



Эндоскопическая диагностика и лечение эзофагита у больных, перенесших COVID-19*

Чернеховская Н.Е.¹, Коржева И.Ю.^{1,2}, Волова А.В.¹, Поваляев А.В.^{1,3}, Андреев В.Г.⁴

¹ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» МЗ РФ, (ул. Баррикадная, 2, стр.1, Москва, 123995, Россия)

² Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Городская клиническая больница имени С.П. Боткина Департамента здравоохранения города Москвы, (ул. 2-й Боткинский проезд, д. 5, г. Москва, 125284, Россия)

³ филиал «Мединцентр» Глав УпДК при МИД России, (4-й Добрынинский пер., дом 4, Москва, 119049, Россия)

⁴ ООО «Алина», (ул. Советская, д. 1, г. Абдулино, 461742 Оренбургская обл., Россия)

Для цитирования: Чернеховская Н.Е., Коржева И.Ю., Волова А.В., Поваляев А.В., Андреев В.Г. Эндоскопическая диагностика и лечение эзофагита у больных, перенесших COVID-19. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2023;213(5): 27–33. DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-213-5-27-33

✉ Для переписки:

**Чернеховская
Наталья**

Евгеньевна
chernekhovskaya
@mail.ru

Чернеховская Наталья Евгеньевна, д.м.н., профессор кафедры эндоскопии
Коржева Ирина Юрьевна, д.м.н., доцент, зав. кафедрой эндоскопии; заведующая эндоскопическим отделением
Волова Анастасия Владимировна, к.м.н., доцент кафедры эндоскопии
Поваляев Алексей Владимирович, д.м.н., врач-эндоскопист; доцент кафедры эндоскопии
Андреев Владимир Георгиевич, д.м.н., главный врач

Резюме

* Иллюстрации
к статье –
на цветной
вклейке в журнал
(стр. I–II).

Проведено обследование 65 больных, перенесших COVID-19, поступивших с клинической картиной грыжа пищеводного отверстия диафрагмы (ГПОД), рефлюкс-эзофагита. Все больным выполнена эзофагогастродуоденоскопия, при которой диагностирован рефлюкс-эзофагит. В соответствии с Лос-Анжелесской классификацией эзофагита, степень С диагностирована у 37 больных (56,9%), степень Д — у 28 пациентов (43,1%). У 43 больных (66,2%) имела место выраженная обсемененность Нр (+++), умеренно выраженная обсемененность (++) — у 22 пациентов (33,8%). Включение в комплексную терапию экзогенного оксида азота способствовало эрадикации Нр у 93,8% больных и ускорило эпителизацию эрозий в 2,8–3,1 раза по сравнению с пациентами, не получавшими в комплексной терапии оксид азота.

EDN: FQOXAY



Ключевые слова: эзофагогастродуоденоскопия, эрозивный эзофагит, *Helicobacter pylori*, NO-терапия

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

<https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-213-5-27-33>

Endoscopic diagnostics and treatment of esophagitis in patients after COVID-19*

N. E. Chernekhovskaya¹, I. Yu. Korzheva^{1,2}, A. V. Volova¹, A. V. Povalyaev^{1,3}, V. G. Andreev³¹ Russian Medical Academy of Continuing Professional Education of the Ministry of Health of the Russian Federation, (2/1, Barricadnaya Street, Moscow, 125993, Russia)² S. P. Botkin Municipal Clinical Hospital, (5, 2nd Botkinsky Prospect, Moscow, 125284, Russia)³ Medincentre branch of the GlavUpDK under the MFA of Russia (4, 4th Dobryninsky per., Moscow, 119049, Russia)⁴ "Alina" LCD, (1, Sovetskaya str., Abdulino, Orenburg region, 461760, Russia)

For citation: Chernekhovskaya N. E., Korzheva I. Yu., Volova A. V., Povalyaev A. V., Andreev V. G. Endoscopic diagnostics and treatment of esophagitis in patients after COVID-19. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2023;213(5): 27–33. (In Russ.) DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-213-5-27-33

✉ **Corresponding author:**

Natalya E. Chernekhovskaya
chernekhovskaya@mail.ru

Natalya E. Chernekhovskaya, Doctor of Medical Sciences, Professor of the Department of Endoscopy
Irina Yu. Korzheva, Doctor of Medical Sciences, Professor, Head. Department of Endoscopy; Head of the Endoscopy Department
Anastasia V. Volova, Candidate of Medical Sciences, Associate Professor of the Department of Endoscopy
Alexey V. Povalyaev, Doctor of Medical Sciences, Associate Professor of the Department of Endoscopy
Vladimir G. Andreev, Doctor of Medical Sciences, Chief Physician

Summary

* Illustrations to the article are on the colored inset of the Journal (p. I–II).

A survey of 65 patients who had undergone COVID-19 and were admitted with a clinical picture of HH, reflux esophagitis was carried out. All patients underwent esophagogastroduodenoscopy, which was diagnosed with reflux esophagitis. According to the Los Angeles classification of esophagitis, grade C was diagnosed in 37 patients (56.9%), grade D in 28 patients (43.1%). In 43 patients (66.2%), there was a pronounced Hp contamination (+++), a moderately pronounced contamination (++) — in 22 patients (33.8%). The inclusion of exogenous nitric oxide in the complex therapy contributed to the eradication of Hp in 93.8% of patients and accelerated the epithelialization of erosions by 2.8–3.1 times compared with patients who did not receive nitric oxide in the complex therapy.

Keywords: esophagogastroduodenoscopy, erosive esophagitis, *Helicobacter pylori*, NO-therapy

Conflict of interest. The Authors declare no conflict of interest.

Введение

В конце 2019 г. в КНР произошла вспышка новой коронавирусной инфекции с эпицентром в г. Ухань [1]. 11 февраля 2020 г. ВОЗ определила официальное название инфекции, вызванной новым коронавирусом – COVID-19. Международный комитет по таксономии вирусов присвоил официальное название возбудителю инфекции – SARS-CoV-2.

Коронавирусы – это большое семейство РНК-содержащих вирусов, способных инфицировать человека и некоторых животных. У людей коронавирусы могут вызывать целый ряд заболеваний – от легких форм острой респираторной инфекции до тяжелого острого респираторного синдрома. В настоящее время известно несколько возбудителей семейства коронавирусов, являющихся возбудителями сезонных острых респираторных вирусных инфекций (HCoV-229E, OC43, NL63 и HKU1), протекающих с поражением верхних дыхательных путей легкой и средней степени тяжести [2].

Новый коронавирус SARS-CoV-2 представляет собой одноцепочечный РНК-содержащий вирус, относящийся к семейству Coronaviridae, к линии

Beta-Co-VB. Вирус отнесен ко II группе патогенности.

Основным источником инфекции является больной человек, в том числе находящийся в инкубационном периоде заболевания. Передача инфекции осуществляется воздушно-капельным, воздушно-пылевым и контактным путями, возможен и фекально-оральный механизм передачи вируса [3]. Недавние исследования показали, что SARS-CoV-2 может связываться с клетками желудочно-кишечного тракта через специфические рецепторы, такие как рецептор ангиотензинпревращающего фермента-2 (ACE2) и трансмембранная сериновая протеаза 2 типа, взаимодействие которых способствует локальному воспалению посредством массивного выброса цитокинов и хемокинов [4]. Известно, что вирус SARS-CoV-2 инфицирует клетки посредством связывания с АПФ2-мембранной карбоксипептидазой, широко экспрессированной в легких, сердце и клетках эндотелия. Установлено, что вирус SARS-CoV-2 может напрямую поражать клетки сосудистого

эндотелия в различных сосудистых бассейнах, вызывая эндотелиит и гибель эндотелиоцитов [5, 6].

Изменения в составе и функциях желудочно-кишечной флоры влияют на дыхательные пути через общую иммунную систему слизистых оболочек. Нарушения микрофлоры дыхательных путей также влияют на пищеварительный тракт через иммунную регуляцию. Этот эффект получил название «ось кишечник-легкие» [7]. У тяжелобольных пациентов с инфекцией COVID-19 может развиваться чрезмерно активированный иммунный ответ с неконтролируемым производством и высвобождением цитокинов, иногда называемый «цитокиновый шторм», который может привести к полиорганной дисфункции, включая поражение желудочно-кишечного тракта [8, 9].

У пациентов с COVID-19 выделяют, так называемые, «наиболее распространенные» и «менее распространенные» симптомы. Наиболее распространенными симптомами считаются лихорадка, кашель, одышка, миалгия и утомляемость. Менее распространенными симптомами, свидетельствующими о гастроинтестинальных проявлениях COVID-19, являются потеря вкуса и обоняния, анорексия, диарея, тошнота/рвота, боли в животе [10, 11, 12, 13]. Установлено более длительное течение COVID-19 у пациентов с симптомами нарушения функции ЖКТ, и медленная элиминация вируса с калом.

По данным большинства зарубежных исследователей, 26–50% пациентов госпитализируется с гастроинтестинальными симптомами [14]. Диарея присутствует у 30% больных, рвота – у 3,9% пациентов. У 25% больных с легкой степенью тяжести COVID-19 имеют место гастроинтестинальные симптомы, среди которых наиболее частым является диарея. Примерно с такой же частотой выявляется сочетание гастроинтестинальных и респираторных симптомов [15].

Ретроспективный анализ историй болезни пациентов, перенесших COVID-19, позволил сделать вывод, что при наличии у пациентов гастроинтестинальных симптомов заболевание протекало тяжелее. У них в 4 раза чаще развивались такие осложнения, как респираторный дистресс-синдром, повреждение печени, шок, чем у пациентов без гастроэнтерологической симптоматики (8,84% против 2,08%) [16].

К факторам риска неблагоприятного течения COVID-19 при хронических заболеваниях пищевода и желудка относятся:

- ГЭРБ с эрозивным эзофагитом;
- эозинофильный эзофагит с дисфагией;
- Нр-ассоциированный гастрит с эрозиями;
- НПВП-ассоциированная гастроэнтеропатия;
- язвенная болезнь, осложненная кровотечением;
- болезнь Крона желудка, осложненная кровотечением.

Одной из причин возникновения эрозивного эзофагита является вирусная инфекция. В пищеводе ACE2 высоко экспрессируются эпителием, с чем связывают описанные случаи эрозивного эзофагита у лиц, инфицированных вирусом SARS-CoV-2. Цитокиновая агрессия увеличивает

проницаемость слизистой оболочки пищевода для вирусов, бактерий и токсинов, снижает ее защитные свойства [17]. Кроме того, важное значение имеет снижение секреции слюны и муцина, так как при этом изменяется резистентность слизистой оболочки пищевода, что в дальнейшем приводит к повышению ее проницаемости и нарушению цитопротективного защитного механизма [18]. Данные изменения слизистой пищевода могут провоцировать высвобождение медиаторов воспаления и, как следствие, нарушение перистальтики и недостаточность нижнего пищеводного сфинктера [19]. При ГЭРБ основным патогенетическим механизмом выступает патологический рефлюкс в виде учащения длительности эпизодов заброса желудочного содержимого в пищевод, нарушаются противорефлюксные механизмы. Следовательно, на фоне новой коронавирусной инфекции или в «постковидный период» у пациента либо манифестирует ГЭРБ, либо усугубляется ее течение с большей выраженностью таких клинических проявлений, как изжога и регургитация. Длительно текущий эрозивно-язвенный эзофагит ведет к появлению пептических стриктур пищевода (*рис. 1 на цветной вклейке в журнал*).

Принцип лечения заключается в подборе диеты (стол № 1) и грамотной медикаментозной терапии. Из медикаментов назначают антацидные и антисекреторные препараты, альгинаты. При наличии хеликобактерной инфекции необходимо дополнительно назначить курс комбинированной антибиотикотерапии. У пациентов с эрозивным рефлюкс-эзофагитом продолжительность курсового лечения колеблется от 8 до 12 недель. У большинства больных при отмене антисекреторной терапии симптомы заболевания и рефлюкс-эзофагит быстро рецидивируют, что требует проведения поддерживающей терапии [20]. Критериями эффективности терапии является достижение клинико-эндоскопической ремиссии (отсутствие симптомов или значительное уменьшение их выраженности при условии существенного улучшения самочувствия и качества жизни больного; отсутствие признаков рефлюкс-эзофагита при эзофагогастродуоденоскопии) [21]. При развитии COVID-19 инфекции с гастроинтестинальной манифестацией симптомов, важно, учитывая персистенцию вируса в эпителии ЖКТ, для контроля излечения провести анализ кала на ПЦР к SARS-CoV-2.

В октябре 1998 г. Нобелевскую премию в области медицины и физиологии получили R. F. Furchgott, F. Murad и L. J. Ignarro за исследование роли оксида азота в регуляции сердечно-сосудистой системы [22]. NO – высокореактивная гетероядерная двухатомная молекула газа. В качестве субстрата NO выступает аминокислота – L-аргинин. Окисление аминокислоты в его гуанидиновом остатке приводит к высвобождению из него нейтральной молекулы NO и превращению аргинина в другую аминокислоту – цитрулин [23]. Был установлен новый принцип передачи сигналов в биологических системах: газ вырабатывается в одних клетках (эндотелиальных, нервных, макрофагах и т.д.), проникает через мембраны и регулирует функции

других клеток [24]. В настоящее время идентифицировано 3 типа NO-синтаз (NOS): конститутивная нейрональная изоформа (nNOS или NOS-1), обнаруженная в нервной ткани центральной и периферической нервной системы; индуцибельная форма (iNOS или NOS-2), образующаяся в ответ на раздражение, и экспрессия которой индуцируется, например, воспалением или бактериальной инфекцией – при этом ее концентрация возрастает на несколько порядков; эндотелиальная форма (eNOS или NOS-3) обнаружена в сосудистых эндотелиальных клетках [25].

Основная функция iNOS – иммунная защита организма, т.е. синтез оксида азота как цитотоксического и противовоспалительного агента. Источником iNOS являются эпителий дыхательных путей, макрофаги, нейтрофилы, тучные клетки, миоциты и эндотелиальные клетки в ответ на воздействие микроорганизмов, цитокинов и ряда других активирующих факторов. Сейчас известно уже более 20 видов клеток, экспрессирующих iNOS, но основным источником ее являются макрофаги. Поскольку иммунные клетки являются основными эффекторными клетками экспрессии iNOS, бактерицидный эффект NO, производимый iNOS, в основном направлен на микроорганизмы в цитоплазме.

В клетках хозяина iNOS обычно повышается во время заражения вирусами, а при инфекции SARS-CoV-1 NO ингибирует репликацию вируса цитотоксическими реакциями через промежуточные продукты, такие как пероксинитрит. Поскольку SARS-CoV-2 заражает эндотелиальные клетки, которые являются основным источником синтеза NO, необходимо дополнительное введение NO для подавления вирусной атаки. Благодаря мембранной проницаемости NO, он также может убить внеклеточные патогены путем диффузии. Медиаторами, регулирующими экспрессию iNOS, являются провоспалительные цитокины, такие как интерферон- γ (IFN- γ), интерлейкин-12 (IL-12) и фактор некроза опухоли-альфа (TNF- α).

Материал и методы

Проведено обследование и лечение 65 больных, перенесших COVID-19. Женщин было 48, мужчин – 17 в возрасте от 42 до 70 лет. Критерием включения была гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь и наличие COVID-19 в анамнезе. Критерии не включения: злокачественная опухоль, химиотерапия, гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь без перенесенного в анамнезе COVID-19.

Получено информированное согласие больных на лечение экзогенным оксидом азота. Эти пациенты составили основную группу. Ретроспективно изучено 15 историй болезни пациентов с патологией пищевода, перенесших COVID-19, не получавших оксид азота (группа сравнения). Пациенты были рандомизированы по полу, возрасту, характеру поражения пищевода.

Ведущими клиническими симптомами были боли в эпигастриальной области (27 больных – 41,5%),

Механизм этой регуляции является клеточнозависимым и был продемонстрирован в нескольких клетках человека, включая гепатоциты, эпителиальные клетки легких, альвеолярные макрофаги и моноциты. В желудочно-кишечном тракте NO образуется в эпителиальных, гладкомышечных и тучных клетках.

В 1997 г. в МГТУ им. Н.Э. Баумана создан аппарат «Плазон» для теплового (деструкция и коагуляция) воздействия на биологические ткани (рис. 2). В процессе работы аппарата было установлено, что воздушно-плазменный аппарат «Плазон» вырабатывает из воздуха оксид азота [26]. Экзогенный оксид азота нормализует микроциркуляцию за счет вазодилатации, антиагрегантного и антикоагулянтного действия NO; обладает бактерицидным действием как собственным, так и опосредованным – пероксинитритом, образующимся в тканях при взаимодействии NO с супероксид-анионом; индуцирует фагоцитоз бактерий нейтрофилами и макрофагами; активирует антиоксидантную защиту; регулирует специфический и неспецифический иммунитет [27, 28].

Таким образом, важнейшим преимуществом NO-терапии в отличие от большинства физических и медикаментозных методов лечения является воздействие полифункциональным NO на все фазы единого воспалительного процесса. Другим достоинством NO-терапии является возможность локального воздействия на патологический очаг, что позволяет избежать нежелательных побочных эффектов. На основании наших предыдущих исследований по эффективному применению NO-терапии в комплексном лечении больных с COVID-19 [29, 30], мы применили интрагастральное введение экзогенного оксида азота у больных с эрозивным эзофагитом, перенесших COVID-19, для ускорения эпителизации эрозий и эрадикации Нр.

Цель исследования: оценить эффективность экзогенного оксида азота в комплексном лечении больных с эрозивным эзофагитом, перенесших COVID-19.

боли за грудиной (22 пациента – 33,8%), изжога (59 больных – 90,7%), отрыжка (56 пациентов – 86,2%). Боли появлялись в процессе приема пищи или после еды, усиливались при приеме острой и грубой пищи. До заболевания COVID-19 подобных симптомов у пациентов не было.

Всем больным выполняли ЭГДС видеогастроскопиями фирмы «Олимпас» (Япония) под местной анестезией 10% раствором лидокаина в количестве 2,0–3,0 мл по общепринятой методике. Осложнений не было. В процессе ЭГДС выполняли биопсию слизистой антрального отдела желудка. Для определения Нр с биопсийного фрагмента делали мазок-отпечаток на предметное стекло с последующей окраской по Паппенгейму.

При описании эндоскопической картины рефлюкс-эзофагита пользовались общепринятой в мире Лос-Анжелесской классификацией [31]:

- степень А – одно или несколько повреждений слизистой, каждое не более 5 мм;
- степень В – одно или более повреждений слизистой, каждое более 5 мм;
- степень С – одно или несколько повреждений слизистой, располагающихся по складкам и между ними, занимающих менее 75% окружности пищевода;
- степень D – повреждения слизистой, охватывающие более 75% окружности пищевода.

Одной из основных проблем восстановления трофики органа в результате появляющихся изъязвлений слизистой оболочки является процесс неоангиогенеза, т.е. формирование новых сосудистых образований. Ведущую роль в процессе неоангиогенеза играют эндотелиоциты. В норме в ответ на различные стимулы клетки эндотелия реагируют усилением синтеза веществ, вызывающих расслабление гладкомышечных клеток сосудистой стенки, в первую очередь – оксида азота и его дериватов (эндотелиальные факторы

релаксации – ЭФР). Влияние NO-терапии на эндотелий осуществляется через специфические рецепторы, расположенные апикально на поверхности клетки. С помощью методов иммуногистохимии, криофрактографии и электронной микроскопии Н. Е. Чернеховская и соавт. [32] изучили способность эндотелия к пролиферации на биопсийном материале, взятом из области язвенных дефектов до и после NO-терапии.

Пациенты основной группы получали ингаляции оксида азота от аппарата «Плазон» (регистрационное удостоверение № ФС-2007/197 от 11 сентября 2007 г. Приложение № 1 от 18.09.2007 г. Использование воздушной плазмы и экзогенного оксида азота для лечения раневых и воспалительных процессов). В биопсийный канал эндоскопа вводили иглу на глубину 3 мм, оксид азота подавали в пищевод по каналу эндоскопа в течение 1 минуты. Содержание NO в газовом потоке при этом составило 1000 ppm. Лечение проводили через день. В группе сравнения проводили только традиционную противоязвенную терапию.

Результаты

Во время диагностической ЭГДС у всех больных обнаружены аксиальная грыжа и рефлюкс-эзофагит.

В соответствии с Лос-Анжелесской классификацией эзофагита степень С диагностирована у 37 больных (56,9%) (рис. 3), степень D – у 28 пациентов (43,1%) (рис. 4).

У 43 больных (66,2%) имела место выраженная обсемененность Нр (+++), умеренно выраженная обсемененность Нр (++) – у 22 пациентов (33,8%).

При изучении способности эндотелия к пролиферации у больных до лечения было установлено, что пролиферативная активность эндотелия кровеносных микрососудов в зоне края язвы чрезвычайно низкая и составляла $1,1 \pm 0,03$ ОК (окрашенная клетка), т.е. почти полностью отсутствовали клетки, готовые к делению. Обработка язвы оксидом азота стимулировала пролиферацию эндотелиоцитов, маркированных моноклональными антителами (МКА) PCNA, уже в первые сутки ($10,97 \pm 1,53$ ОК). Через 7 суток от начала NO-терапии процесс накопления клеточной массы стабилизировался на значениях $29,81 \pm 2,11$ ОК. Таким образом, в результате вирусной инфекции происходило резкое снижение эндогенного оксида азота, что приводило к истощению и извращению компенсаторной способности эндотелия. Подача экзогенного оксида

азота способствовала нормализации системы микроциркуляции, восстановлению функциональной активности эндотелиального пласта, что благоприятно влияло на неоваскулогенез.

Эрадикацию Нр в основной группе проводили благодаря бактерицидному действию оксида азота. После 5 сеансов NO-терапии ни у одного больного не было выраженной обсемененности Нр, а слабая обсемененность Нр (+) диагностирована у 4 пациентов (6,2%).

После первого сеанса NO-терапии больные отмечали полное прекращение болей. Со второго сеанса NO-терапии отмечалось начало эпителизации эрозий – уменьшился отек и гиперемия окружающей слизистой оболочки, уменьшалось количество эрозий. Полная эпителизация эрозий при эрозивном эзофагите (степень С) достигалась за $9,1 \pm 0,7$ дн., при эрозивном эзофагите (степень D) – за $13,2 \pm 1,4$ дн. У всех пациентов полностью купировались симптомы рефлюкс-эзофагита.

У больных группы сравнения, не получавших оксид азота, при эзофагите (степень С) эпителизация эрозий и эрадикация Нр достигнуты в сроки $25,3 \pm 1,2$ дн., при эзофагите (степень D) эрозии эпителизовались лишь у 3 из 10 больных (30%) за $41,3 \pm 3,2$ дн.

Заключение

Полученные данные свидетельствуют о том, что на фоне терапии экзогенным оксидом азота происходит восстановление функциональной активности эндотелиальных клеток, что благоприятно влияет на неоваскулогенез. Благодаря бактерицидному действию оксида азота как прямому, так и опосре-

дованному (за счет образования пероксинитрита) происходит эрадикация Нр. Включение экзогенного оксида азота в комплексное лечение больных с эрозивным эзофагитом ускоряет эпителизацию эрозий в 2,8–3,1 раза по сравнению с пациентами, не получавшими в комплексной терапии оксид азота.

Литература | References

- Pan A., Liu L., Wang C., et al. Association of public health interventions with the epidemiology of the COVID-19 outbreak in Wuhan, China. *JAMA*. 2020 May 19;323(19):1915–1923. doi: 10.1001/jama.2020.6130.
- Chen Y., Liu Q., Guo D. Coronaviruses: genome structure, replication, and pathogenesis. *J. Med. Virol.* 2020;92(4):418–423.
- Drapkina O.M., Maev I. V., Bakulin I. G., et al. Interim guidelines: «Diseases of the digestive organs in the context of a new coronavirus infection pandemic (COVID-19)». *Profilakticheskaya Meditsina*. 2020;23(3):21202152. (In Russ.) doi: 10.17116/profmed202023032120.
Драпкина О. М., Маев И. В., Бакулин И. Г. и др. Болезни органов пищеварения в условиях пандемии новой коронавирусной инфекции COVID-19. Временные методические рекомендации. Профилактическая медицина. 2020;23(3):21202152. doi: 10.17116/profmed202023032120.
- Effenberger M., Grabherr F., Mayr L. et al. Feecal calprotectin indicates intestinal inflammation in COVID-19. *Gut*. 2020 Aug;69(8):1543–1544. doi: 10.1136/gutjnl-2020–321388.
- Escher R, Breakey N, Lämmle B. Severe COVID-19 Infection Associated With Endothelial Activation. *Thromb Res*. 2020 Jun;190:62. doi: 10.1016/j.thromres.2020.04.014.
- Varga Z, Flammer AJ, Steiger P, et al. Endothelial Cell Infection and Endotheliitis in COVID-19. *Lancet*. 2020 May 2;395(10234):1417–1418. doi: 10.1016/S0140–6736(20)30937–5.
- Budden K.F., Gellatly S.L., Wood D.L. et al. Emerging pathogenic links between microbiota and the gut lung axis. *Nat Rev Microbiol*. 2017 Jan;15(1):55–63. doi: 10.1038/nrmicro.2016.142.
- Sun X., Wang T., Cai D. et al. Cytokine storm intervention in the early stages of COVID-19 pneumonia. *Cytokine Growth Factor Rev*. 2020 Jun;53:38–42. doi: 10.1016/j.cytogfr.2020.04.002.
- Channappanavar R., Perlman S. Pathogenic human coronavirus infections: causes and consequences of cytokine storm and immunopathology. *Semin Immunopathol*. 2017 Jul;39(5):529–539. doi: 10.1007/s00281–017–0629-x.
- Chen N, Zhou M, Dong X, et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet*. 2020 Feb 15;395(10223):507–513. doi: 10.1016/S0140–6736(20)30211–7.
- Jin X., Lian J-S., Xu J-H et al. Epidemiological, clinical and virological characteristics of 74 cases of coronavirus-infected disease 2019 with gastrointestinal symptoms. *Gut*. 2020 Jun;69(6):1002–1009. doi: 10.1136/gutjnl-2020–320926.
- Zhang L., Liu Y. Potential interventions for novel coronavirus in China: A systematic review. *J Med Virol*. 2020 May;92(5):479–490. doi: 10.1002/jmv.25707.
- Maev I. V., Shpektor A. V., Vasileva E. Yu. New coronavirus infection COVID-19: extrapulmonary manifestations. *Therapeutic archive*. 2020; 92(8):4–11. (in Russ.)
Маев И. В., Шпектор А. В., Васильева Е. Ю. и др. Новая коронавирусная инфекция COVID-19: экстрапульмональные проявления. Терапевтический архив. 2020; 92 (8): 4–11.
- Ong J., Young BE., Ong S. COVID-19 in gastroenterology: a clinical perspective. *Gut*. 2020 Jun;69(6):1144–1145. doi: 10.1136/gutjnl-2020–321051.
- Babaev F.A., Babazade D.F. Gastrointestinal complications in patients with COVID-19. *Modern problems of science and education*. 2021, No. 4. (in Russ.)
Бабаев Ф. А., Бабазаде Д. Ф. Гастроинтестинальные осложнения у больных с COVID-19 //Современные проблемы науки и образования. – 2021. – № 4.
- Leung W K., No K.F., Chan R. K. Enteric involvement of severe acute respiratory syndrome associated coronavirus infection. *Gastroenterology*. 2003 Oct;125(4):1011–7. doi: 10.1016/s0016–5085(03)01215–0.
- Suresh Kumar V. C., Mukherjee S., Harne P. S. et al. Novelty in the gut: a systematic review and meta-analysis of the gastrointestinal manifestations of COVID-19. *BMJ Open Gastroenterol*. 2020 May;7(1): e000417. doi: 10.1136/bmjgast-2020–000417.
- Yandrapu H., Marcinkiewicz M., Sarosiek I. et al. Role of Saliva in Esophageal Defense: Implications in Patients With Nonerosive Reflux Disease. *Am J Med Sci*. 2015 May;349(5):385–91. doi: 10.1097/MAJ.0000000000000443.
- Blevins C.H., Iyer P. G., Vela M. F., Katzka D. A. The Esophageal Epithelial Barrier in Health and Disease. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2018 May;16(5):608–617. doi: 10.1016/j.cgh.2017.06.035.
- Ivashkin V.T., Trukhmanov A. S., Gonik M. I. The use of rebamipide in the treatment of gastroesophageal reflux disease. *Terapevticheskiy arkhiv*. 2020; 92(4):98–104. (in Russ.)
Ивашкин В. Т., Трухманов А. С., Гоник М. И. Применение ребамипида в лечении гастроэзофагеальной рефлюксной болезни. Терапевтический архив. 2020; 92(4):98–104.
- Lazebnik L.B., Tkachenko E. I., Abdulganiyeva D.I. et al. VI National Guidelines For The Diagnosis And Treatment Of Acid-Related And Helicobacter Pylori-Associated Diseases (VI Moscow agreement). *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2017;(2):3–21. (In Russ.)
Лазебник Л. Б., Ткаченко Е. И., Абдулганиева Д. И. и соавт. VI Национальные рекомендации по диагностике и лечению кислотозависимых и ассоциированных с Нр заболеваний. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2017;138 (2):3–21.
- Ignarro L. J. Physiology and pathophysiology of nitric oxide. *Kidney Int Suppl*. 1996 Jun;55: S2–5. PMID: 8743501.
- Arzamashev A.P., Severina I. S., Grigoriev N. B., etc. Exogenous nitric oxide donors and NO-synthase inhibitors (chemical aspect). *Vestn. RAMS*. 2003;(12):88–95. (in Russ.)
Арзамасцев А. П., Северина И. С., Григорьев Н. Б. и др. Экзогенные доноры оксида азота и ингибиторы NO-синтаз (химический аспект) // Вестн. РАМН. – 2003. – № 12. – С. 88–95.
- Severin E.S., Muizhnek E. L., Severin S. E. The concept of secondary messengers: from fundamentals to clinical practice. Moscow. Dimitrea Graph Group. 2005. 336 p. (in Russ.)
Северин Е. С., Муйжнек Е. Л., Северин С. Е. Концепция вторичных мессенджеров: от фундаментальных основ к клинической практике. М.: Димитреа График Групп. 2005. 336 с.
- Paltzev M.A., Ivanov A. A., Severin S. E. Intercellular interactions. Moscow. Medicine. 2003. 288 p. (in Russ.)

- Пальцев М. А. Межклеточные взаимодействия / М. А. Пальцев, А. А. Иванов, С. Е. Северин // М.: Медицина. – 2003. – 288 с.
26. Efimenko N. A. Guidelines for the use of the apparatus “Plazon” in a surgical clinic. Moscow. FGPU “Shcherbinsk Printing House. 2003. 96 p. (in Russ.)
Руководство по применению аппарата «Плазон» в хирургической клинике // Под ред. Н. А. Ефименко. – М.: ФГПУ «Щербинская типография. – 2003. – 96 с.
 27. Granik V.G., Grigoriev N. B. Nitric oxide (NO). Moscow. University Book. 2004. 359 p. (in Russ.)
Граник В. Г., Григорьев Н. Б. Оксид азота (NO). – М.: Вузовская книга. – 2004. – 359 с.
 28. Golikov P. P. Nitric oxide in the clinic of urgent diseases. Moscow. MEDPRAKTIKA-M. 2004. 179 p. (in Russ.)
Голиков П. П. Оксид азота в клинике неотложных заболеваний. – М.: МЕДПРАКТИКА-М. – 2004. – 179 с.
 29. Vanin A.F., Pekshev A. V., Vaganov A. B. Nitric oxide gas and iron dinitrosyl complexes with thiol-containing ligands as putative drugs that can stop COVID-19. *Biophysics*. 2021;66(1):183–194. (in Russ.)
Ванин А. Ф., Пекшев А. В., Ваганов А. Б. и др. Газо-образный оксид азота и динитрозильные комплексы железа с тиолсодержащими лигандами как предполагаемые лекарственные средства, способные купировать COVID-19. // *Биофизика*. – 2021. – Т. 66. – № 1. – С. 183–194.
 30. Chernekhovskaya N. E., Hivrenko L. A., Andreev V. G., Pekshev A. V., Povalyaev A. V., Stepanova V. V. Nitric oxide in the complex treatment and prevention of complications in COVID-19. *Hospital medicine*. 2022;5(4): 41–45. (in Russ.)
Чернеховская Н. Е., Хивренко Л. А., Андреев В. Г. и др. Оксид азота в комплексном лечении и профилактике осложнений при COVID-19. // *Госпитальная медицина*. – 2022. – Т. 5. – № 4. – С. 41–45.
 31. Lundell L, Dent J, Bennett J, et al. Endoscopic assessment of esophagitis: clinical and functional correlates and further validation of Los Angeles classification. *Gut*. 1999 Aug;45(2):172–80. doi: 10.1136/gut.45.2.172.
 32. Chernekhovskaya N.E., Shishlo V. K., Chomaeva A. A. Endothelium of blood and lymphatic vessels. Moscow. Institute of Animal Husbandry. 2010, 182 p. (in Russ.)
Чернеховская Н. Е., Шишло В. К., Чомаева А. А. Эндотелий кровеносных и лимфатических сосудов. – М.: ВНИИ животноводства. – 2010. – 182 с.

К статье

Эндоскопическая диагностика и лечение эзофагита у больных, перенесших COVID-19 (стр. 27–33)

To article

Endoscopic diagnostics and treatment of esophagitis in patients after COVID-19 (p. 27–33)

Рисунок 1.

Пептическая стриктура
пищевода
Peptic stricture of the esophagus

Figure 1.

Рисунок 2.

Аппарат «Плазон».
Apparatus "Plazon"

Figure 2.

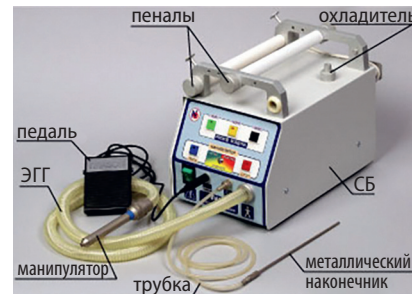
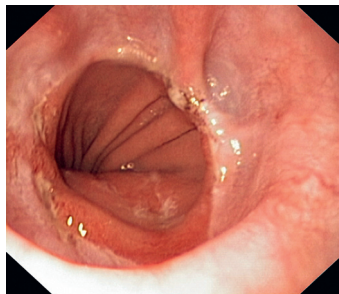


Рисунок 3.
Figure 3.

Эрозивный эзофагит, степень C
Erosive esophagitis grade C

Рисунок 4.
Figure 4.

Эрозивный эзофагит, степень D
Erosive esophagitis grade D

