми связками и не выводится из дыхательных путей	3 — тяжелая дисфагия
6	Пища попадает в дыхательные пути, проходит ниже голосовых связок и выбрасывается из гортани или из дыхательных путей	
7	Пища поступает в дыхательные пути, проходит ниже голосовых связок и не выводится из трахеи, несмотря на усилия	4 — очень тяжелая дисфагия, стратегия питания — «ничего через рот»
8	Материал поступает в дыхательные пути, проходит ниже голосовых связок, а усилий, чтобы откашлять, нет	

Таблица 3

Федеральная эндоскопическая шкала по оценке тяжести дисфагии (FEDSS) [4, 5]

Table 3

Federal Endoscopic Dysphagia Severity Scale (FEDSS) [4, 5]

Тестовый материал	Основные выводы	Оценка тяжести дисфагии	Возможные клинические последствия
Слюна	Пенетрация/аспирация	6 — очень тяжелая дисфагия	Отсутствие перорального питания, только зондовое питание
Пудинг	Пенетрация или аспирация без недостаточного защитного рефлекса или с ним	5 — тяжелая дисфагия	Зондовое питание
Пудинг	Пенетрация или аспирация с адекватным защитным рефлексом	4 — тяжелая дисфагия	Зондовое питание с небольшим пероральным приемом пудинга во время реабилитационных процедур
Жидкости	Пенетрация или аспирация без недостаточного защитного рефлекса или с ним		
Жидкости	Пенетрация или аспирация с адекватным защитным рефлексом	3 — умеренная дисфагия	Пероральное питание пюреобразной пищей
Твердая пища	Пенетрация/аспирация с остатками пищи в грушевидных синусах	2 — легкая дисфагия	Пероральное питание пудингом или жидкостью
Твердая пища	Нет пенетрации или аспирации, небольшой объем остатка в синусах	1 — нет дисфагии	Пероральное питание полутвердой пищей или жидкостями

Таким образом, статическая эндоскопическая, фиброоптическая эндоскопическая оценки глотания и видеофлюороскопическое исследование глотания подтверждают наличие дисфагии и ее тяжесть. Достаточно любого метода визуализации, а при его отсутствии и при явных признаках дисфагии диагностическими критериями будут клинические симптомы [73].

Оценку акта глотания методом видеорентгеноскопии целесообразно проводить мультидисциплинарной командой: рентгенологом, оториноларингологом и клиническим логопедом. Реабилитационные мероприятия проводит именно клинический логопед, специально обученный работе с пациентами с дисфагией. Специалистами разработана пошаговая концепция нейрогенной орофарингеальной дисфагии (НОД), включающая стандарты диагностики и лечения НОД [4, 5] для взрослых пациентов, с возможностью использования у подростков и среди больных юношеского возраста без явных когнитивных нарушений [59].

Несомненно, для пациентов с дисфагией необходимо оценивать и риски развития нутритивной недостаточности [7, 20, 60, 63, 94]. Утрата мышечной ткани способствует прогрессированию саркопении и, как следствие, усугублению проблем с глотанием [8].

Диагностика эзофагеальной дисфагии

Пищеводная дисфагия обычно вызывается заболеваниями пищевода: гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь; ахалазия пищевода; эозинофильный эзофагит. Для дифференциальной диагностики в дополнение к сбору анамнеза и физикальному обследованию обязательна фиброгастродуоденоскопия; может потребоваться и рентгеноконтрастирование пищевода барием [49, 76]. Эзофагеальная манометрия является стандартным критерием оценки дисфагии и диагностики первичного нарушения моторики пищевода у взрослых и детей [10, 83, 100]. Манометрия пищевода высокого разрешения позволяет наиболее точно оценить двигательную функцию пищевода и его сфинктеров: провести измерение давления покоя верхнего и нижнего пищеводного сфинктеров, оценить частоту и длительность преходящих расслаблений нижнего пищеводного сфинктера, интенсивность сокращений грудного отдела пищевода, определить расположение верхнего и нижнего пищеводного сфинктеров (расстояние от крыльев носа), длину пищевода. С помощью этого метода можно диагностировать наличие грыжи пи-

щеводного отверстия диафрагмы, определить ее размеры, выявить спастические (одноментные) сокращения гладкомышечного сегмента пищевода, обнаружить наличие препятствия для прохождения болюса на уровне сфинктеров (нарушение расслабления НПС, опухоли, крико-фарингеальный валик). Проведение манометрии пищевода необходимо пациентам с наличием симптомов, позволяющих предположить нарушение двигательной функции пищевода, таких как затруднение проглатывания твердой и/или жидкой пищи, боль за грудиной, слюнотечение, регургитация, отрыжка, т.е. с дисфагией. Диагностика руминационного синдрома и супрагастральной отрыжки включает проведение манометрии с импедансометрией. Выявление руминации наиболее информативно в постпрандиальный период. Манометрия пищевода высокого разрешения дает возможность оценить факторы, лежащие в основе развития симптомов у больных ГЭРБ и обеспечить индивидуализацию подхода к лечению конкретного пациента [10, 11].

Выраженные симптомы дисфагии характерны для пациентов с эозинофильным эзофагитом [43]. В амбулаторных условиях успешно апробирован опросник DSQ, измеряющий частоту и интенсивность дисфагии; он подходит для использования в клинических исследованиях пациентов с эозинофильным эзофагитом и дисфагией [70]. Диагностика и лечение эозинофильного эзофагита отражены в соответствующих клинических рекомендациях [62, 69, 70, 75, 78].

ЛЕЧЕНИЕ

Орофарингеальная дисфагия в зависимости от степени тяжести лечится консервативно с помощью разной степени загущения пищи, позиционных техник и сенсоральных стимуляций или хирургическими методами [2, 3, 9].

У детей с церебральным параличом наблюдается позднее развитие навыков оральной моторики. Реабилитационные мероприятия направлены на развитие навыка глотания. Для этого существуют массажные методики, которыми владеют клинические логопеды, физиотерапевтические методики и оральная сенсомоторная стимуляция. При этом важно, что двадцатиминутная оральная сенсомоторная стимуляция оказывает влияние на некоторые важные навыки оральной моторики, способствует улучшению способности к

кормлению у детей со спастической формой церебрального паралича [19]. Поверхностная электромиография полезна для диагностики и оценки терапевтического эффекта при дисфагии у детей [58]. Нервно-мышечная электростимуляция у детей с орофарингеальной дисфагией описана более чем в десяти исследованиях. В большинстве случаев функция глотания улучшилась после лечения [85]. Нервно-мышечная электростимуляция в сочетании с реабилитационной тренировкой глотания эффективна при лечении дисфункции глотания после инсульта. Этот метод может эффективно улучшить функцию глотания и качество жизни пациентов, а также облегчить их негативные эмоции. Он имеет высокий профиль безопасности, достойный клинического продвижения [101]. Электростимуляция сенсорного уровня у детей с церебральным параличом и дисфагией положительно влияет на функции глотания, особенно в сочетании с традиционной реабилитацией дисфагии у детей с ДЦП и ротоглоточной дисфагией. Прерывистая гальваническая стимуляция билатеральных жевательных мышц в течение 5 дней в неделю на протяжении 4 недель в сочетании с традиционной реабилитацией дисфагии улучшала функцию глотания, в том числе движения языка, улучшала способность есть большие объемы пищи за более короткое время и купировала слюнотечение [103].

Использование загущенных жидкостей в течение длительного периода является краеугольным камнем лечения дисфагии. Модификация пищи и различные способы загущения жидкостей имеют наибольшую комплаентность среди родителей и ухаживающего персонала, начиная с загущения младенческих молочных смесей для искусственного вскармливания детей с синдромом срыгиваний [17, 81]. Загустители эффективны для уменьшения регургитации и улучшения глотательной механики и часто могут эмпирически использоваться для лечения младенцев и детей младшего возраста. В сотрудничестве со специалистами по кормлению у большинства пациентов наблюдается симптоматическое улучшение при приеме загустителей. Загустители, как правило, хорошо переносятся и имеют мало побочных эффектов, но этот вид лечения требует тщательного наблюдения за переносимостью питания и адекватностью улучшения симптомов [45]. Срыгивания как функциональное нарушение желудочно-кишечного тракта у детей — явление самостоятельно купируемое. Дисфагия — патоло-

гия, которую необходимо лечить. Длительно кормить подросшего ребенка смесями, не соответствующими возрасту, нецелесообразно ввиду энергетической и элементарной дефицитности младенческих формул для детей старше года. Загущение пищи и жидкости должно быть стандартизировано под контролем видеофлюорографии и надежно устранять аспирацию. Загущение жидкостей возможно картофельным или кукурузным крахмалом [51], ксантановой камедью [52, 68, 106]. Пища, вводимая пациентам с дисфагией, должна иметь определенную температуру, причем подбор ее индивидуален [51]. Густоту жидкости, которую способны проглотить без аспирации пациенты с разной степенью тяжести дисфагии, исследователи выверяли экспериментальным путем (см. табл. 2). Пациенты с легкой степенью дисфагии способны безопасно для респираторной системы проглотить жидкость с загущением типа пудинга или густого пудинга и небольшое количество жидкости с загущением до состояния нектара или меда. При этом обязательна позиция пациента с поднятым головным концом и удерживание головы, поддержание подбородка, если это необходимо. Для загущения жидкостей используются оригинальные загустители на основе модифицированного кукурузного крахмала или ксантановой камеди. Представлены специализированные питательные смеси с разным уровнем загущения, позиционируемые для питания пациентов с легкой и средней степенью дисфагии [51]. Загущение пищи и жидкости возможно не только ксантановой камедью, но и метилцеллюлозой, карбоксиметилцеллюлозой, гуаровой камедью, льняным семенем и чиа, карбоксиметилированным курдланом и глюкоманнаном конжака. В то же время клиницисты и исследователи все чаще ставят под сомнение их эффективность и подчеркивают потенциальный вред этого метода лечения дисфагии [99]. Проведенные органолептические оценки различных пищевых продуктов, таких как мясо, морковь, супы, паштеты с их модифицированной текстурой, показали, что органолептические характеристики, измеренные среди гидроколлоидов, сильно коррелировали с реологическими параметрами. Диеты для больных с дисфагией должны иметь меньшую жесткость, но адекватную вязкость для облегчения жевания, глотания, для защиты от аспирации и уменьшения остатков пищи в ротоглотке. Использование одного типа загустителя может быть неидеальным, их смеси и

синергетический эффект могут улучшить вязкостные и эластичные характеристики пищевых продуктов. При этом безопасная для проглатывания пища должна вызывать аппетит у пациента с дисфагией и улучшать сенсорный интерес [87]. Продукты для пациентов с дисфагией с модификацией текстуры должны быть питательны и легки для проглатывания. Существуют модифицированные загустители промышленного приготовления с определенными реологическими свойствами. Текстура и реология этих продуктов зависит от пищевых ингредиентов, таких как гидроколлоиды, эмульгаторы, загустители и гелеобразователи, а также от применяемых методов обработки, включая микрокапсулирование, микрогели в качестве систем доставки и 3D-печать [55, 88]. Для пациентов старших возрастных групп необходимо учитывать степени блендирования и загущения твердой пищи как для обучения жеванию, глотанию, так и для обеспечения безопасности дыхательных путей [71]. Пациенты с легкой и средней степенью дисфагии способны проглотить блюда с измененной текстурой, включая протертые и переходные продукты, то есть продукты, которые начинаются с одной текстуры и превращаются в другую из-за влаги или нагревания [54]. Необходимо обучение персонала безопасному кормлению пациента с дисфагией, соблюдению режимных моментов, выбору мягкой, гладкой влажной текучей текстуры пюреобразных блюд [104].

Для профилактики гипотрофии и пищевой аспирации у детей с тяжелой степенью дисфагии, а также пациентам с хроническими нервно-мышечными заболеваниями рекомендуется энтеральное питание через гастростому. Временным заменителем гастростомы для пациента с тяжелой дисфагией может быть зондовое питание. Однако длительное стояние назогастрального зонда затрудняет носовое дыхание, что приводит к кислородной недостаточности и отказу от питания через рот. При длительном стоянии зонда зияет кардиальный сфинктер, что способствует гастроэзофагеальному рефлюксу. Инородное тело в пищеводе, т.е. зонд, может вызвать пролежень, диапедезные кровоизлияния и в конечном итоге развитие пищевода Барретта. Именно поэтому экспозиция назогастрального зонда не может быть более 1 месяца [15]. Гастростома показана пациенту со среднетяжелой и тяжелой степенью дисфагии, а при выраженном нутритивном дефиците и пациентам с легкой степенью дис-

фагии, особенно если время кормления пациента превышает 4 часа в день. Гастростома показана при длительном стоянии назогастрального зонда. По данным долгосрочных наблюдений отмечено минимальное количество хирургических и медицинских осложнений при наложении перкутанных эндоскопических гастростом. При этом количество аспирационных осложнений, респираторных инфекций снижено [3, 6, 67]. В то же время у пациентов с персистирующей дисфагией, сочетанием орофарингеальной и эзофагеальной дисфагий рекомендовано сочетанное хирургическое лечение, фундопликация по Ниссену. Однако у 5,3% детей после фундопликации сохраняются признаки дисфагии [53]. Уход за гастростомой, кормление, температурный режим, временной интервал кормления важны для профилактики нутритивного дефицита [2, 36].

Пищевые субстраты для кормления пациента в гастростому подбираются индивидуально, с учетом возраста пациента, переносимости полимерных или цельных белков, состояния ферментативной системы пациента и анамнеза. Мнения авторов об использовании для кормления стомированного пациента пищевыми субстратами промышленного приготовления (искусственным энтеральным питанием) или блендированной пищей в настоящее время претерпевают эволюцию. Нутритивного дефицита у стомированного пациента помогает избежать питание искусственными смесями для энтерального питания, но при этом есть данные о лучшем микробном биоразнообразии кишки при кормлении пациента блендированным питанием. Кормление исключительно блендированной пищей ведет к развитию тяжелой белково-энергетической недостаточности. Золотая середина в выборе пищевого субстрата для кормления стомированного пациента в настоящее время не найдена. Однако реабилитационный потенциал у детей высокий, в условиях командной работы возможен перевод пациента с гастростомного питания на обычное, но с измененной текстурой пищи и приданием ребенку особой позы во время кормления [34, 40].

Лечение эзофагеальной дисфагии

Ингибиторы протонной помпы играют ключевую роль в лечении гастроэзофагеальной рефлюксной болезни, но они не были признаны полезными у младенцев с гастроэзофагеальным рефлюксом. Антирефлюксная хирургия играет незначительную роль

при гастроэзофагеальной рефлюксной болезни. Лечение необходимо при наличии настоящих признаков: задержка развития, кровавая рвота, неправильная поза, поперхивание/позывы на рвоту или кашель во время кормления, срыгивание в младенчестве. У детей старшего возраста и подростков с типичными симптомами рефлюкса оправдана эмпирическая терапия ингибиторами протонной помпы. При внепищеводных проявлениях для выявления эзофагита методиками выбора являются исследование рН/импеданса и эндоскопия [13, 84, 92].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Большинство детей с дисфагией, с двигательными нарушениями (и возможными когнитивными) для выполнения повседневных задач, таких как прием пищи и питье, нуждаются в помощи со стороны лиц, осуществляющих уход. Ухаживающий персонал и родственники таких пациентов только в 50% случаев точно выполняют предписания по уходу, питанию и позиционированию. Наибольшая приверженность наблюдалась по таким показателям, как модификация продуктов питания (89%), общение во время еды (83%), количество пищи (81%) и ритм потребления жидкости и пищи (81%). Более низкие уровни приверженности были выявлены в отношении пострурального управления (58%), изменений в окружающей среде (58%), применяемой посуды (56%) и подготовительных стратегий (49%). Необходима психологическая и методологическая поддержка для обеспечения безопасного приема пищи, снижения стресса у членов семьи, обеспечивающих уход, и повышения уровня знаний, уверенности и приверженности в соблюдении рекомендаций по дисфагии в семьях с пациентом с дисфагией. Стратегии приема пищи, рекомендованные логопедом, могут помочь детям, испытывающим трудности с едой, питьем и глотанием. Некоторые стратегии поддержки приема пищи, питье и глотание легче выполнять специально обученным лицам, осуществляющим уход, чем родственникам [34].

ЛИТЕРАТУРА

1. Аванесян Р.И., Авдеева Т.Г., Алексеева Е.И. и др. Педиатрия. М.: ГЭОТАР-Медиа. 2009; 1.
2. Гавшук М.В., Завьялова А.Н., Гостимский А.В. и др. Уход за пациентами с гастростомой. Учебное

наглядное пособие для обучающихся. Сер. Библиотека педиатрического университета. СПб.; 2020.

3. Гавшук М.В., Лисовский О.В., Гостимский А.В. и др. Клинические наблюдения минимальной гастростомии через минилапаротомию у паллиативных больных. *Acta Biomedica Scientifica (East Siberian Biomedical Journal)*. 2022; 7(1): 182–8. DOI: 10.29413/ABS.2022-7.1.21.
4. Гурам В. Икенштейн. Диагностика и лечение дисфагии. UNI-MED Verlag AG. Бремен-Лондон-Бостон; 2011.
5. Дисфагия. Глобальные практические рекомендации и Каскады. Практические рекомендации Всемирной гастроэнтерологической организации. <https://www.worldgastroenterology.org/UserFiles/file/guidelines/dysphagia-russian-2014.pdf>. Дата обращения 11.07.2022.
6. Завьялова А.Н., Гавшук М.В., Новикова В.П. и др. Анализ случаев гастростомии у детей по данным системы обязательного медицинского страхования в Санкт-Петербурге. *Вопросы диетологии*. 2021; 11(4): 15–22. DOI: 10.20953/2224-5448-2021-4-15-22.
7. Завьялова А.Н., Новикова В.П., Кликунова К.А. Нутритивный статус и проблемы при кормлении у детей с дисфагией и детским церебральным параличом, находящихся в разных социальных условиях. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2022; 2(198): 21–9. DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-198-2-21-29.
8. Завьялова А.Н., Хавкин А.И., Новикова В.П. Причины и варианты профилактики саркопении у детей. *Российский вестник перинатологии и педиатрии*. 2022; 67(2): 34–42. DOI: 10.21508/1027-4065-2022-67-2-34-42.
9. Ивашкин В.Т., Маев И.В., Трухманов А.С. и др. Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению дисфагии. РЖГТК онлайн — [www.gastro.ru](http://www.gastro.ru/userfiles/R_Disf_2015_5.pdf). http://www.gastro.ru/userfiles/R_Disf_2015_5.pdf. Дата обращения 11.07.2022.
10. Ивашкин В.Т., Маев И.В., Трухманов А.С. и др. Рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по клиническому применению манометрии высокого разрешения при заболеваниях пищевода. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2020; 30(3): 61–88. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2020-30-3-61-88>.
11. Кайбышева В.О., Морозов С.В., Исаков В.А., Шаповальянц С.Г. Диагностика гастроэзофагеальной рефлюксной болезни: роль и значение манометрии пищевода высокого разрешения. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2018; 158(10): 10–21. DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-158-10-10-21.
12. Клинические рекомендации для логопедов. Логопедическая диагностика и реабилитация пациентов с нарушениями речи, голоса и глотания в

- остром периоде. 2016. <https://diseases.medelement.com/disease/логопедическая-диагностика-и-реабилитация-пациентов-с-нарушениями-речи-голоса-и-глотания-в-остром-периоде-рекомендации-и-рф/15384>. Дата обращения 11.07.2022.
13. Королев М.П., Федотов Л.Е., Оглоблин А.Л. и др. Первая в России пероральная эндоскопическая миотомия при лечении ахалазии кардии у ребенка. *Педиатр.* 2017; 8(2): 94–8. DOI: 10.17816/PED8294-98.
 14. Парентеральное и энтеральное питание [Электронный ресурс]: национальное руководство. Под ред. М.Ш. Хубутия, Т.С. Поповой, А.И. Салтанова. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2015. <http://www.rosmedlib.ru/book/ISBN9785970433874.html>. Дата обращения 07.07.2022.
 15. Прийма Н.Ф., Попов В.В., Комолкин И.А., Афанасьев А.П. Аневризма аорты у пациента с синдромом Марфана. *Педиатр.* 2013; 4(1): 100–8. DOI: 10.17816/PED41100-108.
 16. Программа оптимизации вскармливания детей первого года жизни в Российской Федерации https://nczd.ru/wp-content/uploads/2019/12/Met_rekom_1_god_.pdf. Дата обращения 11.07.2022.
 17. Романчишен А.Ф., Романчишен Ф.А., Карпатский И.В., Вабалайте К.В. Ургентные хирургические вмешательства при заболеваниях щитовидной железы и осложнениях раннего послеоперационного периода. *Педиатр.* 2013; 4(4): 103–15. DOI: 10.17816/PED44103-115.
 18. Юрьев В.В., Симаходский А.С., Воронович Н.Н., Хомич М.М. Рост и развитие ребенка. СПб.: Питер; 2003.
 19. Abd-Elmonem A.M., Saad-Eldien S.S., Abd El-Nabie W.A. Effect of oral sensorimotor stimulation on oropharyngeal dysphagia in children with spastic cerebral palsy: a randomized controlled trial. *Eur J Phys Rehabil Med.* 2021; 57(6): 912–22. DOI: 10.23736/S1973-9087.21.06802-7. Epub 2021 May 7. PMID: 33960181.
 20. Adel S.M., Gaafar A.H., Fasseeh N. et al. Validation and Cultural Adaptation of an Arabic Version of Pediatric Eating Assessment Tool (Pedi-EAT-10Arabic). *Dysphagia.* 2022; 11: 1–11. DOI: 10.1007/s00455-021-10404-2. Epub ahead of print. PMID: 35018485; PMCID: PMC8752037.
 21. Anil M.A., Shabnam S., Narayanan S. Feeding and swallowing difficulties in children with Down syndrome. *J Intellect Disabil Res.* 2019; 63(8): 992–1014. DOI: 10.1111/jir.12617. Epub 2019 Apr 4. PMID: 30950140.
 22. Arvedson J.C., Lefton-Greif M.A. Instrumental Assessment of Pediatric Dysphagia. *Semin Speech Lang.* 2017; 38(2): 135–46. DOI: 10.1055/s-0037-1599111. Epub 2017 Mar 21. PMID: 28324903.
 23. Audag N., Goubau C., Toussaint M., Reyhler G. Screening and evaluation tools of dysphagia in children with neuromuscular diseases: a systematic review. *Dev Med Child Neurol.* 2017; 59(6): 591–6. DOI: 10.1111/dmcn.13354. Epub 2016 Dec 9. PMID: 27935021.
 24. Bajens L.W., Clavé P., Cras P. et al. European Society for Swallowing Disorders — European Union Geriatric Medicine Society white paper: oropharyngeal dysphagia as a geriatric syndrome. *Clin Interv Aging.* 2016; 11: 1403–28. DOI: 10.2147/CIA.S107750. eCollection 2016. PMID: 27785002 Free PMC article. Review.
 25. Baxter K.J., Baxter L.M., Landry A.M. et al. Structural airway abnormalities contribute to dysphagia in children with esophageal atresia and tracheoesophageal fistula. *J Pediatr Surg.* 2018; 53(9): 1655–9. DOI: 10.1016/j.jpedsurg.2017.12.025. Epub 2018 Jan 31. PMID: 29429770.
 26. Baqays A., Zenke J., Campbell S. et al. Systematic review of validated parent-reported questionnaires assessing swallowing dysfunction in otherwise healthy infants and toddlers. *J Otolaryngol Head Neck Surg.* 2021; 50(1): 68. DOI: 10.1186/s40463-021-00549-3. PMID: 34863293; PMCID: PMC8642864.
 27. Baqays A., Rashid M., Johannsen W. et al. What are parents' perceptions related to barriers in diagnosing swallowing dysfunction in children? A grounded theory approach. *BMJ Open.* 2021; 11(3): e041591. DOI: 10.1136/bmjopen-2020-041591. PMID: 33737420; PMCID: PMC7978080.
 28. Bell K.L., Benfer K.A., Ware R.S. et al. Development and validation of a screening tool for feeding/swallowing difficulties and undernutrition in children with cerebral palsy. *Dev Med Child Neurol.* 2019; 61(10): 1175–81. DOI: 10.1111/dmcn.14220. Epub 2019 Apr 1. PMID: 30937885; PMCID: PMC6850582.
 29. Benfer K.A., Weir K.A., Bell K.L. et al. Oropharyngeal dysphagia in children with cerebral palsy: comparisons between a high- and low-resource country. *Disabil Rehabil.* 2017; 39(23): 2404–12. DOI: 10.1080/09638288.2016.1229363. Epub 2016 Sep 26. PMID: 27669884.
 30. Benfer K.A., Weir K.A., Ware R.S. et al. Parent-reported indicators for detecting feeding and swallowing difficulties and undernutrition in preschool-aged children with cerebral palsy. *Dev Med Child Neurol.* 2017; 59(11): 1181–7. DOI: 10.1111/dmcn.13498. Epub 2017 Sep 6. PMID: 28877337.
 31. Blackmore A.M., Bear N., Blair E. et al. Predicting respiratory hospital admissions in young people with cerebral palsy. *Arch Dis Child.* 2018; 103(12): 1119–24. DOI: 10.1136/archdischild-2017-314346. Epub 2018 Mar 19. Erratum in: *Arch Dis Child.* 2019 Dec;104(12):1215. PMID: 29555725; PMCID: PMC6287554.
 32. Brodsky M.B., Mayfield E.B., Gross R.D. Clinical Decision Making in the ICU: Dysphagia Screening, Assessment, and Treatment. *Semin Speech Lang.* 2019; 40(3): 170–87. DOI: 10.1055/s-0039-1688980. Epub 2019 Jun 3. PMID: 31158902.

33. Calandra-Buonaura G., Alfonsi E., Vignatelli L. et al. Dysphagia in multiple system atrophy consensus statement on diagnosis, prognosis and treatment. *Parkinsonism Relat Disord.* 2021; 86: 124–32. DOI: 10.1016/j.parkreldis.2021.03.027. Epub 2021 Mar 30. PMID: 33839029.
34. Charpentier A., Morgan S., Harding C. A service evaluation of parent adherence with dysphagia management therapy guidelines: reports from family carers supporting children with complex needs in Greece. *Disabil Rehabil.* 2020; 42(3): 426–33. DOI: 10.1080/09638288.2018.1499048. Epub 2018 Sep 17. PMID: 30222368.
35. Chen K.C., Jeng Y., Wu W.T. et al. Sarcopenic Dysphagia: A Narrative Review from Diagnosis to Intervention. *Nutrients.* 2021; 13(11): 4043. DOI: 10.3390/nu13114043. PMID: 34836299 Free PMC article. Review.
36. Cola P.C., Afonso D., Baldelin CGR. et al. Oral transit time in children with neurological impairment indicated for gastrostomy. *Codas.* 2020; 32(2): e20180248. Portuguese, English. DOI: 10.1590/2317-1782/20192018248. PMID: 32074165.
37. Coles M., Sharma A. Dysphagia Lusoria: Is the Dysmotility Connection Illusory or Real? *Dig Dis Sci.* 2020; 65(4): 942–5. DOI: 10.1007/s10620-020-06152-2. PMID: 32095966.
38. Colosimo C., Suppa A., Fabbrini G. et al. Craniocervical dystonia: clinical and pathophysiological features. *Eur J Neurol.* 2010; 17 (Suppl 1): 15–21. DOI: 10.1111/j.1468-1331.2010.03045.x. PMID: 20590803.
39. Cooper-Brown L., Copeland S., Dailey S. et al. Feeding and swallowing dysfunction in genetic syndromes. *Dev Disabil Res Rev.* 2008; 14(2): 147–57. DOI: 10.1002/ddrr.19. PMID: 18646013.
40. Costa A., Martin A., Arreola V. et al. Assessment of Swallowing Disorders, Nutritional and Hydration Status, and Oral Hygiene in Students with Severe Neurological Disabilities Including Cerebral Palsy. *Nutrients.* 2021; 13(7): 2413. DOI: 10.3390/nu13072413. PMID: 34371923; PMCID: PMC8308512.
41. Crary M.A., Carnaby G.D., Mathijs L. et al. Spontaneous Swallowing Frequency, Dysphagia, and Drooling in Children With Cerebral Palsy. *Arch Phys Med Rehabil.* 2022; 103(3): 451–8. DOI: 10.1016/j.apmr.2021.09.014. Epub 2021 Oct 26. PMID: 34715081.
42. Crehuá-Gaudiza E., García-Peris M., Jovaní-Casano C. et al. Estudio multicéntrico y longitudinal del estado nutricional y problemas de deglución en niños con enfermedad neurológica grave. *Rev Neurol.* 2020; 71(6): 213–20. Spanish. DOI: 10.33588/rn.7106.2020032. PMID: 32895904.
43. Dellon E.S., Irani A.M., Hill M.R., Hirano I. Development and field testing of a novel patient-reported outcome measure of dysphagia in patients with eosinophilic esophagitis. *Aliment Pharmacol Ther.* 2013; 38(6): 634–42. DOI: 10.1111/apt.12413. Epub 2013 Jul 9. PMID: 23837796.
44. Dranseika V., Erdil T., Schweiger M. et al. Dysphagia and an aberrant subclavian artery: more than just a coincidence. *Interact Cardiovasc Thorac Surg.* 2020; 31(2): 228–31. DOI: 10.1093/icvts/ivaa091. PMID: 32539083.
45. Duncan D.R., Larson K., Rosen R.L. Clinical Aspects of Thickeners for Pediatric Gastroesophageal Reflux and Oropharyngeal Dysphagia. *Curr Gastroenterol Rep.* 2019; 21(7): 30. DOI: 10.1007/s11894-019-0697-2. PMID: 31098722.
46. edacs-russian.pdf (sussexcommunity.nhs.uk) Дата обращения 11.07.2022.
47. Epperson M.V., Howell R. Dysphagia lusoria: problem or incidentaloma? *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg.* 2019; 27(6): 448–52. DOI: 10.1097/MOO.0000000000000583. PMID: 31633492.
48. Es M.K., Erasmus C.E., Houwen S. et al. Early detection of dysphagia and dysarthria in children with neuromuscular disorders: Diagnostic accuracy of a Screeninglist for Physicians. *J Pediatr Rehabil Med.* 2020; 13(1): 17–23. DOI: 10.3233/PRM-180569. PMID: 32176663.
49. Fashner J., Gitu A.C. Common gastrointestinal symptoms: dysphagia. *FP Essent.* 2013; 413: 11–5. PMID: 24124702.
50. Febrero B., Ríos A., Rodríguez J.M., Parrilla P. Dysphagia lusoria as a differential diagnosis in intermittent dysphagia. *Gastroenterol Hepatol.* 2017; 40(5): 354–6. English, Spanish. DOI: 10.1016/j.gastrohep.2016.03.004. Epub 2016 Apr 16. PMID: 27093895.
51. Flynn E., Smith C.H., Walsh C.D., Walshe M. Modifying the consistency of food and fluids for swallowing difficulties in dementia. *Cochrane Database Syst Rev.* 2018; 9(9): CD011077. DOI: 10.1002/14651858.CD011077.pub2. PMID: 30251253; PMCID: PMC6513397.
52. Gallegos C., Turcanu M., Assegehegn G., Brito-de la Fuente E. Rheological Issues on Oropharyngeal Dysphagia. *Dysphagia.* 2021 Jul 3. DOI: 10.1007/s00455-021-10337-w. Epub ahead of print. PMID: 34216239.
53. Godoy-Salgado D.C., Toro-Monjaraz E.M., Padilla-Cortés T. et al. Esophagogastric junction outflow obstruction in the differential diagnosis of post-fundoplication dysphagia in children. *Rev Gastroenterol Mex (Engl Ed).* 2021; 86(3): 253–8. DOI: 10.1016/j.rgmex.2021.05.011. Epub 2021 May 27. PMID: 34210459.
54. Guénard-Lampron V., Masson M., Blumenthal D. Critical review of sensory texture descriptors: From pureed to transitional foods for dysphagia patients. *J Texture Stud.* 2021; 52(5-6): 665–78. DOI: 10.1111/jtxs.12604. Epub 2021 May 22. PMID: 33905538.

55. Hadde E.K., Chen J. Texture and texture assessment of thickened fluids and texture-modified food for dysphagia management. *J Texture Stud.* 2021; 52(1): 4–15. DOI: 10.1111/jtxs.12567. Epub 2020 Nov 18. PMID: 33155674.
56. Haller L., Osterbauer B., Maldonado K. et al. Factors impacting participation in flexible endoscopic evaluation of swallowing in children. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 2020; 138: 110323. DOI: 10.1016/j.ijporl.2020.110323. Epub 2020 Aug 19. PMID: 32861194; PMCID: PMC8330403.
57. Hedström J., Johansson M., Olsson C. et al. Quality of care in dysphagia patients: adaptation and validation of the Swedish SWAL-CARE questionnaire. *Health Qual Life Outcomes.* 2020; 18(1): 316. DOI: 10.1186/s12955-020-01562-2. PMID: 32977815; PMCID: PMC7517790.
58. He J.H., Zhang J., Yuan L.P. et al. Application of surface electromyography in children with dysphagia. *Zhongguo Dang Dai Er Ke Za Zhi.* 2019; 21(11): 1089–93. Chinese. DOI: 10.7499/j.issn.1008-8830.2019.11.007. PMID: 31753090; PMCID: PMC7389307.
59. <http://www.helios-kliniken.de/klinik/aue/fachabteilungen/neurologie-und-stroke-unit/neurologene-dysphagie.html>.
60. Hyun S.E., Yi Y.G., Shin H.I. Reliability and Validity of the Eating and Drinking Ability Classification System in Adults with Cerebral Palsy. *Dysphagia.* 2021; 36(3): 351–61. DOI: 10.1007/s00455-020-10141-y. Epub 2020 Jun 9. PMID: 32519149.
61. Jančíková J., Bezděková D., Urbanová P. et al. Association between Swallowing-Related Questionnaire Responses and Pathological Signs on Videofluoroscopy in Children. *Children (Basel).* 2021; 8(12): 1109. DOI: 10.3390/children8121109. PMID: 34943305; PMCID: PMC8700346.
62. Kagalwalla A.F., Wechsler J.B., Amsden K. et al. Efficacy of a 4-Food Elimination Diet for Children With Eosinophilic Esophagitis. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2017; 15(11): 1698–1707.e7. DOI: 10.1016/j.cgh.2017.05.048. Epub 2017 Jun 8. PMID: 28603055; PMCID: PMC6448398.
63. Katseni V., Vargiami E., Karagiozoglou-Lampoudi T. et al. Phenotype assessment in neurologically impaired paediatric patients: Impact of a nutrition intervention protocol. *Clin Nutr.* 2021; 40(12): 5734–41. DOI: 10.1016/j.clnu.2021.10.011. Epub 2021 Oct 23. PMID: 34753089.
64. Kim D.Y., Park H.S., Park S.W., Kim J.H. The impact of dysphagia on quality of life in stroke patients. *Medicine (Baltimore).* 2020; 99(34): e21795. DOI: 10.1097/MD.00000000000021795. PMID: 32846813; PMCID: PMC7447354.
65. Kooi-van Es.M., Erasmus C.E., de Swart B.J.M. et al. Dysphagia and Dysarthria in Children with Neuromuscular Diseases, a Prevalence Study. *J Neuromuscul Dis.* 2020; 7(3): 287–95. DOI: 10.3233/JND-190436. PMID: 32176651; PMCID: PMC7369072.
66. Lawlor C.M., Choi S. Diagnosis and Management of Pediatric Dysphagia: A Review. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg.* 2020; 146(2): 183–91. DOI: 10.1001/jamaoto.2019.3622. PMID: 31774493.
67. Di Leo G., Pascolo P., Hamadeh K. et al. Gastrostomy Placement and Management in Children: A Single-Center Experience. *Nutrients.* 2019; 11(7): 1555. DOI: 10.3390/nu11071555. PMID: 31295800; PMCID: PMC6683077.
68. Lim W., Jeong Y., Yoo B. Rheological Information of Pudding-Thick Liquids Prepared Using Commercial Food Thickeners Marketed in Korea for Dysphagic Patients According to the Manufacturers' Guidelines. *Clin Nutr Res.* 2022; 11(1): 1–8. DOI: 10.7762/cnr.2022.11.1.1. PMID: 35223676; PMCID: PMC8844529.
69. Lucendo A.J., Molina-Infante J. Dietary therapy for eosinophilic esophagitis: chances and limitations in the clinical practice. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol.* 2020; 14(10): 941–52. DOI: 10.1080/17474124.2020.1791084. Epub 2020 Jul 7. PMID: 32614693.
70. Madison J.M., Bhardwaj V., Brskett M. Strategy for Food Reintroduction Following Empiric Elimination and Elemental Dietary Therapy in the Treatment of Eosinophilic Gastrointestinal Disorders. *Curr Gastroenterol Rep.* 2020; 22(5): 25. DOI: 10.1007/s11894-020-00758-2. PMID: 32222940.
71. Matsuo K., Fujishima I. Textural Changes by Mastication and Proper Food Texture for Patients with Oropharyngeal Dysphagia. *Nutrients.* 2020; 12(6): 1613. DOI: 10.3390/nu12061613. PMID: 32486264; PMCID: PMC7352363.
72. Mattos C., Phinzy P., Duffy K.L. et al. Clinical predictors of laryngotracheoesophageal clefts and tracheoesophageal fistulae in children with dysphagia. *Pediatr Pulmonol.* 2021; 56(12): 3792–5. DOI: 10.1002/ppul.25628. Epub 2021 Aug 27. PMID: 34387933.
73. Meister K.D., Okland T., Johnson A. et al. Static endoscopic swallow evaluation in children. *Laryngoscope.* 2020; 130(6): 1590–4. DOI: 10.1002/lary.28263. Epub 2019 Aug 26. PMID: 31448817.
74. Miller J., Khlevner J., Rodriguez L. Upper Gastrointestinal Functional and Motility Disorders in Children. *Pediatr Clin North Am.* 2021; 68(6): 1237–53. DOI: 10.1016/j.pcl.2021.07.009. PMID: 34736587.
75. Molina-Infante J., Arias Á., Alcedo J. et al. Step-up empiric elimination diet for pediatric and adult eosinophilic esophagitis: The 2-4-6 study. *J Allergy Clin Immunol.* 2018; 141(4): 1365–72. DOI: 10.1016/j.jaci.2017.08.038. Epub 2017 Oct 23. PMID: 29074457.
76. Moroco A.E., Aaronson N.L. Pediatric Dysphagia. *Pediatr Clin North Am.* 2022; 69(2): 349–61. DOI: 10.1016/j.pcl.2021.12.005. PMID: 35337544.
77. Moreira Silva H., Silva G., Lima R. Dysphagia lusoria: uncommon cause of dysphagia in children. *Rev*

- Esp Enferm Dig. 2018; 110(9): 600. DOI: 10.17235/reed.2018.5664/2018. PMID: 29931991.
78. Munoz-Persy M., Lucendo A.J. Treatment of eosinophilic esophagitis in the pediatric patient: an evidence-based approach. *Eur J Pediatr*. 2018; 177(5): 649–63. DOI: 10.1007/s00431-018-3129-7. Epub 2018 Mar 17. PMID: 29549437.
 79. Myer C.M. 4th, Howell R.J., Cohen A.P. et al. A Systematic Review of Patient- or Proxy-Reported Validated Instruments Assessing Pediatric Dysphagia. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2016; 154(5): 817–23. DOI: 10.1177/0194599816630531. Epub 2016 Apr 5. PMID: 27048665.
 80. Nelson J.S., Hurtado C.G., Wearden P.D. Surgery for Dysphagia Lusoria in Children. *Ann Thorac Surg*. 2020; 109(2): e131-e133. DOI: 10.1016/j.athoracsurg.2019.05.058. Epub 2019 Jul 10. PMID: 31301275.
 81. Ng V., Bogaardt H., Tzannes G. et al. Thickened Formulas Used for Infants with Dysphagia: Influence of Time and Temperature. *Dysphagia*. 2021 Aug 14. DOI: 10.1007/s00455-021-10353-w. Epub ahead of print. PMID: 34392421.
 82. Norman V., Zühlke L., Murray K., Morrow B. Prevalence of Feeding and Swallowing Disorders in Congenital Heart Disease: A Scoping Review. *Front Pediatr*. 2022; 10: 843023. DOI: 10.3389/fped.2022.843023. PMID: 35450100; PMCID: PMC9016225.
 83. Peña-Vélez R., Toro-Monjaraz E., Avelar-Rodríguez D. et al. Esophageal motility disorders in children with dysphagia: the utility of the Chicago classification. *Rev Esp Enferm Dig*. 2020; 112(11): 850–3. DOI: 10.17235/reed.2020.6735/2019. PMID: 33054306.
 84. Poddar U. Gastroesophageal reflux disease (GERD) in children. *Paediatr Int Child Health*. 2019; 39(1): 7–12. DOI: 10.1080/20469047.2018.1489649. Epub 2018 Aug 6. PMID: 30080479.
 85. Propp R., Gill P.J., Marcus S. et al. Neuromuscular electrical stimulation for children with dysphagia: a systematic review. *BMJ Open*. 2022; 12(3): e055124. DOI: 10.1136/bmjopen-2021-055124. PMID: 35338059; PMCID: PMC8961156.
 86. Pullens B., Streppel M. Swallowing problems in children with a tracheostomy. *Semin Pediatr Surg*. 2021; 30(3): 151053. DOI: 10.1016/j.sempedsurg.2021.151053. Epub 2021 May 21. PMID: 34172203.
 87. de O.S. Schmidt H., Komerowski M.R., Steemburgo T., de Oliveira V.R. Influence of thickening agents on rheological properties and sensory attributes of dysphagic diet. *J Texture Stud*. 2021; 52(5-6): 587–602. DOI: 10.1111/jtxs.12596. Epub 2021 Apr 7. PMID: 33760237.
 88. Raheem D., Carrascosa C., Ramos F. et al. Texture-Modified Food for Dysphagic Patients: A Comprehensive Review. *Int J Environ Res Public Health*. 2021; 18(10): 5125. DOI: 10.3390/ijerph18105125. PMID: 34066024; PMCID: PMC8150365.
 89. Rajendiran R., Semwal P., Joshi K. et al. Thyrotoxic Dysphagia in a Child. *Indian J Pediatr*. 2021; 88(10): 1046. DOI: 10.1007/s12098-021-03870-x. Epub 2021 Jul 31. PMID: 34331671.
 90. Rivelsrud M.C., Kirmess M., Hartelius L. Cultural adaptation and validation of the Norwegian version of the swallowing quality of life questionnaire (SWAL-QOL). *Health Qual Life Outcomes*. 2019; 17(1): 179. DOI: 10.1186/s12955-019-1248-0. PMID: 31805954; PMCID: PMC6896756.
 91. Romano C., van Wynckel M., Hulst J. et al. European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition Guidelines for the Evaluation and Treatment of Gastrointestinal and Nutritional Complications in Children With Neurological Impairment. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2017; 65(2): 242–64. DOI: 10.1097/MPG.0000000000001646. PMID: 28737572.
 92. Rybak A., Pesce M., Thapar N., Borrelli O. Gastro-Esophageal Reflux in Children. *Int J Mol Sci*. 2017; 18(8): 1671. DOI: 10.3390/ijms18081671. PMID: 28763023; PMCID: PMC5578061.
 93. Sassi F.C., Bühler K.C.B., Juste F.S. et al. Dysphagia and associated clinical markers in neurologically intact children with respiratory disease. *Pediatr Pulmonol*. 2018; 53(4): 517–25. DOI: 10.1002/ppul.23955. Epub 2018 Feb 2. PMID: 29393599.
 94. Schepers F.V., van Hulst K., Spek B. et al. Dysphagia limit in children with cerebral palsy aged 4 to 12 years. *Dev Med Child Neurol*. 2022; 64(2): 253–8. DOI: 10.1111/dmcn.15031. Epub 2021 Aug 21. PMID: 34418067.
 95. Schwemmle C., Arens C. Fütter-, Ess- und Schluckstörungen bei Säuglingen und Kindern: Ein Überblick. *HNO*. 2018; 66(7): 515–26. German. DOI: 10.1007/s00106-017-0388-y. PMID: 28761970.
 96. Scott B.L., Lam D., MacArthur C. Laryngomalacia and Swallow Dysfunction. *Ear Nose Throat J*. 2019; 98(10): 613–6. DOI: 10.1177/0145561319847459. Epub 2019 May 23. PMID: 31119989.
 97. da Silva PSL., Lobrigate N.L., Fonseca MCM. Postextubation Dysphagia in Children: The Role of Speech-Language Pathologists. *Pediatr Crit Care Med*. 2018; 19(10): e538-e546. DOI: 10.1097/PCC.0000000000001688. PMID: 30063653.
 98. Sherman V., Martino R., Bhathal I. et al. Swallowing, Oral Motor, Motor Speech, and Language Impairments Following Acute Pediatric Ischemic Stroke. *Stroke*. 2021; 52(4): 1309–18. DOI: 10.1161/STROKEAHA.120.031893. Epub 2021 Mar 1. PMID: 33641384.
 99. Stewart A., Burr S. Thickened liquids: do they still have a place in the paediatric dysphagia toolkit? *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg*. 2021; 29(3): 194–9. DOI: 10.1097/MOO.0000000000000707. PMID: 33797420.
 100. Svystun O., Johannsen W., Persad R. et al. Dysphagia in healthy children: Characteristics and management

- of a consecutive cohort at a tertiary centre. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 2017; 99: 54–9. DOI: 10.1016/j.ijporl.2017.05.024. Epub 2017 May 30. PMID: 28688566.
101. Tan Z., Wei X., Tan C. et al. Effect of neuromuscular electrical stimulation combined with swallowing rehabilitation training on the treatment efficacy and life quality of stroke patients with dysphagia. *Am J Transl Res.* 2022; 14(2): 1258–67. PMID: 35273727; PMCID: PMC8902560.
 102. Tutor J.D. Dysphagia and Chronic Pulmonary Aspiration in Children. *Pediatr Rev.* 2020; 41(5): 236–44. DOI: 10.1542/pir.2018-0124. PMID: 32358029.
 103. Umay E., Gurcay E., Ozturk E.A., Unlu Akyuz E. Is sensory-level electrical stimulation effective in cerebral palsy children with dysphagia? A randomized controlled clinical trial. *Acta Neurol Belg.* 2020; 120(5): 1097–1105. DOI: 10.1007/s13760-018-01071-6. Epub 2019 Jan 2. PMID: 30604337.
 104. Wu X.S., Miles A., Braakhuis A. The Effectiveness of International Dysphagia Diet Standardization Initiative-Tailored Interventions on Staff Knowledge and Texture-Modified Diet Compliance in Aged Care Facilities: A Pre-Post Study. *Curr Dev Nutr.* 2022; 6(4): nzac032. DOI: 10.1093/cdn/nzac032. PMID: 35415388; PMCID: PMC8994209.
 105. Yi Y.G., Shin H.I. Psychometrics of the Functional Oral Intake Scale for Children With Dysphagia. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2020; 71(5): 686–91. DOI: 10.1097/MPG.0000000000002861. PMID: 33093379.
 106. Yoon S.N., Yoo B. Rheological Behaviors of Thickened Infant Formula Prepared with Xanthan Gum-Based Food Thickeners for Dysphagic Infants. *Dysphagia.* 2017; 32(3): 454–62. DOI: 10.1007/s00455-017-9786-2. Epub 2017 Mar 7. PMID: 28271295.
 107. Zang J., Nienstedt J.C., Koseki J.C. et al. Pediatric Flexible Endoscopic Evaluation of Swallowing: Critical Analysis of Implementation and Future Perspectives. *Dysphagia.* 2022; 37(3): 622–8. DOI: 10.1007/s00455-021-10312-5. Epub 2021 Apr 28. PMID: 33909132; PMCID: PMC8080860.
 108. Zimmels S., Balfour-Lynn I.M., Christodoulou L. et al. Isolated bulbar palsy and dysphagia in children with respiratory symptoms. *Dev Med Child Neurol.* 2022; 64(4): 518–22. DOI: 10.1111/dmcn.15074. Epub 2021 Oct 2. PMID: 34601721.
 3. Gavshchuk M.V., Lisovskiy O.V., Gostimskiy A.V. i dr. Klinicheskiye nablyudeniya minimal'noy gastrostomii cherez minilaparotomiyu u palliativnykh bol'nykh [Clinical observations of minimal gastrostomy through minilaparotomy in palliative patients]. *Acta Biomedica Scientifica (East Siberian Biomedical Journal).* 2022; 7(1): 182–8. DOI: 10.29413/ABS.2022-7.1.21. (in Russian).
 4. Guram V. Ikenshteyn. Diagnostika i lecheniye disfagii [Diagnosis and treatment of dysphagia]. UNI-MED Verlag AG. Bremen-London-Boston; 2011. (in Russian).
 5. Disfagiya [Dysphagia]. Global'nyye prakticheskiye rekomendatsii i Kaskady. Prakticheskiye Rekomendatsii Vsemirnoy Gastroenterologicheskoy Organizatsii. <https://www.worldgastroenterology.org/UserFiles/file/guidelines/dysphagia-russian-2014.pdf>. Data obrashcheniya 11.07.2022. (in Russian).
 6. Zav'yalova A.N., Gavshchuk M.V., Novikova V.P. i dr. Analiz sluchayev gastrostomii u detey po dannym sistemy obyazatel'nogo meditsinskogo strakhovaniya v Sankt-Peterburge [Analysis of cases of gastrostomy in children according to the obligatory medical insurance system in St. Petersburg]. *Voprosy diyetologii.* 2021; 11(4): 15–22. DOI: 10.20953/2224-5448-2021-4-15-22. (in Russian).
 7. Zav'yalova A.N., Novikova V.P., Klikunova K.A. Nutritivnyy status i problemy pri kormlenii u detey s disfagiyei i detskim tserebral'nym paralichom, nakhodyashchikhsya v raznykh sotsial'nykh usloviyakh [Nutritional status and feeding problems in children with dysphagia and cerebral palsy in different social conditions]. *Ekspertimetal'naya i klinicheskaya gastroenterologiya.* 2022; 2(198): 21–9. DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-198-2-21-29. (in Russian).
 8. Zav'yalova A.N., Khavkin A.I., Novikova V.P. Prichiny i varianty profilaktiki sarkopenii u detey [Causes and prevention options for sarcopenia in children]. *Rossiyskiy vestnik perinatologii i pediatrii.* 2022; 67(2): 34–42. DOI: 10.21508/1027-4065-2022-67-2-34-42. (in Russian).
 9. Ivashkin V.T., Mayev I.V., Trukhmanov A.S. i dr. Klinicheskiye rekomendatsii Rossiyskoy gastroenterologicheskoy assotsiatsii po diagnostike i lecheniyu disfagii [Clinical recommendations of the Russian gastroenterological association for the diagnosis and treatment of dysphagia]. RZHGGK on-layn — www.gastro-j.ru. http://www.gastro.ru/userfiles/R_Disf_2015_5.pdf. Data obrashcheniya 11.07.2022. (in Russian).
 10. Ivashkin V.T., Mayev I.V., Trukhmanov A.S. i dr. Rekomendatsii Rossiyskoy gastroenterologicheskoy assotsiatsii po klinicheskomu primeneniyu manometrii

REFERENCES

1. Avanesyan R.I., Avdeyeva T.G., Alekseyeva Ye.I. i dr. *Pediatriya [Pediatrics]*. Moskva: GEOTAR-Media Publ. 2009; 1. (in Russian).
2. Gavshchuk M.V., Zav'yalova A.N., Gostimskiy A.V. i dr. Ukhod za patsiyentami s gastrostomoy [Care of patients with gastrostomy]. *Uchebnoye naglyadnoye posobiye dlya obuchayushchikhsya. Ser. Biblioteka*

- vysokogo razresheniya pri zabolevaniyakh pishchevoda [Recommendations of the Russian Gastroenterological Association for the Clinical Application of High Resolution Manometry in Diseases of the Esophagus]. Rossiyskiy zhurnal gastroenterologii, gepatologii, koloproktologii. 2020; 30(3): 61–88. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2020-30-3-61-88>. (in Russian).
11. Kaybysheva V.O., Morozov S.V., Isakov V.A., Shapoval'yants S.G. Diagnostika gastroezofageal'noy refluksnoy bolezni: rol' i znachenie manometrii pishchevoda vysokogo razresheniya [Diagnosis of gastroesophageal reflux disease: the role and significance of high-resolution esophageal manometry]. Eksperimental'naya i klinicheskaya gastroenterologiya. 2018; 158(10): 10–21. DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-158-10-10-21. (in Russian).
 12. Klinicheskiye rekomendatsii dlya logopedov. Logopedicheskaya diagnostika i reabilitatsiya patsiyentov s narusheniyami rechi, golosa i glotaniya v ostrom periode. 2016. <https://diseases.medelement.com/disease/logopedicheskaya-diagnostika-i-reabilitatsiya-patsiyentov-s-narusheniyami-rechi-golosa-i-glotaniya-v-ostrom-periode-rekomendatsii-rf/15384>. Data obrashcheniya 11.07.2022. (in Russian).
 13. Korolev M.P., Fedotov L.Ye., Ogloblin A.L. i dr. Per-vaya v Rossii peroral'naya endoskopicheskaya miotomiya pri lechenii akhalazii kardii u rebenka [Russia's first oral endoscopic myotomy in the treatment of achalasia cardia in a child]. Pediatr. 2017; 8(2): 94–8. DOI: 10.17816/PED8294-98. (in Russian).
 14. Parenteral'noye i enteral'noye pitaniye [Parenteral and enteral nutrition]. [Elektronnyy resurs]: natsional'noye rukovodstvo. Pod red. M.Sh. Khubutiya, T.S. Popovoy, A.I. Saltanova. Moskva: GEOTAR Media Publ; 2015. <http://www.rosmedlib.ru/book/ISBN9785970433874.html>. Data obrashcheniya 07.07.2022. (in Russian).
 15. Priyma N.F., Popov V.V., Komolkin I.A., Afanas'yev A.P. Anevrizma aorty u patsiyenta s sindromom Marfana [Aortic aneurysm in a patient with Marfan syndrome]. Pediatr. 2013; 4(1): 100–8. DOI: 10.17816/PED41100-108. (in Russian).
 16. Programma optimizatsii vskarmlivaniya detey pervogo goda zhizni v Rossiyskoy Federatsii [The program for optimizing the feeding of children in the first year of life in the Russian Federation] https://nczd.ru/wp-content/uploads/2019/12/Met_rekom_1_god_.pdf. Data obrashcheniya 11.07.2022. (in Russian).
 17. Romanchishen A.F., Romanchishen F.A., Karpatskiy I.V., Vabalayte K.V. Urgentnyye khirurgicheskiye vmeshatel'stva pri zabolevaniyakh shchitovidnoy zhelezy i oslozhneniyakh rannego posleoperatsionnogo perioda [Urgent surgical interventions for thyroid diseases and complications of the early postoperative period]. Pediatr. 2013; 4(4): 103–15. DOI: 10.17816/PED44103-115. (in Russian).
 18. Yur'yev V.V., Simakhodskiy A.S., Voronovich N.N., Khomich M.M. Rost i razvitiye rebenka [The growth and development of the child]. Sankt-Peterburg: Piter Publ; 2003. (in Russian)
 19. Abd-Elmonem A.M., Saad-Eldien S.S., Abd El-Nabie W.A. Effect of oral sensorimotor stimulation on oropharyngeal dysphagia in children with spastic cerebral palsy: a randomized controlled trial. Eur J Phys Rehabil Med. 2021; 57(6): 912–22. DOI: 10.23736/S1973-9087.21.06802-7. Epub 2021 May 7. PMID: 33960181.
 20. Adel S.M., Gaafar A.H., Fasseeh N. et al. Validation and Cultural Adaptation of an Arabic Version of Pediatric Eating Assessment Tool (Pedi-EAT-10Arabic). Dysphagia. 2022; 11: 1–11. DOI: 10.1007/s00455-021-10404-2. Epub ahead of print. PMID: 35018485; PMCID: PMC8752037.
 21. Anil M.A., Shabnam S., Narayanan S. Feeding and swallowing difficulties in children with Down syndrome. J Intellect Disabil Res. 2019; 63(8): 992–1014. DOI: 10.1111/jir.12617. Epub 2019 Apr 4. PMID: 30950140.
 22. Arvedson J.C., Lefton-Greif M.A. Instrumental Assessment of Pediatric Dysphagia. Semin Speech Lang. 2017; 38(2): 135–46. DOI: 10.1055/s-0037-1599111. Epub 2017 Mar 21. PMID: 28324903.
 23. Audag N., Goubau C., Toussaint M., Reyckler G. Screening and evaluation tools of dysphagia in children with neuromuscular diseases: a systematic review. Dev Med Child Neurol. 2017; 59(6): 591–6. DOI: 10.1111/dmcn.13354. Epub 2016 Dec 9. PMID: 27935021.
 24. Baijens L.W., Clavé P., Cras P. et al. European Society for Swallowing Disorders — European Union Geriatric Medicine Society white paper: oropharyngeal dysphagia as a geriatric syndrome. Clin Interv Aging. 2016; 11: 1403–28. DOI: 10.2147/CIA.S107750. eCollection 2016. PMID: 27785002 Free PMC article. Review.
 25. Baxter K.J., Baxter L.M., Landry A.M. et al. Structural airway abnormalities contribute to dysphagia in children with esophageal atresia and tracheoesophageal fistula. J Pediatr Surg. 2018; 53(9): 1655–9. DOI: 10.1016/j.jpedsurg.2017.12.025. Epub 2018 Jan 31. PMID: 29429770.
 26. Baqays A., Zenke J., Campbell S. et al. Systematic review of validated parent-reported questionnaires assessing swallowing dysfunction in otherwise healthy infants and toddlers. J Otolaryngol Head Neck Surg. 2021; 50(1): 68. DOI: 10.1186/s40463-021-00549-3. PMID: 34863293; PMCID: PMC8642864.
 27. Baqays A., Rashid M., Johannsen W. et al. What are parents' perceptions related to barriers in diagnosing swallowing dysfunction in children? A grounded theory approach. BMJ Open. 2021; 11(3): e041591. DOI: 10.1136/bmjopen-2020-041591. PMID: 33737420; PMCID: PMC7978080.
 28. Bell K.L., Benfer K.A., Ware R.S. et al. Development and validation of a screening tool for feeding/swal-

- lowing difficulties and undernutrition in children with cerebral palsy. *Dev Med Child Neurol*. 2019; 61(10): 1175–81. DOI: 10.1111/dmcn.14220. Epub 2019 Apr 1. PMID: 30937885; PMCID: PMC6850582.
29. Benfer K.A., Weir K.A., Bell K.L. et al. Oropharyngeal dysphagia in children with cerebral palsy: comparisons between a high- and low-resource country. *Disabil Rehabil*. 2017; 39(23): 2404–12. DOI: 10.1080/09638288.2016.1229363. Epub 2016 Sep 26. PMID: 27669884.
 30. Benfer K.A., Weir K.A., Ware R.S. et al. Parent-reported indicators for detecting feeding and swallowing difficulties and undernutrition in preschool-aged children with cerebral palsy. *Dev Med Child Neurol*. 2017; 59(11): 1181–7. DOI: 10.1111/dmcn.13498. Epub 2017 Sep 6. PMID: 28877337.
 31. Blackmore A.M., Bear N., Blair E. et al. Predicting respiratory hospital admissions in young people with cerebral palsy. *Arch Dis Child*. 2018; 103(12): 1119–24. DOI: 10.1136/archdischild-2017-314346. Epub 2018 Mar 19. Erratum in: *Arch Dis Child*. 2019 Dec;104(12):1215. PMID: 29555725; PMCID: PMC6287554.
 32. Brodsky M.B., Mayfield E.B., Gross R.D. Clinical Decision Making in the ICU: Dysphagia Screening, Assessment, and Treatment. *Semin Speech Lang*. 2019; 40(3): 170–87. DOI: 10.1055/s-0039-1688980. Epub 2019 Jun 3. PMID: 31158902.
 33. Calandra-Buonaura G., Alfonsi E., Vignatelli L. et al. Dysphagia in multiple system atrophy consensus statement on diagnosis, prognosis and treatment. *Parkinsonism Relat Disord*. 2021; 86: 124–32. DOI: 10.1016/j.parkreldis.2021.03.027. Epub 2021 Mar 30. PMID: 33839029.
 34. Charpentier A., Morgan S., Harding C. A service evaluation of parent adherence with dysphagia management therapy guidelines: reports from family carers supporting children with complex needs in Greece. *Disabil Rehabil*. 2020; 42(3): 426–33. DOI: 10.1080/09638288.2018.1499048. Epub 2018 Sep 17. PMID: 30222368.
 35. Chen K.C., Jeng Y., Wu W.T. et al. Sarcopenic Dysphagia: A Narrative Review from Diagnosis to Intervention. *Nutrients*. 2021; 13(11): 4043. DOI: 10.3390/nu13114043. PMID: 34836299 Free PMC article. Review.
 36. Cola P.C., Afonso D., Baldelin CGR. et al. Oral transit time in children with neurological impairment indicated for gastrostomy. *Codas*. 2020; 32(2): e20180248. Portuguese, English. DOI: 10.1590/2317-1782/20192018248. PMID: 32074165.
 37. Coles M., Sharma A. Dysphagia Lusoria: Is the Dysmotility Connection Illusory or Real? *Dig Dis Sci*. 2020; 65(4): 942–5. DOI: 10.1007/s10620-020-06152-2. PMID: 32095966.
 38. Colosimo C., Suppa A., Fabbrini G. et al. Craniocervical dystonia: clinical and pathophysiological features. *Eur J Neurol*. 2010; 17 (Suppl 1): 15–21. DOI: 10.1111/j.1468-1331.2010.03045.x. PMID: 20590803.
 39. Cooper-Brown L., Copeland S., Dailey S. et al. Feeding and swallowing dysfunction in genetic syndromes. *Dev Disabil Res Rev*. 2008; 14(2): 147–57. DOI: 10.1002/ddrr.19. PMID: 18646013.
 40. Costa A., Martin A., Arreola V. et al. Assessment of Swallowing Disorders, Nutritional and Hydration Status, and Oral Hygiene in Students with Severe Neurological Disabilities Including Cerebral Palsy. *Nutrients*. 2021; 13(7): 2413. DOI: 10.3390/nu13072413. PMID: 34371923; PMCID: PMC8308512.
 41. Crary M.A., Carnaby G.D., Mathijs L. et al. Spontaneous Swallowing Frequency, Dysphagia, and Drooling in Children With Cerebral Palsy. *Arch Phys Med Rehabil*. 2022; 103(3): 451–8. DOI: 10.1016/j.apmr.2021.09.014. Epub 2021 Oct 26. PMID: 34715081.
 42. Crehuá-Gaudiza E., García-Peris M., Jovaní-Casano C. et al. Estudio multicéntrico y longitudinal del estado nutricional y problemas de deglución en niños con enfermedad neurológica grave. *Rev Neurol*. 2020; 71(6): 213–20. Spanish. DOI: 10.33588/rn.7106.2020032. PMID: 32895904.
 43. Dellon E.S., Irani A.M., Hill M.R., Hirano I. Development and field testing of a novel patient-reported outcome measure of dysphagia in patients with eosinophilic esophagitis. *Aliment Pharmacol Ther*. 2013; 38(6): 634–42. DOI: 10.1111/apt.12413. Epub 2013 Jul 9. PMID: 23837796.
 44. Dranseika V., Erdil T., Schweiger M. et al. Dysphagia and an aberrant subclavian artery: more than just a coincidence. *Interact Cardiovasc Thorac Surg*. 2020; 31(2): 228–31. DOI: 10.1093/icvts/ivaa091. PMID: 32539083.
 45. Duncan D.R., Larson K., Rosen R.L. Clinical Aspects of Thickeners for Pediatric Gastroesophageal Reflux and Oropharyngeal Dysphagia. *Curr Gastroenterol Rep*. 2019; 21(7): 30. DOI: 10.1007/s11894-019-0697-2. PMID: 31098722.
 46. edacs-russian.pdf (sussexcommunity.nhs.uk) Дата обращения 11.07.2022.
 47. Epperson M.V., Howell R. Dysphagia lusoria: problem or incidentaloma? *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg*. 2019; 27(6): 448–52. DOI: 10.1097/MOO.0000000000000583. PMID: 31633492.
 48. Es M.K., Erasmus C.E., Houwen S. et al. Early detection of dysphagia and dysarthria in children with neuromuscular disorders: Diagnostic accuracy of a Screeninglist for Physicians. *J Pediatr Rehabil Med*. 2020; 13(1): 17–23. DOI: 10.3233/PRM-180569. PMID: 32176663.
 49. Fashner J., Gitu A.C. Common gastrointestinal symptoms: dysphagia. *FP Essent*. 2013; 413: 11–5. PMID: 24124702.
 50. Febrero B., Ríos A., Rodríguez J.M., Parrilla P. Dysphagia lusoria as a differential diagnosis in in-

- mittent dysphagia. *Gastroenterol Hepatol*. 2017; 40(5): 354–6. English, Spanish. DOI: 10.1016/j.gastrohep.2016.03.004. Epub 2016 Apr 16. PMID: 27093895.
51. Flynn E., Smith C.H., Walsh C.D., Walshe M. Modifying the consistency of food and fluids for swallowing difficulties in dementia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018; 9(9): CD011077. DOI: 10.1002/14651858.CD011077.pub2. PMID: 30251253; PMCID: PMC6513397.
 52. Gallegos C., Turcanu M., Assegehegn G., Brito-de la Fuente E. Rheological Issues on Oropharyngeal Dysphagia. *Dysphagia*. 2021 Jul 3. DOI: 10.1007/s00455-021-10337-w. Epub ahead of print. PMID: 34216239.
 53. Godoy-Salgado D.C., Toro-Monjaraz E.M., Padilla-Cortés T. et al. Esophagogastric junction outflow obstruction in the differential diagnosis of post-fundoplication dysphagia in children. *Rev Gastroenterol Mex (Engl Ed)*. 2021; 86(3): 253–8. DOI: 10.1016/j.rgmxen.2021.05.011. Epub 2021 May 27. PMID: 34210459.
 54. Guénard-Lampron V., Masson M., Blumenthal D. Critical review of sensory texture descriptors: From pureed to transitional foods for dysphagia patients. *J Texture Stud*. 2021; 52(5-6): 665–78. DOI: 10.1111/jtxs.12604. Epub 2021 May 22. PMID: 33905538.
 55. Hadde E.K., Chen J. Texture and texture assessment of thickened fluids and texture-modified food for dysphagia management. *J Texture Stud*. 2021; 52(1): 4–15. DOI: 10.1111/jtxs.12567. Epub 2020 Nov 18. PMID: 33155674.
 56. Haller L., Osterbauer B., Maldonado K. et al. Factors impacting participation in flexible endoscopic evaluation of swallowing in children. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 2020; 138: 110323. DOI: 10.1016/j.ijporl.2020.110323. Epub 2020 Aug 19. PMID: 32861194; PMCID: PMC8330403.
 57. Hedström J., Johansson M., Olsson C. et al. Quality of care in dysphagia patients: adaptation and validation of the Swedish SWAL-CARE questionnaire. *Health Qual Life Outcomes*. 2020; 18(1): 316. DOI: 10.1186/s12955-020-01562-2. PMID: 32977815; PMCID: PMC7517790.
 58. He J.H., Zhang J., Yuan L.P. et al. Application of surface electromyography in children with dysphagia. *Zhongguo Dang Dai Er Ke Za Zhi*. 2019; 21(11): 1089–93. Chinese. DOI: 10.7499/j.issn.1008-8830.2019.11.007. PMID: 31753090; PMCID: PMC7389307.
 59. <http://www.helios-kliniken.de/klinik/aue/fachabteilungen/neurologie-und-stroke-unit/neurologene-dysphagie.html>.
 60. Hyun S.E., Yi Y.G., Shin H.I. Reliability and Validity of the Eating and Drinking Ability Classification System in Adults with Cerebral Palsy. *Dysphagia*. 2021; 36(3): 351–61. DOI: 10.1007/s00455-020-10141-y. Epub 2020 Jun 9. PMID: 32519149.
 61. Jančíková J., Bezděková D., Urbanová P. et al. Association between Swallowing-Related Questionnaire Responses and Pathological Signs on Videofluoroscopy in Children. *Children (Basel)*. 2021; 8(12): 1109. DOI: 10.3390/children8121109. PMID: 34943305; PMCID: PMC8700346.
 62. Kagalwalla A.F., Wechsler J.B., Amsden K. et al. Efficacy of a 4-Food Elimination Diet for Children With Eosinophilic Esophagitis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2017; 15(11): 1698–1707.e7. DOI: 10.1016/j.cgh.2017.05.048. Epub 2017 Jun 8. PMID: 28603055; PMCID: PMC6448398.
 63. Katseni V., Vargiami E., Karagiozoglou-Lampoudi T. et al. Phenotype assessment in neurologically impaired paediatric patients: Impact of a nutrition intervention protocol. *Clin Nutr*. 2021; 40(12): 5734–41. DOI: 10.1016/j.clnu.2021.10.011. Epub 2021 Oct 23. PMID: 34753089.
 64. Kim D.Y., Park H.S., Park S.W., Kim J.H. The impact of dysphagia on quality of life in stroke patients. *Medicine (Baltimore)*. 2020; 99(34): e21795. DOI: 10.1097/MD.00000000000021795. PMID: 32846813; PMCID: PMC7447354.
 65. Kooi-van Es. M., Erasmus C.E., de Swart B.J.M. et al. Dysphagia and Dysarthria in Children with Neuromuscular Diseases, a Prevalence Study. *J Neuromuscul Dis*. 2020; 7(3): 287–95. DOI: 10.3233/JND-190436. PMID: 32176651; PMCID: PMC7369072.
 66. Lawlor C.M., Choi S. Diagnosis and Management of Pediatric Dysphagia: A Review. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg*. 2020; 146(2): 183–91. DOI: 10.1001/jamaoto.2019.3622. PMID: 31774493.
 67. Di Leo G., Pascolo P., Hamadeh K. et al. Gastrostomy Placement and Management in Children: A Single-Center Experience. *Nutrients*. 2019; 11(7): 1555. DOI: 10.3390/nu11071555. PMID: 31295800; PMCID: PMC6683077.
 68. Lim W., Jeong Y., Yoo B. Rheological Information of Pudding-Thick Liquids Prepared Using Commercial Food Thickeners Marketed in Korea for Dysphagic Patients According to the Manufacturers' Guidelines. *Clin Nutr Res*. 2022; 11(1): 1–8. DOI: 10.7762/cnr.2022.11.1.1. PMID: 35223676; PMCID: PMC8844529.
 69. Lucendo A.J., Molina-Infante J. Dietary therapy for eosinophilic esophagitis: chances and limitations in the clinical practice. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol*. 2020; 14(10): 941–52. DOI: 10.1080/17474124.2020.1791084. Epub 2020 Jul 7. PMID: 32614693.
 70. Madison J.M., Bhardwaj V., Brskett M. Strategy for Food Reintroduction Following Empiric Elimination and Elemental Dietary Therapy in the Treatment of Eosinophilic Gastrointestinal Disorders. *Curr Gastroenterol Rep*. 2020; 22(5): 25. DOI: 10.1007/s11894-020-00758-2. PMID: 32222940.
 71. Matsuo K., Fujishima I. Textural Changes by Mastication and Proper Food Texture for Patients with Oropharyngeal Dysphagia. *Nutrients*. 2020; 12(6):

1613. DOI: 10.3390/nu12061613. PMID: 32486264; PMCID: PMC7352363.
72. Mattos C., Phinizy P., Duffy K.L. et al. Clinical predictors of laryngotracheoesophageal clefts and tracheoesophageal fistulae in children with dysphagia. *Pediatr Pulmonol.* 2021; 56(12): 3792–5. DOI: 10.1002/ppul.25628. Epub 2021 Aug 27. PMID: 34387933.
73. Meister K.D., Okland T., Johnson A. et al. Static endoscopic swallow evaluation in children. *Laryngoscope.* 2020; 130(6): 1590–4. DOI: 10.1002/lary.28263. Epub 2019 Aug 26. PMID: 31448817.
74. Miller J., Khlevner J., Rodriguez L. Upper Gastrointestinal Functional and Motility Disorders in Children. *Pediatr Clin North Am.* 2021; 68(6): 1237–53. DOI: 10.1016/j.pcl.2021.07.009. PMID: 34736587.
75. Molina-Infante J., Arias Á., Alcedo J. et al. Step-up empiric elimination diet for pediatric and adult eosinophilic esophagitis: The 2-4-6 study. *J Allergy Clin Immunol.* 2018; 141(4): 1365–72. DOI: 10.1016/j.jaci.2017.08.038. Epub 2017 Oct 23. PMID: 29074457.
76. Moroco A.E., Aaronson N.L. Pediatric Dysphagia. *Pediatr Clin North Am.* 2022; 69(2): 349–61. DOI: 10.1016/j.pcl.2021.12.005. PMID: 35337544.
77. Moreira Silva H., Silva G., Lima R. Dysphagia lusoria: uncommon cause of dysphagia in children. *Rev Esp Enferm Dig.* 2018; 110(9): 600. DOI: 10.17235/reed.2018.5664/2018. PMID: 29931991.
78. Munoz-Persy M., Lucendo A.J. Treatment of eosinophilic esophagitis in the pediatric patient: an evidence-based approach. *Eur J Pediatr.* 2018; 177(5): 649–63. DOI: 10.1007/s00431-018-3129-7. Epub 2018 Mar 17. PMID: 29549437.
79. Myer C.M. 4th, Howell R.J., Cohen A.P. et al. A Systematic Review of Patient- or Proxy-Reported Validated Instruments Assessing Pediatric Dysphagia. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2016; 154(5): 817–23. DOI: 10.1177/0194599816630531. Epub 2016 Apr 5. PMID: 27048665.
80. Nelson J.S., Hurtado C.G., Wearden P.D. Surgery for Dysphagia Lusoria in Children. *Ann Thorac Surg.* 2020; 109(2): e131-e133. DOI: 10.1016/j.athoracsurg.2019.05.058. Epub 2019 Jul 10. PMID: 31301275.
81. Ng V., Bogaardt H., Tzannes G. et al. Thickened Formulas Used for Infants with Dysphagia: Influence of Time and Temperature. *Dysphagia.* 2021 Aug 14. DOI: 10.1007/s00455-021-10353-w. Epub ahead of print. PMID: 34392421.
82. Norman V., Zühlke L., Murray K., Morrow B. Prevalence of Feeding and Swallowing Disorders in Congenital Heart Disease: A Scoping Review. *Front Pediatr.* 2022; 10: 843023. DOI: 10.3389/fped.2022.843023. PMID: 35450100; PMCID: PMC9016225.
83. Peña-Vélez R., Toro-Monjaraz E., Avelar-Rodríguez D. et al. Esophageal motility disorders in children with dysphagia: the utility of the Chicago classification. *Rev Esp Enferm Dig.* 2020; 112(11): 850–3. DOI: 10.17235/reed.2020.6735/2019. PMID: 33054306.
84. Poddar U. Gastroesophageal reflux disease (GERD) in children. *Paediatr Int Child Health.* 2019; 39(1): 7–12. DOI: 10.1080/20469047.2018.1489649. Epub 2018 Aug 6. PMID: 30080479.
85. Propp R., Gill P.J., Marcus S. et al. Neuromuscular electrical stimulation for children with dysphagia: a systematic review. *BMJ Open.* 2022; 12(3): e055124. DOI: 10.1136/bmjopen-2021-055124. PMID: 35338059; PMCID: PMC8961156.
86. Pullens B., Streppel M. Swallowing problems in children with a tracheostomy. *Semin Pediatr Surg.* 2021; 30(3): 151053. DOI: 10.1016/j.sempedsurg.2021.151053. Epub 2021 May 21. PMID: 34172203.
87. de O. S. Schmidt H., Komerowski M.R., Steemburgo T., de Oliveira V.R. Influence of thickening agents on rheological properties and sensory attributes of dysphagic diet. *J Texture Stud.* 2021; 52(5-6): 587–602. DOI: 10.1111/jtxs.12596. Epub 2021 Apr 7. PMID: 33760237.
88. Raheem D., Carrascosa C., Ramos F. et al. Texture-Modified Food for Dysphagic Patients: A Comprehensive Review. *Int J Environ Res Public Health.* 2021; 18(10): 5125. DOI: 10.3390/ijerph18105125. PMID: 34066024; PMCID: PMC8150365.
89. Rajendiran R., Semwal P., Joshi K. et al. Thyrotoxic Dysphagia in a Child. *Indian J Pediatr.* 2021; 88(10): 1046. DOI: 10.1007/s12098-021-03870-x. Epub 2021 Jul 31. PMID: 34331671.
90. Rivelsrud M.C., Kirmess M., Hartelius L. Cultural adaptation and validation of the Norwegian version of the swallowing quality of life questionnaire (SWAL-QOL). *Health Qual Life Outcomes.* 2019; 17(1): 179. DOI: 10.1186/s12955-019-1248-0. PMID: 31805954; PMCID: PMC6896756.
91. Romano C., van Wynckel M., Hulst J. et al. European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition Guidelines for the Evaluation and Treatment of Gastrointestinal and Nutritional Complications in Children With Neurological Impairment. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2017; 65(2): 242–64. DOI: 10.1097/MPG.0000000000001646. PMID: 28737572.
92. Rybak A., Pesce M., Thapar N., Borrelli O. Gastro-Esophageal Reflux in Children. *Int J Mol Sci.* 2017; 18(8): 1671. DOI: 10.3390/ijms18081671. PMID: 28763023; PMCID: PMC5578061.
93. Sassi F.C., Bühler K.C.B., Juste F.S. et al. Dysphagia and associated clinical markers in neurologically intact children with respiratory disease. *Pediatr Pulmonol.* 2018; 53(4): 517–25. DOI: 10.1002/ppul.23955. Epub 2018 Feb 2. PMID: 29393599.
94. Schepers F.V., van Hulst K., Spek B. et al. Dysphagia limit in children with cerebral palsy aged 4 to 12 years. *Dev Med Child Neurol.* 2022; 64(2): 253–8.

- DOI: 10.1111/dmcn.15031. Epub 2021 Aug 21. PMID: 34418067.
95. Schwemmler C., Arens C. Fütter-, Ess- und Schluckstörungen bei Säuglingen und Kindern: Ein Überblick. *HNO*. 2018; 66(7): 515–26. German. DOI: 10.1007/s00106-017-0388-y. PMID: 28761970.
 96. Scott B.L., Lam D., MacArthur C. Laryngomalacia and Swallow Dysfunction. *Ear Nose Throat J*. 2019; 98(10): 613–6. DOI: 10.1177/0145561319847459. Epub 2019 May 23. PMID: 31119989.
 97. da Silva PSL., Lobrigate N.L., Fonseca MCM. Postextubation Dysphagia in Children: The Role of Speech-Language Pathologists. *Pediatr Crit Care Med*. 2018; 19(10): e538-e546. DOI: 10.1097/PCC.0000000000001688. PMID: 30063653.
 98. Sherman V., Martino R., Bhathal I. et al. Swallowing, Oral Motor, Motor Speech, and Language Impairments Following Acute Pediatric Ischemic Stroke. *Stroke*. 2021; 52(4): 1309–18. DOI: 10.1161/STROKEAHA.120.031893. Epub 2021 Mar 1. PMID: 33641384.
 99. Stewart A., Burr S. Thickened liquids: do they still have a place in the paediatric dysphagia toolkit? *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg*. 2021; 29(3): 194–9. DOI: 10.1097/MOO.0000000000000707. PMID: 33797420.
 100. Svystun O., Johannsen W., Persad R. et al. Dysphagia in healthy children: Characteristics and management of a consecutive cohort at a tertiary centre. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 2017; 99: 54–9. DOI: 10.1016/j.ijporl.2017.05.024. Epub 2017 May 30. PMID: 28688566.
 101. Tan Z., Wei X., Tan C. et al. Effect of neuromuscular electrical stimulation combined with swallowing rehabilitation training on the treatment efficacy and life quality of stroke patients with dysphagia. *Am J Transl Res*. 2022; 14(2): 1258–67. PMID: 35273727; PMCID: PMC8902560.
 102. Tutor J.D. Dysphagia and Chronic Pulmonary Aspiration in Children. *Pediatr Rev*. 2020; 41(5): 236–44. DOI: 10.1542/pir.2018-0124. PMID: 32358029.
 103. Umay E., Gurcay E., Ozturk E.A., Unlu Akyuz E. Is sensory-level electrical stimulation effective in cerebral palsy children with dysphagia? A randomized controlled clinical trial. *Acta Neurol Belg*. 2020; 120(5): 1097–1105. DOI: 10.1007/s13760-018-01071-6. Epub 2019 Jan 2. PMID: 30604337.
 104. Wu X.S., Miles A., Braakhuis A. The Effectiveness of International Dysphagia Diet Standardization Initiative-Tailored Interventions on Staff Knowledge and Texture-Modified Diet Compliance in Aged Care Facilities: A Pre-Post Study. *Curr Dev Nutr*. 2022; 6(4): nzac032. DOI: 10.1093/cdn/nzac032. PMID: 35415388; PMCID: PMC8994209.
 105. Yi Y.G., Shin H.I. Psychometrics of the Functional Oral Intake Scale for Children With Dysphagia. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2020; 71(5): 686–91. DOI: 10.1097/MPG.0000000000002861. PMID: 33093379.
 106. Yoon S.N., Yoo B. Rheological Behaviors of Thickened Infant Formula Prepared with Xanthan Gum-Based Food Thickeners for Dysphagic Infants. *Dysphagia*. 2017; 32(3): 454–62. DOI: 10.1007/s00455-017-9786-2. Epub 2017 Mar 7. PMID: 28271295.
 107. Zang J., Nienstedt J.C., Koseki J.C. et al. Pediatric Flexible Endoscopic Evaluation of Swallowing: Critical Analysis of Implementation and Future Perspectives. *Dysphagia*. 2022; 37(3): 622–8. DOI: 10.1007/s00455-021-10312-5. Epub 2021 Apr 28. PMID: 33909132; PMCID: PMC8080860.
 108. Zimmels S., Balfour-Lynn I.M., Christodoulou L. et al. Isolated bulbar palsy and dysphagia in children with respiratory symptoms. *Dev Med Child Neurol*. 2022; 64(4): 518–22. DOI: 10.1111/dmcn.15074. Epub 2021 Oct 2. PMID: 34601721.

DOI: 10.56871/UTJ.2023.40.38.005

УДК 616.98+579.852.13+616.34-008.87-008.314.4-07-08-092+615.06+615.33+615.281

ИНФЕКЦИЯ *CLOSTRIDIUM DIFFICILE*: АКТУАЛЬНЫЕ ПОДХОДЫ К ДИАГНОСТИКЕ И ЛЕЧЕНИЮ

© Наталья Яковлевна Дзеранова, Дмитрий Дмитриевич Зотов, Владимир Анатольевич Исаков, Елена Валентиновна Вютрих

Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет.
194100, Санкт-Петербург, ул. Литовская, 2

Контактная информация: Наталья Яковлевна Дзеранова — к.м.н., профессор кафедры факультетской терапии им. проф. В.А. Вальдмана. E-mail: slon1501@rambler.ru

Поступила: 20.07.2022

Одобрена: 13.11.2022

Принята к печати: 01.12.2022

РЕЗЮМЕ. Цель этой статьи — ознакомить врачей с современными научными знаниями об инфекции *Clostridium difficile* (CDI), включая новые подходы к лечению антибиотиками, иммунопрепаратами, а также трансплантации фекальной микробиоты (ТФМ). Частота и тяжесть инфекции CDI с начала XXI века постоянно возрастают, и в настоящее время CDI является одной из самых распространенных нозокомиальных инфекций. Более половины случаев CDI вызывается эпидемическими гипервирулентными штаммами. Заболевание передается контактным путем от зараженного пациента. К основным факторам риска CDI относят возраст старше 65 лет, госпитализацию и лечение антибиотиками. Патогенез обусловлен продукцией микроорганизмом энтеро- и цитотоксинов. Степень диареи при CDI варьирует. Бессимптомное носительство и легкие формы диареи встречаются часто. Псевдомембранозный колит является тяжелым жизнеугрожающим вариантом течения заболевания. Для подтверждения диагноза CDI чаще всего используется определение глютаматдегидрогеназы и токсинов *Clostridium difficile* в кале иммуноферментным методом. Молекулярно-генетические и прямые бактериологические методы используются реже. Диагноз CDI не может быть подтвержден на основании одного теста. Он базируется на положительных результатах как минимум двух разных тестов. Препаратами выбора в лечении являются ванкомицин, фидаксомицин и метронидазол. Пробиотики, препарат моноклональных антител, инактивирующих токсин В (безлотоксумаб), и ТФМ рассматриваются как дополнительные средства, снижающие риск рецидивирования CDI.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: *Clostridium difficile*; антибиотик-ассоциированная диарея; псевдомембранозный колит; ванкомицин; фидаксомицин; безлотоксумаб; трансплантация фекальной микробиоты.

CLOSTRIDIUM DIFFICILE INFECTION: CURRENT APPROACHES TO DIAGNOSIS AND TREATMENT

© Natal'ja Ia. Dzeranova, Dmitry D. Zotov, Vladimir A. Isakov, Elena V. Vyutrikh

Saint Petersburg State Pediatric Medical University. Lithuania 2, Saint Petersburg, Russian Federation, 194100

Contact information: Natal'ja J. Dzeranova — PhD, MD, Professor of the Department of Faculty Therapy named after prof. V.A. Waldman. E-mail: slon1501@rambler.ru

Received: 20.07.2022

Revised: 13.11.2022

Accepted: 01.12.2022

SUMMARY. The goal of this article is to update physicians on current scientific knowledge of *Clostridium difficile* infection, including new approaches to antibiotics treatment, immunotherapy and on fecal microbiota transplantation. The frequency and severity of CDI has steadily increased

since the beginning of the XXI century, and CDI is currently one of the most common nosocomial infections. More than half of CDI cases are caused by epidemic hypervirulent strains. The disease is transmitted by contact from an infected patient. Major risk factors for CDI include age over 65, hospitalization, and antibiotic treatment. The pathogenesis is due to the production of entero- and cytotoxins by the microorganism. The degree of diarrhea in CDI varies. Asymptomatic carriage and mild diarrhea are common. Pseudomembranous colitis is the severe life-threatening variant of the course of the disease. Determination of glutamate dehydrogenase and *Clostridium difficile* toxins in feces by enzyme immunoassay is most often used to confirm the diagnosis of CDI. Molecular genetics and direct bacteriological methods are used less frequently. The diagnosis of CDI cannot be confirmed based on a single test. It is based on positive results from at least two different tests. The preparations of choice in treatment are vancomycin, fidaxomicin, and metronidazole. Probiotics, toxin B-inactivating monoclonal antibodies (bezlotoxumab), and FMT are considered as additional agents to reduce the risk of recurrence of CDI.

KEY WORDS: *Clostridium difficile*; antibiotic-associated diarrhea; colitis pseudomembranous; probiotics; vancomycin; fidaxomicin; fecal microbiota transplantation.

ВВЕДЕНИЕ

В последние годы в России и других развитых странах доля *Clostridium difficile* (*C. difficile*) в структуре внутрибольничных инфекций неуклонно возрастает. Если до середины прошлого века этот микроорганизм считался представителем нормальной микрофлоры кишечника, типичным для детей первых лет жизни и гораздо реже встречающимся у взрослых, то начиная примерно с 1970-х годов с ним стали увязывать развитие диареи и появление псевдомембран в кишечнике у пациентов, получавших антибиотики. С тех пор его ведущая роль в развитии антибиотик-ассоциированных диарей в России и за рубежом была неоднократно подтверждена, и в наши дни *C. difficile* считается одним из наиболее значимых возбудителей нозокомиальных инфекций, встречающимся в отделениях различного профиля [2, 4, 6, 15, 16, 32, 37, 46, 49].

Инфекция, вызываемая *C. difficile* (CDI), является следствием нарушений кишечного микробиома, приводящих к избыточной колонизации этой бактерии, вырабатывающей токсины, которые вызывают повреждение и воспаление толстой кишки [7, 11, 12].

Среди причин возрастания встречаемости CDI следует назвать увеличение доли лиц пожилого и старческого возраста в связи с увеличением общей продолжительности жизни населения, в возрасте старше 65 лет риск развития CDI увеличивается в 5–10 раз. Большинство случаев CDI по-прежнему связано с длительным пребыванием в стационаре или доме престарелых, однако растет и внебольничная заболеваемость, достигая в ряде популяций 30% от всех случаев. К факторам риска

относят также более широкое назначение антибиотиков, нередко в сочетании с ингибиторами протонной помпы [8, 19, 43, 45, 56].

Кроме того, нарастание заболеваемости и тяжести CDI связано с распространением с начала XXI века токсигенных эпидемических штаммов *C. difficile* (BI/NAP1/027), характеризующихся большей продукцией токсинов, интенсивным образованием спор и повышенной вирулентностью. В наши дни доля CDI, вызываемых токсигенными штаммами, в России и других развитых странах превышает 50% и продолжает увеличиваться [6, 32].

Фоновыми состояниями, способствующими развитию CDI, могут являться воспалительные процессы в кишечнике, медицинские манипуляции или хирургические вмешательства на желудочно-кишечном тракте, а также иммунная недостаточность, возникающая при различных заболеваниях либо индуцированная приемом иммуносупрессоров [8, 29, 45].

Определенную роль в увеличении выявляемости, несомненно, играет совершенствование и более широкое распространение специфических методов диагностики CDI.

ПАТОГЕНЕЗ И ПАТОМОРФОЛОГИЯ CDI

Споры *C. difficile* широко распространены, устойчивы во внешней среде к воздействию тепла, кислот, спиртов и многих антибиотиков и передаются контактным путем от зараженного пациента через предметы быта или через медицинский персонал.

Основным барьером к прорастанию спор и колонизации является нормальный микробиом толстой кишки, главным образом, бактериоиды и фирмикуты, оказывающие стимулирующее действие на иммунную функцию

слизистой оболочки. Помимо этого, индуктором прорастания спор *C. difficile* служат нереабсорбированные в конечной части тонкой кишки первичные жирные кислоты — холевая и хенодезоксихолевая, а нормальная микрофлора ингибирует этот процесс, метаболизируя первичные желчные кислоты во вторичные — дезоксихолевую и литохолевую [28, 44].

Изменение баланса кишечной микробиоты, чаще всего развивающееся на фоне проводимой антибиотикотерапии, может приводить к доминированию *C. difficile*, что позволяет микроорганизму колонизировать толстую кишку, но без дальнейшей инвазии в ее стенку. Вирулентность *C. difficile* обусловлена токсигенностью штамма, то есть его способностью к выработке специфических токсинов, в отсутствие которых инфекция не вызывает болезнь. Бессимптомное носительство возможно и при заражении токсигенным штаммом в случае достаточной продукции организмом нейтрализующих токсины антител. Причем доля таких пациентов весьма высока и достигает в некоторых стационарах и домах престарелых 50% и более от общего числа случаев выявления *C. difficile* [7, 14, 45].

Токсигенная *C. difficile* вырабатывает два токсина — А и В. Первый обладает в большей степени энтеротоксическим действием, второй — цитотоксическим. Некоторые штаммы, включая BI/NAP1/027, способны продуцировать и третий вид токсина — бинарный токсин, представляющий особую форму фермента трансферазы, характеризующую и энтеро- и цитотоксическим эффектом. Определенное значение в патогенезе CDI имеют и другие ферменты, продуцируемые возбудителем, такие как коллагеназа, гиалуронидаза, хондроитинсульфатаза [3, 21, 23].

Под воздействием названных агентов возникает повреждение цитоскелета эпителиальных клеток кишечника, что приводит к возникновению воспалительной реакции, нарушению плотных соединений, секреции жидкости и адгезии нейтрофилов. В результате развивается нарушение целостности кишечного барьера с потерей его функциональности. Транспорт токсинов в цитоплазму клеток кишечного эпителия усиливает процесс.

Морфологически картина слизистой оболочки толстой кишки при CDI может выглядеть в зависимости от тяжести по-разному: неизменная при визуальном осмотре слизистая оболочка; незначительная эритема и

отек слизистой оболочки; выраженная эритема, зернистость, отечность, появление геморрагий; в тяжелых случаях на фоне резко выраженных воспалительно-геморрагических изменений возможно образование участков некроза клеток эпителия слизистой оболочки. Эти участки носят название псевдомембран и представляют собой фибринозные пленки, содержащие клетки погибшего эпителия и лейкоциты и покрывающие область микроизъязвлений слизистой оболочки.

Псевдомембраны являются морфологическим признаком одной из наиболее тяжелых форм CDI — псевдомембранозного колита. Макроскопически они выглядят как бледные серовато-желтые бляшки размером 0,5–2,0 см в диаметре на слегка приподнятом основании. Как правило, они распределены неравномерно. В большей степени поражается прямая и сигмовидная кишка. Нередки случаи распространения процесса выше на нисходящую кишку и далее вплоть до тотального вовлечения толстой кишки, а иногда и тонкой [7, 23].

КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ CDI

У большинства пациентов CDI проявляется в форме легкой диареи с частотой стула около 5 раз в сутки (иногда с небольшими болями или ощущением дискомфорта в животе), развивающейся непосредственно во время или сразу по окончании антибактериальной терапии и заканчивающейся спонтанным выздоровлением в течение 5–10 дней.

При среднетяжелой форме частота стула учащается до 10–15 раз в сутки. Диарея может сопровождаться лихорадкой, вздутием, болями в животе, потерей аппетита, а в более тяжелых случаях — тошнотой и рвотой, изредка болями в суставах. Стул носит водянистый характер с примесями слизи, иногда оказывается положительной реакция кала на скрытую кровь, но активное кровотечение наблюдается редко.

Тяжелая CDI — это случаи заболевания, протекающие с профузной диареей, выраженными болями в животе, явлениями интоксикации, водно-электролитными нарушениями, обезвоживанием, особенно типичным для больных старше 65 лет [7, 46].

Заболевание склонно к рецидивам, до 25% пациентов в течение недели после завершения эффективного лечения переносят повторный эпизод.

Тяжелые формы заболевания могут осложняться переходом воспалительного процесса

на тонкую кишку, парезом кишечника, иногда с развитием токсического мегаколона, перфорацией толстой кишки или кишечной непроходимости.

Местные проявления при тяжелом течении обычно сопровождаются системными реакциями, которые иногда развиваются молниеносно (фульминантное течение). Наблюдаются обезвоживание различной степени, гипоальбуминемические отеки, гиповолемия, лактацидоз и снижение артериального давления вплоть до развития циркуляторного шока. Типично острое почечное повреждение с нарастанием симптомов почечной недостаточности. Эпизоды бактериемии могут послужить причиной возникновения сепсиса. Таких больных необходимо немедленно госпитализировать в палаты интенсивной терапии [7, 19, 46, 54].

АЛГОРИТМЫ ПОСТАНОВКИ ДИАГНОЗА

Обследование на CDI необходимо проводить во всех случаях развития диареи (3 эпизода жидкого стула за сутки и более). В отсутствие диареи обследование может назначаться по эпидемиологическим показаниям. Полезность скрининга бессимптомных носителей в настоящее время не доказана [7, 32].

Диагноз CDI устанавливается при получении по крайней мере двух положительных результатов различных тестов. Наибольшее распространение получили простые в исполнении и дешевые методы иммуноферментного (ИФА) или иммунохроматографического анализа (ИХА) на глютаматдегидрогеназу и токсины А и В, продуцируемые *C. difficile*. Время на выполнение одного такого анализа не превышает 2 часов, что является еще одним достоинством экспресс-диагностики [1, 13, 18, 24, 51].

Предпочтительнее других при первичном обследовании выглядит ИФА на глютаматдегидрогеназу, так как он обладает высокой специфичностью, приближающейся к 100%, и позволяет с высокой долей уверенности исключить CDI при получении отрицательного результата [10, 18, 24, 51].

Ложноотрицательные результаты ИФА (ИХА) на токсины встречаются несколько чаще, как правило, из-за нарушений правил забора и хранения проб. Токсины А и В неустойчивы во внешней среде и разлагаются при комнатной температуре, поэтому для получения корректных результатов необходимо использовать свежий жидкий стул; в

экстренных случаях, например, при подозрении на кишечную непроходимость, возможно использование ректального мазка. Анализ желательно выполнить в течение 2 часов после забора. При невозможности уложиться в указанные сроки образец может храниться до 24 часов при температуре +4 °C [18, 24, 51].

Чувствительность ИФА ниже и, следовательно, единственный положительный тест не позволяет достоверно подтвердить CDI, что требует проведения второго, а иногда и третьего этапа диагностики (двухэтапный или трехэтапный алгоритм). Кроме того, при получении положительного теста на глютаматдегидрогеназу не исключается вероятность, что в кишечнике пациента персистирует штамм клостридий, не продуцирующий токсины, а диарея имеет иное происхождение. ИФА (ИХА) на токсины А и В здесь логично дополняет предыдущий анализ и при положительном результате подтверждает манифестную CDI, а при отрицательном свидетельствует о вероятном носительстве *C. difficile* [10, 13, 18, 24, 51].

Альтернативой являются молекулярно-генетические методы, в частности, обнаружение участков генома *C. difficile*, кодирующих токсинобразование, с использованием полимеразной цепной реакции. Могут применяться и другие тесты на амплификацию различных нуклеиновых кислот, присущих *C. difficile*. Все они характеризуются более высокими показателями чувствительности и специфичности, чем ИФА (ИХА), но обладают более высокой стоимостью, а их результаты имеют в ряде случаев особенности интерпретации. Например, обнаружение гена, кодирующего продукцию токсинов, не подтверждает его экспрессию, а значит, и наличие токсина в кишечнике в момент исследования. Тем не менее применение этих методов на втором этапе вкупе с другими позволяет с высокой вероятностью подтвердить или опровергнуть наличие CDI [10, 18, 30, 44, 52].

Прямой бактериологический метод, хотя и относится к «золотому стандарту» диагностики, ввиду необходимости использования специального оборудования, значительных временных и трудовых затрат в практической медицине применяется только на третьем этапе диагностики, если первые два дают противоречивые результаты.

Исследования цитопатического действия и реакций нейтрализации токсинов на культурах клеток не стандартизованы и применяются мало. Из-за низкой специфичности

и чувствительности не рекомендовано к использованию применявшееся в прошлые годы определение глутаматдегидрогеназы методом агглютинации на латексе [7, 10, 13, 18, 45, 46].

Инструментальные методы обследования показаны при подозрении на развитие осложнений. При ультразвуковой или рентгеновской визуализации органов брюшной полости обнаруживается растяжение петель толстой кишки, нередко с утолщением стенки. К косвенным признакам псевдомембранозного колита по ультразвуковым данным можно отнести слоистость, снижение эхогенности стенки толстой кишки, сглаженность гаустр, отек параколической клетчатки, инфильтрацию и неоднородность эхоструктуры брыжейки сигмовидной кишки. Компьютерная томография с пероральным или внутривенным контрастированием назначается при подозрении на состояния, требующие хирургического вмешательства [9, 48, 51, 54].

Эндоскопическое исследование оказывается более полезным при необходимости проведения дифференциального диагноза, в том числе у пациентов с типичной клинической картиной, но противоречивыми результатами лабораторных тестов или с отсутствием клинического эффекта от стандартного курса антибиотикотерапии CDI, а также с подозрением на альтернативное заболевание в случае необходимости прямой визуализации и взятия биопсии слизистой оболочки кишки [7, 35].

Желательно ограничиться ректороманоскопией с минимальной инсуффляцией воздуха или без нее во избежание перфорации воспаленной стенки толстой кишки. Воспалительные изменения слизистой оболочки — от очаговых участков гиперемии до изъязвлений и псевдомембран — локализуются в первую очередь в ректосигмоидном отделе. Псевдомембраны имеют вид желто-белых округлых очагов диаметром до 2 см, возвышающихся над нормальной слизистой оболочкой и не удаляемых при промывании, а при попытке их механического удаления обнажаемая поверхность кровоточит. При прогрессировании процесса очаги сливаются и полностью покрывают поверхность слизистой оболочки [7, 35]. Отсутствие псевдомембран не исключает CDI, а их обнаружение наряду с CDI может встречаться при инфекционном процессе в толстой кишке иной этиологии, вызванном цитомегаловирусом или энтерогеморрагическим штаммом кишечной палочки (O157:H7), а также быть проявлением неинфекционных

воспалительных поражений кишечника — при микроскопическом коллагеновом колите, болезни Бехчета и др. [20, 35, 36, 38].

В анализах крови обнаруживаются нейтрофильный лейкоцитоз со сдвигом в сторону молодых форм, гипоальбуминемия, повышение С-реактивного белка, креатинина. В копрограмме обнаруживаются слизь, эритроциты, увеличение количества лейкоцитов, иногда выявляются кристаллы Шарко–Лейдена. Эти и другие лабораторные данные в совокупности с клиническими проявлениями могут использоваться в оценке тяжести CDI. К числу признаков тяжелого течения, по данным разных источников, можно отнести появление крови в стуле, лихорадку 38,5 °C и выше, лейкоцитоз $15 \times 10^9/\text{л}$ и выше, сывороточный альбумин ниже 30 г/л, повышение креатинина в 1,5 раза или снижение скорости клубочковой фильтрации на 25% в сравнении с исходными значениями.

Кроме того, к тяжелому течению относятся пациенты с CDI при развитии любых осложнений, поступившие в отделение интенсивной терапии по поводу гипотензии, при лактацидозе (уровень лактата выше 2,2 ммоль/л), при нарушениях сознания и признаках органной недостаточности. При этом дополнительно выделяется тяжелая осложненная или фульминантная форма. К сожалению, из-за различий в трактовке перечисленных признаков единых критериев оценки тяжести состояния больных CDI на сегодняшний день не принято [7, 31, 32].

АЛГОРИТМ ВЕДЕНИЯ БОЛЬНЫХ С ИНФЕКЦИЕЙ CDI

Лечение проводится только пациентам с наличием клинических проявлений. Бессимптомные положительные тесты, включая тесты на токсины *C. difficile*, не требуют назначения антибактериальных средств. В отдельных случаях возможно назначение эмпирической терапии при обоснованном подозрении на первичную CDI у пациента с отсутствием положительного результата теста.

Рекомендовано отменить антибактериальные препараты (фторхинолоны, цефалоспорины, пенициллины), на фоне применения которых появились симптомы, из-за увеличения риска продолжительности диареи и рецидива. При легком течении после их отмены возможна пауза на 24–48 часов с дальнейшим назначением лекарственной терапии в отсутствие положительной динамики.

Стандартная схема лечения CDI включает ванкомицин по 125 мг 4 раза в день или фидаксомицин по 200 мг 2 раза в день перорально в течение 10 дней.

При отсутствии названных препаратов возможно пероральное применение метронидазола по 500 мг 3 раза в день [7, 32, 46].

Диоктаэдрический смектит как дополнительное средство, нейтрализующее активность токсинов *C. difficile*, может применяться параллельно [7].

При необходимости лечения интеркуррентной инфекции следует рассмотреть возможность внутривенного введения ванкомицина или метронидазола. В случае иного выбора предпочтение отдается препаратам с более низким риском развития CDI, например тетрациклам, которые назначаются на 7–10 дней, а прием ванкомицина через рот продлевается еще на неделю после окончания курса другого антибиотика [9, 32, 40, 47].

При тяжелом течении и тем более при молниеносных формах или развитии осложнений используется комбинация антибактериальных средств, а доза препаратов должна быть увеличена. Например, ванкомицин по 500 мг 4 раза в день перорально или через назогастральный зонд, а при развитии кишечной непроходимости — в клизмах, в течение 10–14 дней плюс метронидазол по 500 мг 3 раза в день внутривенно [7, 32, 46].

Об эффективности лечения судят по динамике клинических проявлений. Контрольные тесты на *C. difficile* не проводятся, поскольку они могут сохраняться положительными после выздоровления [26, 50, 51].

Лечение рецидива желательно проводить со сменой препарата по стандартной схеме. Если первый эпизод лечился фидаксомицином или метронидазолом, препарат заменяют на ванкомицин, если ванкомицином — на фидаксомицин. Возможно и повторное назначение ванкомицина по 125–250 мг в зависимости от тяжести симптомов 4 раза в день на 10–14 дней. В совместных рекомендациях Американского общества инфекционных заболеваний (IDSA) и Американского общества эпидемиологии здравоохранения (SHEA) в отличие от российских предлагается продленное лечение рецидива — препарат не отменяется сразу, а каждые 2 недели кратность приема сокращается последовательно до 2 и 1 раза в сутки, а затем иногда и до 1 раза в 2 дня. Общая продолжительность курса, таким образом, составляет 6–8 недель. При повторных рецидивах лечение проводится по

продолжительной схеме, в отечественных и зарубежных рекомендациях имеются лишь небольшие вариации в дозах и сроках приема ванкомицина, но всеми исследователями отмечается его меньшая эффективность [7, 18, 46].

В связи с этим в литературе рассматриваются вопросы применения других антибиотиков (рифаксимицина, тигециклина, тейкоплагина, бацитрацина и нитазоксанида), проявляющих активность в отношении *C. difficile*, и рекомендации допускают возможность их применения, несмотря на достаточно слабый уровень доказательности.

Альтернативой ванкомицина в продолжительной терапии рецидива может служить рифаксимин по 400 мг 3 раза в сутки в течение 3 недель.

При тяжелом или тяжелом осложненном течении как первичной инфекции, так и рецидива вместо метронидазола предлагается использовать внутривенное введение тигециклина по 50 мг [32, 46, 56].

Определенные успехи достигнуты в области иммунотерапии CDI. Как показали исследования, введение безлтоксумаба (препарата моноклональных антител, инактивирующих токсин В) у больных с CDI вместе с проводимой антибиотикотерапией существенно снижало риск рецидива. В связи с этим безлтоксумаб включен в последние европейские рекомендации как дополнительное средство лечения при рецидиве CDI и при первичной CDI у пациентов старше 65 лет. Убедительные данные в отношении актоксумаба (препарата моноклональных антител, инактивирующих токсин А) отсутствуют [56, 57].

Вместе с тем рецидивирующее течение CDI, несомненно, связано с подавлением защитной функции нормальной кишечной микрофлоры, количество которой может быть снижено на несколько месяцев даже после краткосрочной антибиотикотерапии, что при контакте со спорами *C. difficile* способно быстро вызвать рецидив, замыкая порочный круг дисбиоза [28].

В качестве перспективного метода лечения второго и последующего рецидива у таких больных в настоящее время рассматривается процедура трансплантации фекальной микрофлоры (ТФМ). Стандарты ТФМ как в России, так и за рубежом в настоящее время отработаны не полностью — остаются не до конца определенными минимальное эффективное количество фекалий, оптимальная форма и способ введения трансплантата, кратность

введения, ограничения к проведению процедуры. В исследованиях донорский стул, как правило, смешивают с физиологическим раствором, гомогенизируют и фильтруют, чтобы отделить твердые части и получить жидкий материал, который в последующем может быть подвергнут лиофилизации. Трансплантат можно вводить с помощью пероральных капсул или через назоеюнальный зонд, но перспективнее, по-видимому, введение посредством клизм или при колоноскопии [5, 7, 17, 22, 49, 53, 55].

При необходимости трансплантат замораживают и хранят при температуре -80°C от нескольких месяцев до двух лет, что позволяет организовать банки донорских фекалий [25, 32, 53].

Эффективность ТФМ вместе с назначением ванкомицина или фидаксомицина в лечении рецидивирующей CDI, по данным разных авторов, несколько разнится в зависимости от способа введения и вида использованного трансплантата (свежего, лиофилизированного или замороженного) и составляет 70–90%, иногда и превышая эти показатели. Столь обнадеживающие результаты при малом количестве осложнений предполагают, что в ближайшие годы методики ТФМ будут отработаны и обоснованно включены в схемы лечения CDI [10, 27, 39, 55, 56].

ПРОФИЛАКТИКА CDI

Согласно данным, приведенным в ряде научных работ, при назначении антибиотиков для первичной профилактики CDI с положительным эффектом могут использоваться пробиотики. Однако проведенные исследования имеют крайнюю неоднородность в отношении доз и типов пробиотиков, штаммов *C. difficile*, доз и типов антибиотиков, времени терапии. Кроме того, в некоторых из них количество CDI было очень низким во всех изученных группах. Рандомизированные должным образом исследования с плацебо-контролем по применению пробиотиков для первичной и вторичной профилактики CDI еще недостаточны. Тем не менее российские и зарубежные источники включают в свои рекомендации пробиотики (*Bifidobacterium bifidum*, *Bifidobacterium longum*, *Bifidobacterium infantis*, *Saccharomyces boulardii*, *Lactobacillus rhamnosus*) после завершения курса лечения CDI антибактериальными препаратами на срок не менее 3 месяцев [7, 10, 14, 16, 17, 33, 34, 41, 42, 46].

Стратегии вторичной профилактики CDI сводятся к соблюдению санитарно-эпидемиологических норм — использованию больным с любой диареей индивидуальных предметов мебели и обихода, регулярной их обработке содержащими хлор антисептиками, использованию одноразовых перчаток и халатов при любом контакте с пациентом, мытью рук с мылом. Механическое удаление спор проточной водой предотвращает их распространение, тогда как использование антисептиков на спиртовой основе не оказывает на них влияния [26, 45].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

За последние 20 лет CDI стала одной из самых опасных внутрибольничных инфекций, преимущественно поражающей госпитализированных пациентов пожилого и старческого возраста. Младшему и среднему медицинскому персоналу и, конечно, врачам во всех лечебных учреждениях необходимо применять такие меры профилактики CDI, как мытье рук, ношение перчаток, надлежащую дезактивацию медицинского оборудования и окружающей среды пациента. Эти меры должны сочетаться с рациональным применением антибиотиков. Перспективные подходы к лечению CDI наряду с использованием новых антибиотиков, активных в отношении *C. difficile*, включают развитие методов иммунотерапии и процедуры трансплантации фекальной микробиоты.

ЛИТЕРАТУРА

1. Алексеев В.В., Алипов А.Н., Андреев В.А. и др. Медицинские лабораторные технологии. М.: ГЭОТАР-Медиа. 2013; 2.
2. Волчкова Е.В., Белоусова Е.А., Макачук П.А., Великанов Е.В. Частота выявления инфекции *Clostridium difficile* в больничных условиях. Альманах клинической медицины. 2014; 33: 71–6.
3. Данилова Л.А., Башарина О.Б., Красникова Е.Н. и др. Справочник по лабораторным методам исследования. М.: Питер; 2003.
4. Дмитриева Н.В., Клясова Г.А., Бакулина Н.В. и др. Распространенность *Clostridium difficile*-ассоциированной диареи у госпитализированных больных (результаты российского проспективного многоцентрового исследования). Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. 2017; 19(4): 268–74.
5. Евдокимова Н.В., Черненко Т.В. Трансплантация фекальной микробиоты: прошлое, настоящее

- и будущее. Неотложная медицинская помощь. Журнал им. Н.В. Склифосовского. 2019; 8(2): 160–5. DOI: 10.23934/2223-9022-2019-8-2-160-165.
6. Захарова Н.В., Филь Т.С. Антибиотикоассоциированная диарея: стратификация факторов риска развития инфекции *Clostridium difficile* в многопрофильном стационаре. Фарматека. 2016; S5: 60–4.
 7. Ивашкин В.Т., Ющук Н.Д., Маев И.В. и др. Рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению *Clostridium difficile*-ассоциированной болезни. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2016; 26(5): 56–65.
 8. Королев М.П., Спесивцев Ю.А., Федотов Л.Е. и др. Диагностика и лечение кровотечений из верхних отделов желудочно-кишечного тракта у больных острым нарушением мозгового кровообращения. Педиатр. 2019; 10(5): 43–50. DOI.org/10.17816/PED10543-50.
 9. Николаева И.В., Шестакова И.В., Муртазина Г.Х. Современные стратегии диагностики и лечения *Clostridium difficile*-инфекции (обзор литературы). Acta Biomedica Scientifica (East Siberian Biomedical Journal). 2018; 3(1): 34–42. DOI: 10.293413/ABS.2018-3.1.5.
 10. Осадчук М.А., Свистунов А.А. Антибиотик-ассоциированная диарея в поликлинической практике: оптимизация тактики ведения и прогнозирования лечения. Hi-Med. 2022; 1(69): 48–56.
 11. Сантимов А.В., Колобов А.В., Карев В.Е. и др. Экспрессия CD68 и Fas-лиганда в слизистой толстой кишки у больных с воспалительными заболеваниями кишечника как прогностические маркеры канцерогенеза. Педиатр. 2016; 7(3): 42–8. DOI: 10.17816/PED7342-48.
 12. Сафин А.Л., Ачкасов С.И., Сухина М.А., Сушков О.И. *Clostridium difficile* инфекция: клиника, диагностика и лечение (обзор литературы). Колопроктология. 2017; 2: 80–8.
 13. Сухина М.А., Сафин А.Л. Современное состояние лабораторной диагностики *Clostridium difficile*-ассоциированных диарей; методы детекции токсигенных штаммов *Clostridium difficile* (обзор литературы). Клиническая лабораторная диагностика. 2017; 62(10): 635–40.
 14. Ткаченко Е.И., Успенский Ю.П. Питание, микробиоценоз и интеллект человека. СПб.: СпецЛит; 2006.
 15. Успенский Ю.П., Барышникова Н.В. Антибиотик-ассоциированная диарея в условиях стационара: частота встречаемости и вопросы профилактики. Медицинский алфавит. 2021; 20: 35–7. DOI: 10.33667/2078-5631-2021-20-35-37.
 16. Успенский Ю.П., Фоминых Ю.А., Наджафова К.Н., Полюшкин С.В. Пробиотики и их место в современном мире. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2020; 30(3): 24–35. DOI.org/10.22416/1382-4376-2020-30-3-24-35.
 17. Фоминых Ю.А., Наджафова К.Н. Практические рекомендации для терапевтов по диагностике и лечению нарушений микробиоты при заболеваниях пищеварительной системы. University therapeutic journal. 2021; 3(4): 155–65.
 18. Фоминых Ю.А., Соусова Я.В. Практические рекомендации для терапевтов по диагностике и лечению антибиотикоассоциированной диареи. University therapeutic journal. 2021; 3(3): 159–65.
 19. Эйльбарт В.Л., Галустян А.Н., Акимов А.А. Распространенность геликобактерной инфекции у больных с заболеваниями гастродуоденальной зоны в Забайкальском крае. Медицина: теория и практика. 2019; 4(1): 241–4.
 20. Ananthakrishnan A.N., Binion D.G. Impact of *Clostridium difficile* on inflammatory bowel disease. Expert Rev Gastroenterol Hepatol. 2010; 4(5): 589–600. DOI: 10.1586/egh.10.55.
 21. Androga G.O., Hart J., Foster N. F. et al. Infection with Toxin A-Negative, Toxin B-Negative, Binary Toxin-Positive *Clostridium difficile* in a Young Patient with Ulcerative Colitis. J Clin Microbiol. 2015; 53(11): 3702–4. DOI: 10.1128/JCM.01810-15.
 22. Bafeta A., Yavchitz A., Riveros C. et al. Methods and Reporting Studies Assessing Fecal Microbiota Transplantation: A Systematic Review. Ann Intern Med. 2017; 167(1): 34–9. DOI: 10.7326/M16-2810.
 23. Baktash A., Terveer E.M., Zwitterink R.D. et al. Mechanistic Insights in the Success of Fecal Microbiota Transplants for the Treatment of *Clostridium difficile* Infections. Front Microbiol. 2018; 9: 1–15. DOI: 10.3389/fmicb.2018.01242.
 24. Bartlett J.G. Detection of *Clostridium difficile* infection. Infect Control Hosp Epidemiol. 2010; 31 (Suppl 1): S35–7. DOI: 10.1086/655999.
 25. Borody T.J., Khoruts A. Fecal microbiota transplantation and emerging applications. Nat Rev Gastroenterol Hepatol. 2011; 9(2): 88–96. DOI: 10.1038/nrgastro.2011.244.
 26. Boyce J.M., Havill N.L., Otter J.A. et al. Impact of hydrogen peroxide vapor room decontamination on *Clostridium difficile* environmental contamination and transmission in a healthcare setting. Infect Control Hosp Epidemiol. 2008; 29(8): 723–9. DOI: 10.1086/589906.
 27. Cammarota G., Masucci L., Ianiro G. et al. Randomised clinical trial: faecal microbiota transplantation by colonoscopy vs. vancomycin for the treatment of recurrent *Clostridium difficile* infection. Aliment Pharmacol Ther. 2015; 41(9): 835–43. DOI: 10.1111/apt.13144.
 28. Chilton C.H., Pickering D.S., Freeman J. Microbiologic factors affecting *Clostridium difficile* recurrence.

- Clin Microbiol Infect. 2018; 24(5): 476–82. DOI: 10.1016/j.cmi.2017.11.017.
29. Chitnis A.S., Holzbauer S.M., Belflower R.M. et al. Epidemiology of community-associated *Clostridium difficile* infection, 2009 through 2011. JAMA Intern Med. 2013; 173(14): 1359–67. DOI: 10.1001/jamainternmed.2013.7056.
 30. Crobach M.J., Dekkers O.M., Wilcox M.H., Kuijper E.J. European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ESCMID): data review and recommendations for diagnosing *Clostridium difficile*-infection (CDI). Clin Microbiol Infect. 2009; 15(12): 1053–66. DOI: 10.1111/j.1469-0691.2009.03098.x.
 31. Czepiel J., Biesiada G., Drózd M. et al. The presence of IL-8 +781 T/C polymorphism is associated with the parameters of severe *Clostridium difficile* infection. Microb Pathog. 2018; 114: 281–5. DOI: 10.1016/j.micpath.2017.11.066.
 32. Czepiel J., Drózd M., Pituch H. et al. *Clostridium difficile* infection: review. Eur J Clin Microbiol Infect Dis. 2019; 38(7): 1211–21. DOI: 10.1007/s10096-019-03539-6.
 33. Debast S.B., Bauer M.P., Kuijper E.J. European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases. European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases: update of the treatment guidance document for *Clostridium difficile* infection. Clin Microbiol Infect. 2014; 20(Suppl 2): 1–26. DOI: 10.1111/1469-0691.12418.
 34. Evans C.T., Johnson S. Prevention of *Clostridium difficile* Infection With Probiotics. Clin Infect Dis. 2015; 60(Suppl 2): S122–8. DOI: 10.1093/cid/civ138.
 35. Farooq P.D., Urrunaga N.H., Tang D.M., von Rosenvinge E.C. Pseudomembranous colitis. Dis Mon. 2015; 61(5): 181–206. DOI: 10.1016/j.disamonth.2015.01.006.
 36. Goodhand J.R., Alazawi W., Rampton D. S. Systematic review: *Clostridium difficile* and inflammatory bowel disease. Aliment Pharmacol Ther. 2011; 33(4): 428–41. DOI: 10.1111/j.1365-2036.2010.04548.x.
 37. Guh A.Y., Mu Y., Winston L.G. et al. Emerging Infections Program Clostridioides difficile Infection Working Group. Trends in U.S. Burden of Clostridioides difficile Infection and Outcomes. N Engl J Med. 2020; 382(14): 1320–30. DOI: 10.1056/NEJMoa1910215.
 38. Hookman P., Barkin J.S. *Clostridium difficile* associated infection, diarrhea and colitis. World J Gastroenterol. 2009; 15(13): 1554–80. DOI: 10.3748/wjg.15.1554.
 39. Hota S.S., Sales V., Tomlinson G. et al. Oral Vancomycin Followed by Fecal Transplantation Versus Tapering Oral Vancomycin Treatment for Recurrent *Clostridium difficile* Infection: An Open-Label, Randomized Controlled Trial. Clin Infect Dis. 2017; 64(3): 265–71. DOI: 10.1093/cid/ciw731.
 40. Hu M.Y., Katchar K., Kyne L. et al. Prospective derivation and validation of a clinical prediction rule for recurrent *Clostridium difficile* infection. Gastroenterology. 2009; 136(4): 1206–14. DOI: 10.1053/j.gastro.2008.12.038.
 41. Johnson S., Maziade P. J., McFarland L.V. et al. Is primary prevention of *Clostridium difficile* infection possible with specific probiotics? Int J Infect Dis. 2012; 16(11): e786–92. DOI: 10.1016/j.ijid.2012.06.005.
 42. Johnston B.C., Ma S.S., Goldenberg J.Z. et al. Probiotics for the prevention of *Clostridium difficile*-associated diarrhea: asystematic review and meta-analysis. Ann Intern Med. 2012; 157(12): 878–88. DOI: 10.7326/0003-4819-157-12-201212180-00563.
 43. Khanna S., Pardi D.S., Aronson S.L. et al. The epidemiology of community-acquired *Clostridium difficile* infection: a population-based study. Am J Gastroenterol. 2012; 107(1): 89–95. DOI: 10.1038/ajg.2011.398.
 44. Khoruts A., Sadowsky M.J. Understanding the mechanisms of faecal microbiota transplantation. Nat Rev Gastroenterol Hepatol. 2016; 13(9): 508–16. DOI: 10.1038/nrgastro.2016.98. Epub 2016 Jun 22.
 45. Leffler D.A., Lamont J.T. *Clostridium difficile* infection. N Engl J Med. 2015; 372(16): 1539–48. DOI: 10.1056/NEJMra1403772.
 46. McDonald L.C., Gerding D.N., Johnson S. et al. Clinical Practice Guidelines for *Clostridium difficile* Infection in Adults and Children: 2017 Update by the Infectious Diseases Society of America (IDSA) and Society for Healthcare Epidemiology of America (SHEA). Clin Infect Dis. 2018; 66(7): 987–94. DOI: 10.1093/cid/ciy149.
 47. Mullane K.M., Miller M.A., Weiss K. et al. Efficacy of fidaxomicin versus vancomycin as therapy for *Clostridium difficile* infection in individuals taking concomitant antibiotics for other concurrent infections. Clin Infect Dis. 2011; 53(5): 440–7. DOI: 10.1093/cid/cir404.
 48. Paláu-Dávila L., Lara-Medrano R., Negreros-Osuna A.A. et al. Efficacy of computed tomography for the prediction of colectomy and mortality in patients with *clostridium difficile* infection. Ann Med Surg (Lond). 2016; 12: 101–5. DOI: 10.1016/j.amsu.2016.11.002.
 49. Sandhu A., Chopra T. Fecal microbiota transplantation for recurrent Clostridioides difficile, safety, and pitfalls. Therap Adv Gastroenterol. 2021; 14: 1–10. DOI: 10.1177/17562848211053105.
 50. Sethi A.K., Al-Nassir W.N., Nerandzic M.M. et al. Persistence of skin contamination and environmental shedding of *Clostridium difficile* during and after treatment of C. difficile infection. Infect Control Hosp Epidemiol. 2010; 31(1): 21–7. DOI: 10.1086/649016.
 51. Simor A.E. Diagnosis, management, and prevention of *Clostridium difficile* infection in long-term care facilities: a review. J Am Geriatr Soc. 2010; 58(8): 1556–64. DOI: 10.1111/j.1532-5415.2010.02958.x.
 52. Su W.Y., Mercer J., Van Hal S.J., Maley M. *Clostridium difficile* testing: have we got it right? J Clin Micro-

- biol. 2013; 51(1): 377–8. DOI: 10.1128/JCM.02189-12.
53. Terveer E.M., van Beurden Y.H., Goorhuis A. et al. How to: Establish and run a stool bank. *Clin Microbiol Infect.* 2017; 23(12): 924–30. DOI: 10.1016/j.cmi.2017.05.015.
 54. Vaishnavi C. Clinical spectrum & pathogenesis of *Clostridium difficile* associated diseases. *Indian J Med Res.* 2010; 131: 487–99.
 55. van Nood E., Vrieze A., Nieuwdorp M. et al. Duodenal infusion of donor feces for recurrent *Clostridium difficile*. *N Engl J Med.* 2013; 368(5): 407–15. DOI: 10.1056/NEJMoa1205037.
 56. van Prehn J., Reigadas E., Vogelzang E. H. et al. Guideline Committee of the European Study Group on *Clostridioides difficile*. European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases: 2021 update on the treatment guidance document for *Clostridioides difficile* infection in adults. *Clin Microbiol Infect.* 2021; 27(Suppl 2): S1–21. DOI: 10.1016/j.cmi.2021.09.038.
 57. Wilcox M.H., Gerding D.N., Poxton I.R. et al. Bezlotoxumab for Prevention of Recurrent *Clostridium difficile* Infection. *N Engl J Med.* 2017; 376(4): 305–17. DOI: 10.1056/NEJMoa1602615.
 6. Zakhharova N.V., Fil' T.S. Antibiotikoassotsirovannaya diareya: stratifikatsiya faktorov riska razvitiya infektsii *Clostridium difficile* v mnogoprofil'nom statsionare [Antibiotic-associated diarrhea: stratification of risk factors for development of *clostridium difficile* infection in multidisciplinary hospital]. *Farmateka.* 2016; S5: 60–4. (in Russian).
 7. Ivashkin V.T., Yushchuk N.D., Maev I.V. i dr. Rekomendatsii Rossiyskoy gastroenterologicheskoy assotsiatsii po diagnostike i lecheniyu *Clostridium difficile*-assotsirovannoy bolezni [Diagnostics and treatment of *Clostridium difficile*-associated disease: Guidelines of the Russian gastroenterological association]. *Rossiyskiy zhurnal gastroenterologii, gepatologii, koloproktologii.* 2016; 26(5): 56–65. (in Russian).
 8. Korolev M.P., Spesivtsev Yu.A., Fedotov L.E. i dr. Diagnostika i lechenie krvotekheniy iz verkhnykh otdelov zheludочно-kishechnogo trakta u bol'nykh ostrym narusheniem mozgovogo krovoobrashcheniya [Diagnosis and treatment of upper gastrointestinal bleeding in patients with acute cerebrovascular accident]. *Pediatr.* 2019; 10(5): 43–50. DOI.org/10.17816/PED10543-50. (in Russian).
 9. Nikolaeva I.V., Shestakova I.V., Murtazina G.Kh. Sovremennye strategii diagnostiki i lecheniya *Clostridium difficile*-infektsii (obzor literatury) [Current strategies for diagnosis and treatment of *clostridium difficile*-infection (literature review)]. *Acta Biomedica Scientifica (East Siberian Biomedical Journal).* 2018; 3(1): 34–42. DOI: 10.293413/ABS.2018-3.1.5. (in Russian).
 10. Osadchuk M.A., Svistunov A.A. Antibiotik-assotsirovannaya diareya v poliklinicheskoy praktike: optimizatsiya taktiki vedeniya i prognozirovaniya lecheniya [Antibiotic-associated diarrhea in outpatient practice: optimization of management tactics and course prediction]. *Hi-Med.* 2022; 1(69): 48–56. (in Russian).
 11. Santimov A.V., Kolobov A.V., Karev V.E. i dr. Ekspressiya CD68 i Fas-liganda v slizistoy tolstoj kishki u bol'nykh s vospalitel'nymi zabolevaniyami kishechnika kak prognosticheskie markery kancerogeneza [Expression of CD68 and Fas ligand in colon mucosa in patients with inflammatory bowel diseases as prognostic markers of carcinogenesis]. *Pediatr.* 2016; 7(3): 42–8. DOI: 10.17816/PED7342-48. (in Russian).
 12. Safin A.L., Achkasov S.I., Sukhina M.A., Sushkov O.I. *Clostridium difficile* infektsiya: klinika, diagnostika i lechenie (obzor literatury) [*Clostridium difficile* infection: clinic, diagnostics and treatment (review)]. *Koloproktologiya.* 2017; 2: 80–8. (in Russian).
 13. Sukhina M.A., Safin A.L. Sovremennoe sostoyanie laboratornoy diagnostiki *Clostridium difficile*-assotsirovannykh diarey; metody detektsii toksigennykh

REFERENCES

1. Alekseev V.V., Alipov A.N., Andreev V.A. i dr. Medicinskie laboratornye tekhnologii [Medical laboratory technologies]. Moskva: GEOTAR-Media Publ. 2013; 2. (in Russian).
2. Volchkova E.V., Belousova E.A., Makarchuk P.A., Velikanov E.V. Chastota vyyavleniya infektsii *Clostridium difficile* v bol'nichnykh usloviyakh [Prevalence of *clostridium difficile* infection in hospitalized patients]. *Al'manakh klinicheskoy meditsiny.* 2014; 33: 71–6. (in Russian).
3. Danilova L.A., Basharina O.B., Krasnikova E.N. i dr. Spravochnik po laboratornym metodam issledovaniya [Handbook of laboratory research methods]. Moskva: Piter Publ., 2003. (in Russian).
4. Dmitrieva N.V., Klyasova G.A., Bakulina N.V. i dr. Rasprostranennost' *Clostridium difficile*-assotsirovannoy diarei u gositalizirovannykh bol'nykh (rezul'taty rossiyskogo prospektivnogo mnogotsentrovogo issledovaniya) [A prevalence of *Clostridium difficile*-associated diarrhea in hospitalized patients (results of a Russian prospective multicenter study)]. *Klinicheskaya mikrobiologiya i antimikrobnaya khimioterapiya.* 2017; 19(4): 268–74. (in Russian).
5. Evdokimova N.V., Chernen'kaya T.V. Transplantatsiya fekal'noy mikrobioty: proshloe, nastoyashchee i budushchee. Neotlozhnaya meditsinskaya pomoshch' [Fecal microbiota transplantation: the past, present and future]. *Zhurnal im. N. V. Sklifosovskogo.* 2019; 8(2):

- shtammov *Clostridium difficile* (obzor literature). [The actual condition of laboratory diagnostic of *Clostridium difficile*-associated diarrhea; the methods of detection of toxigenic strains (review of publications)]. *Klinicheskaya laboratornaya diagnostika*. 2017; 62(10): 635–40. (in Russian).
14. Tkachenko E.I., Uspenskiy Yu.P. *Pitanie, mikrobiocenoz i intellekt cheloveka* [Nutrition, microbiocenosis and human intelligence]. Sankt-Peterburg: SpecLit Publ., 2006. (in Russian).
 15. Uspenskiy Yu.P., Baryshnikova N.V. Antibiotik-assotsirovannaya diareya v usloviyakh statsionara: chastota vstrechaemosti i voprosy profilaktiki [Antibiotic-associated diarrhea in hospital: frequency and prophylaxis]. *Meditinskiy alfavit*. 2021; 20: 35–7. DOI: 10.33667/2078-5631-2021-20-35-37. (in Russian).
 16. Uspenskiy Yu.P., Fominykh Yu.A., Nadzhafova K.N., Polyushkin S.V. Probiotiki i ikh mesto v sovremen-nom mire [Probiotics in the Modern World]. *Rossiyskiy zhurnal gastroenterologii, gepatologii, koloproktologii*. 2020; 30(3): 24–35. DOI.org/10.22416/1382-4376-2020-30-3-24-35. (in Russian).
 17. Fominykh Yu.A., Nadzhafova K.N. Prakticheskie rekomendatsii dlya terapevtov po diagnostike i lecheniyu narusheniy mikrobioty pri zabolevaniyakh pishchevaritel'noy sistemy. [Practical recommendations for therapists to diagnosis and treat microbiota disorders in diseases of the digestive system]. *University Therapeutic Journal*. 2021; 3(4): 155–65. (in Russian).
 18. Fominykh Yu.A., Sousova Ia.V. Prakticheskie rekomendatsii dlya terapevtov po diagnostike i lecheniyu antibiotic-assotsirovannaia diareia. [Practical recommendations for therapists to diagnosis and treat of antibiotic-associated diarrhea]. *University Therapeutic Journal*. 2021; 3(4): 159–65. (in Russian)
 19. Eyl'bart V.L., Galustyan A.N., Akimov A.A. Rasprostranennost' gelikobakternoy infektsii u bol'nykh s zabolevaniyami gastroduodenal'noy zony v Zabayskom krae [Prevalence of helicobacter infection in patients with diseases of the gastroduodenal zone in the baykal region]. *Meditcina: teoriya i praktika*. 2019; 4(1): 241–4. (in Russian).
 20. Ananthakrishnan A.N., Binion D.G. Impact of *Clostridium difficile* on inflammatory bowel disease. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol*. 2010; 4(5): 589–600. DOI: 10.1586/egh.10.55.
 21. Androga G.O., Hart J., Foster N.F. et al. Infection with Toxin A-Negative, Toxin B-Negative, Binary Toxin-Positive *Clostridium difficile* in a Young Patient with Ulcerative Colitis. *J Clin Microbiol*. 2015; 53(11): 3702–4. DOI: 10.1128/JCM.01810-15.
 22. Bafeta A., Yavchitz A., Riveros C. et al. Methods and Reporting Studies Assessing Fecal Microbiota Transplantation: A Systematic Review. *Ann Intern Med*. 2017; 167(1): 34–9. DOI: 10.7326/M16-2810.
 23. Baktash A., Terveer E.M., Zwittink R.D. et al. Mechanistic Insights in the Success of Fecal Microbiota Transplants for the Treatment of *Clostridium difficile* infections. *Front Microbiol*. 2018; 9: 1–15. DOI: 10.3389/fmicb.2018.01242.
 24. Bartlett J.G. Detection of *Clostridium difficile* infection. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2010; 31 (Suppl 1): S35–7. DOI: 10.1086/655999.
 25. Borody T.J., Khoruts A. Fecal microbiota transplantation and emerging applications. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2011; 9(2): 88–96. DOI: 10.1038/nrgastro.2011.244.
 26. Boyce J.M., Havill N.L., Otter J.A. et al. Impact of hydrogen peroxide vapor room decontamination on *Clostridium difficile* environmental contamination and transmission in a healthcare setting. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2008; 29(8): 723–9. DOI: 10.1086/589906.
 27. Cammarota G., Masucci L., Ianiro G. et al. Randomised clinical trial: faecal microbiota transplantation by colonoscopy vs. vancomycin for the treatment of recurrent *Clostridium difficile* infection. *Aliment Pharmacol Ther*. 2015; 41(9): 835–43. DOI: 10.1111/apt.13144.
 28. Chilton C.H., Pickering D.S., Freeman J. Microbiologic factors affecting *Clostridium difficile* recurrence. *Clin Microbiol Infect*. 2018; 24(5): 476–82. DOI: 10.1016/j.cmi.2017.11.017.
 29. Chitnis A.S., Holzbauer S.M., Belflower R.M. et al. Epidemiology of community-associated *Clostridium difficile* infection, 2009 through 2011. *JAMA Intern Med*. 2013; 173(14): 1359–67. DOI: 10.1001/jamainternmed.2013.7056.
 30. Crobach M.J., Dekkers O.M., Wilcox M.H., Kuijper E.J. European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ESCMID): data review and recommendations for diagnosing *Clostridium difficile*-infection (CDI). *Clin Microbiol Infect*. 2009; 15(12): 1053–66. DOI: 10.1111/j.1469-0691.2009.03098.x.
 31. Czepiel J., Biesiada G., Drózd M. et al. The presence of IL-8 +781 T/C polymorphism is associated with the parameters of severe *Clostridium difficile* infection. *Microb Pathog*. 2018; 114: 281–5. DOI: 10.1016/j.micpath.2017.11.066.
 32. Czepiel J., Drózd M., Pituch H. et al. *Clostridium difficile* infection: review. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2019; 38(7): 1211–21. DOI: 10.1007/s10096-019-03539-6.
 33. Debast S.B., Bauer M.P., Kuijper E.J. European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases. European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases: update of the treatment guidance document for *Clostridium difficile* infection. *Clin Microbiol Infect*. 2014; 20(Suppl 2): 1–26. DOI: 10.1111/1469-0691.12418.
 34. Evans C.T., Johnson S. Prevention of *Clostridium difficile* Infection With Probiotics. *Clin Infect Dis*. 2015; 60(Suppl 2): S122–8. DOI: 10.1093/cid/civ138.

35. Farooq P.D., Urrunaga N.H., Tang D.M., von Rosenvinge E.C. Pseudomembranous colitis. *Dis Mon.* 2015; 61(5): 181–206. DOI: 10.1016/j.disamonth.2015.01.006.
36. Goodhand J.R., Alazawi W., Rampton D. S. Systematic review: Clostridium difficile and inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther.* 2011; 33(4): 428–41. DOI: 10.1111/j.1365-2036.2010.04548.x.
37. Guh A.Y., Mu Y., Winston L.G. et al. Emerging Infections Program Clostridioides difficile Infection Working Group. Trends in U.S. Burden of Clostridioides difficile Infection and Outcomes. *N Engl J Med.* 2020; 382(14): 1320–30. DOI: 10.1056/NEJMoa1910215.
38. Hookman P., Barkin J.S. Clostridium difficile associated infection, diarrhea and colitis. *World J Gastroenterol.* 2009; 15(13): 1554–80. DOI: 10.3748/wjg.15.1554.
39. Hota S.S., Sales V., Tomlinson G. et al. Oral Vancomycin Followed by Fecal Transplantation Versus Tapering Oral Vancomycin Treatment for Recurrent Clostridium difficile Infection: An Open-Label, Randomized Controlled Trial. *Clin Infect Dis.* 2017; 64(3): 265–71. DOI: 10.1093/cid/ciw731.
40. Hu M.Y., Katchar K., Kyne L. et al. Prospective derivation and validation of a clinical prediction rule for recurrent Clostridium difficile infection. *Gastroenterology.* 2009; 136(4): 1206–14. DOI: 10.1053/j.gastro.2008.12.038.
41. Johnson S., Maziade P. J., McFarland L.V. et al. Is primary prevention of Clostridium difficile infection possible with specific probiotics? *Int J Infect Dis.* 2012; 16(11): e786–92. DOI: 10.1016/j.ijid.2012.06.005.
42. Johnston B.C., Ma S.S., Goldenberg J.Z. et al. Probiotics for the prevention of Clostridium difficile-associated diarrhea: asystematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med.* 2012; 157(12): 878–88. DOI: 10.7326/0003-4819-157-12-201212180-00563.
43. Khanna S., Pardi D.S., Aronson S.L. et al. The epidemiology of community-acquired Clostridium difficile infection: a population-based study. *Am J Gastroenterol.* 2012; 107(1): 89–95. DOI: 10.1038/ajg.2011.398.
44. Khoruts A., Sadowsky M.J. Understanding the mechanisms of faecal microbiota transplantation. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2016; 13(9): 508–16. DOI: 10.1038/nrgastro.2016.98. Epub 2016 Jun 22.
45. Leffler D.A., Lamont J.T. Clostridium difficile infection. *N Engl J Med.* 2015; 372(16): 1539–48. DOI: 10.1056/NEJMr1403772.
46. McDonald L.C., Gerding D.N., Johnson S. et al. Clinical Practice Guidelines for Clostridium difficile Infection in Adults and Children: 2017 Update by the Infectious Diseases Society of America (IDSA) and Society for Healthcare Epidemiology of America (SHEA). *Clin Infect Dis.* 2018; 66(7): 987–94. DOI: 10.1093/cid/ciy149.
47. Mullane K.M., Miller M.A., Weiss K. et al. Efficacy of fidaxomicin versus vancomycin as therapy for Clostridium difficile infection in individuals taking concomitant antibiotics for other concurrent infections. *Clin Infect Dis.* 2011; 53(5): 440–7. DOI: 10.1093/cid/cir404.
48. Paláu-Dávila L., Lara-Medrano R., Negreros-Osuna A.A. et al. Efficacy of computed tomography for the prediction of colectomy and mortality in patients with clostridium difficile infection. *Ann Med Surg (Lond).* 2016; 12: 101–5. DOI: 10.1016/j.amsu.2016.11.002.
49. Sandhu A., Chopra T. Fecal microbiota transplantation for recurrent Clostridioides difficile, safety, and pitfalls. *Therap Adv Gastroenterol.* 2021; 14: 1–10. DOI: 10.1177/17562848211053105.
50. Sethi A.K., Al-Nassir W.N., Nerandzic M.M. et al. Persistence of skin contamination and environmental shedding of Clostridium difficile during and after treatment of C. difficile infection. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2010; 31(1): 21–7. DOI: 10.1086/649016.
51. Simor A.E. Diagnosis, management, and prevention of Clostridium difficile infection in long-term care facilities: a review. *J Am Geriatr Soc.* 2010; 58(8): 1556–64. DOI: 10.1111/j.1532-5415.2010.02958.x.
52. Su W.Y., Mercer J., Van Hal S.J., Maley M. Clostridium difficile testing: have we got it right? *J Clin Microbiol.* 2013; 51(1): 377–8. DOI: 10.1128/JCM.02189-12.
53. Terveer E.M., van Beurden Y.H., Goorhuis A. et al. How to: Establish and run a stool bank. *Clin Microbiol Infect.* 2017; 23(12): 924–30. DOI: 10.1016/j.cmi.2017.05.015.
54. Vaishnavi C. Clinical spectrum & pathogenesis of Clostridium difficile associated diseases. *Indian J Med Res.* 2010; 131: 487–99.
55. van Nood E., Vrieze A., Nieuwdorp M. et al. Duodenal infusion of donor feces for recurrent Clostridium difficile. *N Engl J Med.* 2013; 368(5): 407–15. DOI: 10.1056/NEJMoa1205037.
56. van Prehn J., Reigadas E., Vogelzang E.H. et al. Guideline Committee of the European Study Group on Clostridioides difficile. European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases: 2021 update on the treatment guidance document for Clostridioides difficile infection in adults. *Clin Microbiol Infect.* 2021; 27(Suppl 2): S1–21. DOI: 10.1016/j.cmi.2021.09.038.
57. Wilcox M.H., Gerding D.N., Poxton I.R. et al. Bezlotoxumab for Prevention of Recurrent Clostridium difficile Infection. *N Engl J Med.* 2017; 376(4): 305–17. DOI: 10.1056/NEJMoa1602615.

DOI: 10.56871/UTJ.2023.97.14.006

УДК 612.819.9/.867.1+616.12-008.331.1-092+616.379-008.64-053.9

ОСОБЕННОСТИ ФУНКЦИОНИРОВАНИЯ ВКУСОВЫХ РЕЦЕПТОРОВ ПОЛОСТИ РТА У ПОЖИЛЫХ ЛЮДЕЙ В НОРМЕ И ПРИ ПАТОЛОГИИ

© Андрей Константинович Иорданишвили^{1, 2}

¹ Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова. 194044, Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, 6

² Международная академия наук экологии, безопасности человека и природы. 199106, Санкт-Петербург, Большой пр. В.О., 74

Контактная информация: Андрей Константинович Иорданишвили — д.м.н., профессор кафедры челюстно-лицевой хирургии и хирургической стоматологии. E-mail: professoraki@mail.ru

Поступила: 12.07.2022

Одобрена: 02.11.2022

Принята к печати: 01.12.2022

РЕЗЮМЕ. В настоящее время до конца не исследовано функционирование вкусовых рецепторов полости рта взрослого человека в норме и при патологии. Целью работы явилось изучение особенностей функционирования вкусовых рецепторов языка взрослого человека при гипертонической болезни и сахарном диабете 2-го типа. В ходе работы изучены пороги вкусовой чувствительности, а также функциональная мобильность вкусовых рецепторов языка у 37 людей пожилого возраста без выраженной психосоматической патологии, а также у 33 человек пожилого возраста, страдающих гипертонической болезнью, и 34 человек, страдающих сахарным диабетом 2-го типа. Установлено, что у людей пожилого возраста, не имеющих выраженной психосоматической патологии, пороги вкусовой чувствительности языка достоверно повышены, но соответствуют референтным значениям, однако нарушены процессы мобилизации и демобилизации вкусовых рецепторов языка. При гипертонической болезни и сахарном диабете 2-го типа выявлено достоверное повышение порогов вкусовой чувствительности языка, что вместе с имеющимися у них нарушениями функциональной мобильности вкусовых рецепторов языка препятствует формированию чувства сытости, способствует сохранению желания употреблять пищу в течение суток, что влияет на сложности с регулированием диетотерапии при рассматриваемой патологии.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: люди пожилого возраста; вкусовая чувствительность; гипертоническая болезнь; сахарный диабет 2-го типа; порог вкусовой чувствительности языка; функциональная мобильность вкусовых рецепторов языка.

SPECIFICATIONS OF ORAL TASTE RECEPTOR FUNCTIONING AT THE ELDERLY IN NORM AND PATHOLOGY

© Andrey K. Iordanishvili^{1, 2}

¹ Military Medical Academy named after S.M. Kirov. Academician Lebedev str., 6, Saint Petersburg, Russian Federation, 194044

² International Academy of Sciences for Ecology, Human and Natural Security. Bolshoi pr. VO, 74, Saint Petersburg, Russian Federation, 199106

Contact information: Andrey K. Iordanishvili — Doctor of Medical Sciences, Professor of the Department of Maxillofacial Surgery and Surgical Dentistry. E-mail: professoraki@mail.ru

Received: 12.07.2022

Revised: 02.11.2022

Accepted: 01.12.2022

SUMMARY. At present the functioning of taste buds of adult oral cavity in norm and pathology has not been studied up to the end. The aim of this work was to study the peculiarities of functioning of adult tongue taste buds in hypertensive disease and type 2 diabetes mellitus. In the course of the work the thresholds of taste sensitivity as well as functional mobility of taste buds of the tongue were studied in 37 elderly people without any pronounced psychosomatic pathology as well as in 33 elderly people suffering from hypertension and 34 people suffering from diabetes mellitus type 2. It was established, that in elderly people without expressed psychosomatic pathology the thresholds of taste sensitivity of the tongue are reliably raised, but correspond to the reference values, but the processes of mobilization and demobilization of the tongue taste receptors are disturbed. In hypertension and type 2 diabetes mellitus reliable increase of tongue taste sensitivity thresholds were revealed, which together with the existing disturbances of functional mobilization of tongue taste receptors prevents the formation of the feeling of satiety, contributes to the preservation of the desire to eat food during the day, which affects the difficulties with the regulation of diet therapy in the pathology in question.

KEY WORDS: elderly people; taste sensitivity; hypertension; type 2 diabetes mellitus; threshold of taste sensitivity of the tongue; functional mobility of the taste buds of the tongue.

ВВЕДЕНИЕ

В настоящее время у людей среднего и пожилого возраста часто выявляют гипертоническую болезнь (ГБ), а также сахарный диабет 2-го типа (СД2), что связано не только с наследственной предрасположенностью, но и с особенностями жизни современного человека и особенностями его питания [3, 7, 10]. Если при ГБ наследственные дефекты и воздействие факторов внешней среды реализуются в регуляторных нарушениях кровообращения вследствие дисбаланса прессорных и депрессорных систем, а также изменения характера питания с повышенным содержанием хлорида натрия [1, 6], то к триггерным факторам реализации генетической предрасположенности СД2 относят гиперкалорийное питание, избыточное потребление сахаросодержащих напитков, ожирение, гиподинамию и пожилой возраст [8, 11]. При комплексном лечении указанных заболеваний важным является немедикаментозное лечение, а именно изменение образа жизни, в том числе питания [4, 12]. Известно, что особенности питания пациентов зависят от многих факторов [9, 13]. В то же время до конца не исследовано функционирование вкусовых рецепторов полости рта взрослого человека в норме и при патологии.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Изучить особенности функционирования вкусовых рецепторов языка у пожилых людей, страдающих ГБ и СД2.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В ходе работы были изучены пороги вкусовой чувствительности языка (ПВЧЯ), а также функциональная мобильность вкусовых рецепторов языка (ФМВРЯ) у 37 людей пожилого возраста без выраженной психосоматической патологии (12 мужчин и 25 женщин в возрасте от 62 до 73 лет), которые составили 1-ю контрольную группу, а также у 33 человек пожилого возраста, страдающих в течение более 5 лет ГБ (9 мужчин и 24 женщины в возрасте от 61 года до 74 лет), — 2-я группа исследования, и у 34 человек, страдающих более 5 лет компенсированным СД2 (3 мужчины и 31 женщина в возрасте от 61 года до 72 лет), — 3-я группа исследования. При исследовании были использованы общепринятые методы обследования, а именно определены ПВЧЯ языка на сладкий, соленый, кислый и горький раздражители [2], а оценка ФМВРЯ осуществлялась с помощью сладкого раздражителя натошак и после еды [5].

После завершения клинического исследования проводилась статистическая оценка полученного цифрового материала. Исследуемые показатели в работе предоставлены в виде выборочного среднего значения и стандартной ошибки средней величины. Достоверность различий средних величин независимых выборок оценивали при помощи параметрического критерия Стьюдента при нормальном законе распределения и непараметрического критерия Манна–Уитни при отличии от нормального распределения показателей. Проверку на нормальность распреде-

ления оценивали при помощи критерия Шапиро–Уилкса. Для статистического сравнения долей с оценкой достоверности различий применяли критерий Пирсона χ^2 с учетом поправки Мантеля–Хэнзеля на правдоподобие. Во всех процедурах статистического анализа считали достигнутый уровень значимости (p), критический уровень значимости при этом был равным 0,05.

Выполненное исследование полностью соответствовало этическим стандартам, проводилось в соответствии с действующими и получило одобрение этического комитета Международной академии наук экологии, безопасности человека и природы (протокол № 3 от 10.05.2022 г.).

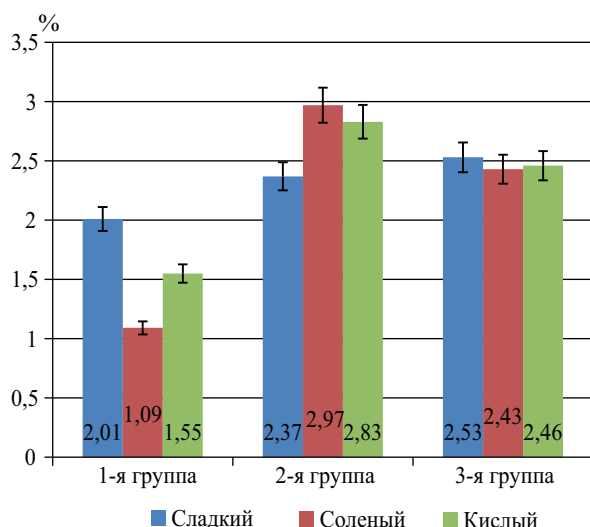
РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Из данных литературы известно, что в норме вкусовые рецепторы языка воспринимают 0,25–1,25% сладких и соленых растворов, 0,05–1,25% кислых растворов и 0,0001–0,003% горьких растворов [4]. Ранее было показано, что с возрастом у людей происходит повышение ПВЧЯ. Если у людей среднего возраста рецепторы языка воспринимают сладкий, соленый, кислый и горький раздражители в среднем, соответственно, в концентрации 0,81%, 0,52%, 0,77% и 0,00014%, то при отсутствии выраженной психосоматической патологии в старческом возрасте ПВЧЯ на сладкий, соленый, кислый и горький раздражители вкусовые сосочки языка воспринимают растворы в концентрации, соответ-

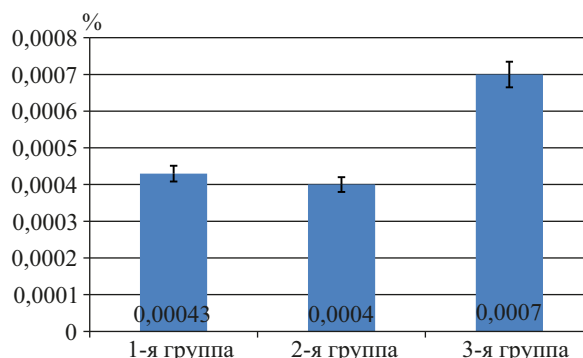
ственно, 2,09%, 1,17%, 1,68% и 0,0005% [4], что достоверно свидетельствует о повышении с возрастом данного показателя на все виды вкусовых раздражителей ($p \leq 0,05$), хотя у большинства старых людей они соответствуют референсным значениям.

Говоря о ФМВРЯ, установлено, что в молодом возрасте, при исследовании натошак, выявляются в среднем 40 функционирующих и 8 нефункционирующих сосочков языка, а после еды происходит демобилизация примерно половины вкусовых сосочков языка (22 функционирующих и 26 нефункционирующих сосочков языка). У лиц пожилого возраста процессы мобилизации и демобилизации вкусовых рецепторов языка нарушаются. Если до еды у них выявляются в среднем 27 функционирующих сосочков языка и 21 нефункционирующий, то после приема пищи не происходит уменьшение количества функционирующих вкусовых сосочков языка, а наоборот, их достоверное увеличение до 30 при 18 нефункционирующих сосочках языка ($p \leq 0,05$), что относят к возрастным изменениям жевательного аппарата [4].

В ходе настоящего клинического исследования были получены средние показатели ПВЧЯ на все указанные виды раздражителей у людей пожилого возраста 1-й группы исследования, которые не имели психосоматической патологии и соответствовали референтным значениям ($p \geq 0,05$), то есть считались нормальными (рис. 1). В то же время у этой группы пациентов выявлено нарушение процессов мобилизации и демобилизации вкусовых рецепторов языка. Так, в пожилом возрасте до еды определяли в среднем 26 функционирующих сосочков и 22 нефункционирующих сосочка языка, а после еды происходила демобилизация малого количества вкусовых сосочков языка: определяли



а



б

Рис. 1. Показатели ПВЧЯ на сладкое, соленое, кислое (а) и горькое (б), % $\pm m$ порогового раствора раздражителя

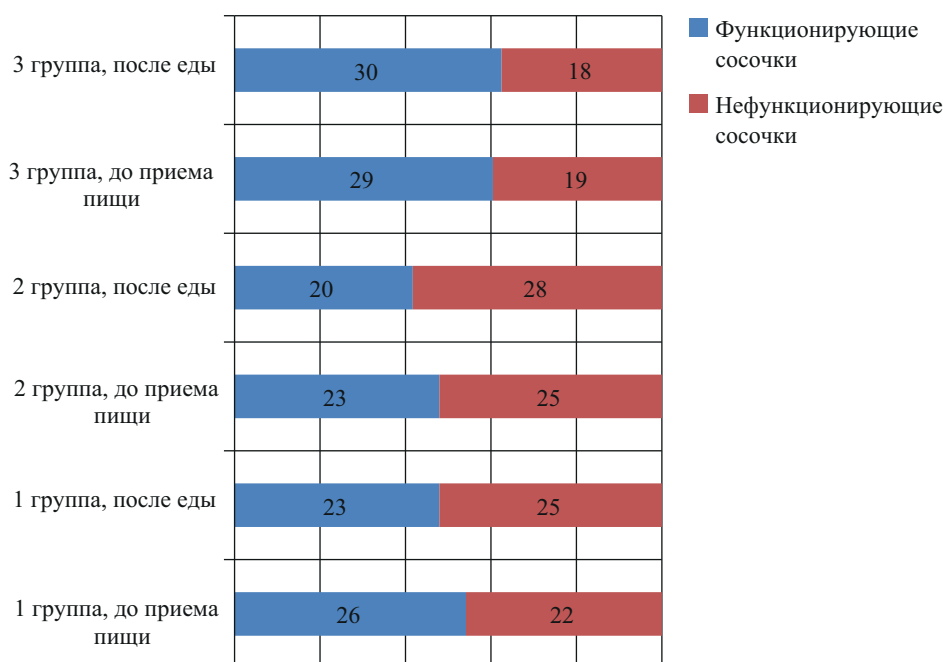


Рис. 2. Количество функционирующих и нефункционирующих рецепторов языка у обследуемых пациентов до и после приема пищи ($M \pm m$)

в среднем 23 функционирующих и 25 нефункционирующих сосочков языка (рис. 2).

У пациентов, которые более 5 лет страдали ГБ (2-я группа) и СД2 (3-я группа), показатели ПВЧЯ были достоверно выше (рис. 1), за исключением чувствительности к горькому раздражителю у пациентов 3-й группы исследования (рис. 1, б). У пациентов, страдающих ГБ, выявленные изменения ПВЧЯ, очевидно, усложняют возможности для изменения характера питания, которые связаны с необходимостью ограничения потребления натрия хлорида до 4–5 г в сутки [4]. Повышение ПВЧЯ у пациентов, страдающих СД2, по-видимому, играет роль в возникновении сухости полости рта за счет снижения вкусового слюносекреторного рефлекса, так как качество и интенсивность вкусовых ощущений в значительной мере влияют на количество и качество рефлекторной слюны [5].

Анализ ФМВРЯ у пациентов 2-й и 3-й групп исследования показал, что у них также имело место нарушение процессов мобилизации и демобилизации вкусовых рецепторов языка, которые практически не отличались от возрастных особенностей этого показателя, характерного для людей пожилого возраста, которые не имеют выраженной психосоматической патологии. Так, в пожилом возрасте при наличии ГБ до еды определяли в среднем 23 функционирующих и 25 нефункционирующих сосочков языка, а после еды происхо-

дила демобилизация малого количества вкусовых сосочков языка: определяли в среднем 20 функционирующих и 28 нефункционирующих сосочков языка (рис. 2). В пожилом возрасте при наличии СД2 и исследовании натошак также наблюдается достаточно слабая мобилизация вкусовых рецепторов языка, а именно в среднем 29 функционирующих и 19 нефункционирующих, а после еды практически не происходит демобилизация вкусовых рецепторов языка, так как количество вкусовых сосочков языка в среднем составляло 30 функционирующих и 18 нефункционирующих (рис. 2). Это способствует сохранению желания употреблять пищу в течение суток, что влияет на сложности с регулированием диетотерапии, как с количеством приемов пищи, так и с качеством употребляемой пищи.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Резюмируя вышеизложенное, следует заключить, что у людей пожилого возраста, не имеющих выраженной психосоматической патологии, показатели ПВЧЯ достоверно повышены, но соответствуют референтным значениям, и их следует считать вариантом нормы. Несмотря на отсутствие выраженной психосоматической патологии в пожилом возрасте, отмечаются нарушенные процессы мобилизации и демобилизации вкусовых

рецепторов языка. Прием пищи у таких пациентов не приводит к демобилизации вкусовых рецепторов языка, что способствует сохранению чувства голода, необходимости приема пищи и может явиться фактором риска различной соматической, в том числе эндокринной, патологии. У пациентов, страдающих ГБ и СД2, выявлено увеличение показателей ПВЧЯ выше референтных значений, что вместе с имеющимися у них нарушениями ФМВРЯ препятствует формированию чувства сытости, способствует сохранению желания употреблять пищу в течение суток, что влияет на сложности с регулированием диетотерапии, что важно при комплексном лечении ГБ и СД2. Представляется значимым участие психотерапевта в комплексном лечении таких пациентов, что важно для эффективной комплексной терапии имеющейся у пожилых больных соматической и эндокринной патологии.

ЛИТЕРАТУРА

1. Барсуков А.В. Гипертоническая болезнь и вторичные артериальные гипертензии. Гериатрия. Руководство. Под ред. Л.П. Хорошиной. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2019: 149–62.
2. Бельских А.Н., Бельских О.А. Иорданишвили А.К. Хроническая болезнь почек: особенности стоматологической патологии. СПб.: Норммедиздат; 2016.
3. Иорданишвили А.К. Физиология и патофизиология жевательно-речевого аппарата. СПб.: Человек; 2016.
4. Иорданишвили А.К. Гериатрическая стоматология. Руководство. СПб.: Человек; 2019.
5. Иорданишвили А.К., Филиппова Е.В., Либих Д.А., Рыжак Г.А. Клинико-функциональное состояние слизистой оболочки полости рта и языка у людей старших возрастных групп. Институт стоматологии. 2012; 4(57): 80–1.
6. Комаров Ф.И., Шевченко Ю.Л., Иорданишвили А.К. Соматическое и стоматологическое здоровье долгожителей. Экология и развитие общества. 2016; 1(16): 51–4.
7. Комаров Ф.И., Шевченко Ю.Л., Иорданишвили А.К. Долгожительство: ремарки к патологии зубов и пародонта. Пародонтология. 2017; 2: 13–5.
8. Один В.И. Сахарный диабет. Гериатрия. Руководство. Под ред. Л.П. Хорошиной. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2019: 535–52.
9. Canaan T.J., Meehan S.C. Variations of structure and appearance of the oral mucosa. Dent. Clin. North. Am. 2005; 49(1): 1–14.
10. Fragiskos D. Oral surgery. New York; 2007.
11. Gandolfo S., Scully C., Carrozzo M. Oral medicine. Edinburgh-New York: Churchill Livingstone; 2006.
12. Hayflick L. New approaches to old age. Nature. 2000; 403.
13. Macleod I., Crighton A. Practical oral medicine. London-Chicago: Quintessence Publishing; 2006.

REFERENCES

1. Barsukov A.V. Gipertonicheskaya bolezni i vtorichnyye arterial'nyye gipertenzii [Hypertension and secondary arterial hypertension]. Geriatriya. Rukovodstvo. Pod red. L.P. Khoroshininoy. Moskva: GEOTAR-Media Publ.; 2019: 149–62. (in Russian).
2. Bel'skikh A.N., Bel'skikh O.A. Iordanishvili A.K. Khronicheskaya bolezni' pochek: osobennosti stomatologicheskoy patologii [Chronic kidney disease: features of dental pathology]. Sankt-Peterburg: Nord-medizdat Publ.; 2016. (in Russian).
3. Iordanishvili A.K. Fiziologiya i patofiziologiya zhevatel'no-rechevogo apparata [Physiology and pathophysiology of the masticatory-speech apparatus]. Sankt-Peterburg: Chelovek Publ.; 2016. (in Russian).
4. Iordanishvili A.K. Geriatricheskaya stomatologiya [Geriatric dentistry]. Rukovodstvo. Sankt-Peterburg: Chelovek Publ.; 2019. (in Russian).
5. Iordanishvili A.K., Filippova Ye.V., Libikh D.A., Ryzhak G.A. Kliniko-funktsional'noye sostoyaniye slizistoy obolochki polosti rta i yazyka u lyudey starshikh vrazrastnykh grupp [Clinical and functional state of the oral mucosa and tongue in people of older age groups]. Institut stomatologii. 2012; 4(57): 80–1. (in Russian).
6. Komarov F.I., Shevchenko Yu.L., Iordanishvili A.K. Somaticheskoye i stomatologicheskoye zdorov'ye dolgozhiteley [Somatic and dental health of centenarians]. Ekologiya i razvitiye obshchestva. 2016; 1(16): 51–4. (in Russian).
7. Komarov F.I., Shevchenko Yu.L., Iordanishvili A.K. Dolgozhitel'stvo: remarki k patologii zubov i parodontia [Longevity: remarks to the pathology of teeth and periodontium]. Parodontologiya. 2017; 2: 13–5. (in Russian).
8. Odin V.I. Sakharный diabet. Geriatriya [Diabetes]. Rukovodstvo. Pod red. L.P. Khoroshininoy. Moskva: GEOTAR-Media Publ.; 2019: 535–52. (in Russian).
9. Canaan T.J., Meehan S.C. Variations of structure and appearance of the oral mucosa. Dent. Clin. North. Am. 2005; 49(1): 1–14.
10. Fragiskos D. Oral surgery. New York; 2007.
11. Gandolfo S., Scully C., Carrozzo M. Oral medicine. Edinburgh-New York: Churchill Livingstone; 2006.
12. Hayflick L. New approaches to old age. Nature. 2000; 403.
13. Macleod I., Crighton A. Practical oral medicine. London-Chicago: Quintessence Publishing; 2006.

DOI: 10.56871/UTJ.2023.12.33.007

УДК 616.12-008.331.1-092.12-084+614.39+355.511.512

ЗАБОЛЕВАЕМОСТЬ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ У ЮНОШЕЙ 15–17 ЛЕТ: МЕДИКО-СОЦИАЛЬНЫЙ КОНТЕКСТ ПРОБЛЕМЫ

© Александр Владимирович Шабров¹, Андрей Вячеславович Ким²,
Наталья Олеговна Гончар², Яна Вячеславовна Соусова²,
Руна Низамиевна Давудова², Лина Дмитриевна Сорокина²

¹ Институт экспериментальной медицины. 197376, Санкт-Петербург, ул. Академика Павлова, 12

² Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет.
194100, Санкт-Петербург, ул. Литовская, 2

Контактная информация: Наталья Олеговна Гончар — ассистент кафедры факультетской терапии
им. проф. В.А. Вальдмана. E-mail: fno83@yandex.ru.

Поступила: 10.10.2022

Одобрена: 15.11.2022

Принята к печати: 01.12.2022

РЕЗЮМЕ. Период, в течение которого осуществляется диспансерное наблюдение юношей до первоначальной постановки на воинский учет, составляет три года. Выявленные в указанные сроки заболевания органов системы кровообращения могут стать причиной ограничения категории годности призывников для прохождения срочной военной службы. В связи с данным обстоятельством качество проведения всех запланированных на указанный период лечебно-профилактических мероприятий является ключом к комплектованию вооруженных сил здоровыми, выносливыми молодыми людьми. Цель исследования заключалась в оценке динамики показателей распространенности и заболеваемости эссенциальной артериальной гипертензии (АГ) среди юношей 15–17 лет на основании данных периодических медицинских осмотров. Для реализации поставленной цели проанализирована информация, полученная из формы федерального статистического наблюдения № 12 «Сведения о числе заболеваний, зарегистрированных у пациентов, проживающих в районе обслуживания медицинской организации» по Санкт-Петербургу за 2015–2020 годы. В соответствии с итогами диспансерного наблюдения в указанный период можно проследить тенденции к умеренному увеличению первичной выявляемости АГ, которая составила в среднем 25,76% (95% ДИ 21,62–29,90) случаев, и постепенному снижению заболеваемости АГ среди юношей допризывного возраста. Так, в 2020 году по показателям наглядности уровень инцидентности АГ снизился на 21,38% по сравнению с 2015 годом. Учитывая улучшение ситуации по укомплектованности амбулаторного звена высококвалифицированными медицинскими кадрами, но высокие при этом темпы прироста заболеваемости ожирением среди исследуемой когорты населения, можно выдвинуть предположение о том, что уязвимым звеном в организации и проведении медицинских мероприятий по борьбе с эссенциальной гипертензией среди юношей допризывного возраста является недостаточная эффективность профилактических мер, направленных на модификацию факторов риска развития данного патологического состояния.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: артериальная гипертензия; заболеваемость артериальной гипертензией; юноши допризывного возраста; диспансерное наблюдение.

INCIDENCE OF ARTERIAL HYPERTENSION IN YOUNG MEN AGED 15–17 YEARS: MEDICAL AND SOCIAL CONTEXT OF THE PROBLEM

© Aleksandr V. Shabrov¹, Andrey V. Kim², Natal'ya O. Gonchar²,
Iana V. Sousova², Runa N. Davudova², Lina D. Sorokina²

¹ Institute of Experimental Medicine. Academician Pavlov st., 12, Saint Petersburg, Russian Federation, 197376

² Saint Petersburg State Pediatric Medical University. Lithuania 2, Saint Petersburg, Russian Federation, 194100

Contact information: Natal'ya O. Gonchar — Assistant of the Department of Faculty Therapy named after prof. V.A. Waldman. E-mail: fno83@yandex.ru.

Received: 10.10.2022

Revised: 15.11.2022

Accepted: 01.12.2022

SUMMARY. The period during which the dispensary observation of young men is carried out before the initial military registration is three years. Diseases of the organs of the circulatory system detected within the specified time limits can cause a restriction on the category of conscripts' eligibility for military service. In connection with this circumstance, the quality of carrying out all the treatment and preventive measures planned for the specified period is the key to staffing the armed forces with healthy, hardy young people. The purpose of the study was to assess the dynamics of the prevalence and incidence of essential arterial hypertension (AH) among boys aged 15–17 years based on data from periodic medical examinations. To achieve this goal, the information obtained from the federal statistical observation form No. 12 "Information on the number of diseases registered in patients living in the service area of a medical organization" in St. Petersburg for 2015–2020 was analyzed. In accordance with the results of dispensary observation in the specified period of time, it is possible to trace tendencies towards a moderate increase in the primary detection of hypertension, which averaged 25.76% (95% CI 21.62–29.90) of cases, and a gradual decrease in the incidence of hypertension among young men of pre-conscription age. Thus, in 2020, in terms of visibility, the incidence of hypertension decreased by 21.38% compared to 2015. Taking into account the improvement in the situation with the staffing of the outpatient level with highly qualified medical personnel, the high rate of increase in the incidence of obesity among the studied cohort of the population, the reason of this problem may be the lack of effectiveness of preventive measures aimed at modifying risk factors for the development of arterial hypertension among young men of pre-conscription age.

KEY WORDS: arterial hypertension; incidence of arterial hypertension; young men of pre-conscription age; dispensary observation.

ВВЕДЕНИЕ

Состояние здоровья лиц, призываемых на военную службу, во многом определяет их годность и может считаться лимитирующим фактором укрепления обороноспособности страны [12]. Главными причинами, ограничивающими годность к военной службе призывников, являются болезни костно-мышечной системы и соединительной ткани, эндокринной системы, расстройства питания и нарушения обмена веществ, нервной системы, психические и поведенческие расстройства, заболевания органов пищеварения, зрения, дыхания, а также системы кровообращения, определяющие 86,3% всех случаев ограничений [8, 11, 12]. Так, в 2007 году на 1000 освидетельствованных граждан освобождено от призыва на военную службу из-за психических расстройств — 53 человека, недостаточности питания — 23 человека, заболеваний органов пищеварения — 33 человека, болезней костно-мышечной системы — 49 человек, болезней органов кровообращения — 19 человек [6]. За 5 лет отмечен рост заболеваемости в 2 раза и более такими заболеваниями, как инфекционные, паразитарные, новообразова-

ния и болезни кроветворных органов, а также кожи и подкожной клетчатки [5, 11]. При подготовке молодежи к службе в армии особое внимание уделяют периоду диспансерного наблюдения юношей до призыва, который составляет три года (с 15 до 17 лет включительно) и предусматривает три периодических медицинских осмотра. Качество проведения всех запланированных на этот период лечебно-профилактических мероприятий является ключом к комплектованию вооруженных сил здоровыми, выносливыми молодыми людьми [9, 10].

Здоровье молодежи, особенно юношей-подростков призывного возраста, приобретает особую ценность, так как неблагоприятные показатели их здоровья объективно способствуют снижению численности молодых людей, направляемых в ряды Российской армии. По данным Генерального штаба Вооруженных сил РФ, медицинские комиссии военкоматов освобождают от службы в связи с неудовлетворительным состоянием здоровья до 30% призывников, 10% направляются на дополнительное обследование, а 50% имеют различные категории ограничения годности [10, 12]. При этом, если в 1980-е годы

каждый десятый потенциальный призывник получал освобождение по медицинским показаниям, то сегодня каждый третий не подлежит призыву в связи с неблагоприятными показателями здоровья. Следует учитывать, что среди лиц, признанных годными к военной службе, около 30% имеют проблемы со здоровьем, что требует осуществления комплексной реабилитации с использованием целенаправленных оздоровительных мероприятий. Приведенные данные свидетельствуют о необходимости выявления факторов риска, устранение которых будет способствовать улучшению показателей здоровья не только подростков, но и взрослого населения и, соответственно, совершенствованию социальной инфраструктуры страны в будущем и предотвращению проблем со здоровьем в зрелые годы [4].

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Оценить распространенность и заболеваемость эссенциальной артериальной гипертензии среди юношей 15–17 лет, выявленной во время медицинского осмотра до первоначальной постановки на воинский учет.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В соответствии с поставленной целью исследования проанализирована информация, полученная из формы федерального статистического наблюдения № 12 «Сведения о числе заболеваний, зарегистрированных у пациентов, проживающих в районе обслуживания медицинской организации» по Санкт-Петербургу за 2015–2020 годы. Данные о среднегодовой численности и заболеваемости населения Санкт-Петербурга взяты из бюллетеней Росстата, материалов Департамента мониторинга, анализа и стратегического развития здравоохранения Минздрава России. Проводимый ретроспективный эпидемиологический анализ включал определение инцидентности заболеваемости АГ, тенденции эпидемического процесса, а также показателей обеспеченности врачебными кадрами в Санкт-Петербурге юношей 15–17 лет, проходивших медицинский осмотр до первоначальной постановки на воинский учет в соответствии с приказом Министра обороны Российской Федерации и Министерства здравоохранения Российской Федерации от 23 мая 2001 г. № 240/168 «Об организации медицинского обеспечения подготовки граждан Российской Федерации

к военной службе», приказом Министра обороны Российской Федерации и Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации от 11 октября 2010 г. № 1330/870н «О внесении изменений в приказ Министра обороны Российской Федерации и Министерства здравоохранения Российской Федерации от 23 мая 2001 г. № 240/168» (признаны утратившими силу согласно приказу Министра обороны Российской Федерации и Министерства здравоохранения Российской Федерации № 307/364н от 30 мая 2022 г.) [1, 2, 3]. Исследование осуществлялось сплошным методом.

Распространенность заболевания оценивалась по суммарному количеству ежегодно зарегистрированных случаев АГ в пересчете на десять тысяч детского населения, 95% доверительный интервал рассчитывался с использованием стандартного распределения и распределения Пуассона при количестве заболевших менее 100 человек. Анализ течения заболеваемости АГ на протяжении четырех исследуемых лет осуществлялся с использованием экстенсивных, интенсивных показателей, показателей соотношения и динамических рядов. Характеристика степени выраженности искомой тенденции включала ее количественную оценку (средний темп прироста/убыли), расчет скорости изменения процесса в единицу времени (абсолютной величины прироста/убыли заболеваемости), а также динамику интенсивности эпидемического процесса заболеваемости АГ одного периода по отношению к предыдущему: соотношения уровней заболеваемости (темпа роста/убыли) и показателей значимости каждого процента изменения показателей заболеваемости за указанный период (значение 1% прироста/убыли). Для построения динамического ряда в целях оценки имеющихся тенденций рассчитаны абсолютная величина прироста/убыли, темп роста/убыли, темп прироста/убыли, и значение 1% прироста/убыли инцидентности АГ за отчетный период по следующим формулам:

$$1. x = \text{последующий уровень} - \text{предыдущий уровень},$$

где x — показатель абсолютного прироста/убыли заболеваемости.

$$2. x = \frac{\text{последующий уровень} \cdot 100\%}{\text{предыдущий уровень}},$$

где x — показатель темпа роста/убыли заболеваемости.

$$3. x = \frac{\text{последующий уровень} \cdot 100\%}{\text{предыдущий уровень}} - 100\%,$$

где x — показатель темпа прироста/убыли заболеваемости.

$$4. x = \frac{\text{значение абсолютного прироста}}{\text{темп прироста (убыли)} \cdot \text{заболеваемости}},$$

где x — значение 1% изучаемого явления.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Исходя из данных бюллетеней Росстата, численность мужского населения в возрасте от 15 до 17 лет к концу 2015–2020 года соответственно составила 54 679, 59 035, 58 625, 60 591, 62 433 и 63 023 человек. В соответствии с итогами диспансерного наблюдения в указанный период прослеживался тренд к умеренному увеличению первичной выявляемости АГ, которая составила в среднем 25,76% (95% ДИ 21,62–29,90) случаев. Рассчитанные показатели превалентности (распространенности) у юношей 15–17 лет выявили патологию сердечно-сосудистой системы, характеризующуюся стойким повышением артериального давления, имели четкую направленность к умеренному снижению.

Заболеваемость (инцидентность) эссенциальной АГ в изучаемой группе населения составила 23,04/0000 случаев в 2015 году,

19,48/0000 в 2016 году, 17,91/0000 в 2017 году, 13,37/0000 в 2018 году, 22,74/0000 в 2019 году и 18,88/0000 в 2020 году. В структуре общей заболеваемости АГ среди подростков мужского пола исследуемой возрастной категории, которая в среднем составила 19,240/0000 (95% ДИ 15,51–22,96), наблюдалась умеренная тенденция к снижению заболеваемости АГ, которая уменьшилась приблизительно в 1,22 раза по сравнению с 2015 годом (рис. 1).

Результаты расчета динамических показателей, позволяющие получить детальное представление о данном эпидемическом процессе, представлены в таблице 1.

В 2015 году наметилась тенденция к постепенному снижению инцидентности эссенциальной АГ, при этом скорость изменения динамических величин практически не менялась. Вместе с тем в 2019 году наблюдалось увеличение уровня заболеваемости представленной патологией сердечно-сосудистой системы практически до показателей 2015 года с последующим его снижением в 2020 году. Среднегодовой темп убыли инцидентности изучаемого патологического состояния составил –3,90.

Для характеристики общей направленности эпидемического процесса рассчитан коэффициент наглядности, исходный уровень заболеваемости АГ в 2015 году был принят за 100%. Полученные результаты свидетельствовали о постепенном снижении в Санкт-Петербурге инцидентности нарушений системы кровообращения, характеризующихся стойким

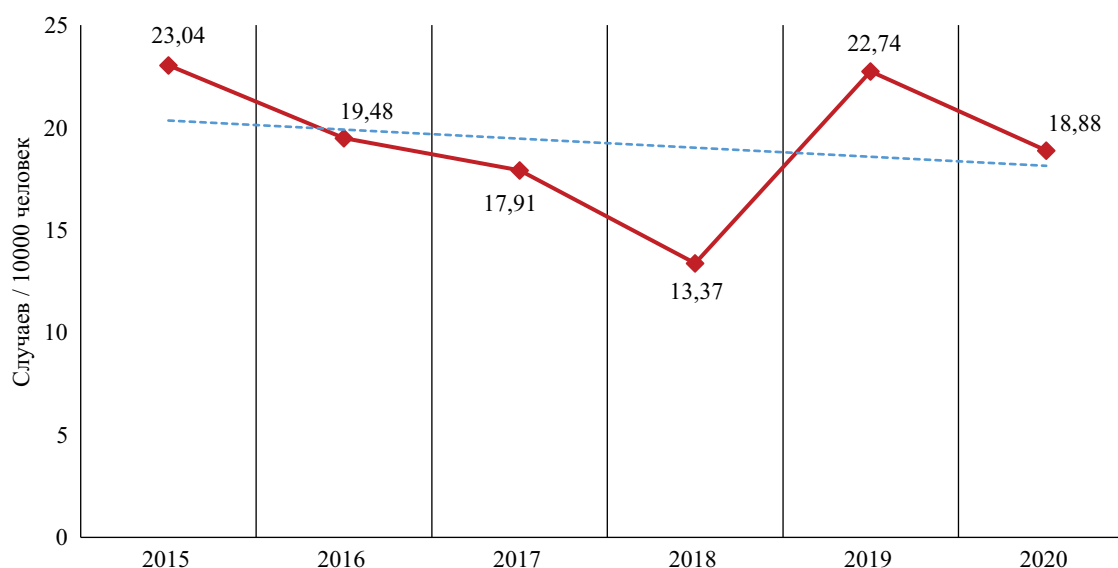


Рис. 1. Тенденции изменения заболеваемости эссенциальной артериальной гипертензией среди подростков мужского пола в возрасте от 15 до 17 лет за 2015–2020 годы

Таблица 1

Данные основных показателей изменения заболеваемости эссенциальной артериальной гипертензией среди юношей 15–17 лет

Показатель	Год					
	2015	2016	2017	2018	2019	2020
Абсолютный прирост/убыль	–4,91	–3,56	–1,57	–4,54	9,37	–3,86
Темп роста/убыли, %	82,43	84,55	91,94	74,65	170,08	83,03
Темп прироста/убыли	–17,57	–15,45	–8,06	–25,35	70,08	–16,97
Значение 1% прироста/убыли, %	0,28	0,23	0,19	0,18	0,13	0,23
Показатель наглядности, %	–	72,51	31,98	92,46	190,84	78,62

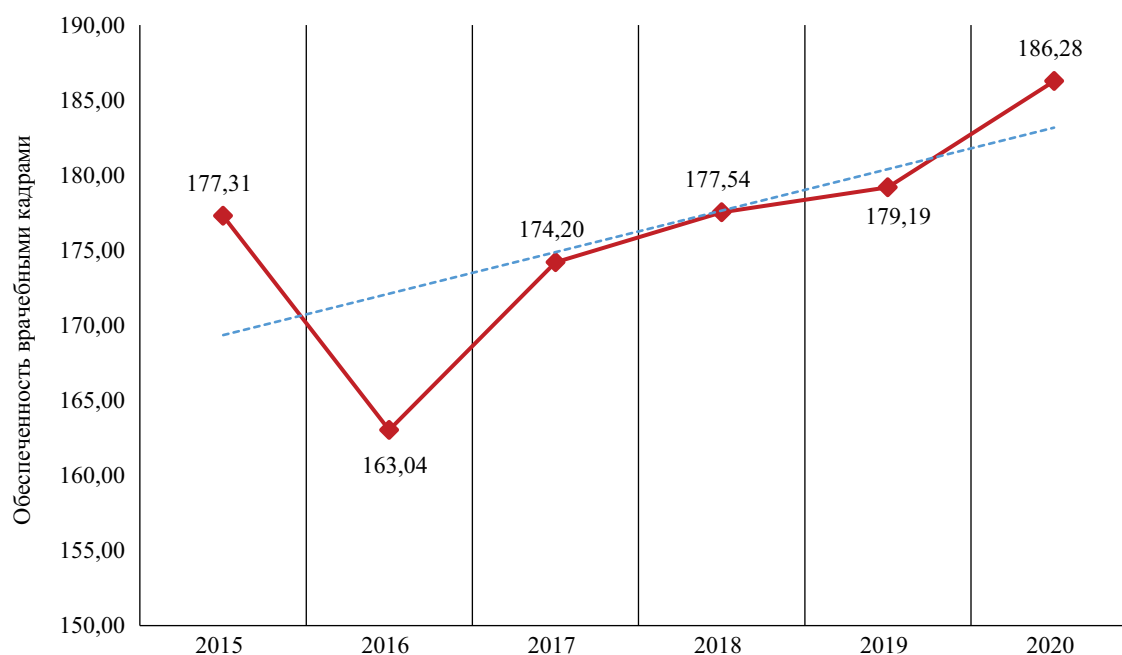


Рис. 2. Показатели обеспеченности населения участковыми педиатрами в 2015–2020 годах

повышением артериального давления, среди юношей выделенной возрастной группы. В 2020 году уровень заболеваемости АГ снизился на 21,38% (в показателях наглядности) по сравнению с 2015 годом.

Возможное объяснение несоответствия описанной динамики кроется в проблеме организации высококвалифицированной медицинской помощи на амбулаторных условиях, в частности, изменении структурного состава врачебных кадров, обеспечивающих возможность ранней выявляемости заболеваний сердечно-сосудистой системы, характеризующихся стойким повышением артериального давления. Для подтверждения сформулированной гипотезы рассчитаны показатели обеспеченности населения Санкт-Петербурга участковыми педиатрами (рис. 2).

В соответствии с полученными результатами можно сделать заключение, что на-

метившаяся в 2018 году тенденция к росту выявляемости с одномоментным снижением prevalence и инцидентности эссенциальной АГ среди юношей частично обусловлена постепенным увеличением за отчетный период количества врачей-педиатров, занятых в амбулаторном звене. Следствием описанной реструктуризации врачебных кадров, по всей видимости, является сокращение времени первичной постановки диагноза, более раннее начало терапии. Кроме того, увеличение количества новых случаев диагностики эссенциальной АГ среди подростков мужского пола может быть связано с недостаточной эффективностью профилактических мероприятий. Однако в связи с недостаточным объемом имеющейся информации выделение организационно-социального аспекта проблемы в качестве превалярующего аргумента, определяющего данную статистику выявляемости и инцидентности АГ

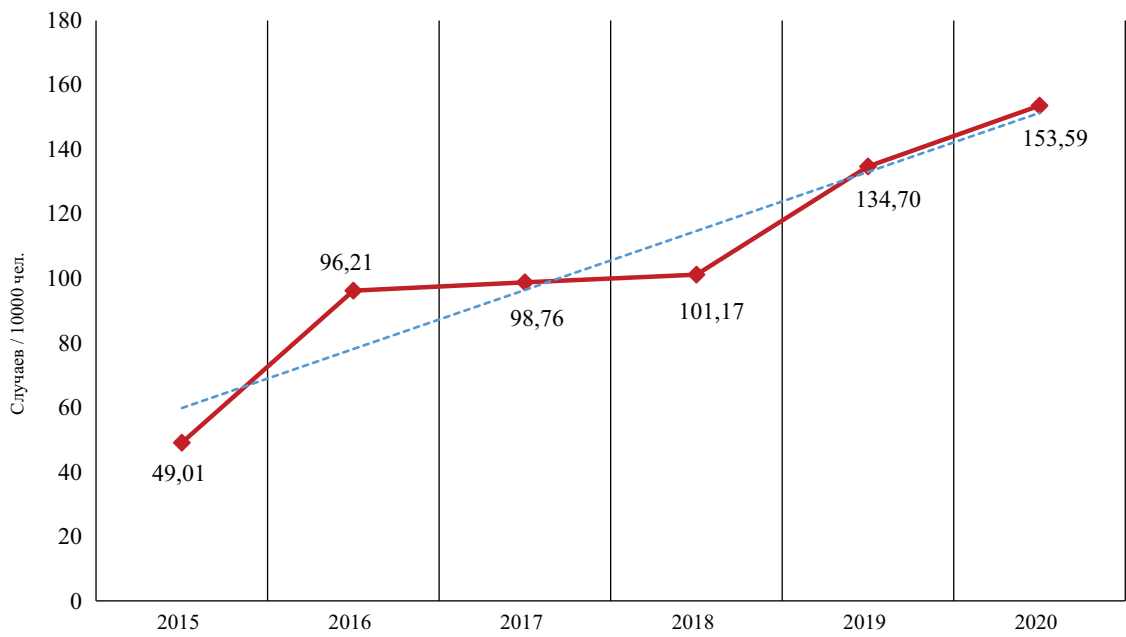


Рис. 3. Тенденции изменения заболеваемости ожирением среди подростков мужского пола в возрасте от 15 до 17 лет за 2015–2020 годы

Таблица 2

Данные основных показателей изменения заболеваемости ожирением среди юношей 15–17 лет

Показатель	Год					
	2015	2016	2017	2018	2019	2020
Абсолютный прирост/убыль	–40,88	47,20	2,55	2,41	33,53	18,89
Темп роста/убыли, %	54,52	196,30	102,65	102,44	133,14	114,02
Темп прироста/убыли	–45,48	96,30	2,65	2,44	33,14	14,02
Значение 1% прироста/убыли, %	0,90	0,49	0,96	0,99	1,01	1,35
Показатель наглядности, %	–	196,30	201,51	206,43	274,84	313,39

в исследуемой когорте населения, не является верной тактикой. Особенно это утверждение правомерно в отношении 2018–2020 годов.

Среди модифицируемых факторов риска стойкого нарушения прессорных и депрессорных механизмов АГ у подростков 15–17 лет не последнее место занимает абдоминальное ожирение, ассоциированное с дислипидемией и формированием инсулинорезистентности. При этом важным с медицинской точки зрения аспектом в изучении проблемы стойкой дисрегуляции артериального давления, характеризующейся его повышением, является то, что для пациентов детского и юношеского возраста среди названных компонентов метаболического синдрома манифестация симптомов нарушения толерантности к глюкозе характерна во вторую очередь [4, 7]. В статистические отчеты о числе зарегистриро-

ванных заболеваний в подконтрольных медицинским организациям субъектах Российской Федерации не вносятся сведения о наличии у населения нарушений липидного обмена, поэтому в рамках нынешнего исследования, заключающегося в эпидемическом анализе динамики статистических показателей за прошедший период, оценка заболеваемости дислипидемией не выполнялась.

Для формирования представления о медицинской стороне рассматриваемой проблемы проведена оценка экстенсивных и интенсивных показателей инцидентности ожирения среди подростков мужского пола в возрасте от 15 до 17 лет. Полученные результаты представлены графически (рис. 3) и в таблице 2.

После снижения в 2014 году с 2015 по 2020 годы наблюдается неуклонный рост заболеваемости ожирением среди юношей — в среднем

до $105,57\%_{0000}$ (95% ДИ 67,72–143,43), то есть за обозначенный временной интервал она возросла практически в 3,13 раза. После резкого нарастания темпа прироста заболеваемости ожирением в 2016 году скорость изменения динамических показателей данного эпидемического процесса замедлилась, и вплоть до 2018 года наблюдалось стабильное увеличение инцидентности ожирения. К 2019 году наблюдалось ускорение темпов прироста заболеваемости ожирением среди юношей 15–17 лет, и, таким образом, в 2020 году уровень инцидентности ожирения увеличился на 213,39% (в показателях наглядности) по сравнению с 2015 годом. Описанные результаты, характеризующие проблему подросткового ожирения, в полной мере соответствуют общемировым тенденциям и могут быть ассоциированы с ростом выявляемости эссенциальной АГ среди юношей допризывного возраста.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В качестве резюме изложенных результатов можно выдвинуть предположение о том, что уязвимым звеном в организации и проведении медицинских мероприятий по борьбе с эссенциальной гипертензией среди юношей 15–17 лет является недостаточная эффективность профилактических мер, направленных на модификацию факторов риска развития данного патологического состояния. Возможными причинами обозначенной проблемы могут выступать недостаточная изученность патогенетических механизмов, определяющих формирование стойкого повышения артериального давления с развитием гемодинамических нарушений и последующим поражением органов-мишеней. Соответственно, при рассмотрении медицинской стороны обсуждаемого предмета особое значение необходимо уделить связи эссенциальной АГ с ожирением.

В рамках организационно-социального аспекта заданного вопроса можно выделить недостаточную обращаемость населения в амбулаторно-поликлинические учреждения для профилактического обследования. Данное обстоятельство определяет необходимость в реорганизации порядка проведения диспансеризации подростков.

ОГРАНИЧЕНИЯ ИССЛЕДОВАНИЯ

Полученные результаты основываются на данных, представленных в форме федерального статистического наблюдения № 12

«Сведения о числе заболеваний, зарегистрированных у пациентов, проживающих в районе обслуживания медицинской организации» по Санкт-Петербургу за сравнительно небольшой временной интервал, что позволяет провести лишь приблизительную оценку состояния изучаемой проблемы и задать направление для последующих исследований в сформированном контексте.

ЛИТЕРАТУРА

1. О внесении изменений в приказ Министерства обороны Российской Федерации и Министерства здравоохранения Российской Федерации: приказ Министерства обороны Рос. Федерации, М-ва здравоохранения и социального развития Рос. Федерации от 11 октября 2010 г. № 1330/870н. Доступ из справ.-правовой системы Консультант Плюс. Текст: электронный.
2. О признании утратившими силу приказа Министерства обороны Российской Федерации и Министерства здравоохранения Российской Федерации от 23 мая 2001 г. № 240/168 и приказа Министерства обороны Российской Федерации и Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации от 11 октября 2010 г. № 1330/870н: приказ Министерства обороны Рос. Федерации и М-ва здравоохранения Рос. Федерации от 30 мая 2022 г. № 307/364н. Доступ из справ.-правовой системы Консультант Плюс. Текст: электронный.
3. Об организации медицинского обеспечения подготовки граждан Российской Федерации к военной службе: приказ Министерства обороны Рос. Федерации, М-ва здравоохранения Рос. Федерации от 23 мая 2001 г. № 240/168. Доступ из справ.-правовой системы Консультант Плюс. Текст: электронный.
4. Александров А.А., Кисляк О.А., Леонтьева И.В. Клинические рекомендации. Диагностика, лечение и профилактика артериальной гипертензии у детей и подростков. Системные гипертензии. 2020; 17 (2): 7–35. DOI: 10.26442/2075082X.2020.2.200126.
5. Аничкова И.В., Батракова И.В., Гембицкая Т.Е. и др. Подростковая медицина. СПб.: Питер; 2006.
6. Баранов А.А., Кучма В.Р. Программа улучшения здоровья лиц призывного возраста. Вопросы современной педиатрии. 2007; 2: 8–12.
7. Василевский Д.И., Баландов С.Г., Анисимова К.А., Завгородняя М.В. Патогенез артериальной гипертензии (Лекция). Russian Biomedical Research. 2020; 5(3): 59–62.
8. Гончар Н.В., Авакян А.А., Чупрова С.Н., Слизовский Н.В. Изменения морфофункционального состояния сердечно-сосудистой системы у подростков с проявлениями метаболического синдрома. Педиатр. 2021; 12(1): 21–30. DOI: 10.17816/PED12121-30.

9. Марков Р.А. Медико-социальные аспекты здоровья юношей допризывного и призывного возраста, меры по его улучшению: на примере Ставропольского края. Автореф. дис. ... канд. мед. М.; 2018.
10. Полунина Н.В., Юмукян А.В. Образ жизни и заболеваемость юношей-подростков призывного возраста. Российский медицинский журнал. 2013; 19 (1): 3–6. DOI: 10.17816/rmj38038.
11. Служба охраны здоровья матери и ребенка Санкт-Петербурга в 2018–2019 годах. Учебно-методическое пособие под редакцией В.И. Орла. СПб.: СПбГПМУ; 2020.
12. Шведов Е.Г., Бравве Ю.И., Бабенко А.И. и др. Распространенность заболеваний среди лиц, призываемых на военную службу. Проблемы социальной гигиены, здравоохранения и истории медицины. 2016; 24 (5): 276–81.
4. Aleksandrov A.A., Kisliak O.A., Leontyeva I.V. Klinicheskie rekomendatsii. Diagnostika, lechenie i profilaktika arterial'noy gipertenzii u detey i podrostkov [Clinical guidelines on arterial hypertension diagnosis, treatment and prevention in children and adolescents] Sistemnye gipertenzii. 2020; 17 (2): 7–35. DOI: 10.26442/2075082X.2020.2.200126. (in Russian).
5. Anichkova I.V., Batrakova I.V., Gembickaya T.E. i dr. Podrostkovaya medicina [Adolescent medicine]. Sankt-Peterburg: Piter Publ., 2006. (in Russian).
6. Baranov A.A., Kuchma V.R. Programma uluchsheniya zdorov'ya lits prizyvnoy vozrasta. [Program for gain in health of the draft age personnel] Voprosy sovremennoy pediatrii. 2007; 2: 8–12. (in Russian).
7. Vasilevskij D.I., Balandov S.G., Anisimova K.A., Zavgorodnyaya M.V. Patogenez arterial'noy gipertenzii (Lekciya) [Pathogenesis of arterial hypertension (Lecture)]. Russian Biomedical Research. 2020; 5(3): 59–62. (in Russian).
8. Gonchar N.V., Avakyan A.A., Chuprova S.N., Slizovskij N.V. Izmeneniya morfofunkcional'nogo sostoyaniya serdechno-sosudistoy sistemy u podrostkov s proyavleniyami metabolicheskogo sindroma [Changes in the morphofunctional state of the cardiovascular system in adolescents with manifestations of metabolic syndrome]. Pediatr. 2021; 12(1): 21–30. DOI: 10.17816/PED12121-30. (in Russian).
9. Markov R.A. Mediko-sotsial'nye aspekty zdorov'ya yunoshey doprizyvnoy i prizyvnoy vozrasta, mery po ego uluchsheniyu: na primere Stavropol'skogo kraia [Medico-social aspects of the health of young men of pre-conscription and military age, measures to improve it: on the example of the Stavropol Territory]. Avtoref. dis. ... kand. med. Moscow; 2018. (in Russian).
10. Polunina N.V., Yumukiyan A.V. Obraznitsa zhizni zabolevayemykh yunoshey-podrostkov prizyvnoy vozrasta [The life-style and morbidity of male adolescents of military age] Rossiyskiy meditsinskiy zhurnal. 2013; 19 (1): 3–6. DOI: 10.17816/rmj38038. (in Russian).
11. Sluzhba okhrany zdorov'ya materii rebenka Sankt-Peterburga v 2018–2019 godakh. [Maternal and child health service of St. Petersburg in 2018–2019]. Uchebno-metodicheskoe posobie pod redaktsiey V.I. Orlo. Sankt-Peterburg: SPbGPMU Publ.; 2020. (in Russian).
12. Shvedov E.G., Bravve Yu.I., Babenko A.I. i dr. Rasprostranennost' zabolevaniy sredi lits, prizyvaemykh na voennuyu sluzhbu [The prevalence of diseases among persons drafted to military service]. Problemy sotsial'noy gigieny, zdavookhraneniya i istorii meditsiny. 2016; 24 (5): 276–81. (in Russian).

REFERENCES

1. O vnesenii izmeneniy v prikaz Ministra oborony Rossiyskoy Federatsii i Ministerstva zdavookhraneniya Rossiyskoy Federatsii: prikaz Ministra oborony Ros. Federatsii, M-va zdavookhraneniya i sotsial'nogo razvitiya Ros. Federatsii ot 11 oktyabrya 2010 g. N 1330/870n. [On amendments to the order of the Minister of Defense of the Russian Federation and the Ministry of Health of the Russian Federation: order of the Minister of Defense Ros. Federation, Ministry of Health and Social Development Ros. Federation of October 11, 2010 N 1330/870n]. Dostup iz sprav.-pravovoy sistemy Konsultant Plyus. Tekst: elektronnyy. (in Russian).
2. O priznanii utrativshimi silu prikaza Ministra oborony Rossiyskoy Federatsii i Ministerstva zdavookhraneniya Rossiyskoy Federatsii ot 23 maya 2001 g. N 240/168 i prikaza Ministra oborony Rossiyskoy Federatsii i Ministerstva zdavookhraneniya i sotsial'nogo razvitiya Rossiyskoy Federatsii ot 11 oktyabrya 2010 g. N 1330/870n: prikaz Ministra oborony Ros. Federatsii i M-va zdavookhraneniya Ros. Federatsii ot 30 maya 2022 g. N 307/364n [On recognizing invalid the order of the Minister of Defense of the Russian Federation and the Ministry of Health of the Russian Federation of May 23, 2001 N 240/168 and the order of the Minister of Defense of the Russian Federation and the Ministry of Health and Social Development of the Russian Federation of October 11, 2010 N 1330/870n: order of the Minister of Defense Ros. Federation and Ministry of Health Ros. Federation of May 30, 2022 N 307/364n] Dostup iz sprav.-pravovoy sistemy Konsultant Plyus. Tekst: elektronnyy. (in Russian).
3. Ob organizatsii meditsinskogo obespecheniya podgotovki grazhdan Rossiyskoy Federatsii k voennoy sluzhbe: prikaz Ministra oborony Ros. Federatsii, M-va zdavookhraneniya Ros. Federatsii ot 23 maya 2001 g. N 240/168. [On the organization of medical support for

DOI: 10.56871/UTJ.2023.45.16.008

УДК 616.33-089.86+611.018+616-08-039.75-083.4+616.321-008.17

СРАВНЕНИЕ РАЗЛИЧНЫХ СПОСОБОВ ГАСТРОСТОМИИ ПО ОБЪЕКТИВНЫМ КРИТЕРИЯМ

© Максим Владимирович Гавшук¹, Василий Иванович Орел¹,
Олег Валентинович Лисовский¹, Александр Вадимович Гостимский²,
Мария Дмитриевна Прудникова¹, Анна Никитична Завьялова¹,
Кира Александровна Кравцова¹

¹ Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет.

194100, Санкт-Петербург, ул. Литовская, 2

² Детский городской многопрофильный клинический специализированный центр высоких медицинских технологий. 198205, Санкт-Петербург, ул. Авангардная, 14

Контактная информация: Максим Владимирович Гавшук — к.м.н., доцент кафедры общей медицинской практики. E-mail: gavshuk@mail.ru

Поступила: 20.06.2022

Одобрена: 10.11.2022

Принята к печати: 01.12.2022

РЕЗЮМЕ. Гастростомия является вынужденной операцией у больных, страдающих дисфагией. Пациенты не имеют возможности самостоятельно сравнить различные способы гастростомии, поэтому невозможно ориентироваться на их субъективную оценку. Для выбора способа гастростомии необходимы объективные критерии сравнения. Размеры площади стенки желудка, используемые при данном вмешательстве, влияют на объем и деформацию желудка, поэтому могут быть использованы как критерий сравнения. Цель статьи — сравнить различные способы гастростомии по объективным критериям. Для сравнения наиболее распространенных способов данного вмешательства проведен анализ техники выполнения операции. С помощью законов геометрии вычислены используемые для формирования свищей размеры стенки желудка без учета швов для гастропексии. При пункционной гастростомии площадь используемой стенки желудка соответствует площади внутренней прижимной пластинки (бампера). Для гастростомической трубки для чрескожной эндоскопической гастростомии 15 Fr с диаметром внутреннего бампера 2,3 см площадь используемой стенки желудка равна 4,2 см². При использовании для расчетов гастростомической трубки диаметром 1,0 см для гастростомии по Witzel необходимо около 31 см² стенки желудка, а для гастростомии по Stamm–Senn–Kader — 38,5 см² стенки желудка. Пункционные способы гастростомии являются оптимальными для пациентов, не требующих дополнительных вмешательств в брюшной полости. При невозможности пункционной гастростомии целесообразно использовать прижимную гастростомию через минилапаротомию, которая менее травматична, чем традиционные операции. Лапаротомные и лапароскопические гастростомии с формированием свища из стенки желудка показаны при необходимости дополнительных диагностических и лечебных вмешательств в брюшной полости. При этом целесообразнее применять гастростомии по Witzel или хоботкового типа (по Derage или другие), при которых используется передняя стенка желудка меньшей площади и происходит меньшая деформация желудка по сравнению с гастростомией по Stamm–Senn–Kader.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: гастростомия; критерии сравнения; площадь стенки желудка; паллиативные больные.

COMPARISON OF DIFFERENT GASTROSTOMY METHODS ACCORDING TO OBJECTIVE CRITERIA

© Maxim V. Gavshchuk¹, Vasiliy I. Orel¹, Oleg V. Lisovskii¹, Alexander V. Gostimskii²,
Maria D. Prudnikova¹, Anna N. Zavyalova¹, Kira A. Kravtsova¹

¹ Saint Petersburg State Pediatric Medical University. Lithuania 2, Saint Petersburg, Russian Federation, 194100

² Children's City Multidisciplinary Clinical Specialized Center for High Medical Technologies. Avangardnaya st., 14, Saint Petersburg, Russian Federation, 198205

Contact information: Maksim V. Gavshchuk — MD, PhD, Associate Professor, Department of General Medical Practice. E-mail: gavshuk@mail.ru

Received: 20.06.2022

Revised: 10.11.2022

Accepted: 01.12.2022

SUMMARY. Gastrostomy is a forced operation in patients suffering from dysphagia. Patients do not have the opportunity to independently compare different methods of gastrostomy, so it is impossible to focus on their subjective assessment. Objective criteria for comparison are needed to select a gastrostomy technique. The dimensions of the stomach wall area used in gastrostomy affect the volume and deformation of the stomach, and therefore can be used as a comparison criterion. The aim of the article is to compare different methods of gastrostomy according to objective criteria. To compare the most common methods of gastrostomy, an analysis of the operation technique was carried out. Using the laws of geometry, the dimensions of the stomach wall used for the formation of fistulas were calculated without taking into account the sutures for gastropexy. With puncture gastrostomy, the area of the stomach wall used corresponds to the area of the internal pressure plate (bumper). For a 15 Fr percutaneous endoscopic gastrostomy tube with an internal bumper diameter of 2.3 cm, the area of the stomach wall used is 4.2 cm². When using a gastrostomy tube with a diameter of 1.0 cm for calculations, Witzel gastrostomy requires about 31 cm² of the stomach wall, and for Stamm–Senn–Kader gastrostomy — 38.5 cm² of the stomach wall. Puncture methods of gastrostomy are optimal for patients who do not require additional interventions in the abdominal cavity. If puncture gastrostomy is not possible, it is advisable to use pressure gastrostomy through minilaparotomy, which is less traumatic than traditional operations. Laparotomic and laparoscopic gastrostomies with the formation of a fistula from the stomach wall are indicated if additional diagnostic and therapeutic interventions in the abdominal cavity are necessary. In this case, it is more expedient to use gastrostomy according to Witzel or proboscis type (according to Depage or others), in which the anterior wall of the stomach of a smaller area is used and there is less deformation of the stomach compared to gastrostomy according to Stamm–Senn–Kader.

KEY WORDS: gastrostomy; comparison criteria; stomach wall area; palliative care.

BACKGROUND

Currently, a value-based approach is developing in healthcare. This approach is aimed at increasing the value of medical care for the patient, defined as the ratio of treatment outcomes to costs [6]. Gastrostomy is a forced operation in patients suffering from dysphagia. Patients do not have the opportunity to independently compare different methods of gastrostomy, so it is impossible to focus on their subjective assessment. Objective criteria for comparison are needed to select a gastrostomy technique. Taking into account the direct impact on the patient, the following objective criteria can be distinguished: the traumatism of access, the area of the stomach wall used to form a fistula, the cost of the operation, especially if the patient pays for the operation on his own. In the Russian Federation, most operations are financed by the Compulsory Medical Insurance system, so the economic aspects are not explored in this article. The dimensions of the area of the stomach wall used in gastrostomy affect the volume and

deformation of the stomach [2], therefore, they can be used as a comparison criterion. The aim of the article is to compare different methods of gastrostomy according to objective criteria.

MATERIALS AND METHODS

To compare the most common methods of gastrostomy, an analysis of the operation technique was carried out. Using the laws of geometry, the dimensions of the stomach wall used for the formation of fistulas were calculated, without taking into account the sutures for gastropexy.

RESULTS

Currently, puncture methods of gastrostomy have received the greatest recognition [1]. The traditional methods of gastrostomy according to Witzel, Stamm–Senn–Kader and proboscis gastrostomy (according to Depage and others), which are performed through laparotomy or laparoscopically, remain relevant [3].

Puncture gastrostomies are applied using fibrogastroscopy, X-ray or ultrasound guidance [1]. The incision of the anterior abdominal wall corresponds to the diameter of the gastrostomy tube. Minimal invasiveness of access allows to reduce the duration and depth of anesthesia, which reduces the risk of complications.

Puncture gastrostomies are formed by pressing the stomach wall against the anterior abdominal wall with bumpers of gastrostomy tubes, which can be accompanied by gastropexy with anchor sutures [1]. In this case, a channel is not formed from the wall of the stomach, the deformation of the wall is minimal. The area of the circle is calculated by the formula $S=\pi r^2$, where S is the area of the circle, π is the Pi number, r is the radius of the inner pressure plate (bumper). If the 15 Fr puncture gastrostomy tube has an internal pressure plate (bumper) with a diameter of 2.3 cm, then the area of the usable stomach wall is 4.2 cm².

Traditional gastrostomies with the formation of a fistula from the stomach wall are performed through laparotomy or laparoscopic access. Laparotomy is the most traumatic approach, which requires appropriate anesthesia. During laparoscopic surgery, trauma to the anterior abdominal wall is less, but intra-abdominal pressure increases and anesthesia with muscle relaxation is required, which increases the risk of complications.

The following laparotomic gastrostomy methods are most commonly used: gastrostomy according to Witzel, gastrostomy according to Stamm–Senn–Kader and proboscis gastrostomy (according to Depage and others) [2].

In traditional gastrostomy, the fistula channel is most often formed from the stomach wall in two ways: the creation of a linear channel with interrupted sutures (Witzel gastrostomy, proboscis gastrostomy, and others) or the formation of a cone from the stomach wall with circular purse-string sutures (Stamm–Senn–Kader gastrostomy). Traditionally, gastrostomy tubes with a diameter of about 1 cm are used [5].

In the case of using the cone-shaped method of forming a gastrostomy according to Stamm–Senn–Kader [5] with a gastrostomy tube with a diameter of 1.0 cm, a section of the stomach wall about 7 cm in diameter is used. The area of the used stomach wall is calculated by the formula $S=\pi r^2$, where S is the area of the circle, π is the Pi number, r is the radius. Thus, in a Stamm–Senn–Kader gastrostomy, about 38.5 cm² of the anterior wall of the stomach is used.

According to the laws of geometry $P=2\pi r$, where P is the circumference, π is the Pi number,

r is the radius. With a tube diameter of 1 cm, its circumference is about 3 cm. To create a channel around the tube, a section of the stomach wall with a width of at least 4 cm is required, with a channel length of 6 cm, an anterior stomach wall of 24 cm² is required. A purse-string suture at a distance of 1 cm around the area where the tube is inserted into the lumen of the stomach occupies 7 cm² of the wall. Thus, for a Witzel gastrostomy with a 1 cm tube, about 31 cm² of the stomach wall is needed.

DISCUSSION

The results obtained indicate that puncture methods of gastrostomy have the least trauma, which makes them the operation of choice.

In some cases, changes in anatomy do not allow the use of puncture techniques. For example, the lack of patency of the esophagus excludes the possibility of percutaneous puncture gastrostomy under the control of fibrogastroscopy. In some cases, revision of the abdominal cavity and simultaneous operations are necessary, which is impossible with the puncture technique. In addition, special disposable kits are required for puncture gastrostomy, which may not be available. Therefore, traditional methods of gastrostomy remain relevant [3].

When comparing traditional methods, the advantage of Witzel gastrostomy and proboscis gastrostomy was revealed, which require a smaller area of the anterior wall of the stomach, which leads to less deformation of the stomach and reduces the risk of functional disorders and complications (for example, gastroesophageal reflux).

If there is no need to expand access for additional manipulations in the abdominal cavity, it is possible to apply a gastrostomy through a minilaparotomic access. With pressure gastrostomy without forming a channel from the stomach through minilaparotomy, the area of the used stomach wall is similar to puncture techniques, and the invasiveness of the operation as a whole approaches the invasiveness of puncture gastrostomy [4].

CONCLUSION

Puncture methods of gastrostomy are optimal for patients who do not require additional interventions in the abdominal cavity.

If puncture gastrostomy is not possible, it is advisable to use pressure gastrostomy through minilaparotomy, which is less traumatic than traditional operations.

Laparotomic and laparoscopic gastrostomies with the formation of a fistula from the stomach wall are indicated if additional diagnostic and therapeutic interventions in the abdominal cavity are necessary. In this case, it is more expedient to use gastrostomy according to Witzel or proboscis type (according to Depage or others), in which the anterior wall of the stomach of a smaller area is used and there is less deformation of the stomach compared to gastrostomy according to Stamm–Senn–Kader.

ЛИТЕРАТУРА

1. Гавщук М.В., Гостимский А.В., Завьялова А.Н. и др. Эволюция гастростомы в паллиативной медицине. Вестник Российской военно-медицинской академии. 2018; 4(64): 232–6.
2. Гавщук М.В., Гостимский А.В., Завьялова А.Н. и др. Выбор способа лапаротомной гастростомии у паллиативных больных. Медицина: теория и практика. 2020; 5(3): 29–31.
3. Гавщук М.В., Лисовский О.В., Гостимский А.В. и др. Хирургические методы коррекции дисфагии у взрослых паллиативных больных по данным системы ОМС. Медицина и организация здравоохранения. 2021; 6(2): 21–6.
4. Гавщук М.В., Лисовский О.В., Гостимский А.В. и др. Клинические наблюдения минимальной гастростомии через минилапаротомию у паллиативных больных. Acta biomedica scientifica. 2022; 7(1): 182–8. DOI: 10.29413/ABS.2022-7.1.21.
5. Кованов В.В. Оперативная хирургия и топографическая анатомия. 3-е изд., с исправл. М.: Медицина; 1995.
6. Мусина Н.З., Омеляновский В.В., Гостищев Р.В. и др. Концепция ценностноориентированного здравоохранения. Фармакоэкономика. Современная

фармакоэкономика и фармакоэпидемиология. 2020; 13(4): 438–51.

REFERENCES

1. Gavshchuk M.V., Gostimskiy A.V., Zav'yalova A.N. i dr. Evolyutsiya gastrostomy v palliativnoy meditsine [Evolution of gastrostomy in palliative medicine]. Vestnik Rossiyskoy voyenno-meditsinskoy akademii. 2018; 4(64): 232–6. (in Russian).
2. Gavshchuk M.V., Gostimskiy A.V., Zav'yalova A.N. i dr. Vybora sposoba laparotomnoy gastrostomii u palliativnykh bol'nykh [Choice of method of laparotomic gastrostomy in palliative patients]. Meditsina: teoriya i praktika. 2020; 5(3): 29–31. (in Russian).
3. Gavshchuk M.V., Lisovskiy O.V., Gostimskiy A.V. i dr. Khirurgicheskiye metody korrektsii disfagii u vzroslykh palliativnykh bol'nykh po dannym sistemy OMS [Surgical methods for the correction of dysphagia in adult palliative patients according to the CHI system]. Meditsina i organizatsiya zdavookhraneniya. 2021; 6(2): 21–6. (in Russian).
4. Gavshchuk M.V., Lisovskiy O.V., Gostimskiy A.V. i dr. Klinicheskiye nablyudeniya minimal'noy gastrostomii cherez minilaparotomiyu u palliativnykh bol'nykh [Clinical observations of minimal gastrostomy through minilaparotomy in palliative patients]. Acta biomedica scientifica. 2022; 7(1): 182–8. (in Russian).
5. Kovanov V.V. Operativnaya khirurgiya i topograficheskaya anatomiya [Operative surgery and topographic anatomy]. 3-ye izd., s ispravl. Moskva: Meditsina Publ.; 1995. (in Russian).
6. Musina N.Z., Omel'yanovskiy V.V., Gostishchev R.V. i dr. Kontseptsiya tsennostnooriyentirovannogo zdavookhraneniya [The concept of value-oriented health care]. Farmakoeconomika. Sovremennaya farmakoeconomika i farmakoepidemiologiya. 2020; 13(4): 438–51. (in Russian).

DOI: 10.56871/UTJ.2023.57.13.009

УДК 616.895+616.379-008.61-056.527-053.86/.88+159.9+615.851

АНАЛИЗ ФАКТОРОВ, ПОТЕНЦИРУЮЩИХ ВЕРОЯТНОСТЬ РАЗВИТИЯ ТРЕВОЖНО-ДЕПРЕССИВНОГО РАССТРОЙСТВА У ПАЦИЕНТОВ С МЕТАБОЛИЧЕСКИМ СИНДРОМОМ

© Яна Вячеславовна Соусова¹, Юрий Павлович Успенский^{1, 2}¹ Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет.
194100, Санкт-Петербург, ул. Литовская, 2² Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет
им. акад. И.П. Павлова. 197022, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, 6–8**Контактная информация:** Яна Вячеславовна Соусова — к.м.н., ассистент кафедры факультетской терапии
им. проф. В.А. Вальдмана. E-mail: i.v.sousova@yandex.ru*Поступила: 12.09.2022**Одобрена: 12.11.2022**Принята к печати: 01.12.2022*

РЕЗЮМЕ. Высокая распространенность ожирения и инсулинорезистентности, которые являются патогенетической основой формирования метаболического синдрома (МС), и установленная в ходе плеяды исследований взаимосвязь между метаболическими и тревожно-депрессивными нарушениями диктуют необходимость детального изучения данной проблемы. **Цель исследования** — выявить вероятные факторы, увеличивающие шанс развития психоэмоциональных нарушений в виде тревоги и депрессии у пациентов с МС, и определить вектор дальнейшего изучения обозначенной проблемы. **Материал и методы.** Изучены данные 241 больного с метаболическим синдромом, средний возраст которых составил $53,1 \pm 12,5$ года. Наличие и степень выраженности тревожно-депрессивного расстройства определялись при помощи шкалы тревоги и депрессии (HADS). Потенциальные факторы, оказывающие влияние на развитие психоэмоциональных нарушений тревожно-депрессивного спектра, отбирались по результатам интерпретации данных специально разработанной анкеты. Оценка пищевого поведения и качества жизни проводилась при помощи опросников пищевого поведения (DEBQ), Eating Attitudes Test (EAT-26), опросника SF-36. **Результаты.** Определены модифицируемые факторы, потенциально увеличивающие шансы развития тревоги и депрессии у пациентов с МС: наряду с принадлежностью к женскому полу, возрастом и неблагоприятными социально-экономическими аспектами жизни, определенный вклад также вносят сахарный диабет 2-го типа и ассоциированные с МС заболевания желудочно-кишечного тракта. Полученные результаты в перспективе способствуют выбору оптимальной тактики первичной и вторичной профилактики развития психоэмоциональных расстройств у данной категории больных, однако для получения достоверных результатов необходим логистический регрессионный анализ исследуемой когорты с большим числом наблюдений.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: тревога; депрессия; метаболический синдром.

THE ANALYSIS OF THE FACTORS THAT MAY LEAD TO DEVELOPMENT OF ANXIETY AND DEPRESSION DISORDERS IN PATIENTS WITH METABOLIC SYNDROME

© Iana V. Sousova¹, Yuriy P. Uspenskiy^{1, 2}¹ Saint Petersburg State Pediatric Medical University. Lithuania 2, Saint Petersburg, Russian Federation, 194100² First Saint Petersburg State Medical University named after acad. I.P. Pavlova. Leo Tolstoy str., 6–8,
Saint Petersburg, Russian Federation, 197022**Contact information:** Iana V. Sousova — PhD, Assistant of the Department of Faculty Therapy named
after prof. V.A. Waldman. E-mail: i.v.sousova@yandex.ru.*Received: 12.09.2022**Revised: 12.11.2022**Accepted: 01.12.2022*

SUMMARY. The high prevalence of obesity and insulin resistance, which are the pathogenetic basis for the formation of the metabolic syndrome (MtS), the relationship between metabolic and

anxiety-depressive disorders established in the course of a galaxy of studies dictate the need for a detailed study of this problem. **Purpose of the study.** To identify probable factors that increase the chance of developing psycho-emotional disorders in the form of anxiety and depression in patients with MtS, and to determine the vector for further study of the indicated problem. **Material and methods.** The data of 241 patients with metabolic syndrome, whose average age was $53,1 \pm 12,5$ years, studied. The presence and severity of anxiety-depressive disorder was determined using the Anxiety and Depression Scale (HADS). Potential factors influencing the development of psycho-emotional disorders of the anxiety-depressive spectrum selected based on the results of interpreting the data of a specially designed questionnaire. Eating behavior and quality of life were assessed using the Eating Behavior Questionnaire (DEBQ), the Eating Attitudes Test (EAT-26), and the SF-36 questionnaire. **Results.** Modifiable factors identified that potentially increase the chances of developing anxiety and depression in patients with MS: along with female gender, age, and unfavorable socioeconomic aspects of life, type 2 diabetes mellitus and MtS-associated gastrointestinal diseases make a certain contribution. The results obtained in the future will contribute to the choice of optimal tactics for primary and secondary prevention of the development of psychosocial personality disorders in these patients; however, to obtain reliable results, a logistic regression analysis of the studied cohort with a large number of observations is required.

KEY WORDS: anxiety; depression; metabolic syndrome.

ВВЕДЕНИЕ

Согласно последним статистическим данным, распространенность ожирения среди населения экономически развитых стран в среднем составляет 20–30%, и по различным данным к 2025 году ожидается увеличение индекса массы тела более $30,0 \text{ кг/м}^2$ у каждого пятого жителя планеты [1–3, 6]. Одновременно с этим в 2019 году приблизительно у 352 млн человек в возрасте от 20 до 64 лет, а также у 111 млн человек старше 65 лет, что составляло пятую часть мировой популяции, был диагностирован сахарный диабет (СД) 2-го типа. Учитывая прослеживаемую тенденцию к приросту данного показателя на протяжении последних лет, к 2030 году ожидается увеличение распространенности заболеваемости СД 2-го типа до 417 и 195 млн человек соответственно [9].

Поскольку абдоминальное ожирение имеет общие с инсулинорезистентностью звенья патогенеза, а вместе они являются спусковым механизмом формирования каскада патологических процессов, обусловленных метаболическими нарушениями, проблема метаболического синдрома остается одной из наиболее актуальных.

В 2017 году частота выявления тревожных и депрессивных расстройств составляла в среднем 3,8 и 3,4% всех психоэмоциональных заболеваний в мире соответственно. Таким образом, на то время около 284 млн пациентов имели симптомы клинически выраженной тревоги, и у 264 млн больных выявлялись

признаки депрессии, при этом среди женщин распространенность данных форм психических нарушений была практически вдвое выше (4,7 и 4,1% против 2,8 и 2,7% у мужчин соответственно) [3, 6].

В условиях пандемии новой коронавирусной инфекции SARS-CoV-2 (COVID-19) и последовавшего за ней ухудшения экономической и политической обстановки в мире, наблюдалось закономерное ухудшение статистики встречаемости патологии тревожно-депрессивного спектра.

Так, по результатам метаанализа данных 204 стран, проведенного группой исследователей «COVID-19 Mental Disorders Collaborators», в 2020 году депрессивное и тревожное расстройства стали причиной 49,4 млн (33,6–68,7) и 44,5 млн (30,2–62,5) DALY в мире. К началу 2021 года общая распространенность тревоги составила 4802,4 случая (от 4108,2 до 5588,6) на 100 000 населения, в то время как заболеваемость депрессией составила 3152,9 случая (от 2722,5 до 3654,5) на 100 000 населения [3, 4, 8, 9].

Исходя из данных проводимых исследований психического состояния пациентов с МС, установлена тесная связь между метаболическими нарушениями, преимущественно ожирением и инсулинорезистентностью, с тревожно-депрессивными расстройствами [3–7, 10–15]. Тем не менее, ввиду сложности патогенетических механизмов, в настоящее время нет единого мнения о причинно-следственных связях в формировании указанных патологических состояний. Таким образом, настоящее

исследование представляет собой попытку выявить вероятные факторы, оказывающие влияние на развитие у больного с МС тревожно-депрессивных нарушений в психоэмоциональной сфере, задавая тем самым вектор дальнейшего изучения обозначенной проблемы.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Определить факторы, предрасполагающие к развитию у пациентов с метаболическим синдромом психоэмоциональных нарушений, проявляющихся в виде симптомов тревоги и депрессии.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Для реализации поставленной цели проведено анкетирование 253 пациентов в возрасте от 25 до 75 лет с абдоминальным ожирением, находившихся на лечении в отделениях многопрофильного стационара СПб ГБУЗ «Городская Мариинская больница», СПб ГБУЗ «Городская больница Святой преподобномученицы Елизаветы» и ФКУЗ «МСЧ МВД России по Санкт-Петербургу и Ленинградской области». Наличие абдоминального ожирения устанавливалось по данным измерения окружности талии (ОТ), которое выполнялось с помощью сантиметровой ленты, накладываемой на 5–6 см выше уровня подвздошных гребней. Измерения проводились дважды, если разница между первым и вторым измерениями составляла менее 1 см, в анкету вносилось полученное среднее значение, в противном случае процедура проводилась повторно. Если полученные показатели соответствовали пороговому значению 94 см у мужчин и 80 см у женщин или превышали его, обследуемый больной был предварительно включен в наблюдаемую группу. В дальнейшем осуществлялось комплексное антропометрическое и лабораторно-инструментальное обследование пациентов согласно приказу № 752н Министерства здравоохранения Российской Федерации от 09 ноября 2012 года «Об утверждении стандарта первичной медико-санитарной помощи при ожирении», национальными клиническими рекомендациями, разработанными в 2017 году специалистами Российского кардиологического общества, Российского научного медицинского общества терапевтов, Антигипертензивной лиги, Организации содействия развитию догоспитальной медицины «Амбулаторный врач» и Ассоциации клинических фармакологов. Результаты кли-

нического, биохимического анализов крови получены путем применения флуоресцентной проточной цитометрии на гематологическом анализаторе ХТ-1800, стандартных методов на биохимическом анализаторе Cobas-6000.

На втором этапе исследования проводилась оценка соответствия пациента диагностическим критериям МС, установленным экспертной группой Всероссийского научного общества кардиологов (ВНОК) в 2009 году. Следовательно, в качестве критериев включения в исследование рассматривались:

1. Возраст пациентов от 25 до 75 лет включительно.
2. Подписанное информированное согласие на участие в исследовании после ознакомления с протоколом исследования.
3. Диагноз «метаболический синдром» в соответствии с критериями ВНОК.
Абдоминальное ожирение, при котором окружность талии (ОТ) >94 см у мужчин и >80 см у женщин и два любых из следующих критериев:
 - артериальная гипертензия — АД $\geq 130/85$ мм рт.ст.;
 - повышение концентрации триглицеридов (ТГ) $\geq 1,7$ ммоль/л;
 - снижение уровня липопротеинов высокой плотности (ХС-ЛВП) <1,0 ммоль/л у мужчин и <1,2 ммоль/л у женщин;
 - повышение уровня липопротеинов низкой плотности (ХС-ЛНП) >3,0 ммоль/л;
 - гипергликемия натощак — концентрация глюкозы в плазме крови $\geq 6,1$ ммоль/л;
 - нарушение толерантности к глюкозе (НТГ) — глюкоза в плазме крови через 2 часа после теста толерантности к глюкозе в пределах >7,8 и <11,1 ммоль/л.

В то же время пациенты с заболеваниями эндокринной системы, гипоталамическим ожирением, патологией гипофиза, генетически обусловленной дислипидемией, поражением центральной нервной системы, вирусными гепатитами, тяжелыми нарушениями функции почек, сахарным диабетом 1-го типа в анамнезе, острым инфекционным процессом, онкологическим заболеванием различной локализации, выраженными интеллектуально-мнестическими нарушениями, зависимостью от алкоголя, наркотических препаратов, установленной в процессе обследования органической кишечной или острой кардиоваскулярной патологией, декомпенсацией хронической сердечной недостаточности, сахарного диабета 2-го типа, требующего проведения

инсулинотерапии, а также с асцитом не были включены в исследование.

Среди обследованных показатели 12 больных не соответствовали критериям, достаточным для верификации МС. Таким образом, в итоге второго отборочного этапа объемом исследуемой выборки включал данные 241 больного, средний возраст которых составил $53,1 \pm 12,5$ года. Наличие и выраженность симптомов тревожно-депрессивного расстройства определялись посредством использования валидизированного опросника — Госпитальной шкалы тревоги и депрессии. Для исключения ложных результатов анкетирование проводилось только после стабилизации состояния респондента. В целях определения возможных факторов, с высокой вероятностью потенцирующих развитие психоэмоциональных нарушений тревожно-депрессивного спектра, применялась специально разработанная анкета. Оценка пищевого поведения выполнялась при помощи Голландского опросника пищевого поведения, Eating Attitudes Test, а изменения качества жизни больных — посредством использования опросника SF-36.

Статистическая обработка полученных данных выполнялась в пакете прикладных программ SPSS Statistics 17.0, разработчиком которой является компания SPSS Inc. В зависимости от вида переменной — номинальная или количественная, показатели были представлены как абсолютные и относительные величины в формате «n (%)» или как медианное значение с квартильным размахом в формате «Me (Q1; Q3)» соответственно. Тип распределения показателей в выборке определялся с использованием критерия согласия χ^2 Пирсона, W-теста Шарко–Уилка, теста Колмогорова–Смирнова с поправкой Лиллиефорса и отличался от нормального. В качестве теста на гомогенность дисперсий применялся критерий Ливиня. Таким образом, для статистического анализа были выбраны непараметрические методы. Значение статистической значимости (p) определено на уровне вероятности ошибки 0,05. Для определения характера и силы корреляционных связей между переменными рассчитывался коэффициент ранговой корреляции Спирмена с последующей интерпретацией полученного результата при помощи шкалы Чеддока.

Учитывая прогрессирующее снижение качества жизни пациентов с МС, для оценки степени влияния отобранных факторов на развитие тревоги, депрессии методом выбо-

ра стал расчет отношения шансов (OR) с помощью критерия χ^2 Пирсона. Все ключевые факторы выражались дихотомическими переменными и отсортировывались по убыванию уровня значимости (статистика χ^2).

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Поскольку опросник HADS представляет собой четырнадцать утверждений, половина которых характеризуют признаки тревоги, а другая описывает клинические проявления депрессии, баллы рассчитывались по каждой шкале отдельно. Полученный средний балл по шкале тревоги составил 5,0 (2,0; 8,0), что свидетельствовало об отсутствии достоверных симптомов тревожного расстройства у подавляющего числа респондентов. Превышение порогового значения в 11 баллов, указывавшее на клинически выраженный уровень тревоги, отмечалось у 29 (12,03%) обследованных. Субклинические проявления тревожности при интерпретации данных заполненного опросника выявлялись у 44 (18,26%) пациентов, следовательно, доля лиц с психоэмоциональными нарушениями в виде тревоги составила менее трети от общего числа больных в исследуемой выборке.

Признаки депрессивного расстройства наблюдались реже — всего у 64 (26,56%) респондентов, из них 47 (19,5%) от общего числа опрошенных имели субклинические проявления депрессии, и только у 17 (7,1%) обнаруживались симптомы тяжелого депрессивного расстройства. Средний балл по шкале депрессии также был равен 5,0 (2,0; 8,0).

При определении характера взаимосвязи развития тревожного и депрессивного нарушений с потенциальными демографическими, социально-экономическими, клиничко-анамнестическими и другими факторами проводился корреляционный анализ, результаты которого представлены в таблице 1.

Все жалобы, предъявляемые пациентами согласно данным анкеты, которые имели положительные корреляции с рассматриваемыми нарушениями психоэмоциональной сферы, а именно: беспокойство, раздражительность, рассеянность внимания, нарушения памяти, страх, пониженное настроение, слезливость и сниженное либидо, не были внесены в таблицу, так как являются клиническими проявлениями данных состояний. Обнаружены положительные корреляционные связи между симптомами тревоги, депрессии и принадлежностью к женскому полу, вдовством, признаками нарушений сна, патологией

Таблица 1

Результаты корреляционного анализа показателей, характеризующих изменения
в психоэмоциональной сфере у больных с метаболическим синдромом

Показатель	Тревога	Депрессия
Возраст, лет	+0,122	***+0,304
Женский пол	***+0,329	**+0,183
Вдовство	*+0,155	***+0,245
Удовлетворенность семейным положением	*-0,156	***-0,269
Низкая физическая активность	+0,051	***+0,247
<i>Характеристика сна:</i>		
Качество сна	***-0,253	***-0,278
Депривация сна	***+0,381	***+0,260
Затруднено засыпание	***+0,350	**+0,197
Частые ночные пробуждения	*+0,162	**+0,205
Бессонница	***+0,253	**+0,206
Раннее пробуждение	**+0,199	*+0,129
Чувство разбитости после пробуждения	***+0,312	***+0,360
<i>Особенности питания:</i>		
Количество приемов пищи в сутки	**+0,299	+0,138
Гиперфагическая реакция на стресс	**+0,201	**+0,189
<i>Характеристика пищевого поведения:</i>		
Ограничительное пищевое поведение по DEBQ, баллы	*+0,181	-0,009
Эмоциогенное пищевое поведение по DEBQ, баллы	***+0,378	***+0,292
Экстернальное пищевое поведение по DEBQ, баллы	***+0,287	**+0,212
Патологическое пищевое поведение по EAT-26	***+0,253	*+0,175
<i>Нарушения со стороны ЖКТ:</i>		
Запор	*+0,128	***+0,223
Тип стула по Бристольской шкале	-0,084	***-0,279
Диспепсические нарушения	***+0,237	***+0,246
<i>Наличие коморбидной патологии:</i>		
Сахарный диабет 2-го типа	+0,051	**+0,176
Ишемическая болезнь сердца. Стенокардия напряжения	+0,092	*+0,133
Ишемическая болезнь сердца. Инфаркт миокарда в анамнезе	*+0,129	*+0,147
Хроническая сердечная недостаточность	+0,075	**+0,170
Острое нарушение мозгового кровообращения в анамнезе	+0,110	*+0,128
Язвенная болезнь	*+0,154	*+0,143
<i>Изменения в психоэмоциональной сфере по опроснику HADS:</i>		
Шкала тревоги по HADS, баллы	1,000	***+0,544
Шкала депрессии по HADS, баллы	***+0,544	1,000
<i>Показатели качества жизни по опроснику SF-36:</i>		
Физическое функционирование (PF), баллы	***-0,286	***-0,412
Роль (физическое) функционирование (RP), баллы	***-0,229	***-0,408
Боль (P), баллы	***-0,304	***-0,344
Общее здоровье (GH), баллы	***-0,315	***-0,410
Жизнеспособность (VT), баллы	***-0,379	***-0,561
Эмоциональное функционирование (RE), баллы	***-0,317	***-0,430
Психологическое здоровье (MH), баллы	***-0,542	***-0,525
Физический компонент качества жизни	***-0,232	***-0,373
Психический компонент качества жизни	***-0,497	***-0,548

Примечание: * — $p < 0,05$; ** — $p < 0,001$; *** — $p < 0,0001$.

пищевого поведения, гиперфагической реакцией на стрессорное воздействие, диспепсией, расстройствами моторно-эвакуаторной функции кишечника по типу запоров, наличием в анамнезе язвенной болезни и перенесенного инфаркта миокарда. Напротив, обратная корреляционная зависимость наблюдалась между степенью выраженности тревожно-депрессивных нарушений и удовлетворенностью семейным положением, качеством сна, а также снижением как физического, так и психологического компонентов качества жизни. Вместе с тем более выраженное проявление симптомов тревоги напрямую коррелировало с количеством употребляемой пищи в течение суток. Признаки депрессивного расстройства находились в прямой связи с возрастом обследуемого ($r=0,304$ при $p=0,0001$), наличием стенокардии напряжения ($r=0,176$ при $p<0,001$), также их выраженность была обратно пропорциональна объему ежедневной физической активности ($r=-0,394$ при $p=0,0001$).

В целях оценки вероятности возникновения признаков субклинически и клинически выраженной тревоги и/или депрессии в исследуемой когорте больных с помощью критерия χ^2 Пирсона выполнялся расчет отношения шансов (OR) развития указанных исходов в зависимости от наличия или отсутствия ряда исследуемых факторов. Величина указанного показателя (OR) рассчитывалась по формуле: $OR = (A / B) / (C / D)$ и демонстрировала, во сколько раз повышались шансы развития тревожно-депрессивных нарушений при наличии изучаемых факторов. Значение $OR < 1$ свидетельствовало о том, что присутствие данного фактора, напротив, предотвращает развитие искомого исхода. На основании полученных данных были отобраны ключевые факторы, потен-

циально повышающие риск развития событий, которые продемонстрированы в таблицах 2, 3.

В качестве наиболее значимых показателей, повышающих вероятность развития тревожного расстройства, выступали субклинически и клинически выраженные симптомы депрессии (≥ 8 баллов по шкале депрессии опросника HADS) и признаки хронического холецистита. При наличии указанных факторов наблюдалось увеличение шансов развития тревоги в 3,17 и 2,62 раза соответственно. Вместе с тем наличие СД 2-го типа и пищевой аллергии также теоретически могли внести свой вклад — значение OR для данных показателей составило 1,48 и 1,87 соответственно. Определенное влияние на шансы формирования данного нарушения в психоэмоциональной сфере больных с МС оказывали следующие немодифицируемые факторы: пожилой возраст ($OR=1,66$) и женский пол ($OR=1,64$). Среди модифицируемых факторов, показавших свою значимость, также отмечались: доход менее 20 тысяч рублей в месяц ($OR=1,60$) и низкий уровень физической активности ($OR=1,50$).

Наиболее высокие шансы выявления признаков депрессивного расстройства отмечались преимущественно у пациентов женского пола старше 45 лет с признаками субклинически и клинически выраженной тревоги (8 баллов и более по шкале тревоги опросника HADS), патологического пищевого поведения и установленным диагнозом, диагностированным СД 2-го типа. Наличие профессионального стресса увеличивало шанс на формирование депрессии в 1,81 раза, неалкогольной жировой болезни поджелудочной железы — в 1,65 раза, а наследственная предрасположенность к развитию СД 2-го типа повышала шансы в 1,56 раза.

Основываясь на итогах проведенного анализа, можно проследить общую закономерность

Таблица 2

Оценка отношения шансов развития тревоги у пациентов с метаболическим синдромом

Фактор	Фактор: нет	Фактор: есть	OR (95% ДИ)	Уровень p
Депрессия по шкале HADS ≥ 8 баллов	25 (14,9%)	39 (53,4%)	3,17 (2,21–4,55)	0,0001
Желчекаменная болезнь. Хронический холецистит	6 (3,6%)	14 (19,2%)	2,62 (1,83–3,76)	0,0010
Пищевая аллергия	10 (47,6%)	11 (52,4%)	1,87 (1,18–2,97)	0,0460
Возраст ≥ 60 лет	49 (29,2%)	34 (46,6%)	1,66 (1,14–2,42)	0,0110
Женский пол	82 (48,8%)	48 (65,8%)	1,64 (1,09–2,48)	0,0130
Ежемесячный доход на одного члена семьи менее 20 тысяч рублей	57 (33,9%)	37 (50,7%)	1,60 (1,08–2,38)	0,0200
Низкая физическая активность	59 (35,1%)	36 (49,3%)	1,50 (1,02–2,18)	0,0410
Сахарный диабет 2-го типа	78 (46,4%)	44 (60,3%)	1,48 (1,00–2,20)	0,0460

Таблица 3

Оценка отношения шансов развития депрессии у пациентов с метаболическим синдромом

Фактор	Фактор: нет	Фактор: есть	OR (95% ДИ)	Уровень р
Тревога по шкале HADS ≥ 8 баллов	34 (19,2%)	39 (60,9%)	3,58 (2,36–5,46)	0,0001
Признаки патологии пищевого поведения	126 (71,2%)	55 (85,9%)	2,02 (1,07–3,85)	0,0090
Сахарный диабет 2-го типа	79 (44,6%)	43 (67,2%)	2,00 (1,27–3,15)	0,0020
Возраст ≥ 45 лет	122 (68,9%)	54 (84,4%)	2,00 (1,08–3,68)	0,0080
Женский пол	86 (48,6%)	44 (68,8%)	1,88 (1,18–2,99)	0,0040
Наличие профессионального стресса	110 (68,8%)	50 (31,2%)	1,81 (1,06–3,10)	0,0130
Неалкогольная жировая болезнь поджелудочной железы	97 (54,8%)	45 (70,3%)	1,65 (1,03–2,65)	0,0250
Наследственная предрасположенность к развитию СД 2-го типа	50 (28,2%)	27 (42,2%)	1,56 (1,03–2,35)	0,0500

влияния следующих факторов на вероятность развития патологических психоэмоциональных состояний тревожно-депрессивного спектра: наряду с половой принадлежностью, возрастом и неблагоприятными социально-экономическими аспектами жизни пациента, определенный вклад также вносят наличие СД 2-го типа и ассоциированных с МС заболеваний желудочно-кишечного тракта.

В качестве возможного объяснения описанных результатов следует предложить прогрессирующее снижение качества жизни больных по мере развития метаболических нарушений, в том числе проявляющихся в виде гастроэнтерологической патологии, особенно со стороны микробиоты кишечника. Тем не менее сравнительно небольшой объем наблюдений, не позволяющий провести логистический регрессионный анализ с получением достоверных расчетов и, как следствие, исключить потенцирующее кофакторов, оставляет вопрос открытым.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Резюмируя вышеизложенное, полученные в результате проведенного анализа данные позволяют определить группу модифицируемых факторов, потенциально увеличивающих шансы формирования описанных нарушений психоэмоциональной сферы у пациентов с метаболическим синдромом, что позволит облегчить выбор наиболее эффективных методов первичной и вторичной профилактики развития тревоги и депрессии у данной категории больных.

ЛИТЕРАТУРА

1. Иванов Д.О., Успенский Ю.П., Барышникова Н.В. и др. Распространенность избыточной массы тела и
2. ожирения у детей и подростков в Санкт-Петербурге: оценка рисков развития метаболического синдрома. Педиатр. 2021; 12(4): 5–13. DOI: 10.17816/PED1245-13.
3. Строев Ю.И., Чурилов Л.П., Бельгов А.Ю., Чернова Л.А. Ожирение у подростков. СПб.: ЭЛБИ; 2003.
4. Успенский Ю.П., Фоминых Ю.А., Пустовит Е.В. Этиопатогенетическая основа применения антидепрессантов в комплексном лечении больных с метаболическим синдромом. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2017; 7(143): 146–50.
5. Успенский Ю.П., Фоминых Ю.А., Соусова Я.В., Гулунов З.Х. Способ лечения тревожных расстройств у пациентов с нарушениями пищевого поведения. Патент на изобретение RU 2712639 C1, 30.01.2020. Заявка № 2019115903 от 23.05.2019.
6. Успенский Ю.П., Фоминых Ю.А., Иванов С.В., Ниязов Р.М. Метаболический синдром как проблема злободневной медицины и будущего человечества. Медицина: теория и практика. 2018; 3(1): 95.
7. Фоминых Ю.А., Горбачева И.А., Успенский Ю.П. и др. Психологический статус и качество жизни пациентов с метаболическим синдромом. Медицинский алфавит. 2019; 3, 20 (395): 46–50.
8. Dattani S., Ritchie H., Roser M. Mental Health. Published online at OurWorldInData.org — 2021. Available at: <https://ourworldindata.org/mental-health> (accessed: April 10, 2022).
9. Global prevalence and burden of depressive and anxiety disorders in 204 countries and territories in 2020 due to the COVID-19 pandemic. COVID-19 Mental Disorders Collaborators. The Lancet. 2021; 398(10312): 1700–12.
10. IDF Diabetes Atlas (9th edition 2019). Demographic and geographic outline: site. Available at: <https://www.diabetesatlas.org/en/sections/demographic-and-geographic-outline.html> (accessed: April 18, 2022).
11. Javaras K.N., Pope H.G., Lalonde J.K. et al. Co-occurrence of binge eating disorder with psychiatric

- and medical disorders. *Journal of Clinical Psychiatry*. 2008; 69(2): 266–73.
11. Markowitz S., Friedman M.A., Arent S.M. Understanding the Relation between Obesity and Depression: Causal Mechanisms and Implications for Treatment. *Clinical Psychology*. 2008; 15(1): 1–20.
 12. Obesity: missing the 2025 global targets. World Obesity Federation. 2020. Available at: <https://data.worldobesity.org/publications/WOF-Missing-the-2025-Global-Targets-Report-FINAL-WEB.pdf> (accessed: April 15, 2022).
 13. Roberts R.E., Deleger S., Strawbridge W.J. et al. Prospective associated between obesity and depression: evidence from the Alameda County Study. *International Journal of Obesity*. 2003; 27: 514–21.
 14. Simon G.E., M. von Korff, Saunders K. et al. Association Between Obesity and Psychiatric Disorders in the US Adult Population. *Archives of General Psychiatry*. 2006; 63: 824–30.
 15. Zhang J.P., Weiss J.J., McCardle M. et al. Effectiveness of a cognitive behavioral weight management intervention in obese patients with psychotic disorders compared to patients with nonpsychotic disorders or no psychiatric disorders: results from a 12-month, real-world study. *Journal of Clinical Psychopharmacology*. 2012; 32(4): 458–64.
-
- ## REFERENCES
1. Ivanov D.O., Uspenskiy Yu.P., Baryshnikova N.V. i dr. Rasprostranennost' izbytochnoy massy tela i ozhireniya u detey i podrostkov v Sankt-Peterburge: otsenka riskov razvitiya metabolicheskogo sindroma [Prevalence of Overweight and Obesity in Children and Adolescents in St. Petersburg: Risk Assessment of Metabolic Syndrome]. *Pediatr*. 2021; 12(4): 5–13. DOI: 10.17816/PED1245-13. (in Russian).
 2. Stroyev Yu.I., Churilov L.P., Bel'gov A.Yu., Chernova L.A. Ozhireniye u podrostkov [Obesity in teenagers]. Sankt-Peterburg: ELBI Publ.; 2003. (in Russian).
 3. Uspenskiy Yu.P., Fominykh Yu.A., Pustovit Ye.V. Etiopatogeneticheskaya osnova primeneniya antidepressantov v kompleksnom lechenii bol'nykh s metabolicheskim sindromom [Etiopathogenetic basis for the use of antidepressants in the complex treatment of patients with metabolic syndrome]. *Ekspperimental'naya i klinicheskaya gastroenterologiya*. 2017; 7(143): 146–50. (in Russian).
 4. Uspenskiy Yu.P., Fominykh Yu.A., Sousova Ia.V., Gulunov Z.Kh. Sposob lecheniya trevozhnykh rasstroystv u patsiyentov s narusheniyami pishchevogo povedeniya [Method for the treatment of anxiety disorders in patients with eating disorders]. Patent na izobreteniyе RU 2712639 C1, 30.01.2020. Zayavka № 2019115903 ot 23.05.2019. (in Russian).
 5. Uspenskiy Yu.P., Fominykh Yu.A., Ivanov S.V., Niyazov R.M. Metabolicheskiy sindrom kak problema zlobodnevnoy meditsiny i budushchego chelovechestva [Metabolic syndrome as a problem of topical medicine and the future of mankind]. *Meditsina: teoriya i praktika*. 2018; 3(1): 95. (in Russian).
 6. Fominykh Yu.A., Gorbacheva I.A., Uspenskiy Yu.P. i dr. Psikhologicheskiy status i kachestvo zhizni patsiyentov s metabolicheskim sindromom [Psychological status and quality of life of patients with metabolic syndrome]. *Meditsinskiy alfavit*. 2019; 3, 20 (395): 46–50. (in Russian).
 7. Dattani S., Ritchie H., Roser M. Mental Health. Published online at OurWorldInData.org – 2021. Available at: <https://ourworldindata.org/mental-health> (accessed: April 10, 2022).
 8. Global prevalence and burden of depressive and anxiety disorders in 204 countries and territories in 2020 due to the COVID-19 pandemic. COVID-19 Mental Disorders Collaborators. *The Lancet*. 2021; 398(10312): 1700–12.
 9. IDF Diabetes Atlas (9th edition 2019). Demographic and geographic outline: site. Available at: <https://www.diabetesatlas.org/en/sections/demographic-and-geographic-outline.html> (accessed: April 18, 2022).
 10. Javaras K.N., Pope H.G., Lalonde J.K. et al. Co-occurrence of binge eating disorder with psychiatric and medical disorders. *Journal of Clinical Psychiatry*. 2008; 69(2): 266–73.
 11. Markowitz S., Friedman M.A., Arent S.M. Understanding the Relation between Obesity and Depression: Causal Mechanisms and Implications for Treatment. *Clinical Psychology*. 2008; 15(1): 1–20.
 12. Obesity: missing the 2025 global targets. World Obesity Federation. 2020. Available at: <https://data.worldobesity.org/publications/WOF-Missing-the-2025-Global-Targets-Report-FINAL-WEB.pdf> (accessed: April 15, 2022).
 13. Roberts R.E., Deleger S., Strawbridge W.J. et al. Prospective associated between obesity and depression: evidence from the Alameda County Study. *International Journal of Obesity*. 2003; 27: 514–21.
 14. Simon G.E., M. von Korff, Saunders K. et al. Association Between Obesity and Psychiatric Disorders in the US Adult Population. *Archives of General Psychiatry*. 2006; 63: 824–30.
 15. Zhang J.P., Weiss J.J., McCardle M. et al. Effectiveness of a cognitive behavioral weight management intervention in obese patients with psychotic disorders compared to patients with nonpsychotic disorders or no psychiatric disorders: results from a 12-month, real-world study. *Journal of Clinical Psychopharmacology*. 2012; 32(4): 458–64.

DOI: 10.56871/UTJ.2023.38.66.010

УДК 616-022.8+616-07-056.3+616.5-097-036-092-053.4/.5+612.392+615.47+613.9

НУТРИТИВНЫЙ СТАТУС ДЕТЕЙ, СТРАДАЮЩИХ АЛЛЕРГИЧЕСКОЙ ЭНТЕРОПАТИЕЙ

© Ксения Михайловна Григорьева, Арина Игоревна Синюгина,
Валерия Павловна Новикова, Анна Никитична Завьялова,
Ксения Алексеевна Кликунова

Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет.
194100, Санкт-Петербург, ул. Литовская, 2

Контактная информация: Ксения Михайловна Григорьева — студентка 6 курса педиатрического факультета.
E-mail: grigorieva1999@gmail.com

Поступила: 19.10.2022

Одобрена: 21.11.2022

Принята к печати: 01.12.2022

РЕЗЮМЕ. В статье представлены данные по нутритивному статусу 39 детей в возрасте от 3 до 14 лет (средний возраст $6,71 \pm 2,18$ года и 95% ДИ 4,53–8,89) с диагнозом «аллергическая энтеропатия». В этой группе пациентов наблюдалась задержка роста в 54% случаев и дефицит массы тела — в 63%. Биоимпедансометрия (БИ) позволила оценить активную клеточную массу (АКМ), безжировую массу (БЖМ), жировую массу (ЖМ) и общую воду (ОВ). В совокупности с лабораторными показателями (общего белка, альбумина, гемоглобина, мочевины, эритроцитов, лейкоцитов, лимфоцитов, витамина D) БИ указывает на предрасположенность к развитию белково-энергетической недостаточности (БЭН), нарушения нутритивного статуса, в том числе на избыток общей воды и сниженный общий белок, что может свидетельствовать о скрытом квашиоркоре и быть предиктором белоктеряющей формы аллергической энтеропатии.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: аллергическая энтеропатия; дети; компонентный состав тела; нутриционный статус; биоимпедансометрия.

NUTRITIONAL STATUS OF CHILDREN SUFFERING ALLERGIC ENTEROPATHY

© Ksenia M. Grigoreva, Arina I. Sinyugina, Valeriya P. Novikova,
Anna N. Zavyalova, Ksenia A. Klikunova

Saint Petersburg State Pediatric Medical University. Lithuania 2, Saint Petersburg, Russian Federation, 194100

Contact information: Ksenia M. Grigoreva — the 6th-year student of Pediatric Faculty.
E-mail: grigorieva1999@gmail.com

Received: 19.10.2022

Revised: 21.11.2022

Accepted: 01.12.2022

SUMMARY. The article presents data on the nutritional status of 39 children aged 3 to 14 years (average age 6.71 ± 2.18 and 95% CI 4.53–8.89) diagnosed with allergic enteropathy. In this group of patients, growth retardation was observed in 54% of cases and underweight in 63%. Bioimpedance measurement made it possible to estimate active cell mass, fat-free mass, fat mass and total water. In combination with laboratory indicators (total protein, albumin, hemoglobin, urea, erythrocytes, leukocytes, lymphocytes, vitamin D), bioimpedance measurement indicates a predisposition to the development of protein-energy undernutrition, nutritional status disorders, including an excess of total water and reduced total protein, which may indicate a latent kwashiorkor and be a predictor of protein-losing enteropathy.

KEY WORDS: allergic enteropathy; children; body composition; nutritional status; bioimpedansometry.

ВВЕДЕНИЕ

Проблемы пищевой аллергии особенно актуальны в детском возрасте, поскольку распространенность доказанной пищевой аллергии в развитых странах среди детей раннего возраста составляет 6–8%, в подростковом возрасте — 2–4%. [1–3]. Пищевая аллергия представляет собой патогенетический механизм формирования определенных заболеваний и/или симптомокомплексов, и соответственно, не является нозологическим диагнозом. Тем не менее наличие пищевой аллергии целесообразно включать в полный клинический диагноз после обозначения основной нозологической формы [4–6]. Из всех нозологических форм, ассоциированных с пищевой аллергией, особый интерес вызывают гастроинтестинальные проявления, которые соответствуют коду МКБ-10 K52.2 «Аллергический и алиментарный гастроэнтерит и колит» [7–10]. Аллергическое поражение тонкой кишки часто сопровождается синдромом мальабсорбции и нарушением нутритивного статуса [7, 8, 11–13]. Согласно нашим предыдущим наблюдениям, дети с диагнозом «аллергическая энтеропатия», как правило, имели задержку роста в 54% случаев, а дефицит массы тела — в 63% [14, 15].

Для более детальной оценки нутритивного статуса рекомендуется использование метода импедансометрии [16]. Биоимпедансометрия — неинвазивный метод изучения компонентного состава тела, основанный на измерении электрической проводимости биологических тканей по измеренному импедансу (электрическому сопротивлению), позволяющий количественно оценить жировую массу (ЖМ), безжировую массу (БЖМ), активную клеточную массу (АКМ), общее содержание жидкости в организме и другие параметры, отражающие скорость метаболических процессов [17–19]. Тем не менее компонентный состав тела у детей с аллергической энтеропатией на сегодня не изучен.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Оценить нутритивный статус детей с диагнозом «аллергическая энтеропатия».

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В течение 2020–2022 годов на базе гастроэнтерологического отделения клиники ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государ-

ственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России нами обследовано 39 детей в возрасте от 3 до 14 лет (средний возраст $6,71 \pm 2,18$ года и 95% ДИ 4,53–8,89), страдающих аллергической энтеропатией. Исследование проведено в рамках НИР (номер государственного учета НИОКТР АААА-А18-118113090077-0 от 30.11.18) «Скрининг нутритивного статуса у детей с соматической, хирургической и неврологической патологией, возможности коррекции».

Все процедуры, проводимые в рамках настоящего исследования, безопасны как для субъектов исследования, так и для исследователей, персонала подразделений, окружающей среды. В ходе исследования соблюдены нормы действующего законодательства, нормативных актов, регулирующих документов. Исследование проводилось в соответствии с Хельсинкской декларацией Всемирной медицинской ассоциации «Этические принципы проведения медицинских исследований с участием человека в качестве субъекта».

Критериями включения в исследование были: верифицированный гастроэнтерологом и аллергологом диагноз «Аллергическая энтеропатия», поливалентная пищевая аллергия (не менее трех пищевых аллергенов), возраст старше 3 лет, рост более 95 см, согласно методике проведения импедансометрии, наличие информированного согласия пациента.

Критериями исключения были: язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки, целиакия, болезнь Крона, язвенный колит, тяжелые заболевания сердечно-сосудистой, дыхательной и мочевой систем, течение латентных инфекций, возраст до 3 лет, рост менее 95 см, психоэмоциональное возбуждение, отказ пациента от исследования.

Биоимпедансометрия выполнена на переносном аппарате ДИАМАНТ-АИСТ мини с двойными боковыми 4-токовыми и 4-тактными электродами. С его помощью было оценено процентное содержание АКМ, ЖМ, БЖМ, общей воды (ОВ).

ЖМ — суммарная масса жировых клеток в организме. БЖМ — часть массы тела, включающая в себя все, что не является жиром: мышцы, все органы, мозг, нервы, кости и все жидкости, находящиеся в организме. АКМ — часть БЖМ: клетки мышц, органов и нервные клетки. Ее доля служит коррелятом двигательной активности. Очень маленькая и очень большая процентная доля АКМ вызывает чувство голода. Низкий показатель процентной доли АКМ может указывать на недоста-

точность питания. ОВ состоит из внеклеточной и внутриклеточной жидкости и жидкостей, находящихся в организме в связанном состоянии [19]. Для изучения нутритивного статуса также проводился анализ лабораторных показателей общего белка (ОБ), альбумина, гемоглобина, мочевины, эритроцитов, лейкоцитов, лимфоцитов, витамина D.

Статистическая обработка ранее полученных данных проведена в программе IBM SPSS Statistics 26 (IBM, USA), графическое представление в программе Jamovi (Jamovi, Australia).

Количественные данные указаны в виде средневыворочного значения, стандартного отклонения и 95% доверительного интервала (ДИ), а качественные — абсолютных значений и процентных долей. Размер выборки предварительно не рассчитывался. Гипотеза

о нормальности распределения проверена критерием Шапиро–Уилка. Корреляционный анализ проведен вычислением коэффициента Пирсона, теснота связи оценена по шкале Чеддока. При $p < 0,05$ результаты считались статистически значимыми.

РЕЗУЛЬТАТЫ

В ходе исследования и анализа были получены средние значения показателей компонентного состава тела: %АКМ $55,23 \pm 3,68$ (95% ДИ 51,55–58,91), %ЖМ $15,74 \pm 5,62$ (95% ДИ 10,12–21,36), %БЖМ $84,17 \pm 5,67$ (95% ДИ 78,5–89,84), %ОВ $61,61 \pm 4,16$ (95% ДИ 57,45–65,77). Данные представлены на рисунке 1.

При этом %АКМ у 5% (2 детей) был низким, у 64% (25) в норме, у 31% (12) выше нормы. %ЖМ у 36% (14) снижен, у 49% (19) в норме, у 15% (6) выше. %БЖМ у 10% в норме (4) и у 90% (35) снижен. %ОВ у 5% (2) снижен, у 33% (13) в норме, а у 62% (24) выше (рис. 2).

Не удалось выявить взаимосвязи между показателями компонентного состава тела и уровнями альбумина, гемоглобина, мочевины, эритроцитов, лейкоцитов, лимфоцитов, витамина D (табл. 1).

Обнаружены очень сильные отрицательные связи (рис. 3, 4) между: %БЖМ и ЖМ, %АКМ и ЖМ (коэффициент корреляции Пирсона $r = -0,997$; $p < 0,001$), %ОВ и ЖМ ($r = -0,998$; $p < 0,001$), а также умеренная связь между общим белком (ОБ) и %ЖМ ($r = -0,385$; $p < 0,036$). Очень сильные положительные связи между: %АКМ и БЖМ ($r = 0,996$; $p < 0,001$),

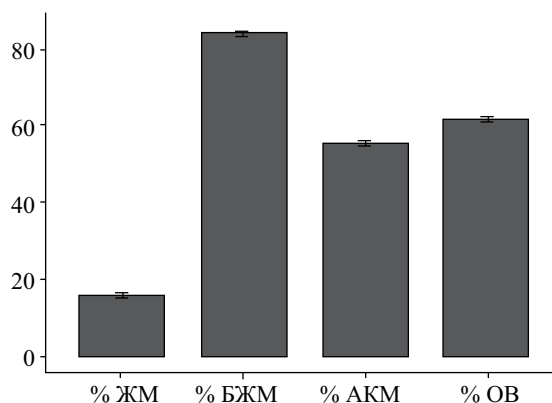


Рис. 1. Показатели компонентного состава тела

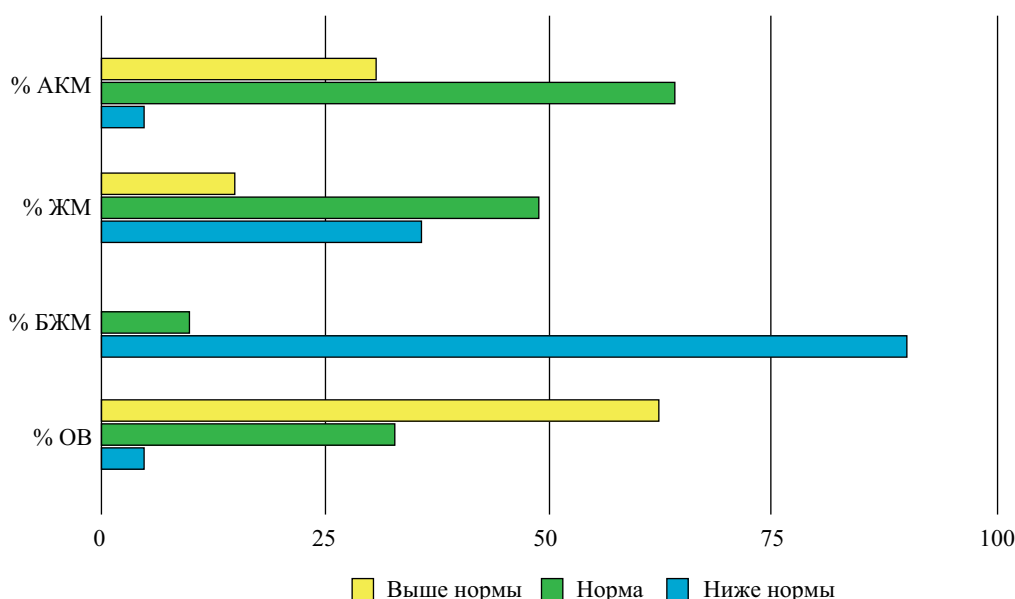


Рис. 2. Распределение показателей импедансометрии

Таблица 1

Отсутствие связи между показателями компонентного состава тела и лабораторными данными
(при $p > 0,05$ результаты статистически незначимые)

Показатель		ЖМ	БЖМ	АКМ	ОВ
Мочевина, ммоль/л	r	-0,092	0,095	0,125	-0,119
	p	0,623	0,613	0,502	0,522
Альбумин, г/л	r	-0,329	0,322	0,328	0,205
	p	0,101	0,097	0,102	0,315
Гемоглобин, г/л	r	-0,261	0,257	0,272	0,046
	p	0,136	0,143	0,120	0,795
Эритроциты ($\times 10^{12}$)	r	-0,130	0,108	0,124	0,113
	p	0,463	0,543	0,484	0,526
Лейкоциты ($\times 10^9$)	r	0,083	-0,093	-0,105	-0,248
	p	0,641	0,600	0,556	0,158
Лимфоциты ($\times 10^9$)	r	0,134	-0,152	-0,179	-0,248
	p	0,542	0,490	0,413	0,254
Лимфоциты, %	r	-0,069	0,054	0,043	0,125
	p	0,734	0,791	0,832	0,534

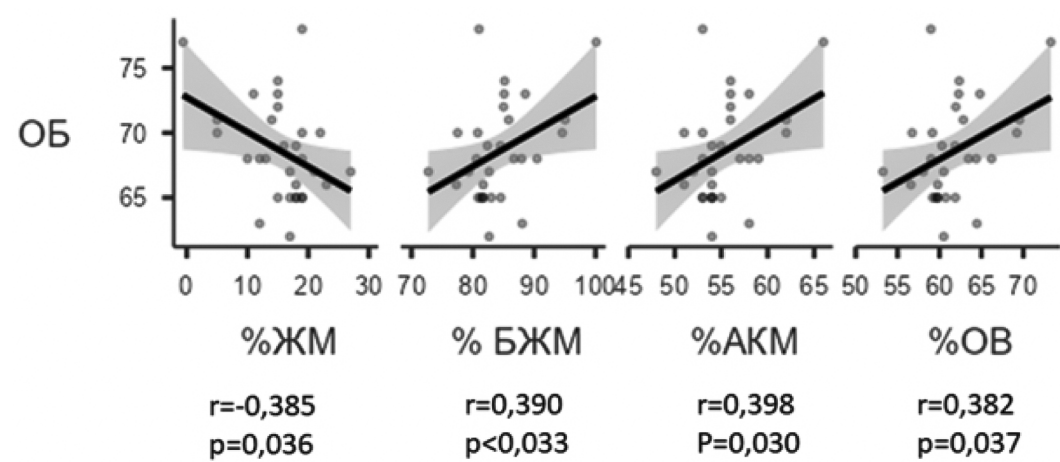


Рис. 3. Умеренные корреляционные связи между уровнем общего белка и показателями компонентного состава тела

%ОВ и АКМ ($r=0,996$; $p < 0,001$), %ОВ и БЖМ ($r=0,997$; $p < 0,001$) и умеренные связи между ОБ и %ОВ ($r=0,382$; $p < 0,037$), %АКМ ($r=0,398$; $p < 0,03$) и %БЖМ ($r=0,390$; $p < 0,033$).

ОБСУЖДЕНИЕ

Таким образом, абсолютные цифры активной клеточной массы у большинства пациентов находились в пределах индивидуальных норм, относительные цифры АКМ, или функциональная активность мышечной ткани, и скелетной мускулатуры в частности, у большинства детей была в пределах нормы. Однако выделяется группа 10% детей с низ-

кими показателями %АКМ. У 1/3 пациентов был выявлен дефицит жировой составляющей компонентного состава тела, у 90% — недостаток БЖМ, что отражает сниженные показатели соматического и висцерального пула белка и предрасположенность к развитию БЭН, что сопровождается аллергическую энтеропатию, 2/3 детей имеют превышение индивидуальных норм общей воды в организме, коррелирующее с более низким уровнем белка в сыворотке крови, что может косвенно говорить о развитии квашиоркора у пациентов данной группы.

Следует отметить, что очень сильные положительные связи выявляются между БЖМ

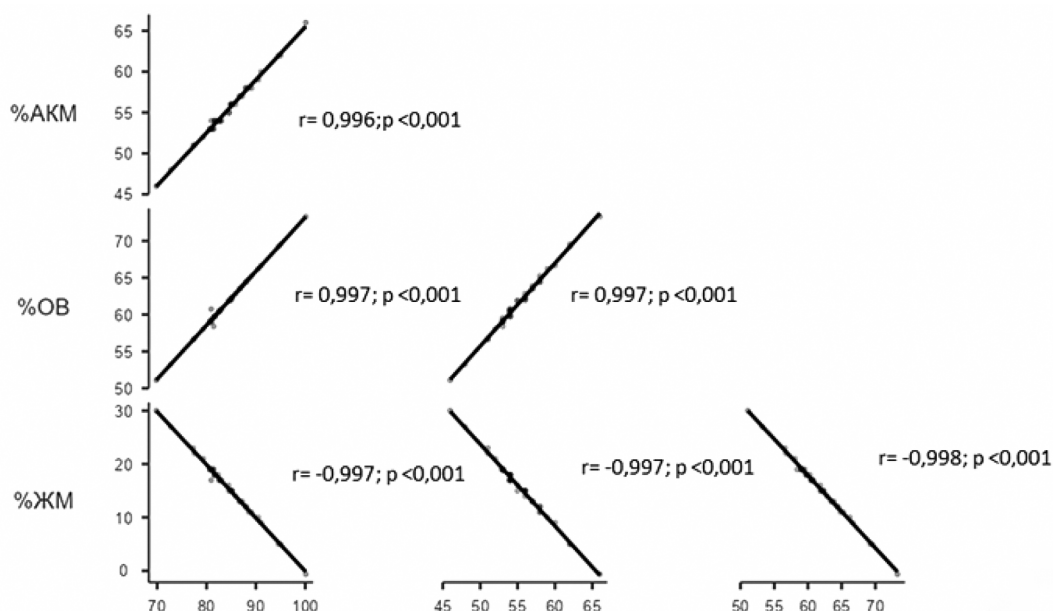


Рис. 4. Очень сильная связь между показателями компонентного состава тела

и АКМ, БЖМ и ОВ, АКМ и ОВ. Это означает, что данные показатели изменяются синхронно: увеличение или уменьшение одного приводит к увеличению или уменьшению другого. Обратная ситуация наблюдается при сравнении показателей с очень сильными отрицательными связями, что совершенно логично: при увеличении ЖМ снижается БЖМ, при увеличении АКМ снижается ЖМ, при снижении ЖМ увеличивается ОВ.

Несмотря на полученные статистически значимые данные о компонентном составе тела пациентов, следует отметить ряд ограничений нашего исследования: малый размер выборки, включение в исследование детей от 3 лет и старше с ростом более 95 см, исключение из исследования детей с воспалительными заболеваниями кишечника и другой тяжелой коморбидной патологией, что ограничивает распространение полученных результатов на общую популяцию всех детей и требует дополнительных научных исследований. Однако данная работа позволяет обратить более пристальное внимание на те показатели, которые имеют наибольшее значение в обследовании педиатрических пациентов с аллергической энтеропатией: изучение уровня общего белка и компонентного состава тела для разработки стратегии нутриционной поддержки.

Нельзя исключить предположение о том, что снижение содержания белка в сыворотке крови может быть начальным проявлением белоктеряющей (экссудативной) энтеропатии [20]. Данная патология представляет собой

редкий клинический синдром, при котором вследствие различных причин происходит потеря сывороточных белков через желудочно-кишечный тракт. Гипопротеинемия, в свою очередь, может осложняться развитием периферических и полостных отеков. Частота и распространенность этого состояния в детском возрасте неизвестна. В качестве основной причины экссудативной энтеропатии в нашем случае может явиться повреждение слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта, но не исключается и другая этиология, не входившая в рамки нашего исследования. В норме потери альбумина через кишечник незначительны и составляют около 10%, в то время как у больных с экссудативной энтеропатией его потери могут увеличиваться до 60%. При этом у пациентов синтез альбумина в печени повышается лишь на 24% [20–24]. Важным доказательством взаимосвязи аллергической энтеропатии и белоктеряющей энтеропатии является появление периферических отеков, железодефицитной анемии и гипоальбуминемии у детей, потребляющих чрезмерное количество коровьего молока [25]. К тому же, не исключается сочетание с инфекционной патологией [26].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Для детей с аллергической энтеропатией типичны нарушения нутритивного статуса в виде снижения активной клеточной массы, дефицита жировой массы и безжировой мас-

сы тела. У 62% пациентов повышен уровень общей воды, коррелирующий со сниженным уровнем общего белка в сыворотке, что может указывать на скрытый квашиоркор. Для исключения и ранней диагностики белоктерияющей энтеропатии всем детям с аллергической энтеропатией необходимо оценивать уровень белка в сыворотке крови и стуле.

ЛИТЕРАТУРА

1. Баранов А.А., Намазова-Баранова Л.С., Хайтов Р.М. и др. Современные принципы ведения детей с пищевой аллергией. *Педиатрическая фармакология*. 2021; 18(3): 245–63.
2. Косенкова Т.В., Новикова В.П., Гурова М.М. и др. Проблемы пищевой аллергии у детей: механизмы развития, особенности течения, клинические варианты, подходы к лечению, диетотерапия. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2022.
3. Косенкова Т.В., Новикова В.П., Бойцова Е.А. и др. Эпидемиология пищевой аллергии. Факторы, влияющие на ее формирование. В книге: Проблемы пищевой аллергии у детей: механизмы развития, особенности течения, клинические варианты, подходы к лечению, диетотерапия. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2022: 13–23.
4. Махмутов Р.Ф., Налетов А.В., Шапченко Т.И. Современный взгляд на этиологию, патогенез и клинические проявления пищевой аллергии у детей (обзор литературы). *Медико-социальные проблемы семьи*. 2022; 27(1): 142–50.
5. Махмутов Р.Ф., Налетов А.В., Шапченко Т.И. Современный взгляд на особенности диагностики пищевой аллергии и тактики ведения детей (обзор литературы). *Медико-социальные проблемы семьи*. 2022; 27(2): 136–1.
6. Гурова М.М. Пищевая аллергия и пищевая непереносимость. *Children's Medicine of the North-West*. 2022; 10(2): 5–21.
7. Янкина Г.Н., Горленко Л.В., Лошкова Е.В. и др. Энтеропатия, индуцированная пищевыми белками, и ее осложнения. *Российский вестник перинатологии и педиатрии*. 2021; 66(5): 135–40.
8. Новикова В.П., Похлебкина А.А. Энтероколитический синдром, индуцированный пищевыми белками, в практике педиатра. *Педиатр*. 2019; 10(2): 69–74.
9. Гайдук И.М., Колтунцева И.В., Новикова В.П. и др. Гастроинтестинальные проявления пищевой аллергии у детей: оральная аллергическая реакция. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2022; 1(197): 120–9.
10. Баранов А.А., Намазова-Баранова Л.С. Федеральные клинические рекомендации по оказанию медицинской помощи детям с пищевой аллергией. М.: Союз педиатров России; 2015.
11. Налетов А.В., Карпенко Д.А., Настобурко В.В. Пищевая аллергия как предиктор формирования функциональных абдоминальных болевых расстройств у детей школьного возраста. *Медицина: теория и практика*. 2020; 5(1): 134–7.
12. Намазова-Баранова Л.С., Алексеева А.А., Алтушин В.В. и др. Аллергия у детей: от теории — к практике. М.: Педиатр; 2011.
13. Новикова В.П., Похлебкина А.А. Энтероколитический синдром, индуцированный пищевыми белками, в практике педиатра. *Педиатр*. 2019; 10(2): 69–74. DOI: 10.17816/PED10269-74.
14. Sinyugina A.I., Grigorieva K.M., Novikova V.P., Zavyalova A.N. Dependence of physical development and individual indicators of nutritional status in children with allergic enteropathy. *Clinical Nutrition ESPEN*. 2021; 46: S613–4.
15. Синюгина А.И., Григорьева К.М. Физическое развитие и нутритивный статус детей с гастроинтестинальными проявлениями пищевой аллергии. В сборнике: Актуальные проблемы абдоминальной патологии у детей. Материалы XXVIII Конгресса детских гастроэнтерологов России и стран СНГ. Техническая подготовка к изданию осуществлена д.м.н. С.В. Белмер и к.м.н. Т.В. Гасилина. 2021: 70–2.
16. Алешина Е.И., Андриянов А.И., Богданова Н.М. и др. Методы исследования нутритивного статуса у детей и подростков. 2-е издание, исправленное и дополненное. СПб.; 2014: 58.
17. Rudnev S.G., Godina E.Z. Studies on human body composition in Russia: past and present. *Journal of physiological anthropology*. 2022; 41(1): 18.
18. Silvia S. et al. Usability of classic and specific bioelectrical impedance vector analysis in measuring body composition of children. *Clinical nutrition (Edinburgh, Scotland)*. 2022; 41(3): 673–9.
19. Николаев Д.В., Щелыкалина С.П. Лекции по биоимпедансному анализу состава тела человека. М.: РИО ЦНИИОИЗ МЗ РФ; 2016.
20. Шаповалова Н.С., Новикова В.П. Экссудативная энтеропатия у детей. *Вопросы диетологии*. 2020; 10(1): 68–75. DOI: 10.20953/2224-5448-2020-1-68-75.
21. Elli L., Topa M., Rimondi A. Protein-losing enteropathy. *Curr Opin Gastroenterol*. 2020; 36(3): 238–44.
22. Murray F.R., Morell B., Biedermann L., Schreiner P. Protein-losing enteropathy as precursor of inflammatory bowel disease: a review of the literature. *BMJ Case Rep*. 2021; 14(1): e238802.
23. Fujita Y., Nomura K., Yoshihara S. Protein-losing enteropathy in an infant with severe atopic dermatitis. *BMJ Case Rep*. 2021; 14(4): e241057.
24. Камалова А.А., Низамова Р.А., Хадиева Г.М., Зайнетдинова М.Ш. Экссудативная энтеропатия у детей: причины, диагностика и терапия. *Российский*

вестник перинатологии и педиатрии. 2017; 62(5): 203–9.

25. Graczykowska K., Kaczmarek J., Wilczyńska D. et al. The Consequence of Excessive Consumption of Cow's Milk: Protein-Losing Enteropathy with Anasarca in the Course of Iron Deficiency Anemia-Case Reports and a Literature Review. *Nutrients*. 2021; 13(3): 828.
26. Parisi A., Cafarotti A., Salvatore R. et al. Protein-losing enteropathy in an infant with rotavirus infection. *Paediatr Int Child Health*. 2018; 38(2): 154–7.

REFERENCES

1. Baranov A.A., Namazova-Baranova L.S., Khaitov R.M. i dr. *Sovremennyye printsipy vedeniya detey s pishchevoy allergiyei* [Modern principles of management of children with food allergies]. *Pediatricheskaya farmakologiya*. 2021; 18(3): 245–63. (in Russian).
2. Kosenkova T.V., Novikova V.P., Gurova M.M. i dr. *Problemy pishchevoy allergii u detey: mekhanizmy razvitiya, osobennosti techeniya, klinicheskiye varianty, podkhody k lecheniyu, diyetoterapiya* [Problems of food allergy in children: mechanisms of development, features of the course, clinical variants, approaches to treatment, diet therapy]. Moskva: GEOTAR-Media Publ.; 2022. (in Russian).
3. Kosenkova T.V., Novikova V.P., Boytsova Ye.A. i dr. *Epidemiologiya pishchevoy allergii. Faktory, vliyayushchiye na yeye formirovaniye* [Epidemiology of food allergy. Factors influencing its formation]. V knige: *Problemy pishchevoy allergii u detey: mekhanizmy razvitiya, osobennosti techeniya, klinicheskiye varianty, podkhody k lecheniyu, diyetoterapiya*. Moskva: GEOTAR-Media Publ.; 2022: 13–23. (in Russian).
4. Makhmutov R.F., Naletov A.V., Shapchenko T.I. *Sovremennyy vzglyad na etiologiyu, patogenezu i klinicheskiye proyavleniya pishchevoy allergii u detey (obzor literatury)* [A modern view on the etiology, pathogenesis and clinical manifestations of food allergy in children (literature review)]. *Mediko-sotsial'nyye problemy sem'i*. 2022; 27(1): 142–50. (in Russian).
5. Makhmutov R.F., Naletov A.V., Shapchenko T.I. *Sovremennyy vzglyad na osobennosti diagnostiki pishchevoy allergii i taktiki vedeniya detey (obzor literatury)* [A modern view on the features of the diagnosis of food allergies and tactics of managing children (literature review)]. *Mediko-sotsial'nyye problemy sem'i*. 2022; 27(2): 136–1. (in Russian).
6. Gurova M.M. *Pishchevaya allergiya i pishchevaya neprenosimost'* [Food allergies and food intolerances]. *Children's Medicine of the North-West*. 2022; 10(2): 5–21. (in Russian).
7. Yankina G.N., Gorlenko L.V., Loshkova Ye.V. i dr. *Enteropatiya, indutsirovannaya pishchevymi belkami, i yeye oslozhneniya* [Enteropathy induced by food proteins and its complications]. *Rossiyskiy vestnik perinatologii i pediatrii*. 2021; 66(5): 135–40. (in Russian).
8. Novikova V.P., Pokhlebkina A.A. *Enterokoliticheskiy sindrom, indutsirovanny pishchevymi belkami, v praktike pediatri* [Enterocolitis syndrome induced by food proteins in pediatric practice]. *Pediatr*. 2019; 10(2): 69–74. (in Russian).
9. Gayduk I.M., Koltuntseva I.V., Novikova V.P. i dr. *Gastrointestinal'nyye proyavleniya pishchevoy allergii u detey: oral'nyy allergicheskiy sindrom* [Gastrointestinal manifestations of food allergy in children: oral allergic syndrome]. *Eksperimental'naya i klinicheskaya gastroenterologiya*. 2022; 1(197): 120–9. (in Russian).
10. Baranov A.A., Namazova-Baranova L.S. *Federal'nyye klinicheskiye rekomendatsii po okazaniyu meditsinskoj pomoshchi detyam s pishchevoy allergiyei* [Federal clinical guidelines for the provision of medical care to children with food allergies]. Moskva: Soyuz pediatrov Rossii; 2015. (in Russian).
11. Naletov A.V., Karpenko D.A., Nastoburko V.V. *Pishhevaya allergiya kak prediktor formirovaniya funktsional'nykh abdominal'nykh bolevykh rasstroystv u detey shkol'nogo vozrasta* [Food allergy as a predictor of the formation of functional abdominal pain disorders in school-age children]. *Medsina: teoriya i praktika*. 2020; 5(1): 134–7. (in Russian).
12. Namazova-Baranova L.S., Alekseyeva A.A., Altunin V.V. i dr. *Allergiya u detey: ot teorii — k praktike* [Allergy in children: from theory to practice]. Moskva: *Pediatr*; 2011. (in Russian).
13. *Enterokoliticheskiy sindrom, indutsirovanny pishchevymi belkami, v praktike pediatri* [Enterocolitis syndrome induced by food proteins in pediatric practice]. *Pediatr*. 2019; 10(2): 69–74. DOI: 10.17816/PED10269-74. (in Russian).
14. Sinyugina A.I., Grigorieva K.M., Novikova V.P., Zavyalova A.N. *Dependence of physical development and individual indicators of nutritional status in children with allergic enteropathy*. *Clinical Nutrition ESPEN*. 2021; 46: S613–4.
15. Sinyugina A.I., Grigor'yeva K.M. *Fizicheskoye razvitiye i nutritivnyy status detey s gastrointestinal'nymi proyavleniyami pishchevoy allergii* [Physical development and nutritional status of children with gastrointestinal manifestations of food allergy]. V sbornike: *Aktual'nyye problemy abdominal'noy patologii u detey*. Materialy XXVIII Kongressa detskikh gastroenterologov Rossii i stran SNG. *Tekhnicheskaya podgotovka k izdaniyu osushchestvlena d.m.n. S.V. Belmer i k.m.n. T.V. Gasilina*. 2021: 70–2. (in Russian).
16. Aleshina Ye.I., Andriyanov A.I., Bogdanova N.M. i dr. *Metody issledovaniya nutritivnogo statusa u detey i podrostkov* [Methods for studying nutritional status in

- children and adolescents]. 2-ye izdaniye, ispravlennoye i dopolnennoye. Sankt-Peterburg; 2014: 58. (in Russian).
17. Rudnev S.G., Godina E.Z. Studies on human body composition in Russia: past and present. *Journal of physiological anthropology*. 2022; 41(1): 18.
 18. Silvia S. et al. Usability of classic and specific bioelectrical impedance vector analysis in measuring body composition of children. *Clinical nutrition (Edinburgh, Scotland)*. 2022; 41(3): 673–9.
 19. Nikolayev D.V., Shchelykalina S.P. *Lektsii po bioimpedansnomu analizu sostava tela cheloveka [Lectures on bioimpedance analysis of human body composition]*. Moskva: RIO TSNIIOIZ MZ RF Publ.; 2016. (in Russian).
 20. Shapovalova N.S., Novikova V.P. Ekssudativnaya enteropatiya u detey [Exudative enteropathy in children]. *Voprosy diyetologii*. 2020; 10(1): 68–75. DOI: 10.20953/2224-5448-2020-1-68-75. (in Russian).
 21. Elli L., Topa M., Rimondi A. Protein-losing enteropathy. *Curr Opin Gastroenterol*. 2020; 36(3): 238–44.
 22. Murray F.R., Morell B., Biedermann L., Schreiner P. Protein-losing enteropathy as precursor of inflammatory bowel disease: a review of the literature. *BMJ Case Rep*. 2021; 14(1): e238802.
 23. Fujita Y., Nomura K., Yoshihara S. Protein-losing enteropathy in an infant with severe atopic dermatitis. *BMJ Case Rep*. 2021; 14(4): e241057.
 24. Kamalova A.A., Nizamova R.A., Hadieva G.M., Zajnetdinova M.Sh. Ekssudativnaya enteropatiya u detej: prichiny, diagnostika i terapiya [Exudative enteropathy in children: causes, diagnosis and therapy]. *Rossiiskij vestnik perinatologii i pediatrii*. 2017; 62(5): 203–9. (in Russian).
 25. Graczykowska K., Kaczmarek J., Wilczyńska D. et al. The Consequence of Excessive Consumption of Cow's Milk: Protein-Losing Enteropathy with Anasarca in the Course of Iron Deficiency Anemia-Case Reports and a Literature Review. *Nutrients*. 2021; 13(3): 828.
 26. Parisi A., Cafarotti A., Salvatore R. et al. Protein-losing enteropathy in an infant with rotavirus infection. *Paediatr Int Child Health*. 2018; 38(2): 154–7.

DOI: 10.56871/UTJ.2023.58.63.011

УДК 616.348-002.446-036.17-079.3+575.174.015.3-02-08+616.155.194]-053.84

РЕГИОНАЛЬНЫЙ ОПЫТ ВЕДЕНИЯ ПАЦИЕНТКИ С ЯЗВЕННЫМ КОЛИТОМ И АНЕМИЕЙ СЛОЖНОГО СМЕШАННОГО ГЕНЕЗА

© *Евгения Валерьевна Сосновская*^{1, 2}, *Светлана Сергеевна Романченко*¹,
*Бадуртин Расулович Сайтаджиев*¹, *Владислав Геннадьевич Шумилов*¹,
*Диана Александровна Марченко*¹, *Татьяна Анатольевна Хорошилова*¹

¹ Окружная клиническая больница. 628012, г. Ханты-Мансийск, ул. Калинина, 40

² Ханты-Мансийская государственная медицинская академия. 628011, г. Ханты-Мансийск, ул. Мира, 40

Контактная информация: Сосновская Евгения Валерьевна — к.м.н., доцент кафедры госпитальной терапии Ханты-Мансийской государственной медицинской академии; главный гастроэнтеролог Ханты-Мансийского автономного округа — Югры. E-mail: evg-sosnovskaya@yandex.ru

Поступила: 27.10.2022

Одобрена: 10.11.2022

Принята к печати: 01.12.2022

РЕЗЮМЕ. Воспалительные заболевания кишечника (ВЗК), к которым относятся болезнь Крона (БК) и язвенный колит (ЯК), являются одной из наиболее актуальных проблем в современной гастроэнтерологии не только в России, но и в зарубежных странах, что связано с быстрорастущей распространенностью, тяжелым рецидивирующим течением, необходимостью длительной агрессивной терапии, зачастую дающей немало побочных эффектов. Основываясь на данных научной литературы и сравнительном анализе эффективности современных подходов к лечению воспалительных заболеваний кишечника, таких как болезнь Крона и язвенный колит, в России и за рубежом провести описание лечебного процесса у пациентки с язвенным колитом. В процессе работы был проведен поиск научной литературы, в результате которого отобраны 16 источников (2017–2022). Всего было просмотрено 153 источника. Для поиска научной литературы и исследований использовались электронные базы uMEDp, PubMed, eLibrary. В статье, с учетом обзора научных статей и исследований о современных подходах к лечению ВЗК за последние 5 лет и сравнения взглядов на эффективность применения различных групп препаратов в России и за рубежом, представлено описание клинического случая пациентки с язвенным колитом и сопутствующей анемией смешанного генеза. Несмотря на то что в России и за рубежом для лечения ВЗК используют одни и те же группы препаратов, методика применения и взгляды на их эффективность отличаются. Необходимо продолжать исследования в области лечения воспалительных заболеваний кишечника, поскольку на сегодняшний день таких исследований недостаточно. Клиническое разнообразие ВЗК требует индивидуального эмпирического подхода в назначении генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП), с учетом многих факторов, включая наличие внекишечных проявлений.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: воспалительные заболевания кишечника; язвенный колит; болезнь Крона; анемия смешанного генеза.

REGIONAL EXPERIENCE IN THE MANAGEMENT OF A PATIENT WITH ULCERATIVE COLITIS AND ANEMIA OF COMPLEX MIXED GENESIS

© *Evgenia V. Sosnovskaya*^{1, 2}, *Svetlana S. Romanchenko*¹, *Badurtin R. Saitadzhiev*¹,
*Vladislav G. Shumilov*¹, *Diana A. Marchenko*¹, *Tatyana A. Khoroshilova*¹

¹ District Clinical Hospital. Kalinina str., 40, Khanty-Mansiysk, Russian Federation, 628012

² Khanty-Mansiysk State Medical Academy. Mira str., 40, Khanty-Mansiysk, Russian Federation, 628011

Contact information: Evgenia V. Sosnovskaya — Candidate of Medical Sciences, Associate Professor of the Department of Hospital Therapy of the Khanty-Mansiysk State Medical Academy; Chief Gastroenterologist of the Khanty-Mansiysk Autonomous Okrug — Yugra. E-mail: evg-sosnovskaya@yandex.ru

Received: 27.10.2022

Revised: 10.11.2022

Accepted: 01.12.2022

SUMMARY. Inflammatory bowel diseases (IBD), which include Crohn's disease (CD) and ulcerative colitis (UC), are among the most pressing problems in modern gastroenterology not only in Russia but, also in foreign countries. They are associated with a rapidly growing prevalence, severe recurrent course, the need for long-term aggressive therapy, often giving a lot of side effects. Based on scientific literature data and a comparative analysis of the effectiveness of modern approaches to the treatment of inflammatory bowel diseases, such as Crohn's disease and ulcerative colitis, in the Russian Federation and abroad, to describe the treatment process in a patient with ulcerative colitis. In the process of work, a search of scientific literature was carried out, as a result of which 16 sources (2017–2022). A total of 153 sources were viewed. uMEDp, PubMed, eLibrary databases were used to search for scientific literature and research. In the article, taking into account the review of scientific articles and studies on modern approaches to the treatment of IBD over the past 5 years and a comparison of views on the effectiveness of the use of various groups of drugs in Russia and abroad, a description of a clinical case of a patient with ulcerative colitis and concomitant mixed originated anemia is presented. Despite the fact that the same groups of drugs are used in the Russian Federation and abroad for the treatment of IBD, the methods of application and views on their effectiveness differ. Therefore, it is necessary to continue research in the field of treatment of inflammatory bowel diseases, since such studies are not enough to date. The clinical diversity of IBD requires an individual empirical approach in the appointment of genetically engineered biological drugs (GEBD), taking into account a lot of clinical factors including the presence of extraintestinal manifestations.

KEY WORDS: inflammatory bowel disease; ulcerative colitis; Crohn's disease; anemia of mixed origin.

ВВЕДЕНИЕ

Воспалительные заболевания кишечника (ВЗК) — группа хронических аутоиммунных заболеваний, поражающих желудочно-кишечный тракт. Под термином ВЗК объединяют два заболевания — болезнь Крона и язвенный колит, этиология которых на сегодняшний день не до конца установлена [7].

Болезнь Крона (БК) — хроническое рецидивирующее заболевание желудочно-кишечного тракта неясной этиологии, характеризующееся трансмуральным, сегментарным, гранулематозным воспалением с развитием местных и системных осложнений [7].

Язвенный колит (ЯК) — хроническое воспалительное заболевание толстой кишки, при котором обязательно поражается прямая кишка [7].

Актуальность проблемы лечения воспалительных заболеваний кишечника определяется значительным ростом заболеваемости в последние три десятилетия, преимущественным поражением лиц молодого трудоспособ-

ного возраста, маскировкой и сложностью дифференциальной диагностики внекишечных проявлений, поздней диагностикой и частой инвалидизацией [3, 12].

Современные методы лечения воспалительных заболеваний кишечника направлены на:

- достижение и поддержание ремиссии;
- снижение риска рецидива;
- улучшение клинического состояния пациента;
- индивидуальный подбор препаратов с максимальной эффективностью и минимальными побочными эффектами;
- снижение частоты госпитализации и инвалидизации больных;
- улучшение прогноза дальнейшей жизни пациента [9, 12].

Несмотря на широкий спектр диагностических возможностей, по-прежнему сложным остается процесс постановки корректного клинического диагноза в отдельных случаях, что может вызывать затруднения с выбором верной тактики лечения пациента, а также

выбором таргетных препаратов. Перечень генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП) и малых молекул присутствует в клинических рекомендациях без указания какой-либо приоритетности в применении [3, 4].

При выборе терапии ЯК крайне важна оценка наличия у пациента факторов неблагоприятного прогноза заболевания: возраст на момент установления диагноза ≤ 40 лет и ≥ 65 лет, распространенное поражение, высокая эндоскопическая активность, наличие внекишечных проявлений, ранняя потребность в системных стероидах, повышенные маркеры воспаления, статус «некурящего» или «бывшего курильщика» [2, 10].

Ряд зарубежных авторов указывает на приоритетность в назначении пациентам на первом этапе биологических препаратов как более безопасных в сравнении с гормональной и цитостатической терапией [13, 14]. В России же, напротив, согласно клиническим рекомендациям, на первых этапах отдается предпочтение препаратам 5-АСК, гормонам и цитостатикам, тогда как группа ГИБП отодвигается на резервное место [1, 6]. Важное значение имеет также переносимость терапии и дальнейший прогноз жизни пациента, в связи с чем особое внимание следует уделять соблюдению этапности линий лечения для увеличения выживаемости терапии [5].

КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

Цель представления клинического наблюдения: основываясь на данных клинического наблюдения пациента, отразить особенности течения заболевания, постановки клинического диагноза, выбора тактики консервативного лечения, в том числе биологического препарата.

В нашей клинике мы наблюдаем пациентку женского пола 32 лет с диагнозом: Язвенный колит, тотальное поражение, сохраняющаяся клиничко-эндоскопическая активность на терапии месалазином. Непереносимость азатиоприна (тошнота). Внекишечные проявления: анемия сложного смешанного генеза (B_{12} -дефицитная + аутоиммунного воспаления + гемолитическая), компенсированная. Умеренная спленомегалия. Инициация терапии ГИБП (ведолизумаб с апреля 2022 г.).

Пациентка Т., 32 года, обратилась к инфекционисту поликлиники Окружной клинической больницы г. Ханты-Мансийска в августе 2021 г. с жалобами на желтушность кожных покровов, склер, потемнение мочи периоди-

чески, жидкий стул до 5 раз в сутки, светло-коричневого цвета, похудание за месяц на 6 кг, сниженный аппетит, тошноту, одышку, повышение температуры тела до $37,2^{\circ}\text{C}$.

Из анамнеза известно, что в 2006 г. установлен диагноз язвенного колита (медицинская документация отсутствует, информация получена со слов пациентки, т.к. в момент установления диагноза пациентка проживала в другом городе нашего региона, затем переехала в г. Самару, где проживала и наблюдалась до 2020 г.). Протяженность поражения толстой кишки на момент дебюта заболевания неизвестна. За период 2006–2013 гг. зафиксировано три обострения заболевания, при каждом из которых к базисной терапии месалазином назначались системные глюкокортикостероиды (сГКС) по схеме снижения, микроклизмы с саломальком и гидрокортизоном, антибактериальная терапия. С 2013 г. самостоятельно отменила месалазин и не принимала препарат в течение трех лет из-за беременности и послеродового периода. Последнее обострение в 2017 г. В период 2017–2021 гг. со слов зафиксирован диагноз: Язвенный колит, левостороннее поражение толстой кишки. В 2020 г. переехала в г. Ханты-Мансийск, но не наблюдалась по язвенному колиту. В ноябре 2020 г. перенесла новую коронавирусную инфекцию COVID-19, легкой степени тяжести; ОРВИ, легкое течение. С апреля 2021 г. впервые отметила появление желтушности кожных покровов и склер, потемнение мочи, жидкий стул до 3–5 раз в сутки. Лабораторно (обращалась в частную клинику) выявлено снижение уровня гемоглобина до 108 г/л, повышение уровня билирубина до 53 мкмоль/л. Принимала гепатопротекторы, витамины B_1 , B_6 , B_{12} с временным улучшением состояния — уменьшением желтушности кожи и склер. С середины августа 2021 г. ухудшение состояния: снижение аппетита, уменьшение толерантности к физическим нагрузкам, снижение массы тела, нарастание желтушности кожных покровов.

В общем анализе крови выявлено снижение гемоглобина до 39 г/л, увеличение СОЭ до 70 мм/ч, лейкоцитов до $20,16 \times 10^9/\text{л}$. В биохимическом анализе крови выявлено повышение общего билирубина до 92,9 мкмоль/л (в том числе прямого до 9,9 мкмоль/л и непрямого до 83,0 мкмоль/л), снижение общего белка до 65,7 г/л, трансферрина до 1,59 г/л, повышение С-реактивного белка до 9,67 мг/л. Учитывая проявления анемии тяжелой степени, пациентка госпитализирована в стационар по экстренным показаниям.

По результатам дообследования (общий анализ крови, показатели обмена железа, проба Кумбса, стерильная пункция) установлен диагноз «анемия сложного смешанного генеза (B_{12} -дефицитная + аутоиммунного воспаления + гемолитическая), тяжелой степени». В связи с тяжелой анемией пациентке было назначено переливание одногруппной эритроцитарной массы, однако подобрать компонент для гемотрансфузии не удалось (гемолиз при проведении проб на совместимость). Проводилась терапия цианокобаламином 1000 мкг внутривенно 1 раз в день (далее по 500 мкг внутримышечно 1 раз в 3 дня), фолиевой кислотой, парентеральными препаратами трехвалентного железа по 200 мг в сутки внутривенно капельно через день (3 раза).

При колоноскопии (КС) осмотрена вся толстая кишка (осмотр терминального отдела подвздошной кишки не выполнен в связи с высоким риском повреждения на фоне активного воспаления и фиксации кишки). Толстая кишка укорочена, складки выражено сглажены, гаустрация отсутствует, в просвете желчь, слизисто-гнойное содержимое; растяжимость стенок снижена; в сигмовидной кишке, ректосигмоидном отделе просвет умеренно сужен, аппаратом свободно проходим. Слизистая оболочка на всем протяжении утолщена (по типу «булыжной мостовой»), плотная при эндотопальпации, гиперемирована, по всем стенкам налеты фибрина, эрозии, продольные язвы под фибрином в прямой и сигмовидной кишке. По результатам эндоскопической картины складывается впечатление о наличии у пациентки болезни Крона с тотальным поражением толстой кишки, выраженной гистологической активностью с геморрагическим компонентом.

По результатам патогистологического исследования во всех отделах кишки картина хронического высокоактивного колита с формированием эрозий; при соответствующей клинической и эндоскопической картине может соответствовать язвенному колиту.

Учитывая эндоскопическую картину, клинический диагноз язвенного колита был изменен на: Болезнь Крона, колит (вероятнее, илеоколит), стенозирующая форма, хроническое рецидивирующее течение, высокой степени активности, активная фаза, тяжелая атака CDA — 452 балла. Начато лечение системными стероидами (метипред по 250 мг внутривенно капельно 1 раз в день в течение 3 дней, далее перорально по 48 мг в сутки в течение 12 недель по схеме снижения), имму-

носупрессорами (азатиоприн 100 мг в сутки), микроклизмы с суспензией гидрокортизона по 125 мг 1 раз в сутки 10 дней, месалазин по 4,0 г в сутки длительно.

Через 14 дней терапии наблюдалось уменьшение желтушности кожных покровов, стул кашицеобразный 4–5 раз в сутки без крови, лихорадка не наблюдалась, сохранялось снижение гемоглобина до 51 г/л, повышение СОЭ до 46 мм/ч, лейкоцитов до $14,5 \times 10^9$ /л, MCV (средний объем эритроцитов) до 124,2 мкм³, MCH (среднее содержание гемоглобина в эритроците) до 39,8 пг. Показатели общего билирубина снизились до 37,6 мкмоль/л, непрямого — до 25,5 мкмоль/л; С-реактивный белок увеличен до 18,24 мг/л.

По данным компьютерной томографии (КТ) толстой кишки с двойным контрастированием выявлено утолщение стенок прямой, сигмовидной кишки и практически на всем протяжении нисходящего отдела толстой кишки; в этих отделах определяются участки сужения просвета кишечника (более выражено в сигмовидной кишке); гаустрация в нисходящем отделе не прослеживается.

По данным магнитно-резонансной томографии (МРТ) органов брюшной полости с внутривенным контрастированием выявлены признаки спазмированного отдела илеоцекального перехода (формирующаяся стриктура?).

Через месяц после выписки из стационара на фоне проводимой терапии пациентка отметила улучшение общего состояния, уменьшение частоты стула до 2 раз в сутки (полноформенный) без крови, повышение уровня гемоглобина до 107 г/л, снижение СОЭ до 10 мм/ч, С-реактивного белка до 0,72 мг/л, общий билирубин — 54,3 мкмоль/л.

В октябре 2021 г. с целью определения дальнейшей тактики ведения пациентки проведена телемедицинская консультация со специалистами ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр колопроктологии имени А.Н. Рыжих» Минздрава России. Получено заключение: согласно предоставленной медицинской документации, анализу видеозаписи колоноскопии, имеющаяся эндоскопическая картина более характерна для язвенного колита; убедительных данных за болезнь Крона нет. Рекомендовано продолжить системную гормональную терапию по схеме снижения, в качестве противорецидивной терапии продолжить прием азатиоприна, с учетом подозрения на спазм/стриктуру илеоцекальной области добавить в схему лечения препараты спазмолитического

действия; провести эндоскопический контроль через 2–3 недели.

Контрольная колоноскопия в рекомендованные сроки не проведена в связи с возникновением у пациентки ОРВИ затяжного течения.

Контрольный осмотр в феврале 2022 г.: отмечает оформленный стул 1–2 раза в сутки, периодически тенезмы перед дефекацией. Прием метипреда закончила 3 декабря 2021 г. Самостоятельно отменила азатиоприн в связи с возникновением тошноты и рвоты с января 2022 г. Лабораторно: гемоглобин — 78 г/л, СОЭ — 44 мм/ч, общий билирубин — 50,9 мкмоль/л. В течение последующих 2–3 недель отмечала ухудшение самочувствия в виде усиления слабости, учащения стула до 3–4 раз в сутки (кашицеобразный, без крови).

С целью определения типа ВЗК, характера анемии, дальнейшей тактики ведения пациентка направлена на госпитализацию в ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России.

С марта по апрель 2022 г. пациентка находилась на госпитализации в терапевтическом отделении № 2 ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И.П. Павлова Минздрава России. По результатам проведенного обследования сформулирован клинический диагноз: Язвенный колит, тотальное поражение, сохраняющаяся клиничко-эндоскопическая активность на фоне терапии месалазином. Непереносимость азатиоприна (тошнота). Внекишечные проявления: анемия тяжелой степени сложного смешанного генеза (B_{12} -дефицитная + аутоиммунного воспаления + гемолитическая). Умеренная спленомегалия.

Начат повторный курс терапии системными стероидами (метилпреднизолон 48 мг/сут). В связи с недостаточной эффективностью и возможным цитопеническим эффектом был прекращен прием месалазина. Вследствие плохой переносимости, сопровождающейся тошнотой, отменен азатиоприн.

По причине сохранения клиничко-эндоскопической активности ЯК, требующей применения повторных курсов глюкокортикоидной терапии, а также недостаточной эффективности стандартной терапии и непереносимости азатиоприна и наличия у пациентки факторов неблагоприятного прогноза заболевания (возраст <40 лет, наличие внекишечных проявлений в виде анемии сложного смешанного генеза с аутоиммунным компонентом) было принято решение о старте генно-инженерной биологической терапии (ГИБТ).

При выборе препарата ГИБТ был учтен молодой возраст и бионаивный статус пациентки: с целью формирования длительного прогноза выживаемости терапии отдано предпочтение кишечно-селективному препарату ведолизумаб, демонстрирующему в исследованиях хорошие показатели эффективности и оптимальный профиль безопасности, а также самые длительные сроки выживаемости терапии. Были приняты во внимание также результаты исследования P. Scarozza и соавт. (2020), продемонстрировавшего разрешение/улучшение течения сопутствующей анемии хронического заболевания на фоне лечения пациентов с ВЗК ведолизумабом. Авторы провели ретроспективный анализ клинических данных 75 пациентов с ВЗК (25 с БК и 50 с ЯК), получавших ведолизумаб в третичном специализированном центре ВЗК, и оценили влияние препарата на анемию хронического заболевания на 14-й и 24-й неделях терапии. Анемия хронического заболевания была диагностирована у 35 (11 БК и 24 ЯК) из 75 (47%) больных ВЗК. При этом и на 14-й, и на 24-й неделе улучшение показателей гемоглобина и разрешение анемии как внекишечного проявления были достигнуты у 13/35 (37%) и 11/35 (31%) пациентов соответственно. Исходные демографические/клинические характеристики не различались между пациентами с улучшением/разрешением течения анемии и пациентами с сохранявшейся анемией. Авторы отмечают, что клинический ответ на терапию со стороны основного заболевания чаще наблюдался у пациентов, достигших разрешения анемии (10/11, 91%), нежели у пациентов без улучшения течения анемии (5/11, 45%, $p=0,022$). Когда исследователи предприняли ограничение анализа, приняв во внимание только пациентов с анемией, разрешение данного внекишечного проявления ВЗК было ими зафиксировано у 10/22 пациентов (45%), достигших клинического ответа, и у 1/13 пациентов, не ответивших на лечение (8%; $p=0,02$) [11].

Учитывая данные наблюдения, мы видим, что анемия встречается у половины пациентов с ВЗК, и почти у 2/3 из них лечение ведолизумабом сопровождается разрешением/улучшением данного состояния.

Таким образом, выбор препарата ведолизумаб для старта биологической терапии был обусловлен тем, что указанный препарат является наиболее подходящим в описанной клинической ситуации.

По рекомендации консилиума терапевтического отделения № 2 ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И.П. Павлова Минздрава России пациентке в апреле 2022 г. в нашей клинике начата инициация ГИБТ препаратом ведолизумаб в дозе 300 мг внутривенно капельно по схеме 0–2–6 недель, с эндоскопическим контролем на 8-й неделе, последующим решением вопроса о необходимости дополнительной инфузии на 10-й неделе и дальнейшей поддерживающей терапии каждые 8 недель.

По имеющимся литературным данным, при язвенном колите дополнительная инъекция на 10-й неделе в настоящее время является обсуждаемым вопросом и рекомендуется для повышения эффективности ГИБТ. При отсутствии эффекта на 10-й неделе при ЯК терапию нужно прекратить [5].

Пациентка хорошо переносит терапию, нежелательных явлений не отмечает. По данным контрольной фиброколоноскопии, проведенной на 10-й неделе от старта терапии, наблюдается положительная эндоскопическая динамика.

Рекомендовано продолжить прием метилпреднизолона по схеме снижения (полная отмена метилпреднизолона с 01.10.2022), на весь период приема системных стероидов — аквадетрим по 3–4 капли в сутки + кальцеин по 1 таблетке 2 раза в сутки, урсодезоксихолевая кислота 500 мг на ночь; омепразол 20 мг утром в течение 1 месяца.

В настоящее время у пациентки 37-я неделя терапии ведолизумабом в режиме 1 раз в 8 недель. Жалоб не предъявляет. Стул 1 раз в сутки, оформленный (периодически полужидкий), без патологических примесей. Лабораторных признаков активности заболевания не выявлено: гемоглобин — 144 г/л, СОЭ — 14 мм/ч, MCV (средний объем эритроцитов) — 88,5 мкм³, MCH (среднее содержание гемоглобина в эритроците) — 31,8 пг, общий билирубин — 21,5 мкмоль/л, общий белок — 68,2 мкмоль/л, альбумины — 43,2 г/л, С-реактивный белок — 0,42 мг/л.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Данные российских и зарубежных публикаций указывают на рост заболеваемости ВЗК среди лиц молодого трудоспособного возраста, увеличение количества случаев, требующих разработки четких алгоритмов и дифференцированного подхода к лечению каждого пациента. В регионе ХМАО — Югра также отмечены общепопуляционные тенден-

ции омоложения ВЗК, увеличение частоты нетипичных внекишечных проявлений, что вполне может быть связано с повышением возможностей современной лабораторной и инструментальной диагностики. Не исключены случаи развития недостаточной эффективности и развитие резистентности к препаратам базисной терапии, возникновения плохой переносимости либо зависимости от них.

Современные методы лечения ВЗК в России и за рубежом базируются на комплексной терапии с применением следующих групп препаратов:

- производные 5-аминосалициловой кислоты;
- системные кортикостероиды;
- иммуносупрессоры;
- препараты генно-инженерной биологической терапии;
- антибактериальные средства.

Зарубежные специалисты считают, что ведолизумаб наиболее эффективен при лечении ВЗК у биологически наивных пациентов. В частности, в исследовании B.G. Feagan и соавт. показано, что у пациентов с ЯК (в целом или бионаивных, то есть ранее не получавших терапию антагонистами ФНО) значительно больший процент пациентов, получавших ведолизумаб, достиг целевой комплексной оценки симптомов на 2-, 4- и 6-й неделе по сравнению с пациентами, получавшими плацебо [8]. У бионаивных пациентов с БК значительно больший процент пациентов, получавших ведолизумаб, достиг целевого балла на 2-й и 4-й неделе по сравнению с группой плацебо. Среди пациентов с ЯК, получавших ведолизумаб, 19,1% (в целом) и 22,3% (бионаивные) достигли комбинированной оценки ректального кровотечения 0 и частоты стула ≤ 1 на 2-й неделе по сравнению с 10% (в целом) и 6,6% тех, кто получал плацебо. Среди бионаивных пациентов с болезнью Крона у 15,0% пациентов, получавших ведолизумаб, наблюдали ответ в виде среднего ежедневного суммарного балла боли в животе ≤ 1 и частоты жидкого стула ≤ 3 на 2-й неделе (по сравнению с 7,9% пациентов, получавших плацебо) [1].

Представляют интерес также публикации об эффективности использования препаратов ГИБТ, в частности ингибиторов ФНО- α , в комбинациях с другими группами препаратов для лечения ВЗК. Так, в исследовании S. Singh и соавт. было применено несколько стратегий, направленных на улучшение скорости ответа анти-ФНО. Было изучено использование

инфликсимаба в «нисходящем» подходе: инфликсимаб применяли в комбинации с азатиоприном у пациентов, наивных к этим препаратам, и перед использованием кортикостероидов. Эта стратегия сверху вниз привела к 65% частоте ремиссии на 14-й неделе по сравнению с 30% в стандартном «повышающем» подходе ожидания введения анти-ФНО-агентов до тех пор, пока пациенты не смогут отменить стероиды и иммуносупрессоры [13].

В другом исследовании дополнительно изучался вопрос о раннем применении анти-ФНО препаратов, и дополнительно изучалась польза комбинации анти-ФНО и иммуносупрессивной терапии по сравнению с монотерапией анти-ФНО. Хотя первичной конечной точкой исследования считалось поддержание ремиссии на 26-й неделе, уже с 10-й недели началось расхождение групп по этому признаку, причем комбинированная терапия показала превосходство [14].

Кроме вышеуказанного, очевидным является тот факт, что, в отличие от других хронических воспалительных заболеваний, при которых анемия возникает преимущественно вследствие действия воспалительных цитокинов на процессы гемопоэза, анемия при ВЗК, помимо этого, связана с кровопотерей через слизистые оболочки, а также с нарушением всасывания железа.

Таким образом, необходимо продолжать исследования эффективности лечения воспалительных заболеваний кишечника уже известными группами препаратов, поскольку на сегодняшний день таких исследований недостаточно для формирования высокоадекватной этапности линий терапии с целью повышения прогноза жизни.

Приведенное клиническое наблюдение демонстрирует течение язвенного колита с тотальным поражением толстой кишки у пациентки молодого возраста при наличии такого внекишечного проявления, как анемия смешанного генеза. Необходимо помнить, что специфического маркера ВЗК не существует: диагноз устанавливается на основании анализа совокупности данных (клинических, лабораторных, эндоскопических, рентгенологических и морфологических).

При выборе терапии важно оценить наличие у пациента активности воспалительного процесса в кишечнике, наличие факторов неблагоприятного прогноза заболевания, внекишечных проявлений и их особенностей, ранее проводимое лечение (в том числе

применение и эффективность генно-инженерных биологических препаратов). Своевременное назначение биологического препарата с селективным действием на иммунную систему желудочно-кишечного тракта, быстрым наступлением эффекта, низкой иммуногенностью, высоким профилем безопасности, долгосрочной эффективностью способствует снижению риска развития осложнений, прогрессирования заболевания, увеличению выживаемости терапии, а также обеспечению благоприятного прогноза жизни пациента.

ЛИТЕРАТУРА

1. Абдулганиева Д.И., Бакулев А.Л., Белоусова Е.А. и др. Проект междисциплинарных рекомендаций по диагностике, методам оценки степени активности, терапевтической эффективности и применению генно-инженерных биологических препаратов у пациентов с сочетанными иммуновоспалительными заболеваниями (псориаз, псориатический артрит, болезнь Крона). Современная ревматология. 2018; 12(3): 4–18.
2. Алексеева О.П. Сравнительная оценка течения, диагностики и лечения воспалительных заболеваний кишечника по Нижегородской области в 2009–2010 и 2014–2014 годах. Медицинский альманах. 2017; 1(46): 33–6.
3. Бакулин И.Г., Скалинская М.И., Маев И.В. и др. Фармакотерапия воспалительных заболеваний кишечника: управление эффективностью и безопасностью. Терапевтический архив. 2021; 93(8): 841–52. DOI: 10.26442/00403660.2021.08.200982.
4. Голофеевский В.Ю. Трудные вопросы стандартной (базисной) терапии воспалительных заболеваний кишечника. Медицинский портал для врачей. Доступен по: https://umedp.ru/articles/trudnye_voprosy_standartnoy_bazisnoy_terapii_vospalitelnykh_zabolevaniy_kishechnika.html?sphrase_id=82785 (дата обращения: 19.02.2022).
5. Ивашкин В.Т., Шелыгин Ю.А., Белоусова Е.А. и др. Проект клинических рекомендаций по диагностике и лечению язвенного колита. Колопроктология. 2019; 18(4): 7–36. <https://doi.org/10.33878/2073-7556-2019-18-4-7-36>.
6. Ивашкин В.Т., Шелыгин Ю.А., Абдулганиева Д.И. Клинические рекомендации по диагностике и лечению болезни Крона у взрослых (проект). Колопроктология. 2020; 19(2): 8–38. <https://doi.org/10.33878/2073-7556-2020-19-2-8-38>.
7. Клярская И.Л., Стилиди Е.И., Максимова Е.В., Иськова И.А. Биологическая терапия при воспалительных заболеваниях кишечника. Крымский терапевтический журнал. 2017; 2: 11–7.

8. Feagan B.G., Lasch K., Lisssoos T. et al. Rapid response to vedolizumab therapy in biologic-naïve patients with inflammatory bowel diseases. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2019; 17(1): 130–138.e7.
9. Feuerstein J.D., Cheifetz A.S. Crohn Disease: epidemiology, diagnosis, and management. *Mayo Clin Proc.* 2017; 92 (7): 1088–103.
10. Livne-Margolin M., Ling D., Attia-Konyo S. et al. Ustekinumab and vedolizumab for extraintestinal manifestations in inflammatory bowel disease — a retrospective study. *Dig Liver Dis.* 2022 Oct 11: S1590–8658(22)00699-5. DOI: 10.1016/j.dld.2022.09.009. Epub ahead of print. PMID: 36241535.
11. Scarozza P., De Cristofaro E., Scucchi L. et al. Effect of Vedolizumab on Anemia of Chronic Disease in Patients with Inflammatory Bowel Diseases. *J Clin Med.* 2020 Jul 6; 9(7): 2126. DOI: 10.3390/jcm9072126. PMID: 32640680; PMCID: PMC7408734.
12. Seyed Saeid Seyedian, Forogh Nokhostin, Mehrdad Dargahi Malamir. A review of the diagnosis, prevention, and treatment methods of inflammatory bowel disease. *J Med Life.* 2019; 12 (2): 113–22.
13. Singh S., Murad M.H., Fumery M. et al. First- and Second-line Pharmacotherapies for Patients with Moderate to Severely Active Ulcerative Colitis: An Updated Network Meta-Analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2020; 18 (10): 2179–191.
14. Kucharzik T., Koletzko S., Kannengiesser K., Dignass A. Ulcerative Colitis-Diagnostic and Therapeutic Algorithms. *Dtsch Arztebl Int.* 2020; 117 (33–34): 564–74.
3. Bakulin I.G., Skalinskaya M.I., Maev I.V. i dr. Farmakoterapiya vospalitel'nykh zabolevaniy kishechnika: upravleniye effektivnost'yu i bezopasnost'yu. [Pharmacotherapy of inflammatory bowel diseases: efficiency and safety management]. *Terapevticheskiy arkhiv.* 2021; 93(8): 841–52. DOI: 10.26442/00403660.2021.08.200982. (in Russian).
4. Golofeevsky V.Yu. Trudnyye voprosy standartnoy (bazisnoy) terapii vospalitel'nykh zabolevaniy kishechnika. *Meditinskiy portal dlya vrachey.* [Difficult issues of standard (basic) therapy for inflammatory bowel diseases]. URL: https://umedp.ru/articles/trudnye_voprosy_standartnoy_bazisnoy_terapii_vospalitelnykh_zabolevaniy_kishechnika.html?sphrase_id=82785 (date of the application: 19.02.2022). (in Russian).
5. Ivashkin V.T., Shelygin Yu.A., Belousova E.A. i dr. Proyeckt klinicheskikh rekomendatsiy po diagnostike i lecheniyu yazvennogo kolita. [Project: clinical guidelines for the diagnostics and treatment of ulcerative colitis]. *Koloproktologiya.* 2019; 18(4): 7–36. <https://doi.org/10.33878/2073-7556-2019-18-4-7-36>. (in Russian).
6. Ivashkin V.T., Shelygin Yu.A., Abdulganieva D.I. Klinicheskiye rekomendatsii po diagnostike i lecheniyu bolezni Krona u vzroslykh (proyeckt). [Crohn's disease. Clinical recommendations (preliminary version)]. *Koloproktologiya.* 2020; 19(2): 8–38. <https://doi.org/10.33878/2073-7556-2020-19-2-8-38>. (in Russian).
7. Klyaritskaya I.L., Stilidi Ye.I., Maksimova Ye.V., Is'kova I.A. Biologicheskaya terapiya pri vospalitel'nykh zabolevaniyakh kishechnika. [Biological therapy for inflammatory bowel disease]. *Krymskiy terapevticheskiy zhurnal.* 2017; 2: 11–7.

REFERENCES

1. Abdulganieva D.I., Bakulev A.L., Belousova E.A. i dr. Proyeckt mezhdistitsiplinarnykh rekomendatsiy po diagnostike, metodam otsenki stepeni aktivnosti, terapevticheskoy effektivnosti i primeneniyu genno-inzhenernykh biologicheskikh preparatov u patsiyentov s sochetannymi immunovospalitel'nymi zabolevaniyami (psoriaz, psoriaticheskii artrit, bolezni Krona). [Draft interdisciplinary recommendations on the diagnosis, methods for assessing the degree of activity, therapeutic efficacy and the use of genetically engineered biological drugs in patients with combined immunoinflammatory diseases (psoriasis, psoriatic arthritis, Crohn's disease)]. *Sovremennaya revmatologiya.* 2018; 12(3): 4–18. (in Russian).
2. Alekseeva O.P. Sravnitel'naya otsenka tekhniki, diagnostiki i lecheniya vospalitel'nykh zabolevaniy kishechnika po Nizhegorodskoy oblasti v 2009–2010 i 2014–2014 godakh [Comparative evaluation of the course, diagnosis and treatment of inflammatory bowel diseases in the Nizhny Novgorod region in 2009–2010 and 2014–2014]. *Meditinskiy Al'manakh.* 2017; 1 (46): 33–6. (in Russian).
8. Feagan B.G., Lasch K., Lisssoos T. et al. Rapid response to vedolizumab therapy in biologic-naïve patients with inflammatory bowel diseases. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2019; 17(1): 130–138.e7.
9. Feuerstein J.D., Cheifetz A.S. Crohn Disease: epidemiology, diagnosis, and management. *Mayo Clin Proc.* 2017; 92 (7): 1088–103.
10. Livne-Margolin M., Ling D., Attia-Konyo S. et al. Ustekinumab and vedolizumab for extraintestinal manifestations in inflammatory bowel disease — a retrospective study. *Dig Liver Dis.* 2022 Oct 11: S1590–8658(22)00699-5. DOI: 10.1016/j.dld.2022.09.009. Epub ahead of print. PMID: 36241535.
11. Scarozza P., De Cristofaro E., Scucchi L. et al. Effect of Vedolizumab on Anemia of Chronic Disease in Patients with Inflammatory Bowel Diseases. *J Clin Med.* 2020 Jul 6; 9(7): 2126. DOI: 10.3390/jcm9072126. PMID: 32640680; PMCID: PMC7408734.
12. Seyed Saeid Seyedian, Forogh Nokhostin, Mehrdad Dargahi Malamir. A review of the diagnosis, preven-

- tion, and treatment methods of inflammatory bowel disease. *J Med Life*. 2019; 12 (2): 113–22.
13. Singh S., Murad M.H., Fumery M. et al. First- and Second-line Pharmacotherapies for Patients with Moderate to Severely Active Ulcerative Colitis: An Updated Network Meta-Analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2020; 18(10): 2179–191.
14. Kucharzik T., Koletzko S., Kannengiesser K., Dignass A. Ulcerative Colitis-Diagnostic and Therapeutic Algorithms. *Dtsch Arztebl Int*. 2020; 117(33–34): 564–74.

ПРАВИЛА ДЛЯ АВТОРОВ

Утв. приказом ректора
ФГБОУ ВО СПбГПМУ Минздрава России от 15.10.19

НАСТОЯЩИЕ ПРАВИЛА ДЛЯ АВТОРОВ ЯВЛЯЮТСЯ ИЗДАТЕЛЬСКИМ ДОГОВОРОМ

Условия настоящего Договора (далее «Договор») являются публичной офертой в соответствии с п. 2 ст. 437 Гражданского кодекса Российской Федерации. Данный Договор определяет взаимоотношения между редакцией журнала «University therapeutic journal» (Университетский терапевтический вестник) (далее по тексту «Журнал»), зарегистрированного Федеральной службой по надзору в сфере связи, информационных технологий и массовых коммуникаций (РОСКОМНАДЗОР), ПИ № ФС77-76938 от 09 октября 2019 г., именуемой в дальнейшем «Редакция» и являющейся структурным подразделением ФГБОУ ВО СПбГПМУ Минздрава России, и автором и/или авторским коллективом (или иным правообладателем), именуемым в дальнейшем «Автор», принявшим публичное предложение (оферту) о заключении Договора.

Автор передает Редакции для издания авторский оригинал или рукопись. Указанный авторский оригинал должен соответствовать требованиям, указанным в разделах «Представление рукописи в журнал», «Оформление рукописи». При рассмотрении полученных авторских материалов Журнал руководствуется «Едиными требованиями к рукописям, представляемым в биомедицинские журналы» (Intern. committee of medical journal editors. Uniform requirements for manuscripts submitted to biomedical journals // Ann. Intern. Med. 1997; 126: 36–47).

В Журнале печатаются ранее не опубликованные работы по профилю Журнала.

Журнал не рассматривает работы, результаты которых по большей части уже были опубликованы или описаны в статьях, представленных или принятых для публикации в

другие печатные или электронные средства массовой информации. Представляя статью, автор всегда должен ставить редакцию в известность обо всех направлениях этой статьи в печать и о предыдущих публикациях, которые могут рассматриваться как множественные или дублирующие публикации той же самой или очень близкой работы. Автор должен уведомить редакцию о том, содержит ли статья уже опубликованные материалы и предоставить ссылки на них, чтобы дать редакции возможность принять решение, как поступить в данной ситуации. Не принимаются к печати статьи, представляющие собой отдельные этапы незавершенных исследований, а также статьи с нарушением «Правил и норм гуманного обращения с биообъектами исследований».

Размещение публикаций возможно только после получения положительной рецензии.

Все статьи, в том числе статьи аспирантов и докторантов, публикуются бесплатно.

ПРЕДСТАВЛЕНИЕ РУКОПИСИ В ЖУРНАЛ

Авторский оригинал принимает редакция. Подписанная Автором рукопись должна быть отправлена в адрес редакции по электронной почте на адрес tervestnik@mail.ru. Автор должен отправить конечную версию рукописи и дать файлу название, состоящее из фамилии первого автора и первых 2–3 сокращенных слов из названия статьи.

СОПРОВОДИТЕЛЬНЫЕ ДОКУМЕНТЫ

К авторскому оригиналу необходимо приложить экспертное заключение о возмож-

ности опубликования в открытой печати (бланк можно запросить, отправив письмо на tervestnik@mail.ru).

Рукопись считается поступившей в Редакцию, если она представлена комплектно и оформлена в соответствии с описанными требованиями. Предварительное рассмотрение рукописи, не заказанной Редакцией, не является фактом заключения между сторонами издательского Договора.

При представлении рукописи в Журнал Авторы несут ответственность за раскрытие своих финансовых и других конфликтных интересов, способных оказать влияние на их работу. В рукописи должны быть упомянуты все лица и организации, оказавшие финансовую поддержку (в виде грантов, оборудования, лекарств или всего этого вместе), а также другое финансовое или личное участие.

АВТОРСКОЕ ПРАВО

Редакция отбирает, готовит к публикации и публикует переданные Авторами материалы. Авторское право на конкретную статью принадлежит авторам статьи. Авторский гонорар за публикации статей в Журнале не выплачивается. Автор передает, а Редакция принимает авторские материалы на следующих условиях:

- 1) Редакции передается право на оформление, издание, передачу Журнала с опубликованным материалом Автора для целей реферирования статей из него в Реферативном журнале ВИНТИ, РНИЦ и базах данных, распространение Журнала/авторских материалов в печатных и электронных изданиях, включая размещение на выбранных либо созданных Редакцией сайтах в сети Интернет в целях доступа к публикации в интерактивном режиме любого заинтересованного лица из любого места и в любое время, а также на распространение Журнала с опубликованным материалом Автора по подписке;
- 2) территория, на которой разрешается использовать авторский материал, — Российская Федерация и сеть Интернет;
- 3) срок действия Договора — 5 лет. По истечении указанного срока Редакция оставляет за собой, а Автор подтверждает бессрочное право Редакции на продолжение размещения авторского материала в сети Интернет;
- 4) Редакция вправе по своему усмотрению без каких-либо согласований с Автором заклю-

чать договоры и соглашения с третьими лицами, направленные на дополнительные меры по защите авторских и издательских прав;

- 5) Автор гарантирует, что использование Редакцией предоставленного им по настоящему Договору авторского материала не нарушит прав третьих лиц;
- 6) Автор оставляет за собой право использовать предоставленный по настоящему Договору авторский материал самостоятельно, передавать права на него по договору третьим лицам, если это не противоречит настоящему Договору;
- 7) Редакция предоставляет Автору возможность безвозмездного получения справки с электронными адресами его официальной публикации в сети Интернет;
- 8) при перепечатке статьи или ее части ссылка на первую публикацию в Журнале обязательна.

ПОРЯДОК ЗАКЛЮЧЕНИЯ ДОГОВОРА И ИЗМЕНЕНИЯ ЕГО УСЛОВИЙ

Заключением Договора со стороны Редакции является опубликование рукописи данного Автора в журнале «University therapeutic journal» и размещение его текста в сети Интернет. Заключением Договора со стороны Автора, т. е. полным и безоговорочным принятием Автором условий Договора, является передача Автором рукописи и экспертного заключения.

ОФОРМЛЕНИЕ РУКОПИСИ

Статья должна иметь (НА РУССКОМ И АНГЛИЙСКОМ ЯЗЫКАХ):

1. Статья должна иметь: ЗАГЛАВИЕ (TITLE). Оно должно быть кратким (не более 120 знаков), точно отражающим содержание статьи.
2. Сведения об авторах (публикуются). Печатаются курсивом с указанием имени, отчества и фамилий авторов, с выравниванием по левому краю. Фамилии авторов рекомендуется транслитерировать так же, как в предыдущих публикациях или по системе BGN (Board of Geographic Names), см. сайт <http://www.translit.ru>. После фамилии надстрочным знаком указывается номер учреждения, если их несколько. На следующих строках обычным шрифтом с выравниванием по левому краю указываются полные названия и почтовые адреса учреждений, в которых работают авторы. Далее указываются данные контактного лица с выравниванием по лево-

му краю: имя, фамилия и отчество, должность и место работы, электронная почта.

Пример оформления на русском языке:

ПРИНЦИПЫ ДИАГНОСТИКИ АСТЕНИИ

Александр Владимирович Шабров¹, Юлия Александровна Фоминых^{2, 3}, Юрий Павлович Успенский^{2, 3}, Кямаля Низамитдиновна Наджафова³

¹Институт экспериментальной медицины. 197376, г. Санкт-Петербург, ул. Академика Павлова, 12

²Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. академика И.П. Павлова. 197022, г. Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, 6–8

³Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет. 194100, г. Санкт-Петербург, ул. Литовская, 2

Контактная информация: Кямаля Низамитдиновна Наджафова — ассистент кафедры факультетской терапии имени профессора В.А. Вальдмана.
E-mail: kyamalyok@yandex.ru

3. РЕЗЮМЕ (SUMMARY) (1500–2000 знаков, или 200–250 слов). Его помещают перед текстом статьи, выравнивание по ширине. Резюме не требуется при публикации рецензий, отчетов о конференциях, информационных писем.

Авторское резюме к статье является основным источником информации в отечественных и зарубежных информационных системах и базах данных, индексирующих журнал. Резюме доступно на сайте журнала «University therapeutic journal» и индексируется сетевыми поисковыми системами. Из аннотации должна быть понятна суть исследования, нужно ли обращаться к полному тексту статьи для получения более подробной, интересующей информации. Резюме должно излагать только существенные факты работы.

Рекомендуемая структура как аннотации, так и самой статьи IMRAD (для оригинальных исследований структура обязательна): введение (Introduction), материалы и методы (Materials and methods), результаты (Results), обсуждение (Discussion), выводы (Conclusion). Предмет, тему, цель работы нужно указывать, если они не ясны из заглавия статьи; метод или методологию проведения работы целесообразно описывать, если они отличаются новизной или представляют интерес с точки зрения данной

работы. Объем текста авторского резюме определяется содержанием публикации (объемом сведений, их научной ценностью и/или практическим значением) и должен быть в пределах 200–250 слов (1500–2000 знаков).

4. КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА (KEY WORDS). От 3 до 10, которые будут способствовать правильному перекрестному индексированию статьи, помещаются под резюме с подзаголовком «ключевые слова». Используйте термины из списка медицинских предметных заголовков (Medical Subject Headings), приведенного в Index Medicus (если в этом списке еще отсутствуют подходящие обозначения для недавно введенных терминов, выберите наиболее близкие из имеющихся). Ключевые слова разделяются точкой с запятой.

5. ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES). Список литературы должен представлять полное библиографическое описание цитируемых работ в соответствии с NLM (National Library of Medicine) Author A. A., Author B. B., Author C. C. Title of article. Title of Journal. 2005;10(2):49–53. Фамилии и инициалы авторов в пристатейном списке приводятся в алфавитном порядке, сначала русского, затем латинского алфавита. В описании указываются ВСЕ авторы публикации. Библиографические ссылки в тексте статьи даются цифрой в квадратных скобках. Ссылки на неопубликованные работы не допускаются.

Книга

Автор(ы) название книги (знак точка) место издания (двоеточие) название издательства (знак точка с запятой) год издания.

Если в качестве автора книги выступает редактор, то после фамилии следует «ред.».

Преображенский Б. С., Тёмкин Я. С., Лихачёв А. Г. Болезни уха, горла и носа. М.: Медицина; 1968.

Радзинский В. Е., ред. Перинеология: учебное пособие. М.: РУДН; 2008.

Brandenburg J.H., Ponti G.S., Worring A.F. eds. Vocal cord injection with autogenous fat. 3 rd ed. NY: Mosby; 1998.

Глава из книги

Автор(ы) название главы (знак точка) В кн.: или In: далее описание книги [Автор(ы) название книги (знак точка) место издания (двоеточие) название издательства (знак точка с запятой) год издания] (двоеточие) стр. от и до.

Коробков Г.А. Темп речи. В кн.: Современные проблемы физиологии и патологии речи: сб. тр. Т. 23. М.; 1989: 107–11.

Статья из журнала

Автор(ы) название статьи (знак точка) название журнала (знак точка) год издания (знак точка с запятой) том (если есть, то в круглых скобках номер журнала) затем знак (двоеточие) страницы от и до.

Кирющенко А. П., Совчи М. Г., Иванова П. С. Поликистозные яичники. Акушерство и гинекология. 1994; N 1: 11–4.

Brandenburg J. H., Ponti G. S., Worring A. F. Vocal cord injection with autogenous fat: a long-term magnetic resona. Laryngoscope. 1996; 106 (2, pt 1): 174–80.

Тезисы докладов, материалы научных конференций

Бабий А. И., Левашов М. М. Новый алгоритм нахождения кульминации экспериментального нистагма (миниметрия). III съезд оториноларингологов Респ. Беларусь: тез. докл. Минск; 1992: 68–70.

Салов И.А., Маринушкин Д.Н. Акушерская тактика при внутриутробной гибели плода. В кн.: Материалы IV Российского форума «Мать и дитя». М.; 2000; ч. 1: 516–9.

Авторефераты

Петров С.М. Время реакции и слуховая адаптация в норме и при периферических поражениях слуха. Автореф. дис... канд. мед. наук. СПб.; 1993.

Описание Интернет-ресурса

Щеглов И. Насколько велика роль микрофлоры в биологии вида-хозяина? Живые системы: научный электронный журнал. Доступен по: http://www.biorf.ru/catalog.aspx?cat_id=396&d_no=3576 (дата обращения 02.07.2012).

Kealy M. A., Small R. E., Liamputtong P. Recovery after caesarean birth: a qualitative study of women's accounts in Victoria, Australia. BMC Pregnancy and Childbirth. 2010. Available at: <http://www.biomedcentral.com/1471-2393/10/47/>. (accessed 11.09.2013).

Для всех статей, имеющих DOI, индекс необходимо указывать в конце библиографического описания.

По новым правилам, учитывающим требования международных систем цитирования, библиографические списки (References) входят в англоязычный блок статьи и, соответственно, должны даваться не только на языке оригинала, но и в латинице (романским алфавитом). Поэтому авторы статей должны давать список литературы в двух вариантах: один на языке оригинала (русскоязычные источники кириллицей, англоязычные латиницей), как было принято ранее,

и отдельным блоком тот же список литературы (References) в романском алфавите для Scopus и других международных баз данных, повторяя в нем все источники литературы, независимо от того, имеются ли среди них иностранные. Если в списке есть ссылки на иностранные публикации, они полностью повторяются в списке, готовящемся в романском алфавите.

В романском алфавите для русскоязычных источников требуется следующая структура библиографической ссылки: автор(ы) (транслитерация), перевод названия книги или статьи на английский язык, название источника (транслитерация), выходные данные в цифровом формате, указание на язык статьи в скобках (in Russian).

Технология подготовки ссылок с использованием системы автоматической транслитерации и переводчика.

На сайте <http://www.translit.ru> можно бесплатно воспользоваться программой транслитерации русского текста в латиницу. Программа очень простая.

1. Входим в программу Translit.ru. В окошке «варианты» выбираем систему транслитерации BGN (Board of Geographic Names). Вставляем в специальное поле весь текст библиографии на русском языке и нажимаем кнопку «в транслит».
2. Копируем транслитерированный текст в готовящийся список References.
3. Переводим с помощью автоматического переводчика название книги, статьи, постановления и т.д. на английский язык, переносим его в готовящийся список. Перевод, безусловно, требует редактирования, поэтому данную часть необходимо готовить человеку, понимающему английский язык.
4. Объединяем описания в соответствии с принятыми правилами и редактируем список.
5. В конце ссылки в круглых скобках указывается (in Russian). Ссылка готова.

Примеры транслитерации русскоязычных источников литературы для англоязычного блока статьи.

Книга

Avtor(y) Nazvanie knigi (znak tochka) [The title of the book in english] (znak tochka) Mes-to izdaniya (dvoetochie) Nazvanie izdatel'stva (znak tochka s zapyatoy) god izdaniya.

Preobrazhenskiy B. S., Temkin Ya. S., Likhachev A. G. Bolezni ukha, gorla i nosa. [Diseases of the ear, nose and throat]. M.: Meditsina; 1968. (in Russian).

Radzinskiy V. E., ed. *Perioneologiya: uchebnoe posobie*. [Perineology tutorial]. M.: RUDN; 2008. (in Russian).

Глава из книги

Avtor(y) Nazvanie glavy (znak tochka) [The title of the article in english] (znak tochka) In: Avtor(y) Nazvanie knigi (znak tochka) Mesto izdaniya (dvoetochie) Nazvanie izdatel'stva (znak tochka s zapyatoy) god izdaniya]. (dvoetochie) stranisi ot i do.

Korobkov G. A. Temp rechi. [Rate of speech]. V kn.: *Sovremennye problemy fiziologii i patologii rechi*: sb. tr. T. 23. M.; 1989: 107–11. (in Russian).

Статья из журнала

Avtor(y) Nazvanie stat'i (znak tochka) [The title of the article in english] (znak tochka) Nazvanie zhurnala (znak tochka) god izdaniya (znak tochka s zapyatoy) tom (esli est', to v kruglykh skobkakh nomer zhurnala) zatem (znak dvoetochie) stranitsy ot i do.

Kiryushchenkov A. P., Sovchi M. G., Ivanova P. S. Polikistoznye yaichniki. [Polycystic ovary]. *Akusherstvo i ginekologiya*. 1994; N 1: 11–4. (in Russian).

Тезисы докладов, материалы научных конференций

Babiy A. I., Levashov M. M. Novyy algoritm nakhozheniya kul'minatsii eksperimental'nogo nistagma (minimetriya). [New algorithm of finding of the culmination experimental nystagmus (minimetriya)]. III s'ezd otorinolaringologov Resp. Belarus': tez. dokl. Minsk; 1992: 68–70. (in Russian).

Salov I. A., Marinushkin D. N. Akusherskaya taktika pri vnutriutrobnoy gibeli ploda. [Obstetric tactics in intrauterine fetal death]. V kn.: *Materialy IV Rossiyskogo foruma «Mat' i ditya»*. M.; 2000; ch.1:516–9. (in Russian).

Авторефераты

Petrov S. M. Vremya reaktsii i slukhovaya adaptatsiya v norme i pri perifericheskikh porazheniyakh slukha. [Time of reaction and acoustical adaptation in norm and at peripheral defeats of hearing]. PhD thesis. SPb.; 1993. (in Russian).

Описание Интернет-ресурса

Shcheglov I. Naskol'ko velika rol' mikroflory v biologii vida-khozyaina? [How great is the microflora role in type-owner biology?]. *Zhivye sistemy: nauchnyy elektronnyy zhurnal*. Available at: http://www.biorf.ru/catalog.aspx?cat_id=396&d_no=3576 (accessed 02.07.2012). (in Russian).

ОТВЕТСТВЕННОСТЬ ЗА ПРАВИЛЬНОСТЬ БИБЛИОГРАФИЧЕСКИХ ДАННЫХ НЕСЕТ АВТОР.

Остальные материалы предоставляются либо на русском, либо на английском языке, либо на обоих языках по желанию.

Структура основного текста статьи.

Введение, изложение основного материала, заключение, литература. Для оригинальных исследований — введение, методика, результаты исследования, обсуждение результатов, литература (IMRAD). Названия всех разделов, а также резюме и ключевые слова, печатаются прописными буквами полужирным шрифтом с выравниванием по левому краю.

В разделе «методика» обязательно указываются сведения о статистической обработке экспериментального или клинического материала. Единицы измерения даются в соответствии с Международной системой единиц — СИ. Фамилии иностранных авторов, цитируемые в тексте рукописи, приводятся в оригинальной транскрипции.

Объем рукописей.

Объем рукописи обзора не должен превышать 25 стр. машинописного текста через два интервала, 12 кеглем (включая таблицы, список литературы, подписи к рисункам и резюме на английском языке), поля не менее 25 мм. Нумеруйте страницы последовательно, начиная с титульной. Объем рукописи статьи экспериментального характера не должен превышать 15 стр. машинописного текста; кратких сообщений (писем в редакцию) — 7 стр.; отчетов о конференциях — 3 стр.; рецензий на книги — 3 стр. Используйте колонтитул — сокращенный заголовок и нумерацию страниц, для помешения вверху или внизу всех страниц статьи.

Иллюстрации и таблицы. Число рисунков рекомендуется не более 5. В подписях под рисунками должны быть сделаны объяснения значений всех кривых, букв, цифр и прочих условных обозначений. Все графы в таблицах должны иметь заголовки. Повторять одни и те же данные в тексте, на рисунках и в таблицах не следует. Рисунки, схемы, фотографии должны быть представлены в расчете на печать в черно-белом виде или уровнями серого в точечных форматах tif, bmp (300–600 dpi), или в векторных форматах pdf, ai, eps, cdr. При оформлении графических материалов учитывайте размеры печатного поля Журнала (ширина иллюстрации в одну колонку — 90 мм, в две — 180 мм). Масштаб 1:1.

РЕЦЕНЗИРОВАНИЕ

Статьи, поступившие в редакцию, обязательно рецензируются. Если у рецензента возникают

вопросы, то статья с комментариями рецензента возвращается Автору. Датой поступления статьи считается дата получения Редакцией окончательного варианта статьи. Редакция оставляет за собой право внесения редакторских изменений в текст, не искажающих смысла статьи (литературная и технологическая правка).

АВТОРСКИЕ ЭКЗЕМПЛЯРЫ ЖУРНАЛА

Редакция обязуется выдать Автору 1 экземпляр Журнала на каждую опубликованную

статью вне зависимости от числа авторов. Авторы, проживающие в Санкт-Петербурге, получают авторский экземпляр Журнала непосредственно в Редакции. Иногородним Авторам авторский экземпляр Журнала высылается на адрес Автора по запросу от Автора. Экземпляры спецвыпусков не отправляются авторам.

АДРЕС РЕДАКЦИИ

194100, Санкт-Петербург, Литовская ул., 2
E-mail: tervestnik@mail.ru.