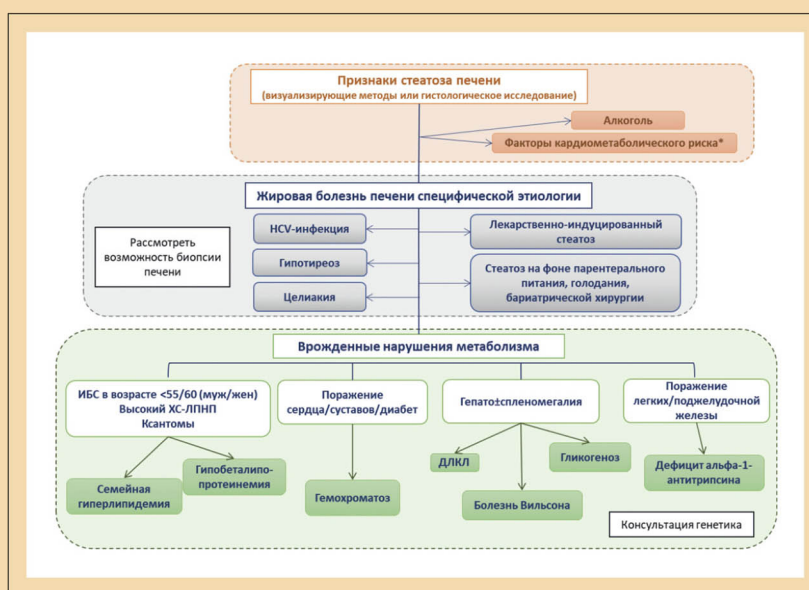




Российский журнал Гастроэнтерологии, Гепатологии, Колопроктологии

Russian Journal of Gastroenterology,
Hepatology, Coloproctology



Алгоритм дифференциального диагноза причин
жировой болезни печени. Пояснения на с. 94–152
Algorithm for differential diagnosis
of fatty liver disease causes. See pp. 94–152

Российский журнал Гастроэнтерологии, Гепатологии, Колопроктологии

(Rossiiskii zhurnal
gastroenterologii,
gepatologii,
koloproktologii)

№ 1 • Том 35 • 2025

Основан в 1993 году

ISSN: 1382-4376 (Print)

ISSN: 2658-6673 (Online)

Учредитель:

Общероссийская общественная
организация «Российская
гастроэнтерологическая
ассоциация» www.gastro.ru
121615, Москва, Рублёвское
шоссе, 14-1-156

Издатель: ООО «Гастро»

127282, Москва,

Студёный проезд, 4-2-37

Периодичность издания:

1 раз в 2 месяца

Журнал зарегистрирован

Комитетом РФ по печати

15.12.1994

(Регистрационный № 013128)

Префикс DOI: 10.22416/1382-4376

Информация о журнале

находится в Интернете

на сайте www.gastro-j.ru

Редакция: editorial@gastro-j.ru

127282, Москва,

Студёный проезд, 4-2-37

+79031926919

Журнал входит в Перечень
ведущих научных журналов
и изданий ВАК Министерства
образования и науки России,
в которых должны быть
опубликованы основные
научные результаты
диссертаций на соискание
ученой степени доктора наук

Журнал открытого доступа,
включен в DOAJ

Материалы журнала распро-
страняются по лицензии
Creative Commons
Attribution-NonCommercial-
NoDerivatives 4.0 License.

Отпечатано: типография
ООО «Печатный Дом», 127550,
Москва, ул. Прянишникова,
д. 19А, стр. 4

Тираж: 2000 экз.

© Российский журнал гастро-
энтерологии, гепатологии,
колопроктологии, 2025

Подписано в печать: 28.02.2025

«Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии» является официальным научным изданием Общероссийской общественной организации «Российская гастроэнтерологическая ассоциация». Информацию о целях, структуре и деятельности РГА см. на сайте www.gastro.ru.

Партнерами «Российского журнала гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии» являются Общероссийская общественная организация «Российское общество по изучению печени» (РОПИП; <https://rsls.ru>) и Научное сообщество по содействию клиническому изучению микробиома человека (НСОИМ; <https://mcrbm.com>).

Цель «Российского журнала гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии» — обеспечить читателей актуальной и достоверной информацией в области гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии, а также смежных клинических и фундаментальных дисциплин. Журнал рассчитан не только на специалистов-гастроэнтерологов, абдоминальных хирургов, колопроктологов, врачей-эндоскопистов, но и терапевтов, педиатров, врачей общей практики. Обзоры, оригинальные исследования, клинические наблюдения представляют новейшие достижения гастроэнтерологии и практический опыт диагностики и лечения заболеваний желудочно-кишечного тракта, печени и поджелудочной железы.

Цель «Российского журнала гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии» — предоставить врачам объективные источники информации для непрерывного последилового образования, в том числе благодаря партнерству с Национальной школой гастроэнтерологии, гепатологии РГА (www.gastrohep.ru).

«Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии» публикует для ознакомления широкой медицинской аудитории Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по ведению пациентов с различными заболеваниями органов пищеварения, разрабатываемые под эгидой Министерства здравоохранения России.

«Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии» издается на русском языке и предназначен для врачей в Российской Федерации, странах СНГ и во всем мире. Мы переводим на английский язык не только абстракты, но и содержание таблиц и рисунков. Журнал принимает к публикации рукописи, присланные на английском языке, и мы планируем увеличить число публикаций на английском языке для привлечения международной медицинской читательской аудитории.

Главный редактор

Ивашкин Владимир Трофимович — д.м.н., академик РАН, профессор, зав. кафедрой пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии, директор клиники пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии им. В.Х. Василенко, ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет) Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Россия

Заместители главного редактора

Блюм Хуберт Е. — профессор, отделение медицины II, Университетский госпиталь Фрайбурга, Фрайбург, Германия

Ивашкин Константин Владимирович — д.м.н., профессор, профессор кафедры пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» (Сеченовский университет) Минздрава России, Москва, Россия

Шептулин Аркадий Александрович — д.м.н., профессор, профессор кафедры пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии, ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет), Москва, Россия

Хлынова Ольга Витальевна — д.м.н., член-корреспондент РАН, профессор, зав. кафедрой госпитальной терапии, ФГБОУ ВО «Пермский государственный медицинский университет им. академика Е.А. Вагнера», Пермь, Россия

Ответственный секретарь

Лапина Татьяна Львовна — к.м.н., доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии, ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет), Москва, Россия

Редакционная коллегия

Булгаков Сергей Александрович — д.м.н., профессор кафедры гастроэнтерологии ФДПО, профессор кафедры биомедицинских исследований МБФ ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова», Москва, Россия

Григорян Эдуард Грачиевич — д.м.н., профессор, Научно-исследовательский институт курортологии и физической медицины, Ереван, Армения

Губергриц Наталья Борисовна — д.м.н., профессор, многопрофильная клиника «Инто-Сана», Одесса, Украина

Демура Татьяна Александровна — д.м.н., профессор, директор Института клинической морфологии и цифровой патологии ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный университет им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет), Москва, Россия

Коган Евгения Алтаровна — д.м.н., профессор, Институт клинической морфологии и цифровой патологии ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный университет им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет), Москва, Россия

Кононов Алексей Владимирович — д.м.н., профессор, зав. кафедрой патологической анатомии, ФГБОУ ВО «Омский государственный медицинский университет», Омск, Россия

Королев Михаил Павлович — д.м.н., профессор, зав. кафедрой общей хирургии, Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет, Санкт-Петербург, Россия

Ливзан Мария Анатольевна — д.м.н., член-корреспондент РАН, профессор, зав. кафедрой факультетской терапии и гастроэнтерологии, ФГБОУ ВО «Омский государственный медицинский университет», Омск, Россия

Маев Игорь Вениаминович — д.м.н., академик РАН, профессор, зав. кафедрой пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова», Москва, Россия

Маевская Марина Викторовна — д.м.н., профессор, профессор, ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет), Москва, Россия

Малфертейнер Питер — MD, PhD, профессор, Университетская клиника, Университет Отто фон Герике, Магдебург, Германия

Маммаев Сулейман Нураттинович — д.м.н., профессор, ректор Дагестанского государственного медицинского университета, Махачкала, Россия

Масленников Роман Вячеславович — к.м.н., ассистент кафедры пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии, ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет), Москва, Россия

Мараховский Юрий Харитонович — д.м.н., профессор, заведующий кафедрой гастроэнтерологии и нутрициологии, Белорусская медицинская академия последипломного образования, Минск, Белоруссия

Нерсесов Александр Витальевич — д.м.н., профессор, заведующий кафедрой гастроэнтерологии и гепатологии с курсом эндоскопии Научно-исследовательского институ-

та кардиологии и внутренних болезней, руководитель отдела гастроэнтерологии и гепатологии, Алма-Ата, Казахстан

Охлобыстин Алексей Викторович — к.м.н., доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии, ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет), Москва, Россия

Перлемутер Габриель — профессор, член-корреспондент Французской национальной медицинской академии, руководитель клиники гепатологии, гастроэнтерологии и нутрициологии, Университет Париж-юг XI, Париж, Франция

Полуэктова Елена Александровна — д.м.н., профессор кафедры пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии, ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет), Москва, Россия

Пузырев Валерий Павлович — д.м.н., академик РАН, профессор, научный руководитель НИИ медицинской генетики Томского национального исследовательского медицинского центра РАН, Томск, Россия

Серяков Александр Павлович — д.м.н., профессор, Медицинский холдинг «СМ-Клиника», Москва, Россия

Симаненков Владимир Ильич — д.м.н., профессор, зав. кафедрой терапии и клинической фармакологии Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова, Санкт-Петербург, Россия

Тертычный Александр Семенович — д.м.н., профессор, Институт клинической морфологии и цифровой патологии, ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет), Москва, Россия

Трухманов Александр Сергеевич — д.м.н., профессор, профессор кафедры пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии, ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет), Москва, Россия

Тутельян Виктор Александрович — д.м.н., академик РАН, профессор, научный руководитель ФГБУН «Федеральный исследовательский центр питания, биотехнологий и безопасности пищи», Москва, Россия

Федоров Евгений Дмитриевич — д.м.н., профессор, главный научный сотрудник и зав. курсом оперативной эндоскопии кафедры госпитальной хирургии № 2 с НИЛ хирургической гастроэнтерологии и эндоскопии НИИ клинической хирургии, ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» на базе ГБУЗ ГКБ № 31 им. академика Г.М. Савельевой, Москва, Россия

Царьков Петр Владимирович — д.м.н., профессор, зав. кафедрой хирургии, директор клиники колопроктологии и малоинвазивной хирургии ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет), Москва, Россия

Черданцев Дмитрий Владимирович — д.м.н., профессор, зав. кафедрой хирургических болезней с курсом эндоскопии и эндохирургии ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого», Красноярск, Россия

Founded in 1993

ISSN: 1382-4376 (Print)

ISSN: 2658-6673 (Online)

The official publication of the
Russian Gastroenterological
Association

www.gastro.ru

121615, Moscow, Rublevskoe
highway, 14-1-156

Publisher: «Gastro» LLC

Frequency: Bi-monthly

The Journal is registered
at the Press Committee of the
Russian Federation under the
number № 013128, 15.12.1994

Prefix DOI: 10.22416/1382-4376

Information about the Journal
is available on the website
www.gastro-j.ru

Editorial office;
editorial@gastro-j.ru

127282, Moscow,
Studeniy passage, 4-2-37
+79031926919

The Journal is included
into the Higher Attestation
Commission (HAC)
of the Ministry of Education
and Science of the Russian
Federation list of leading peer
PER-reviewed scientific journals
and periodicals recommended
for publishing the basic research
results of doctor theses

Open access

Journal is included in DOAJ

Content is distributed
under Creative Commons
Attribution-NonCommercial-
NoDerivatives 4.0 License.

Printed: «Pechatny'j Dom» LLC,
127550, Moscow,
Pryanishnikova ul., 19A-4

Circulation: 2000 copies

© Russian Journal of
Gastroenterology, Hepatology,
Coloproctology, 2025

Signed to print: 28.02.2025

The «Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, and Coloproctology» is the official publication of the Russian Gastroenterological Association (RGA). The information on RGA's objectives, structure and activities is on the website www.gastro.ru.

Russian Scientific Liver Society (RSLS; <https://rsls.ru>) and Scientific Society for the Study of Human Microbiome (<https://mcrbm.com>) are the partners of the «Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, and Coloproctology».

The aim of the «Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, and Coloproctology» is to provide readers with relevant and verifiable information about gastroenterology, hepatology, coloproctology and related fields of medicine and basic science. Our content is aimed not only at specialists, but also at general practitioners, family physicians and pediatricians. The literature reviews, original research, and clinical cases represent the newest advances in the field of gastroenterology and the state of practical management of the gastrointestinal, liver and pancreatic diseases.

The aim of the «Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, and Coloproctology» is to provide doctors with an objective source of information for continuing postgraduate professional education including the partnership with the Russian National College of Gastroenterology and Hepatology (www.gastrohep.ru).

According to the indication of the Russian Ministry of Health the Journal provides a wide community of medical professionals with Clinical Guidelines created by the Russian Gastroenterological Association.

The «Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, and Coloproctology» is intended for Russian-speaking medical professionals in Russian Federation, the countries of the Commonwealth of Independent States and worldwide. We translate in English not only abstracts of the Russian language publications, but also tables' content and figure legends. The journal is open for English language manuscripts and we see our task in extension of English content for making the Journal more attractive for international medical audience.

Editor-in-chief

Vladimir T. Ivashkin — Dr. Sci. (Med.), academician of the Russian Academy of Sciences, Head of the Department of Internal Diseases Propedeutics, Gastroenterology and Hepatology, Director of V. Vasilenko Clinic of internal Diseases Propedeutics, Gastroenterology and Hepatology, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia

Deputy Editors-in-chief

Hubert E. Blum — Prof. Dr. Dr. h.c.mult, Department of Medicine II, Freiburg University Hospital, Freiburg, Germany

Konstantin V. Ivashkin — Dr. Sci. (Med.), professor, Department of Internal Diseases Propedeutics, Gastroenterology and Hepatology, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia

Arkady A. Sheptulin — Dr. Sci. (Med.), professor, Department of Internal Diseases Propedeutics, Gastroenterology and Hepatology, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia

Olga V. Khlynova — Dr. Sci. (Med.), professor, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Head of Department of hospital therapy, E.A. Vagner Perm State Medical University, Perm, Russia

Executive Editor

Tatiana L. Lapina — Cand. Sci. (Med.), associate professor, Department of Internal Diseases Propedeutics, Gastroenterology and Hepatology, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia

Editorial board

Sergey A. Bulgakov — Dr. Sci. (Med.), professor, Gastroenterology Department, Faculty of Postgraduate Professional Education, Department of Biomedical Research, Medical and Biological Faculty, N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

Eduard H. Grigoryan — Dr. Sci. (Med.), professor, Scientific Research Institute of Spa Treatment and Physical Medicine, Yerevan, Armenia

Natalya B. Huberhrits — Dr. Sci. (Med.), professor, IntoSana Multifield Clinic, Odessa, Ukraine

Tatiana A. Demura — Dr. Sci. (Med.), professor, Director of the Institute of Clinical Morphology and Digital Pathology, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia

Evgeniya A. Kogan — Dr. Sci. (Med.), professor, Institute of Clinical Morphology and Digital Pathology, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia

Alexey V. Kononov — Dr. Sci. (Med.), professor, Head of the Pathology Department, Omsk State Medical University, Omsk, Russia

Michail P. Korolev — Dr. Sci. (Med.), professor, Head of Surgery Department, Saint Petersburg State Pediatric Medical University, Saint Petersburg, Russia

Maria A. Livzan — Dr. Sci. (Med.), Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Head of the Department of Faculty Therapy and Gastroenterology, Rector of the Omsk State Medical University, Omsk, Russia.

Igor V. Mayev — Dr. Sci. (Med.), academician of the Russian Academy of Sciences, Head of the Department of Internal Diseases Propedeutics and Gastroenterology, Moscow State University of Medicine and Dentistry named after A.I. Yevdokimov, Moscow, Russia

Marina V. Maevskaya — Dr. Sci. (Med.), professor, Department of Internal Diseases Propedeutics, Gastroenterology and Hepatology, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia

Peter Malfertheiner — MD, PhD, professor, University Clinic, Otto-von-Guericke University, Magdeburg, Germany

Suleiman N. Mammayev — Dr. Sci. (Med.), rector of the Dagestan State Medical University, Makhachkala, Russia

Roman V. Maslennikov — Dr. Sci. (Med.), research assistant, department of Internal Disease Propaedeutics, Gastroenterology and Hepatology, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia

Yuri Kh. Marakhovsky — Dr. Sci. (Med.), professor, head of Gastroenterology and Nutrition Department, Belarusian Medical Academy of Post-Graduate Education, Minsk, Belarus

Alexander V. Nersesov — Dr. Sci. (Med.), professor, Head of the Department of Gastroenterology, Hepatology with Endoscopy Course, Scientific and Research Institution of Cardiology and Internal Diseases, Almaty, Kazakhstan

Alexey V. Okhlobystin — Cand. Sci. (Med.), associate professor, Department of Internal Diseases Propedeutics, Gastroenterology and Hepatology, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia

Gabriel Perlemuter — MD, PhD, professor, Corresponding Member of the French National Academy of Medicine, Head of the Department of Hepatology, Gastroenterology and Nutrition, Hospital Antoine-Béclère, Paris-South University, Paris, France

Elena A. Poluektova — Dr. Sci. (Med.), Prof., Department of Internal Disease Propaedeutics, Gastroenterology and Hepatology, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia

Valery P. Puzyrev — Dr. Sci. (Med.), professor, academician of the Russian Academy of Sciences, Head of the Institute of Medical Genetics, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences, Tomsk, Russia

Alexander P. Seryakov — Dr. Sci. (Med.), professor, holding company «SM-Clinic», Moscow, Russia

Vladimir I. Simanenkov — Dr. Sci. (Med.), professor, Head of the Department of Internal Diseases and Clinical Pharmacology, North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, Saint Petersburg, Russia

Alexander S. Tertychny — Dr. Sci. (Med.), professor, Institute of Clinical Morphology and Digital Pathology, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia

Alexander S. Trukhmanov — Dr. Sci. (Med.), professor, Department of Internal Diseases Propedeutics, Gastroenterology and Hepatology, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia

Victor A. Tutelyan — Dr. Sci. (Med.), academician of the Russian Academy of Sciences, Head of Federal Research Centre of Nutrition, Biotechnology and Food Safety, Moscow, Russia

Evgeny D. Fedorov — Dr. Sci. (Med.), professor, Chief Researcher & Head of the course of operative endoscopy; Department of Hospital Surgery No. 2 with Research Laboratory of Surgical Gastroenterology and Endoscopy of Research Institute of Clinical Surgery in Pirogov Russian National Research Medical University; City Clinical Hospital No. 31 named after Academician G.M. Savelyeva, Moscow, Russia

Petr V. Tzar'kov — Dr. Sci. (Med.), Head of the Surgery Department, Director of Coloproctology and Low Invasive Surgery Clinic, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia

Dmitriy V. Cherdantsev — Dr. Sci. (Med.), Head of the Department of Surgical Diseases with a Course of Endoscopy and Endosurgery, Krasnoyarsk State Medical University named after Prof. V.F. Voyno-Yasenetsky, Krasnoyarsk, Russia

Содержание

Обзоры

- Царьков П.В., Шлык Д.Д., Сафьянов Л.А., Эрдынеев Д.В.
Рак пилонидальной кисты: обзор литературы и собственные данные 7

Оригинальные исследования

- Васильев Ю.Л., Кытько О.В., Кинкулькина М.А., Волель Б.А., Литвинова Т.М., Ивашкин К.В., Бахрушина Е.О., Воронова Е.И., Реброва Е.В., Кытько Е.Н., Трегубов С.А., Каштанов А.Д., Сон Е.А., Жандаров К.А., Иванова Н.Д., Леонов Д.С., Дарауше Х.М.С., Миронцев А.В., Дыдыкин С.С.
Опыт симуляционного образования с применением виртуальной платформы «Сеченов» в хирургии желудочно-кишечного тракта 15
- Кравцова Е.А., Цыганов М.М., Цыденова И.А., Литвяков Н.В., Ибрагимова М.К.
Метаанализ связи вируса папилломы человека и плоскоклеточного рака пищевода 31
- Соколова А.В., Драгунов Д.О., Климова А.В., Голубев Я.В., Шмиголь Т.А., Негребецкий В.В., Арутюнов Г.П.
Диагностическая роль уровня короткоцепочечных жирных кислот в крови у пациентов с хронической сердечной недостаточностью, осложненной саркопенией 42
- Фролов С.А., Вышегородцев Д.В., Кузьминов А.М., Королик В.Ю., Мелкумян А.Р., Игнатенко М.А., Воробьева И.В., Магомедова С.Г.
Первый опыт применения лазерного излучения в лечении ран после открытой геморроидэктомии 53

Клинические наблюдения

- Давыдов Д.А., Никифорова Э.А., Ким А.А., Карев В.Е., Якубовский А.В., Райхельсон К.Л.
Клиническое наблюдение: пациент со слабостью, кожными высыпаниями, повышением активности трансаминаз и уровня билирубина 64

Соглашение специалистов

- Хатьков И.Е., Бордин Д.С., Васнев О.С., Абдулхаков С.Р., Аллаhverдян А.С., Андреев Д.Н., Анищенко В.В., Бакулин И.Г., Бакулина Н.В., Бурмистров М.В., Валитова Э.Р., Василевский Д.И., Ветшев Ф.П., Галлямов Э.А., Домрачев С.А., Израйлов Р.Е., Исаков В.А., Кайбышева В.О., Кошкин М.А., Кучерявый Ю.А., Ливзан М.А., Луцевич О.Э., Маев И.В., Морозов С.В., Морошек А.А., Осипенко М.Ф., Павлов М.В., Парфенчикова Е.В., Ручкин Д.В., Сажин А.В., Смирнов А.А., Сторонова О.А., Трухманов А.С., Хоробрых Т.В., Черкасов М.Ф., Шестаков А.Л., Шишин К.В., Эмбунтис Ю.В., Ивашкин В.Т.
Российский консенсус: стандартизация показаний к хирургическому лечению ГЭРБ 74

Клинические рекомендации

- Ивашкин В.Т., Драпкина О.М., Маевская М.В., Райхельсон К.Л., Оковитый С.В., Жаркова М.С., Гречишников В.Р., Абдулганиева Д.И., Алексеенко С.А., Ардатская М.Д., Бакулин И.Г., Бакулина Н.В., Богомолов П.О., Бредер В.В., Винницкая Е.В., Гейвандова Н.И., Голованова Е.В., Гриневич В.Б., Дощицин В.Л., Дудинская Е.Н., Ершова Е.В., Кодзоева Х.Б., Козлова И.В., Комшилова К.А., Конев Ю.В., Корочанская Н.В., Котовская Ю.В., Кравчук Ю.А., Лоранская И.Д., Маев И.В., Мартынов А.И., Мехтиев С.Н., Мишина Е.Е., Надинская М.Ю., Никитин И.Г., Осипенко М.Ф., Остроумова О.Д., Павлов Ч.С., Погосова Н.В., Радченко В.Г., Ройтберг Г.Е., Сайфутдинов Р.Г., Самсонов А.А., Селиверстов П.В., Ситкин С.И., Тарасова Л.В., Тарзиманова А.И., Ткачева О.Н., Ткаченко Е.И., Трошина Е.А., Туркина С.В., Успенский Ю.П., Фоминых Ю.А., Хлынова О.В., Цыганова Ю.В., Шамхалова М.Ш., Шархун О.О., Шестакова М.В.
Клинические рекомендации Российского общества по изучению печени, Российской гастроэнтерологической ассоциации, Российского общества профилактики неинфекционных заболеваний, Российской ассоциации эндокринологов, Российского научного медицинского общества терапевтов, Национального общества профилактической кардиологии, Российской ассоциации геронтологов и гериатров по неалкогольной жировой болезни печени 94

Contents

Reviews

- Tsarkov P.V., Shlyk D.D., Safyanov L.A., Erdyneev D.V.*
Pilonidal Sinus Carcinoma: Review of Literature and Own Data 7

Original articles

- Vasil'ev Yu.L., Kytko O.V., Kinkulkina M.A., Volel B.A., Litvinova T.M., Ivashkin K.V., Bakhrushina E.O., Voronova E.I., Rebrova E.V., Kytko E.N., Tregubov S.A., Kashtanov A.D., Son E.A., Zhandarov K.A., Ivanova N.D., Leonov D.S., Darawsheh H.M.S., Mirontsev A.V., Dydykin S.S.*
Simulation-Based Training Using the "Sechenov" Virtual Platform in Gastrointestinal Surgery 15
- Kravtsova E.A., Tsyganov M.M., Tsydenova I.A., Litviakov N.V., Ibragimova M.K.*
A Meta-Analysis of the Association Between Human Papillomavirus and Oesophageal Squamous Cell Cancer 31
- Sokolova A.V., Dragunov D.O., Klimova A.V., Golubev Ya.V., Shmigol T.A., Negrebetsky V.V., Arutyunov G.P.*
Diagnostic Role of Various Short-Chain Fatty Acids in Blood of Patients with Chronic Heart Failure Complicated by Sarcopenia 42
- Frolov S.A., Vyshegorodtsev D.V., Kuzminov A.M., Korolik V.Y., Melkumyan A.R., Ignatenko M.A., Vorobjeva I.V., Magomedova S.G.*
First Experience of Laser Radiation Application in Wound Treatment After Open Hemorrhoidectomy 53

Clinical cases

- Davydov D.A., Nikiforova E.A., Kim A.A., Karev V.E., Yakubovsky A.V., Raikhelson K.L.*
Clinical Case: A Patient with Weakness, Skin Rashes, Increased Transaminase Activity and Bilirubin Levels 64

Experts' agreement

- Khatkov I.Ye., Bordin D.S., Vasnev O.S., Abdulkhakov S.R., Allakhverdyan A.S., Andreev D.N., Anishchenko V.V., Bakulin I.G., Bakulina N.V., Burmistrov M.V., Valitova E.R., Vasilevsky D.I., Vetshev F.P., Gallyamov E.A., Domrachev S.A., Izrailov R.Ye., Isakov V.A., Kaybysheva V.O., Koshkin M.A., Kucheryavyy Yu.A., Livzan M.A., Lutsevich O.E., Maev I.V., Morozov S.V., Moroshek A.A., Osipenko M.F., Pavlov M.V., Parfenchikova E.V., Ruchkin D.V., Sazhin A.V., Smirnov A.A., Storonova O.A., Trukhmanov A.S., Khorobrykh T.V., Cherkasov M.F., Shestakov A.L., Shishin K.V., Embutnieks Yu.V., Ivashkin V.T.*
Russian Consensus: Standardization of Indications for Surgical Treatment of GERD 74

Clinical guidelines

- Ivashkin V.T., Drapkina O.M., Maevskaya M.V., Raikhelson K.L., Okovityi S.V., Zharkova M.S., Grechishnikova V.R., Abdulganieva D.I., Alekseenko S.A., Ardatskaya M.D., Bakulin I.G., Bakulina N.V., Bogomolov P.O., Breder V.V., Vinnitskaya E.V., Geyvandova N.I., Golovanova E.V., Grinevich V.B., Doshchitsin V.L., Dudinskaya E.N., Ershova E.V., Kodzoeva K.B., Kozlova I.V., Komshilova K.A., Konev Yu.V., Korochanskaya N.V., Kotovskaya Yu.V., Kravchuk Yu.A., Loranskaya I.D., Maev I.V., Martynov A.I., Mekhtiev S.N., Mishina E.E., Nadinskaia M.Yu., Nikitin I.G., Osipenko M.F., Ostroumova O.D., Pavlov Ch.S., Pogossova N.V., Radchenko V.G., Roytberg G.E., Saifutdinov R.G., Samsonov A.A., Seliverstov P.V., Sitkin S.I., Tarasova L.V., Tarzimanova A.I., Tkacheva O.N., Tkachenko E.I., Troshina E.A., Turkina S.V., Uspenskiy Yu.P., Fominykh Yu.A., Khlynova O.V., Tsyganova Yu.V., Shamkhalova M.Sh., Sharkhun O.O., Shestakova M.V.*
Clinical Guidelines of the Russian Society for the Study of the Liver, Russian Gastroenterological Association, Russian Society for the Prevention of Non-Communicable Diseases, Russian Association of Endocrinologists, Russian Scientific Medical Society of Therapists, National Society of Preventive Cardiology, Russian Association of Gerontologists and Geriatricians on Non-Alcoholic Fatty Liver Disease 94



Рак пилонидальной кисты: обзор литературы и собственные данные

П.В. Царьков, Д.Д. Шлык, Л.А. Сафьянов, Д.В. Эрдынеев*

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

Цель обзора: анализ и оценка заболеваемости раком пилонидальной кисты с 2023 по 2024 г.

Основные положения. В 2023 г. M.F. Safadi et al. опубликовали обзор заболеваемости раком пилонидальной кисты, охвативший 140 случаев с 1900 по 2022 г. С 2023 по 2024 г. в литературе появилось 14 наблюдений за пациентами с малигнизированной пилонидальной кистой. В нашей практике был зафиксирован один случай злокачественной трансформации пилонидальной болезни. Возраст больных варьирует от 19 до 86 лет ($54,5 \pm 11,9$ года). Среди пациентов преобладают мужчины — 88,9 % (137/154), соотношение мужчин : женщин — 8,1:1. Длительность от постановки первичного диагноза пилонидальной кисты до возникновения рака в ней варьирует в широких пределах — от 1 месяца до 62 лет. Средний промежуток от выявления пилонидальной кисты до малигнизации составил $21,1 \pm 13,6$ года (медиана — 20,0 года). Одной из причин злокачественного перерождения пилонидальной кисты может быть наличие сопутствующего гнойного гидраденита, который входит в синдром фолликулярной окклюзии. Однако прямая связь синдрома фолликулярной окклюзии с малигнизацией пилонидальной кисты окончательно не подтверждена.

Заключение. Малигнизация пилонидальной кисты является редким осложнением длительно текущего воспалительного процесса в крестцово-копчиковой области. Авторы пришли к выводу, что необходимо акцентировать внимание на наличии у пациентов сопутствующего синдрома фолликулярной окклюзии, который может изменить привычную тактику лечения пилонидальной болезни.

Ключевые слова: пилонидальная киста, злокачественная трансформация, синдром фолликулярной окклюзии, эпителиальный копчиковый ход

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования: Царьков П.В., Шлык Д.Д., Сафьянов Л.А., Эрдынеев Д.В. Рак пилонидальной кисты: обзор литературы и собственные данные. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2025;35(1):7–14. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2025-35-1-7-14>

Pilonidal Sinus Carcinoma: Review of Literature and Own Data

Petr V. Tsarkov, Darya D. Shlyk, Lev A. Safyanov, Dorzhi V. Erdyneev*

I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russian Federation

Aim: to analyse and estimate the incidence of pilonidal cyst cancer from 2023 to 2024.

Key points. In 2023, M. F. Safadi et al. published a review of the incidence of pilonidal cyst cancer, including 140 cases from 1900 to 2022. From 2023 to 2024, 14 observations of patients with malignant pilonidal cyst appeared in the literature. One case of malignant pilonidal transformation was reported in our practice. Patients' age varied from 19 to 86 years (54.5 ± 11.9 years). Among the patients, males predominated — 88.9 % (137/154), the male: female ratio was 8.1 : 1. The time from the first diagnosis of a pilonidal cyst to the development of cancer in the cyst ranged from 1 month to 62 years. The mean interval from detection of pilonidal cyst to malignancy was 21.1 ± 13.6 years (median — 20.0 years). One of the reasons for malignant degeneration of pilonidal cysts may be the presence of concomitant hidradenitis suppurativa, which is included in follicular occlusion syndrome. However, the direct association of follicular occlusion syndrome with pilonidal cyst malignancy has not been definitively confirmed.

Conclusion. Malignancy of pilonidal cysts is a rare complication of a long-term inflammatory process in the sacrococcygeal region. The authors concluded that it is necessary to emphasise the presence of a concomitant follicular occlusion syndrome in patients, which may alter the usual management tactics of pilonidal disease.

Keywords: pilonidal cyst, malignant transformation, follicular occlusion syndrome, epithelial coccygeal tract

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

For citation: Tsarkov P.V., Shlyk D.D., Safyanov L.A., Erdyneev D.V. Pilonidal Sinus Carcinoma: Review of Literature and Own Data. Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology. 2025;35(1):7–14. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2025-35-1-7-14>

Введение

Пилонидальная болезнь (ПБ) — одно из наиболее распространенных патологических состояний в хирургической практике, встречающееся у 5 % населения [1, 2]. Злокачественная трансформация ПБ является редким, но крайне значимым осложнением. Первый случай рака пилонидальной кисты был описан в 1900 г. Н. Wolff у 21-летней женщины с рецидивирующей формой заболевания после многократных хирургических вмешательств [3]. В 2023 г. M.F. Safadi et al. опубликовали обзор заболеваемости раком пилонидальной кисты, охвативший 140 случаев с 1900 по 2022 г. [4]. Риск озлокачествления пилонидальной кисты составляет около 0,1 % от общего числа заболевших [5].

Предполагается, что злокачественное перерождение связано с длительным воспалением в области крестца и копчика, вызванным нарушением роста волос. Это приводит к образованию дополнительных свищевых ходов и повреждению защитного эпителиального барьера, способствуя проникновению сапрофитной микрофлоры в дерму, хроническому воспалению и эпителиальной дисплазии [6]. В последние годы появились данные о различных вариантах течения ПБ, включая ее «клинические маски». В частности, описаны случаи, когда ПБ является частью синдрома фолликулярной окклюзии или маскирует постсакральную кисту. Оба этих состояния могут повышать риск малигнизации при длительном течении [7]. При этом прямая связь малигнизации с синдромом фолликулярной окклюзии остается недостаточно исследованной.

Материал и методы

Для выявления всех случаев малигнизации пилонидальной кисты (ПК) был проведен обзор литературы с использованием ключевых слов «pilonidal and carcinoma», «pilonidal and tumor», «pilonidal and sinus and carcinoma». Поиск осуществлялся на таких ресурсах, как PubMed, Google Scholar, Medline, Cochrane, Scopus и Web of Science. Были отобраны все статьи, в которых описывались случаи злокачественной трансформации пилонидальной кисты, за исключением публикаций, в которых опухоль не была связана с установленным диагнозом ПБ. Каждый случай анализировался для исключения возможного дублирования данных.

Собранная информация была систематизирована и занесена в таблицы с использованием Microsoft Excel (версия 2016, сборка 2409; Microsoft Corp., США). В таблицах отражались следующие параметры: автор публикации, год издания, возраст и пол пациента, временной интервал от постановки диагноза ПБ до развития малигнизации, а также гистологический тип опухоли. Анализ данных визуализирован в виде таблиц и графиков.

Нам не удалось найти дополнительной информации о случаях озлокачествления ПК к уже опубликованным данным за период с 1900 по 2022 г. [4]. Однако с 2023 г. по настоящее время в литературе появилось описание еще 14 наблюдений за пациентами с малигнизированной пилонидальной кистой.

Кроме того, в нашей практике также был зафиксирован один случай злокачественной трансформации ПБ.

Описание клинического случая

Пациент — мужчина 70 лет с более чем 50-летним анамнезом пилонидальной болезни. За это время было проведено четыре вскрытия и дренирования абсцессов эпителиального копчикового хода. Помимо этого у пациента отмечен многолетний анамнез гнойного гидраденита в подмышечных областях, требующего неоднократного вскрытия и дренирования абсцессов. МРТ крестцово-копчиковой области от апреля 2024 г. выявила три свищевых хода в подкожной клетчатке левой ягодицы у межъягодичной складки, диаметром до 2,5 мм, расположенных срединно на уровне копчика. Ходы сливаются в единую полость размерами 57 × 63 × 37 мм, перфорируют наружный анальный сфинктер на уровне подкожной порции и открываются в анальный канал на расстоянии 10 мм от его наружного края. Дополнительные отроги отсутствуют, связи с леватором не выявлено. Прямая кишка в процесс не вовлечена, однако поражены копчиковые позвонки. Лимфоузлы малого таза без особенностей. Гистологическое исследование (№ 4196/2024 от мая 2024 г.) подтвердило высокодифференцированный плоскоклеточный рак с признаками ороговения. На мультидисциплинарном онкологическом консилиуме от 15 мая 2024 г. было принято решение о проведении лучевой терапии, которую пациент в настоящее время проходит.

Таким образом, в совокупности нами было проанализировано описание 155 наблюдений за пациентами с малигнизированной ПК. Результаты последних публикаций в дополнение к ранее опубликованным данным представлены в таблице 1.

Страны и языки опубликованных случаев

За период с 1900 по 2022 г. M.F. Safadi et al. идентифицировали и опубликовали информацию о 140 случаях рака пилонидальной кисты [4]. С 2023 по 2024 г. было выявлено еще 14 случаев малигнизации ПБ (табл. 1). Из 154 описанных наблюдений большинство публикаций было на английском языке (75 %; 81 из 108). Большинство статей освещало единичные случаи (82,4 %; 89 из 108), в остальных сообщалось от 2 до 9 наблюдений. Географически случаи малигнизации были зарегистрированы в таких странах, как США, Испания, Турция, Россия, Индия и др.

Таблица 1. Зарегистрированные случаи рака пилонидальной кисты за период 2023–2024 гг. ($n = 15$)

Table 1. Reported cases of pilonidal sinus cancer in 2023–2024 ($n = 15$)

№ No.	Год Year	Автор Author	Страна Country	Пол Gender	Возраст Age	Период Period	Гистология Histology
1	2023	Soria Rivas A. et al. [8]	Испания Spain	Муж. Male	63	30	ПКК SCC
2	2023	Soria Rivas A. et al. [8]	Испания Spain	Муж. Male	40	20	ПКК SCC
3	2023	Soria Rivas A. et al. [8]	Испания Spain	Муж. Male	53	20	ПКК SCC
4	2023	Soria Rivas A. et al. [8]	Испания Spain	Муж. Male	69	11	ПКК SCC
5	2023	Soria Rivas A. et al. [8]	Испания Spain	Муж. Male	70	20	ПКК SCC
6	2023	Soria Rivas A. et al. [8]	Испания Spain	Муж. Male	57	12	ПКК SCC
7	2023	Soria Rivas A. et al. [8]	Испания Spain	Муж. Male	68	51	ПКК SCC
8	2023	Soria Rivas A. et al. [8]	Испания Spain	Муж. Male	54	36	ПКК SCC
9	2023	Soria Rivas A. et al. [8]	Испания Spain	Муж. Male	64	19	ПКК SCC
10	2023	Sergatskiy K.I. et al. [9]	Россия Russia	Муж. Male	62	40	ПКК SCC
11	2023	Sergatskiy K.I. et al. [9]	Россия Russia	Муж. Male	59	30	ПКК SCC
12	2024	Sommovilla J. et al. [10]	США USA	Муж. Male	60	20	ПКК SCC
13	2024	Saddouki F. et al. [11]	Марокко Marocco	Муж. Male	32	15	ПКК SCC
14	2024	Khatri H. et al. [12]	Австралия Australia	Жен. Female	80	н/д n/d	БКК BCC
15	2024	Собственное наблюдение Our own observation	Россия Russia	Муж. Male	70	50	ПКК SCC

Примечание: ПКК — плоскоклеточная карцинома, БКК — базальноклеточная карцинома, н/д — нет данных.

Note: SCC — squamous cell carcinoma, BCC — basal cell carcinoma, n/d — no data.

Возраст и пол больных

Возраст больных варьирует от 19 до 86 лет ($54,5 \pm 11,9$ года). Среди пациентов преобладают мужчины — 88,9 % (137/154), соотношение мужчин и женщин составило 8,1:1. Длительность от постановки первичного диагноза пилонидальной кисты до возникновения рака в ней варьирует в широких пределах — от 1 месяца [13] до 62 лет [14]. Средний промежуток от выявления пилонидальной кисты до малигнизации составил $21,1 \pm 13,6$ года (медиана — 20,0 года).

Морфологический тип опухоли

По морфологической структуре чаще всего встречается плоскоклеточная карцинома (91,6 %; 142/155). Среди других типов следует отметить базальноклеточную карциному, смешанную плоскоклеточно-базальноклеточную карциному, аденокарциному. В 1989 г. в Македонии был зарегистрирован случай рабдомиосаркомы в серии из 5 наблюдений [15].

Ни в одном из 154 ранее описанных наблюдений за пациентами с малигнизированной ПК не было зафиксировано связи с какими-либо проявлениями синдрома фолликулярной окклюзии или постсакральной кисты.

Обсуждение

Впервые оценку заболеваемости раком пилонидальной кисты выполнили E.A. Gaston и W.L. Wilde в 1965 г. За 25 лет в Framingham Union Hospital & Boston City Hospital был прооперирован 891 человек, страдающий пилонидальной болезнью. Среди них был зарегистрирован лишь один случай эпидермоидной карциномы. Таким образом, процент заболеваемости составил 0,1 %. Авторы сравнили заболеваемость раком пилонидальной кисты с озлокачиванием хронических кожных свищей и синусов. A.K. McNally и M.B. Dockerty обнаружили 13 пациентов в Mayo Clinic, они сделали вывод, что процент

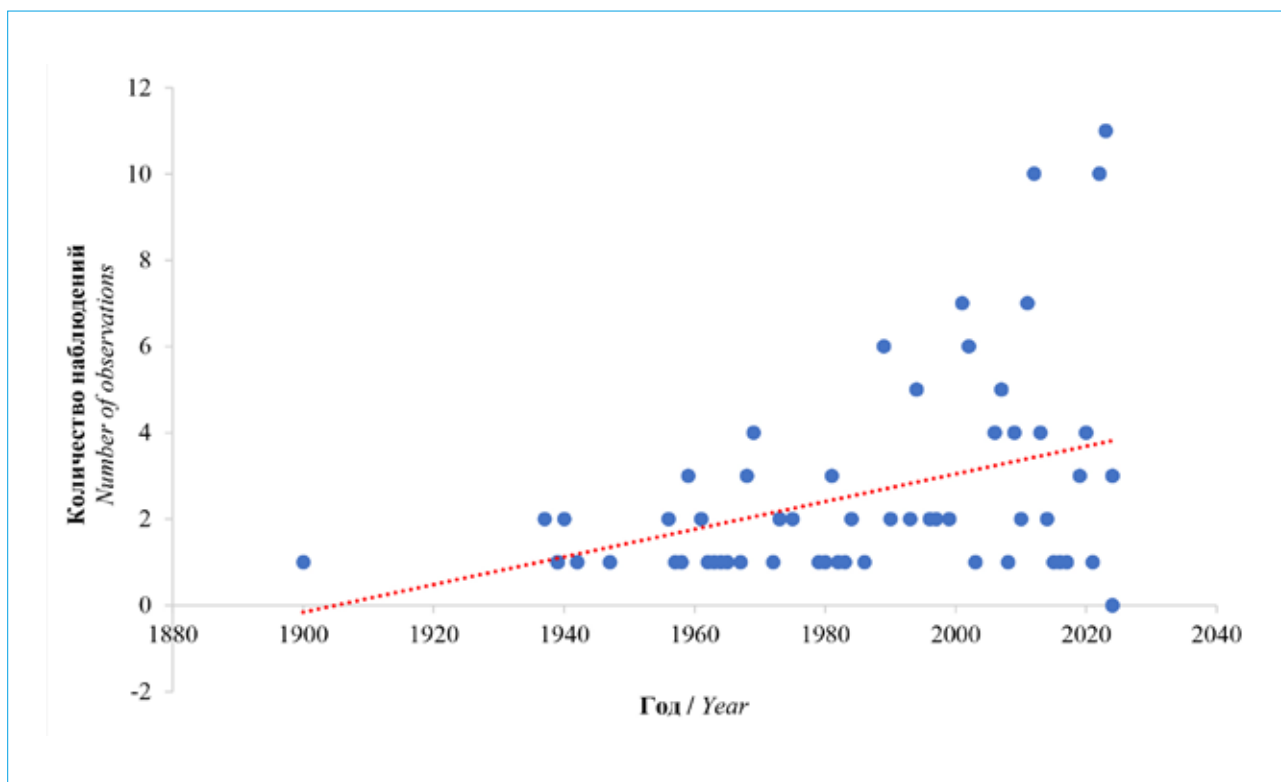


Рисунок 1. Распределение зарегистрированных случаев злокачественной трансформации пилонидальной кисты в период с 1900 по 2024 г.

Figure 1. Distribution of registered cases of malignant transformation of pilonidal cyst from 1900 to 2024

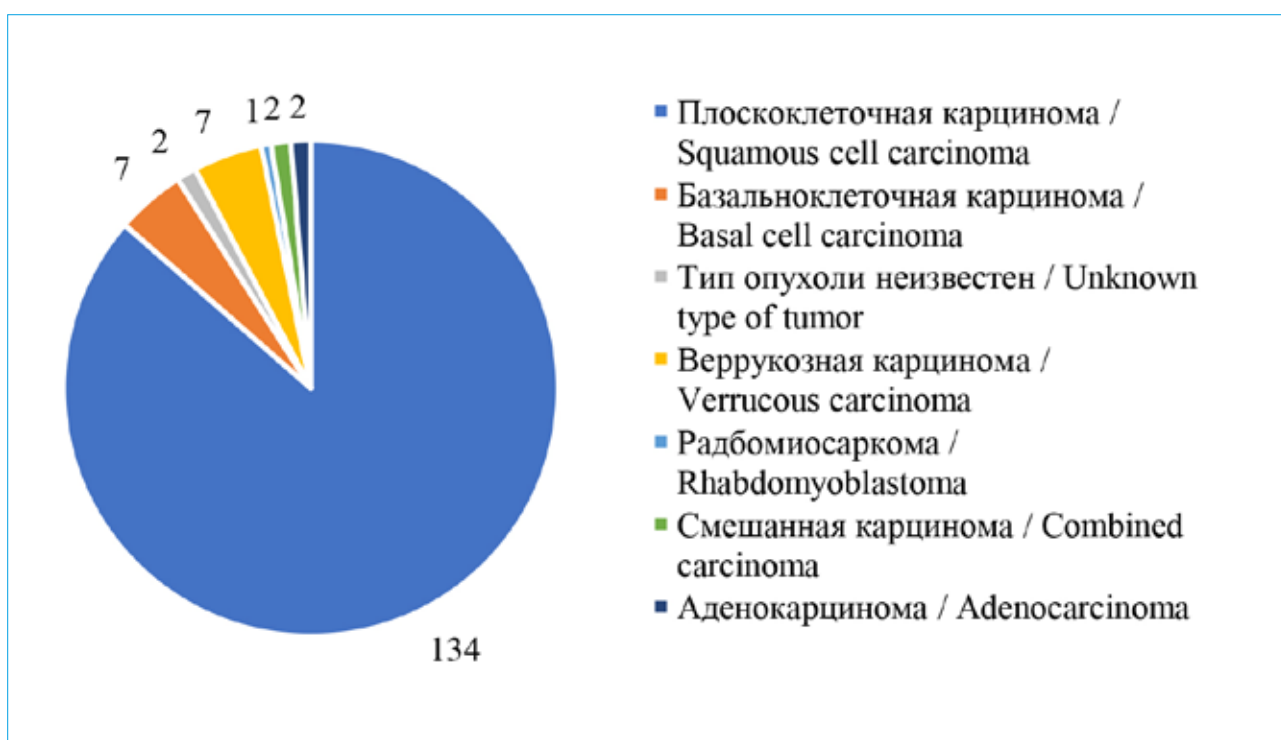


Рисунок 2. Распределение больных раком пилонидальной кисты в зависимости от морфологического типа опухоли

Figure 2. Distribution of patients with pilonidal cyst cancer depending on the morphological type of the tumor

малигнизации при наличии свищевой формы хронического остеомиелита составляет 0,23 %, при наличии свищей прямой кишки — 0,1 % и при эмпиеме придаточных пазух носа — 0,07 %. Эти данные сопоставимы с процентом заболеваемости раком пилонидальной кисты, установленным Е.А. Gaston и W.L. Wilde [5].

В дальнейшем, с 1965 по 2011 г., авторы, проводящие оценку заболеваемости раком пилонидальной кисты, освещали данную проблему с разных сторон (табл. 2). В 1981 г. S. Gupta et al. опубликовали обзор, в котором авторы оценили процент заболеваемости раком пилонидальной кисты за 15 лет в Banaras University Hospital. Среди 18 пациентов с ПБ был зарегистрирован один случай возникновения рака пилонидальной кисты. Таким образом, процент заболеваемости составил 5,56 %. Возможно, данные результаты связаны с тем, что чаще на лечение в данный госпиталь обращались пациенты с длительным анамнезом и запущенной стадией заболевания [16].

С другой стороны, обращает на себя внимание статья, опубликованная М.А. Casberg в 1949 г., в которой сообщается о 78 924 пациентах, прооперированных по поводу ПБ во время Второй мировой войны, среди которых не было зарегистрировано ни одного случая злокачественного перерождения пилонидальной кисты. Скорее всего,

это связано с молодым возрастом пациентов и небольшим сроком их дальнейшего наблюдения [17].

В обзоре за 2011 г. I. Alarcón-Del Agua et al. оценили процент заболеваемости раком пилонидальной кисты. За 13 лет среди 3560 пациентов, страдающих пилонидальной болезнью, у четырех был обнаружен рак. Таким образом, процент заболеваемости составил 0,11 % [18].

В последнем обзоре, опубликованном через 12 лет, M.F. Safadi et al. в 2023 г. было опрошено 1050 патологоанатомов в 834 госпиталях, занимающихся лечением пилонидальной болезни в Германии. Авторами было найдено 140 опубликованных случаев рака пилонидальной кисты и два неопубликованных случая из Германии. Соотношение заболеваемости мужчин и женщин составило 7,75:1. Средний возраст — $54,0 \pm 11,8$ года и время от постановки диагноза ПБ до малигнизации — $20,1 \pm 14,1$ года. Авторами обнаружена связь между высоким уровнем заболеваемости ПБ и развитием рака в ней. По их оценке, уровень заболеваемости раком пилонидальной кисты соответствует 0,17 % от общего числа заболевших. Учитывая расовую принадлежность, уровень медицинской помощи, географические параметры, приверженность пациентов к лечению, данный показатель может значительно отличаться от указанного уровня в различных странах и местностях.

Таблица 2. Публикации, в которых проведена оценка заболеваемости раком пилонидальной кисты
Table 2. Publications that assessed the incidence of pilonidal cyst cancer

Исследование <i>Publication</i>	Год <i>Year</i>	Страна <i>Country</i>	Период <i>Period</i>	Кол-во случаев ПК <i>Number of PS cases</i>	Кол-во случаев рака ПК <i>Number of PC cases</i>	Процент заболеваемости <i>Percentage of morbidity</i>
Gaston E.A., Wilde W.L. [5]	1965	США USA	1940–1965	891	1	0,11 %
Mukhadze G.I. [20]	1975	Грузия Georgia (USSR)	—	245	2	0,82 %
Pilipshen S.J. et al. [21]		США USA	1932–1981	2457	2	0,08 %
Gupta S. et al. [16]	1981	Индия India	1965–1979	18	1	5,56 %
Mirceva D. et al. [15]	1989	Македония Macedonia	1967–1987	992	5	0,50 %
Adámek J. et al. [22]	1990	Чехия Czech Republic	1970–1990	123	2	1,63 %
Abboud B. et al. [23]	1999	Ливан Lebanon	—	500	1	0,20 %
Velitchklov N. et al. [24]	2001	Болгария Bulgaria	1975–1999	3734	1	0,03 %
Alecha Gil J. et al. [25]	2006	Испания Spain	1994–2004	367	3	0,82 %
Alarcón-Del Agua I. et al. [18]	2011	Испания Spain	1995–2008	3560	4	0,11 %
Bcero / Total				12 887	22	0,17 %

Примечание: ПК — пилонидальная киста.

Note: PS — pilonidal sinus, PC — pilonidal carcinoma.

При раннем обращении за медицинской помощью пациентов с пилонидальной болезнью заболеваемость раком пилонидальной кисты будет снижаться [4].

При сравнении данных в ранее опубликованном анализе за 2023 г. и при добавлении новых 15 случаев в отношении возраста больных ($54,0 \pm 11,8$ и $54,5 \pm 11,9$ года), соотношения мужчин и женщин (7,75:1 и 8,08:1) и времени от постановки диагноза до малигнизации ($20,1 \pm 14,1$ и $21,1 \pm 13,6$ года) можно заметить, что изменения незначительные и соответствуют статистической погрешности. Однако в данном обзоре мы обращаем внимание на наличие связи между малигнизацией пилонидальной кисты и фактором риска в виде сопутствующего гнойного гидраденита.

В ранней публикации, посвященной синдрому фолликулярной окклюзии, опубликованной в 2023 г., авторами были проанализированы 80 пациентов с диагнозом «эпителиальный копчиковый ход» за период с ноября 2018 по декабрь 2019 г. В 7 наблюдениях (8,8 %) была обнаружена связь между наличием у пациента эпителиального копчикового хода и различных вариантов течения синдрома фолликулярной окклюзии, который включает в себя гнойный гидраденит, конглобатный акне, расщепляющий целлюлит волосистой части головы [19].

Многие исследователи говорят о низком уровне заболеваемости раком пилонидальной кисты, что можно объяснить, во-первых, тем, что хирурги не всегда отправляют резецированные препараты на патолого-анатомическое исследование. Это связано с необязательностью исследования препарата в некоторых регионах мира и желанием сократить расходы на лечение [26]. Во-вторых, чаще всего оперируют молодых людей с непродолжительным анамнезом заболевания, у которых вероятность малигнизации крайне мала. Даже если препарат был отправлен на гистологическое исследование, патологоанатом может сделать недостаточное количество срезов, тем самым пропустить микрофокусы малигнизации [26, 27].

В настоящее время растет число минимально инвазивных оперативных вмешательств: облитерация ходов с помощью фенола и фибринового клея, лазерная деструкция эпителиального копчикового хода. Такие операции предполагают под собой разрушение эпителиальной выстилки без иссечения кисты единым блоком. В результате могут быть упущены микрофокусы, подозрительные в отношении малигнизации [28].

Кроме того, нельзя не отметить и тот фактор, что многие журналы не принимают к публикации описание клинических случаев. Все вышеперечисленное может влиять на то, что точно судить о распространенности малигнизации ПК не представляется возможным. Наконец, появляется больше статей в неанглоязычной литературе, что затрудняет их поиск и учет среди мирового сообщества [28, 29].

Некоторые исследователи говорят о более низком уровне малигнизации пилонидальной кисты по сравнению с другими хроническими заболеваниями кожных покровов. Достоверно низкий уровень малигнизации ПК связан прежде всего с высоким уровнем раннего лечения у молодых пациентов в развитых странах [26]. В 1954 г. в работе O.N. Davage сообщалось о наличии плоскоклеточного эпителия только в 50 % резецированных препаратов после хирургического лечения пилонидальной кисты. Согласно исследованию отсутствие данного вида эпителия в удаленном препарате снижает уровень малигнизации вдвое [30].

Одной из причин злокачественного перерождения пилонидальной кисты может быть наличие сопутствующего гнойного гидраденита. В 2021 г. M. Sachdeva et al. опубликовали обзор, в котором изучили развитие плоскоклеточной карциномы на фоне гнойного гидраденита. Общее количество наблюдений в публикации составило 95 человек (средний возраст — 52,9 года). Наиболее распространенными местами развития плоскоклеточной карциномы были ягодичная область (47,5 %; 58/122), перианальная область (18,9 %; 23/122) и гениталии (13,9 %; 17/122). Средняя продолжительность времени от постановки диагноза гнойного гидраденита до развития плоскоклеточной карциномы составила 25,5 года. Основными причинами смерти стали метастазы (34,1 %; 15/44) и сепсис (13,6 %; 6/44). Авторы пришли к выводу, что пациенты с длительным анамнезом гнойного гидраденита имеют высокий риск развития плоскоклеточной карциномы и появления метастазов [31]. Впервые мы акцентируем внимание на связи между малигнизацией пилонидальной кисты и наличием у пациента сопутствующего гнойного гидраденита, что подтверждается нашим клиническим наблюдением.

Выводы

Малигнизация пилонидальной кисты остается редким, но значимым осложнением хронического гнойного процесса в крестцово-копчиковой области. Основным фактором риска выступает длительный анамнез заболевания, который в среднем составляет около 20 лет. Мы полагаем, что повышенное внимание следует уделять пациентам с сочетанием пилонидальной кисты и синдрома фолликулярной окклюзии. Такое сочетание может требовать не только хирургического удаления пилонидальной кисты, но и специфической системной терапии для снижения риска перехода заболевания в хроническую длительно текущую форму, а значит и риска малигнизации. Дальнейшие исследования необходимы для уточнения патогенетических механизмов и разработки оптимальных подходов к диагностике и лечению пациентов с высоким риском злокачественного перерождения.

Литература / References

1. Eryilmaz R., Bilecik T., Okan I., Ozkan O.V., Coşkun A., Sahin M. Recurrent squamous cell carcinoma arising in a neglected pilonidal sinus: Report of a case and literature review. *Int J Clin Exp Med*. 2014;7(2):446–50.
2. Humphries A.E., Duncan J.E. Evaluation and management of pilonidal disease. *Surg Clin North Am*. 2010;90(1):113–24. DOI: 10.1016/j.suc.2009.09.006
3. Wolff H. Carcinoma auf dem Boden des Dermoids. *Arch F Klin Chir Berl*. 1900;62:731–8.
4. Safadi M.F., Dettmer M., Berger M., Degiannis K., Wilhelm D., Doll D. Demographic overview of pilonidal sinus carcinoma: Updated insights into the incidence. *Int J Colorectal Dis*. 2023;38(1):56. DOI: 10.1007/s00384-023-04344-6
5. Gaston E.A., Wilde W.L. Epidermoid carcinoma arising in a pilonidal sinus. *Dis Colon Rectum*. 1965;8(5):343–8. DOI: 10.1007/BF02627257
6. Цема Е.В. Рак пилонидальной кисты (обзор литературы). *Хирургия и онкология*. 2015;(2):10–25. [Tsema E.V. Pilonidal sinus carcinoma (review of the literature). *Surgery and Oncology*. 2015;(2):10–25. (In Russ.)]. DOI: 10.17650/2220-3478-2012-0-2-10-25
7. Ureña-Paniego C., Gamissans-Cañada M., Molina-Leyva A., Romani J. Pilonidal sinus disease is associated with severe hidradenitis suppurativa in a Spanish cohort. *Acta Derm Venereol*. 2023;103:adv6569. DOI: 10.2340/actadv.v103.6569
8. Soria Rivas A., Bea-Ardebol S., Vida Navas E., Muñoz-Arrones Ó.M., Cabañas-Montero L.J., Mena-Mateos A., et al. Treatment of metastatic squamous cell carcinoma arising in sacrococcygeal pilonidal sinus: A case report series. *Front Med (Lausanne)*. 2023;10:1248894. DOI: 10.3389/fmed.2023.1248894
9. Сергацкий К.И., Никольский В.И., Альджабр М., Малакин И.В., Семенова Е.О., Шанина А.А. Клинические наблюдения злокачественной трансформации пилонидальной кисты. *Новости хирургии*. 2023;31(1):71–7. [Sergatskiy K.I., Nikolsky V.I., Aljabr M., Malaykin I.V., Semenova E.O., Shanina A.A. Clinical observations of malignant transformation of the pilonidal cyst. *Novosti Khirurgii*. 2023;31(1):71–7. (In Russ.)]. DOI: 10.18484/2305-0047.2023.1.71
10. Sommovilla J., Johnston W.F. Perianal squamous cell carcinoma: A rare presentation of longstanding pilonidal disease. *ACS Case Reviews in Surgery*. 2024;4(5):60–4.
11. Saddouki F., Oussi F., Rhalem I., El Bouardi N., Akamar A., Haloua M., et al. Radiology of malignant degeneration of pilonidal sinus: Report of a case and review of the literature. *Radiol Case Rep*. 2024;19(10):4631–5. DOI: 10.1016/j.radcr.2024.07.060
12. Khatri H., Chuang T.Y., Swan D. An unusual case of pilonidal p16 positive squamous cell carcinoma – a case report. *J Surg Case Rep*. 2024;2024(2):rjae076.
13. Matt J.G. Carcinomatous degeneration of pilonidal cysts: Report of a case. *Dis Colon Rectum*. 1958;1(5):353–5. DOI: 10.1007/BF02616663
14. Brown H.W., Rivera J. Epidermoid carcinoma arising in a pilonidal sinus. Report of a case and review of the literature. *Int Surg*. 1968;50(5):435–40.
15. Mirceva D., Miskovski A., Boskovski L., Damevska L., Miskovska M., Dokić D., et al. Malignant changes in the pilonidal sinus. *Acta Chir Iugosl*. 1989;36 Suppl 2:778–9.
16. Gupta S., Kumar A., Khanna A.K., Khanna S. Pilonidal sinus epidermoid carcinoma: A clinicopathologic study and a collective review. *Curr Surg*. 1981;38(6):374–81.
17. Casberg M.A. Infected pilonidal cysts and sinuses. *Bull U S Army Med Dep*. 1949;9(6):493–6.
18. Alarcón-Del Agua I., Bernardos-García C., Bustos-Jiménez M., Serrano-Borrero I., Casado-Mastre M.D., Docobo-Durante F. Malignant degeneration in pilonidal disease. *Cir Cir*. 2011;79(4):346–50.
19. Шлык Д.Д., Пикуза М.Н., Куценко Ю.Е., Пирогова А.С., Парамонова Н.Б., Царьков П.В. и др. Синдром фолликулярной окклюзии – возможный вариант фолликулярно-ретенционного происхождения эпителиального копчикового хода. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2023;33(6):53–64. [Shlyk D.D., Pikuza M.N., Kutsenko Yu.E., Pirogova A.S., Paramonova N.B., Tsar'kov P.V., et al. Follicular occlusion syndrome – a possible option of follicular-retention origin of pilonidal sinus. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2023;33(6):53–64. (In Russ.)]. DOI: 10.22416/1382-4376-2023-33-6-53-64
20. Мухадзе Г.И. Озлокачествление кист крестцово-копчиковой области. *Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова*. 1975;(1):132. [Mukhadze G.I. Malignant degeneration of cysts of the sacrococcygeal region. *Pirogov Russian Journal of Surgery*. 1975;(2):140–1. (In Russ.)].
21. Pilipshen S.J., Gray G., Goldsmith E., Dineen P. Carcinoma arising in pilonidal sinuses. *Ann Surg*. 1981;193(4):506–12.
22. Adamek J., Antos F., Zeman V. Spinocellular carcinoma as a rare complication in pilonidal cyst. *Rozhl Chir*. 1990;69(3):139–43.
23. Abboud B., Ferran F., Chahine G. Necrotizing fasciitis in sacrococcygeal pilonidal sinus in a patient with bone marrow aplasia. Treatment by large excision and closing by local flaps. *Ann Chir Plast Esthet*. 1999;44(5):552–5.
24. Velitchkov N., Vezdarova M., Losanoff J., Kjossev K., Katrov E. A fatal case of carcinoma arising from a pilonidal sinus tract. *Ulster Med J*. 2001;70(1):61–3.
25. Alecha Gil J., Echenique-Elizondo M., Amondarain J.A., Gorriz Arias G. Epidermoid carcinoma arising in a pilonidal sinus. *Cir Esp*. 2006;80(1):56. DOI: 10.1016/s0009-739x(06)70922-8
26. Milch E., Berman L., McGregor J.K. Carcinoma complicating a pilonidal sinus. *Dis Colon Rectum*. 1963;6(3):225–31. DOI: 10.1007/BF02617334
27. Doll D., Dettmer M., Jongen J. Re: Pilonidal sinus: Is histological examination necessary? – pilonidal sinus carcinoma is largely underreported and underpublished. *ANZ J Surg*. 2021;91(5):1040–1. DOI: 10.1111/ans.16623
28. Eren Yuksel M., Ordu M. Pilonidal disease specimens of 905 patients revealed no malignancy, however we still insist on histopathological examination. *Annals of Medical Research*. 2021;27(3):0810–3. DOI: 10.5455/annals-medres.2019.11.707
29. Almeida-Gonçalves J.C., Ribeiro De Carvalho F. Cryosurgery of advanced squamous-cell carcinoma arising in a sacrococcygeal pilonidal sinus: Report of a case and review of the literature. *Skin Cancer*. 2010;25(3):97–107.
30. Davage O.N. The origin of sacrococcygeal pilonidal sinuses based on an analysis of four hundred sixty-three cases. *Am J Pathol*. 1954;30(6):1191–205.
31. Sachdeva M., Mufti A., Zaaroura H., Abduelmula A., Lansang R.P., Bagit A., et al. Squamous cell carcinoma arising within hidradenitis suppurativa: A literature review. *Int J Dermatol*. 2021;60(11):e459–65. DOI: 10.1111/ijd.15677

Сведения об авторах

Царьков Петр Владимирович — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой хирургии Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского, ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет).

Information about the authors

Petr V. Tsarkov — Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Surgery, N.V. Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).

Контактная информация: tsarkov@kkmx.ru;
119435, г. Москва, ул. Погодинская, 1, стр. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7134-6821>

Шлык Дарья Дмитриевна — кандидат медицинских наук, доцент кафедры хирургии Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского, ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет).
Контактная информация: shlikdarya@gmail.com;
119435, г. Москва, ул. Погодинская, 1, стр. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9232-6520>

Сафьянов Лев Александрович — аспирант кафедры хирургии Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского, ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет).
Контактная информация: uulevsafyanov@gmail.com;
119435, г. Москва, ул. Погодинская, 1, стр. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0009-0008-6273-230X>

Эрдынеев Доржи Вячеславович* — аспирант кафедры хирургии Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского, ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет).
Контактная информация: erdyneevdorzhi@mail.ru;
119435, г. Москва, ул. Погодинская, 1, стр. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0009-0005-9073-3869>

Вклад авторов

Концепция и дизайн исследования: Царьков П.В., Шлык Д.Д., Сафьянов Л.А., Эрдынеев Д.В.
Сбор и обработка материалов: Эрдынеев Д.В., Сафьянов Л.А.
Статистическая обработка: Д.В. Эрдынеев
Написание текста: Эрдынеев Д.В., Шлык Д.Д.
Редактирование: Царьков П.В.
Проверка и согласование верстки с авторским коллективом: Эрдынеев Д.В.

Contact information: tsarkov@kkmx.ru;
119435, Moscow, Pogodinskaya str., 1, build. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7134-6821>

Darya D. Shlyk — Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Surgery, N.V. Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).
Contact information: shlikdarya@gmail.com;
119435, Moscow, Pogodinskaya str., 1, build. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9232-6520>

Lev A. Safyanov — Resident of the Department of Surgery, N.V. Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).
Contact information: uulevsafyanov@gmail.com;
119435, Moscow, Pogodinskaya str., 1, build. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0009-0008-6273-230X>

Dorzhi V. Erdyneeov* — Resident of the Department of Surgery, N.V. Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).
Contact information: erdyneevdorzhi@mail.ru;
119435, Moscow, Pogodinskaya str., 1, build. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0009-0005-9073-3869>

Authors' contributions

Concept and design of the study: Tsarkov P.V., Shlyk D.D., Safyanov L.A., Erdyneeov D.V.
Collection and processing of the material: Erdyneeov D.V., Safyanov L.A.
Statistical processing: Erdyneeov D.V.
Writing of the text: Erdyneeov D.V., Shlyk D.D.
Editing: Tsarkov P.V.
Proof checking and approval with authors: Erdyneeov D.V.

Поступила: 13.11.2024 Принята: 28.01.2025 Опубликовано: 28.02.2025
Submitted: 13.11. Accepted: 28.01.2025 Published: 28.02.2025

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author



Pilonidal Sinus Carcinoma: Review of Literature and Own Data

Petr V. Tsarkov, Darya D. Shlyk, Lev A. Safyanov, Dorzhi V. Erdyneev*

I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russian Federation

Aim: to analyse and estimate the incidence of pilonidal cyst cancer from 2023 to 2024.

Key points. In 2023, M. F. Safadi et al. published a review of the incidence of pilonidal cyst cancer, including 140 cases from 1900 to 2022. From 2023 to 2024, 14 observations of patients with malignant pilonidal cyst appeared in the literature. One case of malignant pilonidal transformation was reported in our practice. Patients' age varied from 19 to 86 years (54.5 ± 11.9 years). Among the patients, males predominated — 88.9 % (137/154), the male: female ratio was 8.1 : 1. The time from the first diagnosis of a pilonidal cyst to the development of cancer in the cyst ranged from 1 month to 62 years. The mean interval from detection of pilonidal cyst to malignancy was 21.1 ± 13.6 years (median — 20.0 years). One of the reasons for malignant degeneration of pilonidal cysts may be the presence of concomitant hidradenitis suppurativa, which is included in follicular occlusion syndrome. However, the direct association of follicular occlusion syndrome with pilonidal cyst malignancy has not been definitively confirmed.

Conclusion. Malignancy of pilonidal cysts is a rare complication of a long-term inflammatory process in the sacrococcygeal region. The authors concluded that it is necessary to emphasise the presence of a concomitant follicular occlusion syndrome in patients, which may alter the usual management tactics of pilonidal disease.

Keywords: pilonidal cyst, malignant transformation, follicular occlusion syndrome, epithelial coccygeal tract

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

For citation: Tsarkov P.V., Shlyk D.D., Safyanov L.A., Erdyneev D.V. Pilonidal Sinus Carcinoma: Review of Literature and Own Data. Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology. 2025;35(1):7–14. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2025-35-1-7-14>

Рак пилонидальной кисты: обзор литературы и собственные данные

П.В. Царьков, Д.Д. Шлык, Л.А. Сафьянов, Д.В. Эрдынеев*

ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова»

Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский университет), Москва, Российская Федерация

Цель обзора: анализ и оценка заболеваемости раком пилонидальной кисты с 2023 по 2024 г.

Основные положения. В 2023 г. M.F. Safadi et al. опубликовали обзор заболеваемости раком пилонидальной кисты, охвативший 140 случаев с 1900 по 2022 г. С 2023 по 2024 г. в литературе появилось 14 наблюдений за пациентами с малигнизацией пилонидальной кисты. В нашей практике был зафиксирован один случай злокачественной трансформации пилонидальной болезни. Возраст больных варьирует от 19 до 86 лет ($54,5 \pm 11,9$ года). Среди пациентов преобладают мужчины — 88,9 % (137/154), соотношение мужчин : женщин — 8,1:1. Длительность от постановки первичного диагноза пилонидальной кисты до возникновения рака в ней варьирует в широких пределах — от 1 месяца до 62 лет. Средний промежуток от выявления пилонидальной кисты до малигнизации составил $21,1 \pm 13,6$ года (медиана — 20,0 года). Одной из причин злокачественного перерождения пилонидальной кисты может быть наличие сопутствующего гнойного гидраденита, который входит в синдром фолликулярной окклюзии. Однако прямая связь синдрома фолликулярной окклюзии с малигнизацией пилонидальной кисты окончательно не подтверждена.

Заключение. Малигнизация пилонидальной кисты является редким осложнением длительно текущего воспалительного процесса в крестцово-копчиковой области. Авторы пришли к выводу, что необходимо акцентировать внимание на наличии у пациентов сопутствующего синдрома фолликулярной окклюзии, который может изменить привычную тактику лечения пилонидальной болезни.

Ключевые слова: пилонидальная киста, злокачественная трансформация, синдром фолликулярной окклюзии, эпителиальный копчиковый ход

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования: Царьков П.В., Шлык Д.Д., Сафьянов Л.А., Эрдынеев Д.В. Рак пилонидальной кисты: обзор литературы и собственные данные. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2025;35(1):7–14. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2025-35-1-7-14>

Introduction

Pilonidal sinus disease (PSD) is one of the most common pathological conditions in surgical practice, occurring in 5 % of the population [1, 2]. Malignant transformation of PSD is a rare but highly significant complication. The first case of PSD carcinoma was described in 1900 by H. Wolff in a 21-year-old woman with recurrent disease after multiple surgical interventions [3]. In 2023, M.F. Safadi et al. published a review of the incidence of pilonidal sinus carcinoma, including 140 cases from 1900 to 2022 [4]. The risk of pilonidal sinus malignancy is approximately 0.1 % of the total number of cases [5].

Malignant degeneration is thought to be associated with prolonged inflammation in the sacrum and coccyx region caused by impaired hair growth. This leads to the formation of additional fistulas and damage to the protective epithelial barrier, favouring penetration of saprophytic microflora into the dermis, chronic inflammation and epithelial dysplasia [6]. In recent years, data have emerged on different variants of the course of PSD, including its 'clinical masks'. In particular, cases have been described in which PSD is a part of follicular occlusion syndrome or masks a postsacral cyst. Both of these conditions may increase the risk of malignancy over time [7]. However, the direct association of malignancy with follicular occlusion syndrome remains poorly understood.

Material and methods

A literature search was conducted to identify all cases of pilonidal sinus carcinoma using the keywords "pilonidal and carcinoma", "pilonidal and tumour", "pilonidal and sinus and carcinoma". The search was conducted using resources such as PubMed, Google Scholar, Medline, Cochrane, Scopus and Web of Science. All articles describing cases of malignant transformation of pilonidal cysts were selected, except for publications in which the tumour was not associated with an established diagnosis of PSD. Each case was analysed to exclude possible duplication of data.

The data was then organized and entered into tables using Microsoft Excel (version 2016, build 2409; Microsoft Corp., USA) in a systematic manner. The tables reflected the following parameters: author of the publication, year of publication, age and sex of the patient, time interval from the diagnosis of PSD to the development of malignancy, and histological type of the tumour. The data were analyzed using tables and graphs.

No additional information on the incidence of pilonidal sinus carcinoma was found in the published data from 1900 to 2022. However, 14 cases of patients with pilonidal sinus carcinoma have been described in the literature from 2022 to the present.

Furthermore, our practice has also documented a single case of malignant transformation of PSD.

Clinical case report

The patient is a 70-year-old male with a 50+ year history of pilonidal disease. During this time, four I&D procedures of PSD abscess have been performed. In addition, the patient had a long history of hidradenitis suppurativa in the axillary region requiring repeated opening and drainage of abscesses. MRI of the sacrococcygeal region in April 2024 revealed three sinuses in the subcutaneous tissue of the left buttock at intergluteal cleft, up to 2.5 mm in diameter, located medially at the level of the coccyx. The sinuses merged into a single cavity measuring 57 63 37 mm, perforating the external anal sphincter at the level of the subcutaneous part and opening into the anal canal at a distance of 10 mm from its outer edge. There were no additional spurs and no connection with the levator muscle had been found. The coccygeal vertebrae were involved, but the rectum was not. The lymph nodes of the small pelvis were unremarkable. Histological examination (No. 4196/2024 dated May 2024) confirmed a highly differentiated squamous cell carcinoma with signs of keratinization. At the multidisciplinary team (MDT) on 15 May 2024, it was decided to perform radiotherapy, which the patient is currently undergoing.

A total of 155 observations of patients with pilonidal sinus carcinoma were analyzed. The results of recent publications in addition to previously published data are shown in Table 1.

Country and language of the publications

From 1900 to 2022, M.F. Safadi et al. identified 140 published cases of pilonidal sinus cancer [4]. From 2023 to 2024, a further 14 cases of pilonidal cancer were identified (Table 1). Of the 154 described observations, the majority of publications were in English (75 %; 81 of 108). The majority of the articles reported single cases (82.4 %; 89 of 108), with the remainder reporting between 2 and 9 observations. Geographically, cases of malignancy were reported from the USA, Spain, Turkey, Russia, India and other countries.

Table 1. Reported cases of pilonidal sinus cancer in 2023–2024 ($n = 15$)

Таблица 1. Зарегистрированные случаи рака пилонидальной кисты за период 2023–2024 гг. ($n = 15$)

No. №	Year Год	Author Автор	Country Страна	Gender Пол	Age Возраст	Period Период	Histology Гистология
1	2023	Soria Rivas A. et al. [8]	Spain Испания	Male Муж.	63	30	SCC ПКК
2	2023	Soria Rivas A. et al. [8]	Spain Испания	Male Муж.	40	20	SCC ПКК
3	2023	Soria Rivas A. et al. [8]	Spain Испания	Male Муж.	53	20	SCC ПКК
4	2023	Soria Rivas A. et al. [8]	Spain Испания	Male Муж.	69	11	SCC ПКК
5	2023	Soria Rivas A. et al. [8]	Spain Испания	Male Муж.	70	20	SCC ПКК
6	2023	Soria Rivas A. et al. [8]	Spain Испания	Male Муж.	57	12	SCC ПКК
7	2023	Soria Rivas A. et al. [8]	Spain Испания	Male Муж.	68	51	SCC ПКК
8	2023	Soria Rivas A. et al. [8]	Spain Испания	Male Муж.	54	36	SCC ПКК
9	2023	Soria Rivas A. et al. [8]	Spain Испания	Male Муж.	64	19	SCC ПКК
10	2023	Sergatskiy K.I. et al. [9]	Russia Россия	Male Муж.	62	40	SCC ПКК
11	2023	Sergatskiy K.I. et al. [9]	Russia Россия	Male Муж.	59	30	SCC ПКК
12	2024	Sommovilla J. et al. [10]	USA США	Male Муж.	60	20	SCC ПКК
13	2024	Saddouki F. et al. [11]	Marocco Марокко	Male Муж.	32	15	SCC ПКК
14	2024	Khatri H. et al. [12]	Australia Австралия	Female Жен.	80	n/d н/д	BCC БКК
15	2024	Our own observation Собственное наблюдение	Russia Россия	Male Муж.	70	50	SCC ПКК

Note: SCC – squamous cell carcinoma, BCC – basal cell carcinoma, n/d – no data.

Примечание: ПКК – плоскоклеточная карцинома, БКК – базальноклеточная карцинома, н/д – нет данных.

Age and gender of patients

The age of patients ranged from 19 to 86 years (54.5 ± 11.9 years). Of the patients, 88.9 % (137/154) were male, and the male-to-female ratio was 8.1 : 1. The time from initial diagnosis of a PSD to the development of cancer in the cyst varied widely from 1 month [13] to 62 years [14]. The mean time from detection of PSD to malignancy was 21.1 ± 13.6 years (median – 20.0 years).

The histological type of the tumor

In terms of morphological structure, squamous cell carcinoma is the most common (91.6 %; 142/155). Other types include basal cell carcinoma, mixed squamous and basal cell carcinoma and adenocarcinoma. In 1989, a case of rhabdomyosarcoma was reported in Macedonia in a series of 5 observations [15].

None of the 154 previously described observations of patients with malignant pilonidal cyst

were associated with manifestations of follicular occlusion syndrome or postsacral cysts.

Discussion

The incidence of pilonidal sinus cancer was first estimated by E.A. Gaston and W.L. Wilde in 1965. Over a period of 25 years, 891 people with PSD were operated on at Framingham Union Hospital & Boston City Hospital. Only one case of epidermoid carcinoma was reported. The incidence rate was 0.1 %. The authors compared the incidence of pilonidal cyst cancer with the incidence of chronic cutaneous fistulas and sinuses. A.K. McNally and M.B. Dockerty found 13 patients at the Mayo Clinic and concluded that the percentage of malignancy was 0.23 % for chronic fistulous osteomyelitis, 0.1 % for rectal fistula and 0.07 % for sinus empyema. These data are comparable to the incidence

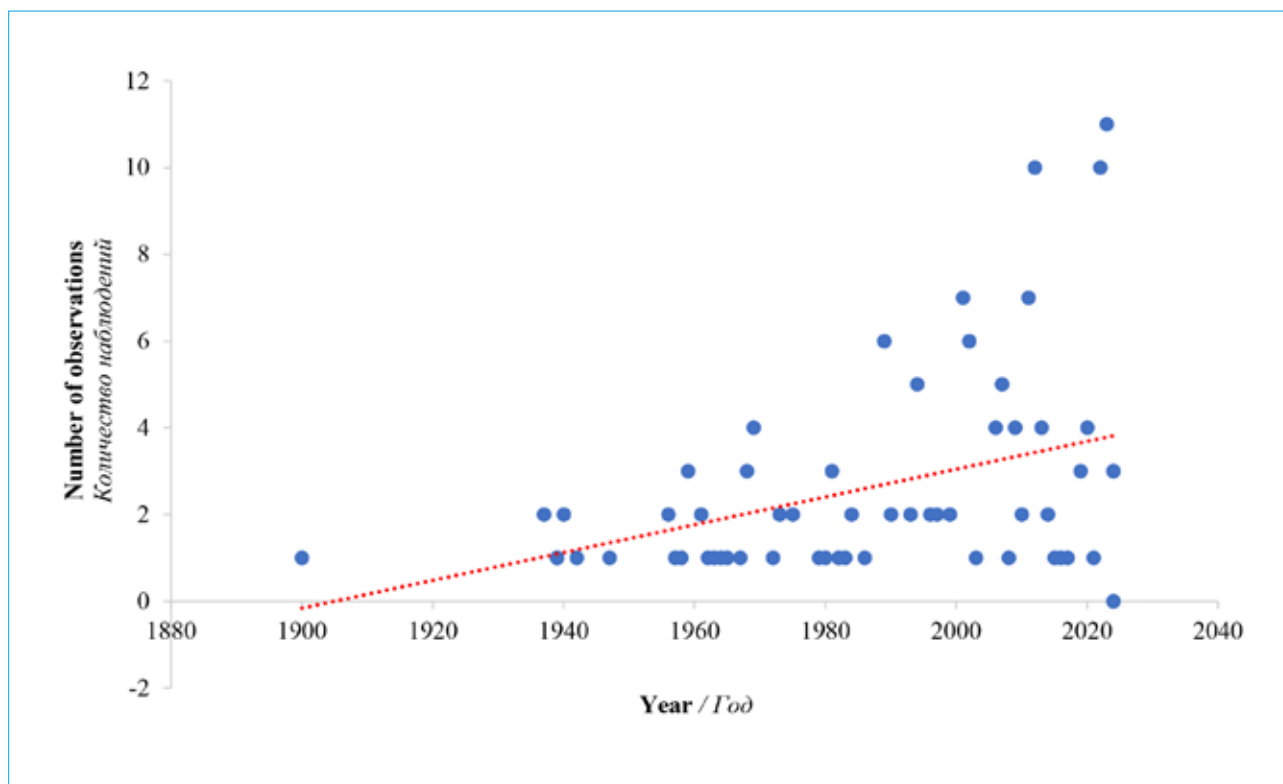


Figure 1. Distribution of registered cases of malignant transformation of pilonidal cyst from 1900 to 2024

Рисунок 1. Распределение зарегистрированных случаев злокачественной трансформации пилонидальной кисты в период с 1900 по 2024 г.



Figure 2. Distribution of patients with pilonidal cyst cancer depending on the morphological type of the tumor

Рисунок 2. Распределение больных раком пилонидальной кисты в зависимости от морфологического типа опухоли

of cancer in pilonidal cysts reported by E.A. Gaston and W.L. Wilde [5].

In addition, authors evaluating the incidence of pilonidal cyst cancer from 1965 to 2011 have approached the problem from different angles (Table 2). In 1981, S. Gupta et al. published a review in which the authors evaluated the incidence rate of pilonidal cyst cancer over 15 years at the Banaras University Hospital. There was one case of pilonidal cyst cancer in 18 patients with PSD. The incidence rate was 5.56 %. These results may be due to the fact that patients with a long history of the disease and advanced stage of the disease were more likely to seek treatment at this hospital [16].

On the other hand, an article published by M.A. Casberg in 1949 reports on 78,924 patients operated on for PSD during the Second World War, in which no cases of malignant transformation of PSD were reported. This is most likely due to the young age of the patients and the short follow-up of these patients [17].

In a 2011 review, I. Alarcón-Del Agua et al. estimated the incidence of pilonidal cyst cancer. Over a 13-year period, cancer was found in 4 patients out of 3,560 pilonidal cyst patients. The incidence rate was 0.11 % [18].

In the most recent review, published 12 years later, M.F. Safadi et al. in 2023 surveyed 1050 pathologists in 834 hospitals treating pilonidal sinus disease in Germany. The authors found 140 published cases of pilonidal sinus cancer and two unpublished cases from Germany. The male to female incidence ratio was 7.75 : 1. The mean age was 54.0 ± 11.8 years and the time from PSD to malignancy was 20.1 ± 14.1 years. The authors found an association between the high incidence of PSD and the development of cancer in PSD. They estimated that the incidence rate of pilonidal cyst cancer was 0.17 % of the total incidence. Taking into account race, level of medical care, geographical parameters and patient adherence to treatment, this rate may vary significantly from the reported rate in different countries and localities. If patients with pilonidal disease seek early medical attention, the incidence of pilonidal cyst cancer will decrease [4].

When comparing the data in the previously published analysis for 2023 and adding the new 15 cases with respect to patient age (54.0 ± 11.8 and 54.5 ± 11.9 years), male to female ratio (7.75 : 1 and 8.08 : 1), and time from diagnosis to malignancy (20.1 ± 14.1 and 21.1 ± 13.6 years),

Table 2. Publications that assessed the incidence of pilonidal cyst cancer

Таблица 2. Публикации, в которых проведена оценка заболеваемости раком пилонидальной кисты

Publication <i>Исследование</i>	Year <i>Год</i>	Country <i>Страна</i>	Period <i>Период</i>	Number of PS cases <i>Кол-во случаев ПК</i>	Number of PC cases <i>Кол-во случаев рака ПК</i>	Percentage of morbidity <i>Процент</i>
Gaston E.A., Wilde W.L. [5]	1965	USA <i>США</i>	1940–1965	891	1	0.11 %
Mukhadze G.I. [20]	1975	Georgia (USSR) <i>Грузия</i>	—	245	2	0.82 %
Pilipshen S.J. et al. [21]		USA <i>США</i>	1932–1981	2457	2	0.08 %
Gupta S. et al. [16]	1981	India <i>Индия</i>	1965–1979	18	1	5.56 %
Mirceva D. et al. [15]	1989	Macedonia <i>Македония</i>	1967–1987	992	5	0.50 %
Adámek J. et al. [22]	1990	Czech Republic <i>Чехия</i>	1970–1990	123	2	1.63 %
Abboud B. et al. [23]	1999	Lebanon <i>Ливан</i>	—	500	1	0.20 %
Velitchklov N. et al. [24]	2001	Bulgaria <i>Болгария</i>	1975–1999	3734	1	0.03 %
Alecha Gil J. et al. [25]	2006	Spain <i>Испания</i>	1994–2004	367	3	0.82 %
Alarcón-Del Agua I. et al. [18]	2011	Spain <i>Испания</i>	1995–2008	3560	4	0.11 %
Total / <i>Всего</i>				12 887	22	0.17 %

Note: PS — pilonidal sinus, PC — pilonidal carcinoma.

Примечание: ПК — пилонидальная киста.

one can notice that the changes are insignificant and consistent with statistical error. However, in this review we focus on the association between pilonidal cyst malignancy and the risk factor of concomitant hidradenitis suppurativa.

In a previous publication on follicular occlusion syndrome, published in 2023, the authors analyzed 80 patients diagnosed with PSD between November 2018 and December 2019. In 7 observations (8.8 %), an association was found between the presence of PSD in the patient and different variants of the course of follicular occlusion syndrome, including hidradenitis suppurativa, acne conglobata and dissecting cellulitis of the scalp [19].

The low incidence of pilonidal cyst cancer reported by many researchers can be attributed, firstly, to the fact that surgeons do not always send resected preparations for pathological examinations. This is due to the non-mandatory nature of the preparation examination in some regions of the world and the desire to reduce treatment costs [26]. Secondly, young people with a short history of the disease, in whom the probability of malignisation is extremely low, are most often operated on. Even if the preparation has been sent for histological examination, the pathologist may make an insufficient number of sections, thus missing microfoci of malignancy [26, 27].

Currently, minimally invasive surgery is on the rise: phenol and fibrin glue obliteration, laser treatment of pilonidal sinus. These procedures destroy the epithelial lining without removing the cyst as a single block. As a result, microfoci suspicious for malignancy may be missed [28].

It should also be noted that many journals do not accept clinical case reports for publication. All of this may contribute to the inability to accurately assess the prevalence of malignant pilonidal sinus lesions. Finally, there are more articles in the non-English literature, which makes them difficult to find and consider in the global community [28, 29].

Some investigators have reported a lower rate of malignancy in PSD compared to other chronic skin conditions. The significantly low malignancy rate of PSD is mainly due to the high rate of early treatment in young patients in

developed countries [26]. In 1954, O.N. Davage reported the presence of squamous epithelium in only 50 % of resected specimens after surgical treatment of pilonidal cysts. According to the study, the absence of this type of epithelium in the removed specimen halved the rate of malignancy [30].

One of the reasons for malignant transformation of pilonidal cysts may be the presence of concomitant suppurative hidradenitis. In 2021, M. Sachdeva et al. published a review examining the development of squamous cell carcinoma in the setting of hidradenitis suppurativa. The total number of observations in the publication was 95 (average age — 52.9 years). The most common sites of squamous cell carcinoma were the gluteal region (47.5 %; 58/122), the perianal region (18.9 %; 23/122), and the genitalia (13.9 %; 17/122). The median time from diagnosis of hidradenitis suppurativa to the development of squamous cell carcinoma was 25.5 years. The main causes of death were metastasis (34.1 %; 15/44) and sepsis (13.6 %; 6/44). The authors concluded that patients with a long history of hidradenitis suppurativa have a high risk of squamous cell carcinoma and metastases [31]. For the first time, we focus on the relationship between pilonidal cyst malignancy and the presence of concomitant hidradenitis suppurativa, which is confirmed by our clinical observation.

Conclusion

Malignancy of pilonidal cyst remains a rare but important complication of chronic suppurative processes in the sacrococcygeal region. The main risk factor is a long history of the disease, averaging about 20 years. We believe that increased attention should be paid to patients with a combination of PSD and follicular occlusion syndrome; such a combination may require not only surgical removal of the pilonidal cyst, but also specific systemic therapy to reduce the risk of transition of the disease to a long-term chronic form and thus the risk of malignancy. Further studies are needed to clarify the pathogenetic mechanisms and to develop optimal approaches for diagnosis and treatment of patients at high risk of malignant degeneration.

References / Литература

1. Eryilmaz R., Bilecik T., Okan I., Ozkan O.V., Coşkun A., Sahin M. Recurrent squamous cell carcinoma arising in a neglected pilonidal sinus: Report of a case and literature review. *Int J Clin Exp Med.* 2014;7(2):446–50.
2. Humphries A.E., Duncan J.E. Evaluation and management of pilonidal disease. *Surg Clin North Am.* 2010;90(1):113–24, DOI: 10.1016/j.suc.2009.09.006
3. Wolff H. Carcinoma auf dem Boden des Dermoids. *Arch F Klin Chir Berl.* 1900;62:731–8.

4. Safadi M.F., Dettmer M., Berger M., Degiannis K., Wilhelm D., Doll D. Demographic overview of pilonidal sinus carcinoma: Updated insights into the incidence. *Int J Colorectal Dis.* 2023;38(1):56. DOI: 10.1007/s00384-023-04344-6
5. Gaston E.A., Wilde W.L. Epidermoid carcinoma arising in a pilonidal sinus. *Dis Colon Rectum.* 1965;8(5):343–8. DOI: 10.1007/BF02627257
6. Цема Е.В. Рак пилонидальной кисты (обзор литературы). *Хирургия и онкология.* 2015;(2):10–25. [Tsema E.V. Pilonidal sinus carcinoma (review of the literature). *Surgery and Oncology.* 2015;(2):10–25. (In Russ.)]. DOI: 10.17650/2220-3478-2012-0-2-10-25
7. Ureña-Paniego C., Gamissans-Cañada M., Molina-Leyva A., Romani J. Pilonidal sinus disease is associated with severe hidradenitis suppurativa in a Spanish cohort. *Acta Derm Venereol.* 2023;103:adv6569. DOI: 10.2340/actadv.v103.6569
8. Soria Rivas A., Bea-Ardebol S., Vida Navas E., Muñoz-Arrones Ó.M., Cabañas-Montero L.J., Mena-Mateos A., et al. Treatment of metastatic squamous cell carcinoma arising in sacrococcygeal pilonidal sinus: A case report series. *Front Med (Lausanne).* 2023;10:1248894. DOI: 10.3389/fmed.2023.1248894
9. Сергачев К.И., Никольский В.И., Альджабр М., Малакин И.В., Семенова Е.О., Шанина А.А. Клинические наблюдения злокачественной трансформации пилонидальной кисты. *Новости хирургии.* 2023;31(1):71–7. [Sergatskiy K.I., Nikolsky V.I., Aljabr M., Malaykin I.V., Semenova E.O., Shanina A.A. Clinical observations of malignant transformation of the pilonidal cyst. *Novosti Khirurgii.* 2023;31(1):71–7. (In Russ.)]. DOI: 10.18484/2305-0047.2023.1.71
10. Sommovilla J., Johnston W.F. Perianal squamous cell carcinoma: A rare presentation of longstanding pilonidal disease. *ACS Case Reviews in Surgery.* 2024;4(5):60–4.
11. Saddouki F., Oussi F., Rhalem I., El Bouardi N., Akamar A., Haloua M., et al. Radiology of malignant degeneration of pilonidal sinus: Report of a case and review of the literature. *Radiol Case Rep.* 2024;19(10):4631–5. DOI: 10.1016/j.radcr.2024.07.060
12. Khatri H., Chuang T.Y., Swan D. An unusual case of pilonidal p16 positive squamous cell carcinoma — a case report. *J Surg Case Rep.* 2024;2024(2):rjae076.
13. Matt J.G. Carcinomatous degeneration of pilonidal cysts: Report of a case. *Dis Colon Rectum.* 1958;1(5):353–5. DOI: 10.1007/BF02616663
14. Brown H.W., Rivera J. Epidermoid carcinoma arising in a pilonidal sinus. Report of a case and review of the literature. *Int Surg.* 1968;50(5):435–40.
15. Mirceva D., Miskovski A., Boskovski L., Damevska L., Miskovska M., Dokić D., et al. Malignant changes in the pilonidal sinus. *Acta Chir Iugosl.* 1989;36 Suppl 2:778–9.
16. Gupta S., Kumar A., Khanna A.K., Khanna S. Pilonidal sinus epidermoid carcinoma: A clinicopathologic study and a collective review. *Curr Surg.* 1981;38(6):374–81.
17. Casberg M.A. Infected pilonidal cysts and sinuses. *Bull U S Army Med Dep.* 1949;9(6):493–6.
18. Alarcón-Del Agua I., Bernardos-García C., Bustos-Jiménez M., Serrano-Borrero I., Casado-Maestre M.D., Docobo-Durantez F. Malignant degeneration in pilonidal disease. *Cir Cir.* 2011;79(4):346–50.
19. Шлык Д.Д., Пикуза М.Н., Куценко Ю.Е., Пирогова А.С., Парамонова Н.Б., Царьков П.В. и др. Синдром фолликулярной окклюзии — возможный вариант фолликулярно-ретенционного происхождения эпителиального копчикового хода. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии.* 2023;33(6):53–64. [Shlyk D.D., Pikuza M.N., Kitsenko Yu.E., Pirogova A.S., Paramonova N.B., Tsar'kov P.V., et al. Follicular occlusion syndrome — a possible option of follicular-retention origin of pilonidal sinus. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology.* 2023;33(6):53–64. (In Russ.)]. DOI: 10.22416/1382-4376.2023-33-6-53-64
20. Мухадзе Г.И. Озлокачествление кист крестцово-копчиковой области. *Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова.* 1975;(1):132. [Mukhadze G.I. Malignant degeneration of cysts of the sacrococcygeal region. *Pirogov Russian Journal of Surgery.* 1975;(2):140–1. (In Russ.)].
21. Pilipshen S.J., Gray G., Goldsmith E., Dineen P. Carcinoma arising in pilonidal sinuses. *Ann Surg.* 1981;193(4):506–12.
22. Adamek J., Antos F., Zeman V. Spinocellular carcinoma as a rare complication in pilonidal cyst. *Rozhl Chir.* 1990;69(3):139–43.
23. Abboud B., Ferran F., Chahine G. Necrotizing fasciitis in sacrococcygeal pilonidal sinus in a patient with bone marrow aplasia. Treatment by large excision and closing by local flaps. *Ann Chir Plast Esthet.* 1999;44(5):552–5.
24. Velitchkov N., Vezdarova M., Losanoff J., Kjossev K., Katrov E. A fatal case of carcinoma arising from a pilonidal sinus tract. *Ulster Med J.* 2001;70(1):61–3.
25. Alecha Gil J., Echenique-Elizondo M., Amondarain J.A., Górriz Arias G. Epidermoid carcinoma arising in a pilonidal sinus. *Cir Esp.* 2006;80(1):56. DOI: 10.1016/s0009-739x(06)70922-8
26. Milch E., Berman L., McGregor J.K. Carcinoma complicating a pilonidal sinus. *Dis Colon Rectum.* 1963;6(3):225–31. DOI: 10.1007/BF02617334
27. Doll D., Dettmer M., Jongen J. Re: Pilonidal sinus: Is histological examination necessary? — pilonidal sinus carcinoma is largely underreported and underpublished. *ANZ J Surg.* 2021;91(5):1040–1. DOI: 10.1111/ans.16623
28. Eren Yuksel M., Ordu M. Pilonidal disease specimens of 905 patients revealed no malignancy, however we still insist on histopathological examination. *Annals of Medical Research.* 2021;27(3):0810–3. DOI: 10.5455/annals-medres.2019.11.707
29. Almeida-Gonçalves J.C., Ribeiro De Carvalho F. Cryosurgery of advanced squamous-cell carcinoma arising in a sacrococcygeal pilonidal sinus: Report of a case and review of the literature. *Skin Cancer.* 2010;25(3):97–107.
30. Davage O.N. The origin of sacrococcygeal pilonidal sinuses based on an analysis of four hundred sixty-three cases. *Am J Pathol.* 1954;30(6):1191–205.
31. Sachdeva M., Mufti A., Zaaroura H., Abduelmula A., Lansang R.P., Bagit A., et al. Squamous cell carcinoma arising within hidradenitis suppurativa: A literature review. *Int J Dermatol.* 2021;60(11):e459–65. DOI: 10.1111/ijd.15677

Information about the authors

Petr V. Tsarkov — Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Surgery, N.V. Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).
Contact information: tsarkov@kkmx.ru;
119435, Moscow, Pogodinskaya str., 1, build. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7134-6821>

Сведения об авторах

Царьков Петр Владимирович — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой хирургии Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского, ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет).
Контактная информация: tsarkov@kkmx.ru;
119435, г. Москва, ул. Погодинская, 1, стр. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7134-6821>

Darya D. Shlyk — Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Surgery, N.V. Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).
Contact information: shlikdarya@gmail.com;
119435, Moscow, Pogodinskaya str., 1, build. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9232-6520>

Lev A. Safyanov — Resident of the Department of Surgery, N.V. Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).
Contact information: uulevsafyanov@gmail.com;
119435, Moscow, Pogodinskaya str., 1, build. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0009-0008-6273-230X>

Dorzhi V. Erdyneev* — Resident of the Department of Surgery, N.V. Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).
Contact information: erdyneevdorzhi@mail.ru;
119435, Moscow, Pogodinskaya str., 1, build. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0009-0005-9073-3869>

Authors' contributions

Concept and design of the study: Tsarkov P.V., Shlyk D.D., Safyanov L.A., Erdyneev D.V.

Collection and processing of the material: Erdyneev D.V., Safyanov L.A.

Statistical processing: Erdyneev D.V.

Writing of the text: Erdyneev D.V., Shlyk D.D.

Editing: Tsarkov P.V.

Proof checking and approval with authors: Erdyneev D.V.

Шлык Дарья Дмитриевна — кандидат медицинских наук, доцент кафедры хирургии Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского, ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет).
Контактная информация: shlikdarya@gmail.com;
119435, г. Москва, ул. Погодинская, 1, стр. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9232-6520>

Сафьянов Лев Александрович — аспирант кафедры хирургии Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского, ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет).
Контактная информация: uulevsafyanov@gmail.com;
119435, г. Москва, ул. Погодинская, 1, стр. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0009-0008-6273-230X>

Эрдынеев Доржи Вячеславович* — аспирант кафедры хирургии Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского, ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет).
Контактная информация: erdyneevdorzhi@mail.ru;
119435, г. Москва, ул. Погодинская, 1, стр. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0009-0005-9073-3869>

Вклад авторов

Концепция и дизайн исследования: Царьков П.В., Шлык Д.Д., Сафьянов Л.А., Эрдынеев Д.В.

Сбор и обработка материалов: Эрдынеев Д.В., Сафьянов Л.А.

Статистическая обработка: Д.В. Эрдынеев

Написание текста: Эрдынеев Д.В., Шлык Д.Д.

Редактирование: Царьков П.В.

Проверка и согласование верстки с авторским коллективом: Эрдынеев Д.В.

Submitted: 13.11. Accepted: 28.01.2025 Published: 28.02.2025
Поступила: 13.11.2024 Принята: 28.01.2025 Опубликовано: 28.02.2025

* Corresponding author / Автор, ответственный за переписку



Опыт симуляционного образования с применением виртуальной платформы «Сеченов» в хирургии желудочно-кишечного тракта

Ю.Л. Васильев*, О.В. Кытько, М.А. Кинкулькина, Б.А. Волель, Т.М. Литвинова, К.В. Ивашкин, Е.О. Бахрушина, Е.И. Воронова, Е.В. Реброва, Е.Н. Кытько, С.А. Трегубов, А.Д. Каштанов, Е.А. Сон, К.А. Жандаров, Н.Д. Иванова, Д.С. Леонов, Х.М.С. Дарауше, А.В. МIRONCEV, С.С. Дыдыкин

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

Цель исследования: оценка эффективности образовательной технологии с применением виртуальной реальности в абдоминальной хирургии.

Материалы и методы. Исследование проведено с использованием отечественной платформы виртуальной реальности «Сеченов» и симуляторов абдоминальной хирургии. При запуске программных модулей «Операция — Холецистэктомия» и «Операция — Резекция желудка» рядом с пользователем появляется анатомическая модель человека с размещением детализированных внутренних органов брюшной полости, которая имеет якорную точку в центре локации. Выполнение задач реализовано через оценку результатов анкетирования обучающихся по системе Likert, а также нескольких открытых уточняющих вопросов. По итогам анализа были сформированы две группы: обучающиеся, у которых не было опыта работы с виртуальными системами, и обучающиеся, имевшие ранее опыт работы в симуляторах виртуальной реальности, в том числе для реабилитации после полученных травм.

Результаты. При анализе эргономики управления симулятором в зависимости от опыта использования виртуальной реальности вне учебных целей не было выявлено статистически значимых различий ($p = 0,393$). Однако были обнаружены статистически значимые различия ($p = 0,014$) в зависимости от опыта применения виртуальных симуляторов в учебных целях. При сопоставлении данных об удовлетворенности от участия в обучении в зависимости от опыта использования виртуальной реальности вне учебных целей значимых различий не выявлено ($p = 0,875$). При анализе образовательной ценности методики преподавания в зависимости от предыдущего опыта применения виртуальных симуляторов были выявлены статистически значимые различия ($p = 0,023$).

Выводы. Симулятор виртуальной реальности в абдоминальной хирургии предоставляет возможность добавления новых образовательных сценариев; снижает страх ошибки у студентов; а также он не только позволяет обучить манипуляциям, но и служит обучающим пособием по клинической анатомии желудка и гепатобилиарного комплекса.

Ключевые слова: абдоминальная хирургия, симулятор, виртуальная среда, образование, медицина, эргономика, мотивация

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования: Васильев Ю.Л., Кытько О.В., Кинкулькина М.А., Волель Б.А., Литвинова Т.М., Ивашкин К.В., Бахрушина Е.О., Воронова Е.И., Реброва Е.В., Кытько Е.Н., Трегубов С.А., Каштанов А.Д., Сон Е.А., Жандаров К.А., Иванова Н.Д., Леонов Д.С., Дарауше Х.М.С., МIRONCEV А.В., Дыдыкин С.С. Опыт симуляционного образования с применением виртуальной платформы «Сеченов» в хирургии желудочно-кишечного тракта. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2025;35(1):15–30. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2025-35-1-15-30>

Simulation-Based Training Using the “Sechenov” Virtual Platform in Gastrointestinal Surgery

Yuriy L. Vasil'ev*, Olesya V. Kytko, Marina A. Kinkulkina, Beatrice A. Volel, Tatyana M. Litvinova, Konstantin V. Ivashkin, Elena O. Bakhrushina, Evgeniya I. Voronova, Ekaterina V. Rebrova, Elizaveta N. Kytko, Sergey A. Tregubov, Artem D. Kashtanov, Elena A. Son, Kirill A. Zhandarov, Natalia D. Ivanova, Dmitry S. Leonov, Hadi M.S. Darawsheh, Artem V. Mirontsev, Sergey S. Dydykin

I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russian Federation

Aim: to evaluate the effectiveness of educational technology using virtual reality in abdominal surgery.

Materials and methods. The study was conducted using the domestic virtual reality platform "Sechenov" and abdominal surgery simulators. When launching the software modules "Operation — Cholecystectomy" and "Operation — Gastric Resection", an anatomical model of a human body with detailed internal organs of the abdominal cavity appears next to the user, and it has an anchor point in the center of the location. The tasks are completed through the assessment of the results of the survey of students using the Likert system, as well as several open clarifying questions. Based on the results of the analysis, two groups were formed: those students who had no experience working with virtual systems and students who had previous experience working in virtual reality simulators, including cases of rehabilitation after injuries.

Results. When analyzing the ergonomics of simulator control depending on the experience of using virtual reality outside of educational purposes, it was not possible to establish statistically significant differences ($p = 0.393$). However, depending on the experience of using virtual simulators for educational purposes, statistically significant differences were established ($p = 0.014$). When comparing data on satisfaction with participation in training depending on the experience of using virtual reality outside of educational purposes, no significant differences were found ($p = 0.875$). When analyzing the educational value of the teaching methodology depending on previous experience using virtual simulators, statistically significant differences were found ($p = 0.023$).

Conclusions. The virtual reality simulator in abdominal surgery provides the opportunity to add new educational scenarios; reduces the fear of mistakes in students; not only allows for training in manipulations but also serves as a teaching aid on the clinical anatomy of the stomach and hepatobiliary complex.

Keywords: abdominal surgery, simulation, virtual environment, education, medicine, ergonomics, motivation

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

For citation: Vasil'ev Yu.L., Kytko O.V., Kinkulkina M.A., Volel B.A., Litvinova T.M., Ivashkin K.V., Bakhrushina E.O., Voronova E.I., Rebrova E.V., Kytko E.N., Tregubov S.A., Kashtanov A.D., Son E.A., Zhandarov K.A., Ivanov N.D., Leonov D.S., Darawsheh H.M.S., Mirontsev A.V., Dydykin S.S. Simulation-Based Training Using the "Sechenov" Virtual Platform in Gastrointestinal Surgery. Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology. 2025;35(1):15–30. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2025-35-1-15-30>

Введение

С середины XX века технологии стремительно развивались, что привело к возрастанию потребности в квалифицированных специалистах в различных областях науки. В ответ на это требования к образованию изменились. Современный подход к обучению предполагает междисциплинарный и комплексный подход к решению задач. Обучение строится на проектной основе, а учебные курсы имеют практическую направленность [1].

Виртуальная реальность стала неотъемлемой частью образовательного процесса, и пандемия COVID-19 ускорила ее развитие. Будущие врачи, особенно те, кто выбрал хирургическое направление подготовки, имеют возможность погрузиться в интерактивную среду, где они могут развивать свои навыки и даже проводить виртуальные операции [2, 3].

Одним из главных достоинств виртуальной реальности в обучении будущих хирургов является возможность создавать реалистичные среды, где пользователи могут практиковать свои мануальные навыки без вреда для животных или реальных пациентов [4]. Любой виртуальный мануальный процесс, созданный с помощью специальных программ, можно воспроизводить и использовать неограниченное количество раз без существенных затрат времени и средств [5]. Созданная виртуальная модель не может заменить реальную операцию, но она помогает подготовиться к ней с максимальной детализацией [6].

Такой подход к обучению имеет экономические преимущества. В виртуальной реальности можно

создать множество ситуационных задач разной сложности, особенно для такой сложной части тела, как брюшная полость. Также можно загружать пояснительные фотографии и видео для самостоятельной подготовки. И, наконец, на этапе адаптации и обучения не нужно тратить дорогостоящие детали фантомов [7, 8]. Этот тезис подтверждается результатами исследования G. Ntakakis et al. (2023), в котором подчеркивается, что выгода заключается в минимальных материальных и технических затратах [9].

Обучение на основе симуляции (Simulation-based education, SBE) может быть эффективным подготовительным курсом, который способствует развитию навыков препарирования и улучшению знаний о клинической анатомии [10].

Перед студентами и преподавателями открываются широкие горизонты для творческого применения дополненной и виртуальной реальности, что, в свою очередь, способствует повышению качества образования. Однако по мере накопления опыта практического использования виртуальной реальности в образовательном процессе, возникает ряд вопросов [3].

Анализ объема литературы по запросу «VR education, surgery» в базе данных PubMed охватывает период с 1993 по 2024 год и включает 1302 источника (рис. 1).

Если сузить запрос до темы виртуальных технологий в абдоминальной хирургии, то мы обнаружим 36 источников, охватывающих период с 1998 по 2024 год.

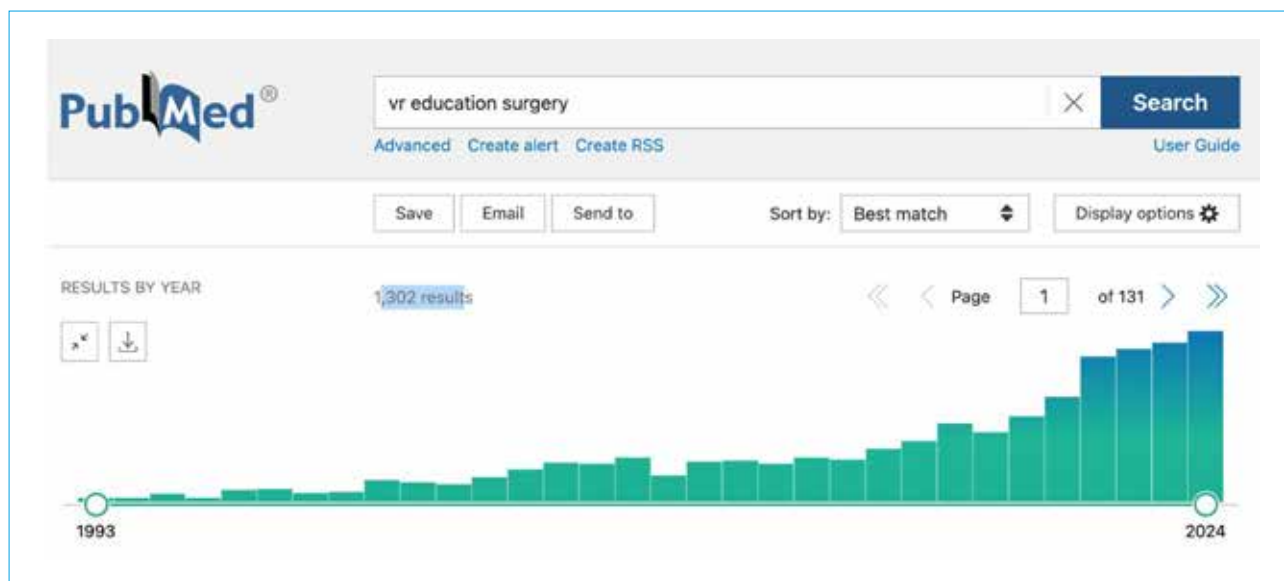


Рисунок 1. Временной диапазон, охватывающий сферу виртуального образования в области хирургии

Figure 1. The time frame covering the field of virtual education in surgery

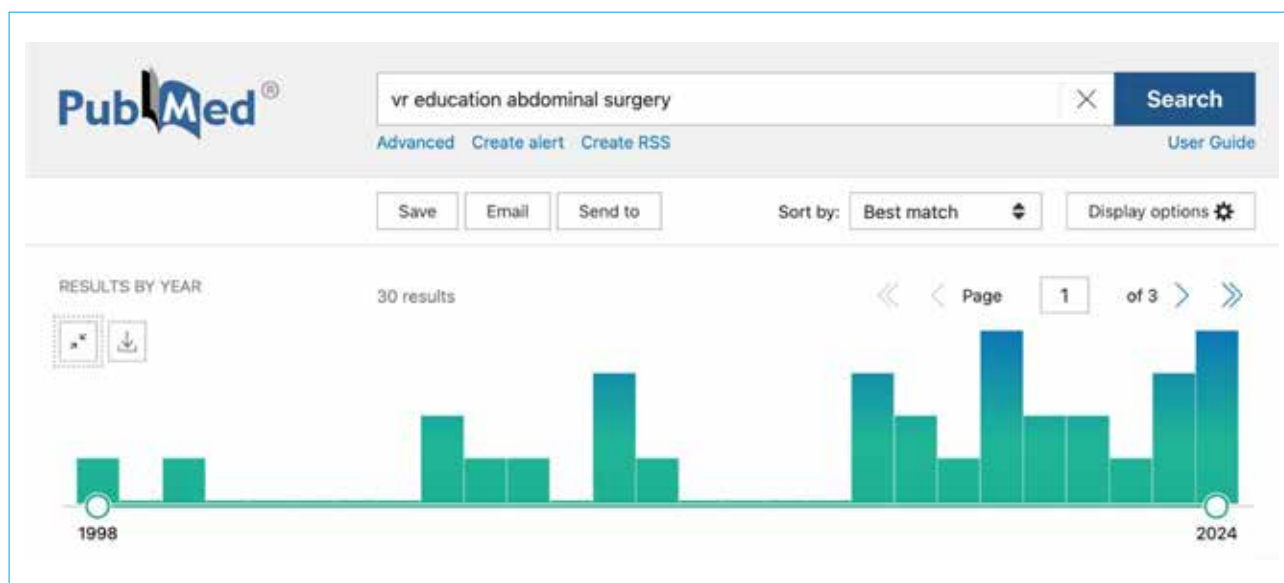


Рисунок 2. Временной диапазон, охватывающий сферу виртуального образования в абдоминальной хирургии

Figure 2. Time coverage of virtual education topics in abdominal surgery

В одном из первых исследований, посвященных виртуальной реальности в абдоминальной хирургии, М. Bro-Nielsen et al. (1998) продемонстрировали эффективность сочетания различных типов реальности, в которых обратная физическая связь, зависящая от плотности имитируемых тканей, сочетается с высокореалистичной виртуальной моделью [11]. Сегодня такая стратегия обучения находит отражение в симуляторах, которые различаются по уровню реалистичности и сложности, подходящих для подготовки специалистов начального уровня (рис. 2).

Очевидно, что в разные годы литературные источники распределялись неравномерно. Возможно, это связано с особенностями внедрения технологий в образовательный процесс. Последние исследования подтверждают, что использование иммерсионной виртуальной реальности в качестве инструмента в программах обучения по профилю «Абдоминальная хирургия» способствует повышению мотивации студентов. Кроме того, сокращается время, необходимое для освоения реальной техники, а также отмечается экономическая выгода за счет экономии на предтренировочных

симуляторах [12]. Это подтверждается исследованием, проведенным G. Sankaranarayanan et al. (2021). В своей работе они изучили, насколько эффективно VR-технологии могут быть использованы для обучения колоректальной хирургии [13].

Цель исследования: оценка эффективности образовательной технологии с применением виртуальной реальности в абдоминальной хирургии.

Нулевая гипотеза

Образовательная тактика хирургических тренажеров виртуальной реальности по объединенной тематике «Абдоминальная хирургия» без обратной тактильной связи является полезной для обучающихся, а принципы эргономики управления тренажером зависят от предыдущего опыта.

Материалы и методы

Чтобы определить размер выборки, нужно учесть общее количество студентов второго курса Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России, которое составляет 2000 чел. Выборка должна включать 322 респондента. Расчет был произведен по формуле:

$$S_s = \frac{Z^2 \cdot p \cdot (1 - p)}{C^2},$$

где: S_s — размер необходимой выборки; Z — Z -фактор (1,96 для 95%-го доверительного интервала); p — процент интересующих респондентов или ответов, в десятичной форме (0,5 по умолчанию); C — доверительный интервал (5 %).

Исследование проводилось с использованием отечественной платформы виртуальной реальности «Сеченов» и симуляторов абдоминальной хирургии. Особенностью этих симуляторов является работа без обратной тактильной связи. Задача обучаемого — последовательно и правильно выполнять этапы операции, используя хирургический инструментарий. Успешное завершение каждого этапа открывает доступ к следующему образовательному модулю.

Программные модули «Операция — Холецистэктомия» и «Операция — Резекция желудка» разработаны на основе базовой локации обучающей платформы «AR/VR Университет», представляющей собой медицинский кабинет будущего. При запуске этих модулей рядом с пользователем появляется анатомическая модель человека с детализированными внутренними органами брюшной полости, которая имеет якорную точку в центре локации. Модель размещена горизонтально и расположена на поверхности операционного стола [14, 15]. Программы работают в двух режимах: демонстрационном и практическом.

Для обеспечения стабильной работы разработанная система управления обучением (далее — система LMS), которая выполняет следующие задачи:

- взаимодействие с платформой «AR/VR Университет»;
- защита от копирования и несанкционированного доступа;
- обеспечение студентам индивидуальной траектории обучения на платформе «AR/VR Университет»;
- обеспечение обмена данными системы LMS с подсистемой «Электронный деканат»;
- ведение личной статистики успехов и неудач при выполнении симуляционных тренингов.

Данная технология представляет собой третий этап многоступенчатой образовательной траектории, которая осуществляется на кафедре оперативной хирургии и топографической анатомии Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского (ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России). Программа направлена на практическую подготовку студентов и включает в себя несколько этапов: 1-й этап — теоретическая подготовка по модулю; 2-й этап — знакомство с правилами техники безопасности, освоение базовых мануальных навыков, а также работа с инструментами; 3-й этап — занятия на виртуальных симуляторах; 4-й этап — практические занятия на биологическом и анатомическом материале.

В рамках обучения по абдоминальной хирургии у студентов есть возможность использовать два тренажера: для выполнения гастроэктомии и холецистэктомии (рис. 3).

Для решения задач среди обучающихся провели анкетирование по системе Likert, а также задали несколько дополнительных вопросов. По результатам анализа данных были выделены две группы:

- 1) обучающиеся, которые ранее не сталкивались с виртуальными системами;
- 2) обучающиеся, у которых уже был опыт работы с симуляторами виртуальной реальности, в том числе для реабилитации после травм.

Через анонимайзер были заданы следующие вопросы:

1. Укажите ваш пол.
2. Укажите ваш возраст.
3. Сколько времени в неделю вы тратите на занятия на компьютере, не связанные с учебой?
4. Есть ли у вас ограничения по состоянию здоровья, препятствующие занятиям с использованием виртуального симулятора?

Важным условием участия было согласие обучающихся, отсутствие у них клаустрофобии, нарушений со стороны органов зрения, вестибулярного аппарата и сердечно-сосудистой системы. Перед очередным использованием каждого виртуального шлема проводилась его гигиеническая обработка. Учащиеся также использовали одноразовые лицевые маски.

Далее задавались вопросы по шкале Likert, при работе с которой опрашиваемый оценивал свой опыт в области использования средств виртуальной



Рисунок 3. Групповое обучение холецистэктомии на симуляторе в демонстрационном режиме

Figure 3. Group training in cholecystectomy on the simulator in the demonstration mode

реальности с помощью следующих параметров и категорий:

1. Эргономика управления симулятором:

Категории:

- опыт использования виртуальных медицинских симуляторов;
- опыт использования виртуальной реальности вне учебных целей.

2. Удовлетворенность от участия в обучении:

Категории:

- опыт использования виртуальных медицинских симуляторов;
- опыт использования виртуальной реальности вне учебных целей.

3. Образовательная ценность методики преподавания:

Категории:

- нет опыта использования виртуальной реальности в учебных целях;
- опыт использования — VR-класс на кафедре оперативной хирургии и топографической анатомии.

4. Полезность методики преподавания с точки зрения овладения знаниями в будущем:

Категории:

- нет опыта использования виртуальной реальности в учебных целях;
- опыт использования — VR-класс на кафедре ОПХиТА.

5. Возраст:

Категории:

- полезность методики преподавания с точки зрения овладения знаниями в будущем;

• образовательная ценность методики преподавания.

Предлагались следующие варианты ответов: «очень плохо», «плохо», «нейтрально», «хорошо» и «очень хорошо».

Результаты исследования были обработаны в IBM SPSS Statistics 26 [rus] («SPSS: An IBM Company», США) и Microsoft Excel 2016 (Microsoft Corp., США). Количественные показатели оценивались на предмет соответствия нормальному распределению с помощью критерия Колмогорова — Смирнова. В случае отсутствия нормального распределения количественные данные описывались с помощью медианы (*Me*) и нижнего и верхнего квартилей (*Q1*; *Q3*). Категориальные данные описывались с указанием абсолютных значений и процентных долей. Сравнение двух групп по количественному показателю, распределение которого отличалось от нормального, выполнялось с помощью *U*-критерия Манна — Уитни. Сравнение трех и более групп по количественному показателю, распределение которого отличалось от нормального, выполнялось с помощью критерия Краскела — Уоллиса, апостериорные сравнения — с помощью критерия Данна с поправкой Холма. Прогностическая модель, характеризующая зависимость количественной переменной от факторов, разрабатывалась с помощью метода линейной регрессии. Для оценки диагностической значимости количественных признаков при прогнозировании определенного исхода применялся метод анализа ROC-кривых. Разделяющее значение количественного признака в точке cut-off

определялось по наивысшему значению индекса Юдена. Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты

Фактически сравнение проводилось по двум категориям, где часть обучающихся не сталкивалась ранее с работой на виртуальных симуляторах, а другая имела подобный опыт в рамках занятий в лаборатории виртуальной реальности, организованной на кафедре оперативной хирургии и топографической анатомии Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского Сеченовского Университета.

Была проведена оценка эргономики управления симулятором виртуальной реальности в зависимости от опыта использования виртуальной реальности вне учебных целей (табл. 1).

При анализе эргономики управления симулятором в зависимости от опыта использования виртуальной реальности вне учебных целей не удалось установить статистически значимых различий ($p = 0,393$).

Также был выполнен анализ эргономики управления симулятором в зависимости от опыта использования виртуального симулятора в учебных целях (рис. 4).

В результате сравнения эргономики управления симулятором в зависимости от опыта использования виртуальных симуляторов в учебных целях нами были установлены статистически значимые различия ($p = 0,014$) (рис. 5, 6).

Для оценки качества иммерсивного обучения мы оценили удовлетворенность обучающихся от участия в обучении на симуляторах виртуальной реальности в зависимости от предыдущего опыта использования приложений и терапевтических программ с погружением в виртуальную реальность (табл. 3).

Таблица 1. Анализ эргономики управления симулятора в зависимости от опыта использования виртуальной реальности вне учебных целей

Table 1. Analysis of the ergonomics of the simulator control depending on the experience of using virtual reality outside of educational purposes

Категории Categories	Количество человек Number of people	Эргономика управления симулятором Ergonomics of simulator control Me (Q1; Q3)*
Нет опыта использования виртуальной реальности No experience using virtual reality	190	4,00 (3,00; 4,00)
Опыт использования — игровые приложения User experience — gaming applications	108	4,00 (3,00; 4,00)
Опыт использования — лечебная физкультура после травмы User experience — physiotherapy after injury	24	4,00 (3,50; 5,00)

Примечание: * — $p = 0,393$ (критерий Краскела — Уоллиса).

Note: * — $p = 0,393$ (Kruskal — Wallis test).

Таблица 2. Анализ эргономики управления симулятором в зависимости от опыта использования виртуальных медицинских симуляторов

Table 2. Analysis of the ergonomics of the simulator control depending on the experience of using virtual medical simulators

Категории Categories	Количество человек Number of people	Эргономика управления симулятором Ergonomics of simulator control Me (Q1; Q3)*
Нет опыта использования виртуальной реальности в учебных целях No experience using virtual reality for educational purposes	161	3,50 (3,00; 4,00)
Опыт использования — VR-класс на кафедре оперативной хирургии и топографической анатомии User experience — VR class at the Department of Operative Surgery and Topographic Anatomy	161	4,00 (3,00; 4,75)

Примечание: * — $p = 0,014$ (критерий Манна — Уитни), различия показателей статистически значимы ($p < 0,05$).

Note: * — $p = 0,014$ (Mann — Whitney test), differences are statistically significant ($p < 0,05$).



Рисунок 4. Работа в виртуальной операционной при выполнении первого этапа вмешательства по поводу резекции желудка

Figure 4. Work in a virtual operating room during the first stage of gastric resection surgery

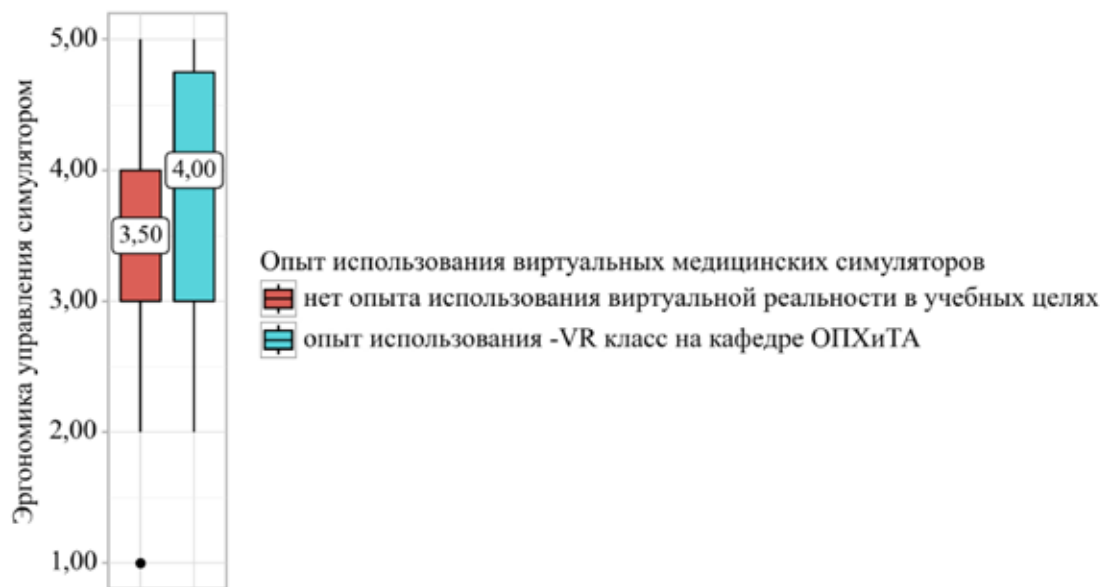


Рисунок 5. Анализ эргономики управления симулятором в зависимости от опыта использования виртуальных медицинских симуляторов

Figure 5. Analysis of the ergonomics of the simulator control depending on the experience of using the virtual medical simulators



Рисунок 6. Эргономика нелинейного виртуального симулятора в образовательной системе «Сеченов»

Figure 6. Ergonomics of a nonlinear virtual simulator in the “Sechenov” educational system

Таблица 3. Анализ удовлетворенности от участия в обучения в зависимости от опыта использования виртуальной реальности вне учебных целей

Table 3. Analysis of satisfaction from participation in training depending on the experience of using virtual reality outside of educational purposes

Категории Categories	Количество человек Number of people	Удовлетворенность от участия в обучении Satisfaction with participation in training Me (Q1; Q3)*
Нет опыта использования виртуальной реальности No experience using virtual reality	161	4,00 (4,00; 4,00)
Опыт использования — игровые приложения User experience — gaming applications	142	4,00 (4,00; 5,00)
Опыт использования — лечебная физкультура после травмы User experience — physiotherapy after injury	19	4,00 (3,50; 5,00)

Примечание: * — $p = 0,875$ (критерий Краскела — Уоллиса).

Note: * — $p = 0.875$ (Kruskal — Wallis test).

При сопоставлении полученных данных не удалось выявить значимых различий ($p = 0,875$) (рис. 7).

Медицинское образование в первую очередь основано на практическом обучении и накоплении опыта и навыков. В связи с этим особенный интерес представлял анализ образовательной ценности методики преподавания в зависимости от предыдущего опыта использования виртуальных симуляторов (табл. 4). Полученные данные выявили статистически значимые различия ($p = 0,023$).

Был проведен анализ полезности методики преподавания с точки зрения овладения знаниями

в будущем в зависимости от предыдущего опыта использования виртуальных симуляторов (табл. 5). В результате анализа были установлены существенные различия ($p = 0,031$) (рис. 8).

Был выполнен корреляционный анализ взаимосвязи возраста обучающихся и полезности методики преподавания с точки зрения овладения знаниями в будущем (табл. 6).

При оценке связи полезности методики преподавания с точки зрения овладения знаниями в будущем и возраста связь отсутствовала. Наблюдаемая зависимость полезности методики преподавания с точки зрения овладения знаниями в будущем

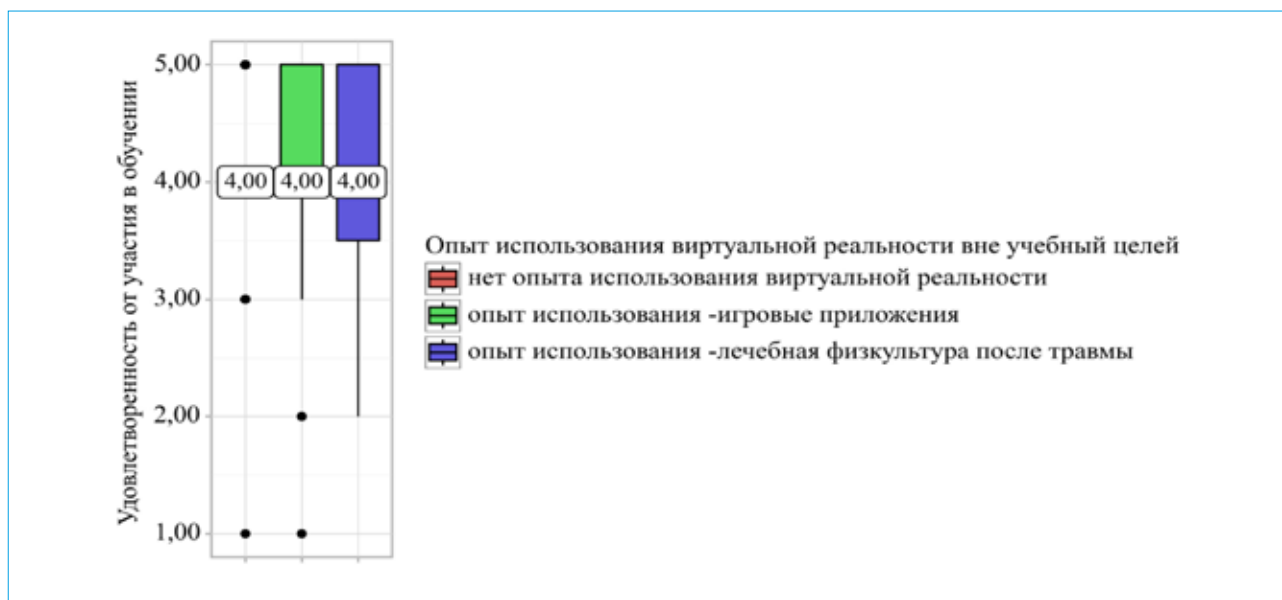


Рисунок 7. Анализ удовлетворенности от участия в обучения в зависимости от опыта использования виртуальной реальности вне учебных целей

Figure 7. Analysis of satisfaction from participation in training depending on the experience of using virtual reality outside of educational purposes

Таблица 4. Анализ образовательной ценности методики преподавания в зависимости от опыта использования виртуального медицинского симулятора

Table 4. Analysis of the educational value of the teaching methodology depending on the experience of using a virtual medical simulator

Категории Categories	Количество человек Number of people	Образовательная ценность методики преподавания Educational value of teaching methods Me (Q1; Q3)*
Нет опыта использования виртуальной реальности в учебных целях <i>No experience using virtual reality for educational purposes</i>	161	4,00 (3,00; 4,75)
Опыт использования — VR-класс на кафедре оперативной хирургии и топографической анатомии <i>User experience — VR class at the Department of Operative Surgery and Topographic Anatomy</i>	161	4,00 (4,00; 5,00)

Примечание: * — $p = 0,023$ (критерий Манна — Уитни), различия показателей статистически значимы ($p < 0,05$).

Note: * — $p = 0.023$ (Mann — Whitney test), differences are statistically significant ($p < 0.05$).

от возраста описывается уравнением парной линейной регрессии:

$$Y = 0,047 \times X + 3,161,$$

где: Y — полезность методики преподавания с точки зрения овладения знаниями в будущем; X — возраст.

При увеличении возраста на 1 следует ожидать увеличения полезности методики преподавания с точки зрения овладения знаниями в будущем на 0,047. Полученная модель объясняет 0,3 % наблюдаемой дисперсии полезности методики преподавания с точки зрения овладения знаниями в будущем.

Был проведен корреляционный анализ взаимосвязи возраста и ожидания относительно методики преподавания (табл. 7).

При оценке связи образовательной ценности методики преподавания и возраста связь отсутствовала. Наблюдаемая зависимость образовательной ценности методики преподавания от возраста описывается уравнением парной линейной регрессии:

$$Y = 0,036 \times X + 3,313,$$

где: Y — образовательная ценность методики преподавания; X — возраст.

При увеличении возраста на 1 следует ожидать увеличения образовательной ценности методики преподавания на 0,036. Полученная модель объясняет 0,2 % наблюдаемой дисперсии образовательной ценности методики преподавания.

Таблица 5. Анализ полезности методики преподавания с точки зрения овладения знаниями в будущем в зависимости от предыдущего опыта использования виртуальных медицинских симуляторов

Table 5. Analysis of the usefulness of the teaching methodology in terms of acquiring knowledge in the future, depending on previous experience in using virtual medical simulators

Категории <i>Categories</i>	Количество человек <i>Number of people</i>	Полезность методики преподавания с точки зрения овладения знаниями в будущем <i>The usefulness of the teaching methodology in terms of future knowledge acquisition</i> <i>Me (Q1; Q3)*</i>
Нет опыта использования виртуальной реальности в учебных целях <i>No experience using virtual reality for educational purposes</i>	161	4,00 (3,00; 5,00)
Опыт использования — VR-класс на кафедре оперативной хирургии и топографической анатомии <i>User experience — VR class at the Department of Operative Surgery and Topographic Anatomy</i>	161	4,00 (4,00; 5,00)

Примечание: * — $p = 0,031$ (критерий Манна — Уитни), различия показателей статистически значимы ($p < 0,05$).

Note: * — $p = 0.031$ (Mann — Whitney test), differences are statistically significant ($p < 0.05$).

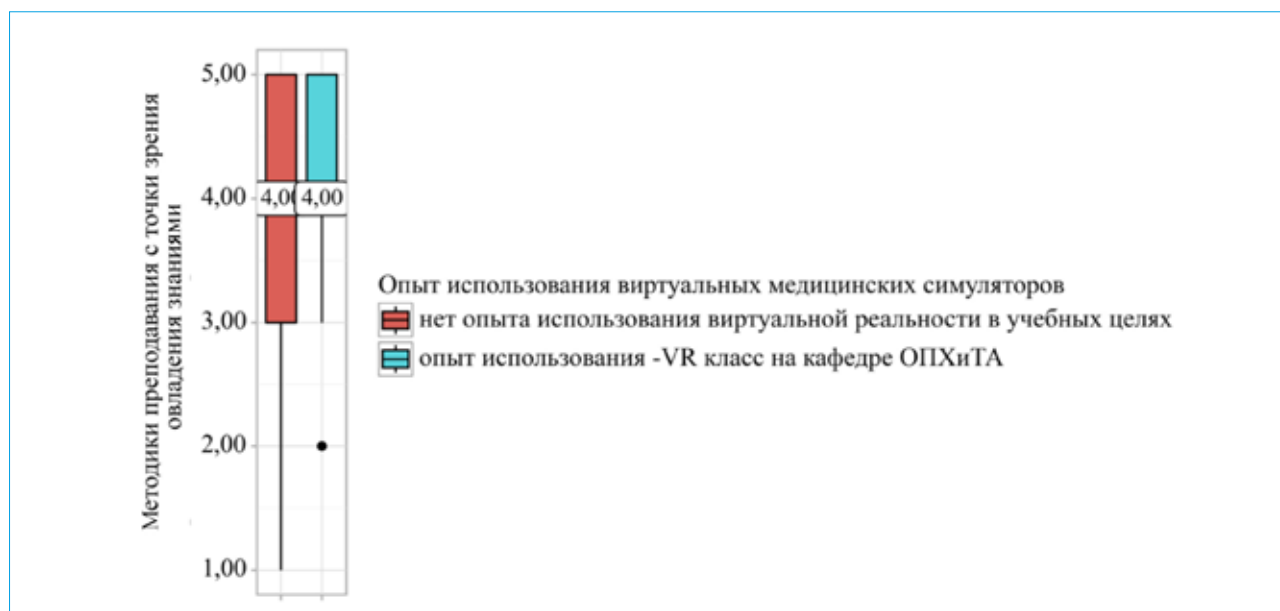


Рисунок 8. Анализ полезности методики преподавания с точки зрения овладения знаниями в будущем в зависимости от предыдущего опыта использования виртуальных медицинских симуляторов

Figure 8. Analysis of the usefulness of the teaching methodology in terms of acquiring knowledge in the future, depending on previous experience in using virtual medical simulators

Обсуждение

В этом исследовании изучалось, как опыт использования виртуальной реальности влияет на результаты иммерсионной формы обучения. Внедрение технологий в образовательный процесс открывает новые и более эффективные возможности для обучения. Исследования показывают, что использование виртуальной реальности способствует улучшению знаний анатомии и пространственного восприятия.

Первые хирургические симуляторы начали появляться в конце XX века. Основными идеями того времени были предположения, что хирург будущего сможет по-новому изучать анатомию и многократно отрабатывать хирургические процедуры до тех пор, пока они не станут безупречными, прежде чем приступить к операции на реальных пациентах [16, 17]. Наши исследования во многом подтвердили это утверждение,

Таблица 6. Результаты корреляционного анализа взаимосвязи возраста и полезности методики преподавания с точки зрения овладения знаниями в будущем

Table 6. Results of the correlation analysis of the relationship between age and the usefulness of teaching methods in terms of acquiring knowledge in the future

Показатель <i>Parameter</i>	Характеристика корреляционной связи <i>Characteristics of the correlation relationship</i>		
	<i>p</i>	Теснота связи по шкале Чеддока <i>Chaddock's tightness of correlation scale</i>	<i>p</i>
Возраст — Полезность методики преподавания с точки зрения овладения знаниями в будущем <i>Age — Usefulness of the teaching method in terms of future acquisition of knowledge</i>	0,057	Нет связи / <i>No correlation</i>	0,503

Таблица 7. Результаты корреляционного анализа взаимосвязи возраста и образовательной ценности методики преподавания

Table 7. Results of the correlation analysis of the relationship between age and the educational value of teaching methods

Показатель <i>Parameter</i>	Характеристика корреляционной связи <i>Characteristics of the correlation relationship</i>		
	<i>p</i>	Теснота связи по шкале Чеддока <i>Chaddock's tightness of correlation scale</i>	<i>p</i>
Возраст — Образовательная ценность методики преподавания <i>Age — Educational value of teaching methods</i>	0,029	Нет связи / <i>No correlation</i>	0,730

особенно учитывая современные трудности с доступом к анатомическому материалу, который традиционно используется для хирургической подготовки [18]: сложности доступа к трупам и их дефицит для широкого образовательного процесса заставляют искать альтернативные решения. Одним из таких решений стало использование виртуальных систем. Они предлагают принцип нулевых затрат и множество попыток, что особенно актуально, учитывая неопределенный исход первой попытки самостоятельной работы с реальным анатомическим материалом.

Мы можем провести некоторые параллели с прошлым, когда в период пандемии COVID-19 у студентов не было доступа к трупам. Начиная с XVII века это был основной способ изучения анатомии [19]. К сожалению, пандемия привела к двум неизбежным последствиям: вероятным проблемам в системе образования и неуверенности студентов в будущем своих профессий [20]. Тем не менее наше исследование показало, что переход от внеучебного формата к образовательному процессу в условиях виртуальной реальности не вызывает у студентов стресса. Возможно, это связано с универсальными правилами взаимодействия внутри симулятора, а также с общим порядком управления и реагирования на негравитационную обратную связь в виде дрожания манипуляторов или звуковых сигналов.

Наше исследование эргономики симулятора показало, что вне зависимости от предыдущего опыта использования виртуальной реальности помимо учебных целей студенты находят среду одинаково удобной. Это согласуется с более ранними работами [21], в которых виртуальная реальность использовалась как инструмент коммуникации. Иллюзия отсутствия посредников и чувство общности, а также знакомая навигация повышают вовлеченность в процесс.

H.G. Kenngott et al. (2024) провели исследование хирургического симулятора для лечения патологии гепатобилиарной системы. Они отметили, что большинство пользователей (89,9 %) высоко оценили удобство работы с этим симулятором. Особенно высокий потенциал они увидели в обучении студентов (87,3 %) и ординаторов (84,6 %) [22]. Эти результаты подтверждают нашу точку зрения, что такая методика преподавания может быть полезна для будущей специализации.

В целом, обзор материалов, посвященных оценке эффективности хирургических симуляторов для обучения в области абдоминальной хирургии, позволяет с уверенностью сказать, что наши данные подтверждаются. Результаты показывают, что использование симуляторов способствует более быстрому вовлечению в образовательный процесс и помогает избежать стресса, связанного с необходимостью адаптироваться к новым условиям работы [23, 24]. Кроме того, симуляционное обучение

способствует более успешному переходу к выполнению реальных операций [25].

Одним из ключевых преимуществ обучения в области гастроэнтерологии и абдоминальной хирургии является возможность «эндоскопического» изучения, которое создает эффект присутствия. В виртуальной среде можно наблюдать за изменениями в соответствии с движением инструментов во время диагностических и хирургических процедур. Эти наблюдения можно дополнить лекционным материалом или комментариями преподавателя.

Однако, помимо очевидных преимуществ, необходимо также отметить и некоторые ограничения, связанные с внедрением технологии в массовое образование. У некоторых обучающихся могут возникнуть проблемы со здоровьем при использовании виртуальной реальности: тошнота, головокружение и боли в шейном отделе. Кроме того, необходимо тщательно проработать детализацию графических и визуальных моделей, чтобы они были точными и реалистичными. Также требуется обеспечить точное совмещение виртуальной и физической реальности. Дополнительно стоит отметить, что существует недостаточное количество исследований и испытаний с точки зрения доказательной медицины, что не позволяет сделать окончательные выводы о безопасности и эффективности технологии для широкого применения в образовании.

В современном мире технологические инновации изменили подход к медицинскому образованию, поставив перед ним новые задачи. Включение исследовательских навыков в образовательный процесс способствует качественной трансформации медицинского образования и подготовке специалистов, способных конкурировать на рынке труда и востребованных в быстро развивающемся мире [26].

Также стоит упомянуть о трудностях, с которыми сталкиваются организаторы лабораторий виртуальной реальности при внедрении подобных технологий. Учебные заведения сталкиваются с необходимостью обеспечить материальную базу для таких лабораторий: создать виртуальные

классы, закупить и настроить оборудование для виртуальной реальности, а также обучить научно-педагогический персонал [27].

Наш предыдущий опыт показал, что в группах, где во время занятий применялись трехмерные анатомические комплексы, заметно улучшилось усвоение знаний. Обучающиеся стали более активно участвовать в образовательном процессе, а их интерес к инновационным методикам проведения занятий значительно возрос [28].

В заключение стоит выделить несколько ключевых преимуществ виртуальных симуляторов как в области абдоминальной хирургии, так и в целом в медицине:

- *расширение образовательных сценариев и языка*: виртуальные симуляторы позволяют создавать новые сценарии обучения и язык, что открывает новые горизонты для образовательных процессов;

- *снижение страха ошибки*: студенты могут совершать ошибки без опасения повредить физическую модель, что снижает тревогу и способствует более уверенному выполнению манипуляций;

- *нелинейное использование образовательного комплекса*: как мы убедились в нашем исследовании, виртуальные симуляторы могут использоваться не только для обучения различным манипуляциям, но и служить учебным пособием по клинической анатомии желудка и гепатобилиарного комплекса.

Выводы

Опыт использования виртуальных хирургических симуляторов в других сферах жизни и возраст обучающихся не оказывают влияния на такие факторы, как удобство управления симулятором, удовлетворенность участием в учебном процессе и ожидания от методики преподавания. Однако опыт применения симуляторов виртуальной реальности в учебных целях напрямую влияет на повышение эффективности обучения. Эта технология помогает учащимся усваивать материал в трехмерной среде, что способствует лучшему пониманию дисциплины и получению новых знаний.

Литература / References

1. Павлов Ч.С., Ковалевская В.И., Куреева Н.В., Дудник Е.Н., Воронова Е.И., Литвинова Т.М. и др. Образовательные приоритеты и программы развития исследовательских компетенций в науко-ориентированном медицинском образовании. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2022;21(4S):3481. [Pavlov Ch.S., Kovalevskaya V.I., Kireeva N.V., Dudnik E.N., Voronova E.I., Litvinova T.M., et al. Educational priorities and programs for the development of research competencies in science-based medical education. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2022;21(4S):3481. (In Russ.)]. DOI: 10.15829/1728-8800-2022-3481
2. Matta A., Ohlmann P., Nader V., Moussallem N., Carrié D., Roncalli J. A review of therapeutic approaches for post-infarction left ventricular remodeling. *Curr Probl Cardiol*. 2024;49(6):102562. DOI: 10.1016/j.cpcardiol.2024.102562
3. Mistry D., Brock C.A., Lindsey T. The present and future of virtual reality in medical education: A narrative review. *Cureus*. 2023;15(12):e51124. DOI: 10.7759/cureus.51124
4. Asoodar M., Janesarvatan F., Yu H., de Jong N. Theoretical foundations and implications of augmented reality, virtual reality, and mixed reality for immersive learning in health professions education. *Adv Simul (Lond)*. 2024;9(1):36. DOI: 10.1186/s41077-024-00311-5
5. Garcia-Robles P., Cortés-Pérez I., Nieto-Escámez F.A., García-López H., Obrero-Gaitán E., Osuna-Pérez M.C. Immersive virtual reality and augmented reality in anatomy education: A systematic review and meta-analysis. *Anat Sci Educ*. 2024;17(3):514–28. DOI: 10.1002/ase.2397
6. Wang N., Yang S., Gao Q., Jin X. Immersive teaching using virtual reality technology to improve ophthalmic surgical skills for medical postgraduate students. *Postgrad Med*. 2024;136(5):487–95. DOI: 10.1080/00325481.202.2363171

7. Lai M., Taheri K., Aziz R., Milaire P., Rothman Z., Shi K., et al. Evaluation of a novel virtual reality immersive clinical experience to enhance medical education curriculum. *Can Med Educ J*. 2024;15(3):107–9. DOI: 10.36834/cmej.73165
8. Mallek F., Mazhar T., Faisal Abbas Shah S., Ghadi Y.Y., Hamam H. A review on cultivating effective learning: Synthesizing educational theories and virtual reality for enhanced educational experiences. *PeerJ Comput Sci*. 2024;10:e2000. DOI: 10.7717/peerj-cs.2000
9. Ntakakis G., Plomariti C., Frantzidis C., Antoniou P.E., Bamidis P.D., Tsoulfas G. Exploring the use of virtual reality in surgical education. *World J Transplant*. 2023;13(2):36–43. DOI: 10.5500/wjt.v13.i2.36
10. Васильев Ю.Л., Иванов А.А., Смильк И.М., Каштанов А.Д., Кытько О.В. Диссекционные курсы как путь к изменению парадигмы современного комплексного обучения стоматологии. *Клиническая стоматология*. 2021;24(2):130–4. [Vasil'ev Yu.L., Ivanov A.A., Smilyk I.M., Kashtanov A.D., Kytko O.V. Dissection courses as a way to change the paradigm of modern comprehensive dental education. *Clinical Dentistry (Russia)*. 2021;24(2):130–4. (In Russ.)]. DOI: 10.37988/1811-153X_2021_2_130
11. Bro-Nielsen M., Helfrick D., Glass B., Zeng X., Conacher H. VR simulation of abdominal trauma surgery. *Stud Health Technol Inform*. 1998;50:117–23.
12. Mao R.Q., Lan L., Kay J., Lohre R., Ayeni O.R., Goel D.P., et al. Immersive virtual reality for surgical training: A systematic review. *J Surg Res*. 2021;268:40–58. DOI: 10.1016/j.jss.2021.06.045
13. Sankaranarayanan G., Parker L., De S., Kapadia M., Fichera A. Simulation for colorectal surgery. *J Laparoendosc Adv Surg Tech A*. 2021;31(5):566–9. DOI: 10.1089/lap.2021.0096
14. Свистунов А.А., Комаров Р.Н., Жеменикин Г.А., Грибков С.В. Программный модуль «Операция — резекция желудка» для обучающей платформы «ar/vr университет». Свидетельство о регистрации программы для ЭВМ RU 2021680520, 10.12.2021. Заявка № 2021669278 от 26.11.2021. [Svistunov A.A., Komarov R.N., Zhemnikin G.A., Gribov S.V. Software module “Operation — gastric resection” for the training platform “ar/vr university”. Certificate of registration of the computer program RU 2021680520, 12/10/2021. Application No. 2021669278 dated 11/26/2021. (In Russ.)].
15. Свистунов А.А., Комаров Р.Н., Жеменикин Г.А., Грибков С.В. Программный модуль «Операция — холецистэктомия» для обучающей платформы «ar/vr университет». Свидетельство о регистрации программы для ЭВМ RU 2021680598, 13.12.2021. Заявка № 2021669272 от 26.11.2021. [Svistunov A.A., Komarov R.N., Zhemnikin G.A., Gribov S.V. Software module “Operation — Cholecystectomy” for the training platform “ar/vr university”. Certificate of registration of the computer program RU 2021680598, 12/13/2021. Application No. 2021669272 dated 11/26/2021. (In Russ.)].
16. Satava R.M. Virtual reality surgical simulator. The first steps. *Surg Endosc*. 1993;7(3):203–5. DOI: 10.1007/BF00594110
17. Radermacher K., von Pichler K.C., Erbse S., Boeckmann W., Rau G., Jakse G., et al. Using human factor analysis and VR simulation techniques for the optimization of the surgical worksystem. *Stud Health Technol Inform*. 1996;29:532–41.
18. Дыдыкин С.С., Казан И.И. Еще раз о важном и небоевшем (донация тел — когда?). *Оперативная хирургия и клиническая анатомия (Пироговский научный журнал)*. 2020;4(3):4–5. [Dydykin S.S., Kagan I.I. Once again about the important and painful problem (body donation — when?). *Russian Journal of Operative Surgery and Clinical Anatomy*. 2020;4(3):4–5. (In Russ.)]. DOI: 10.17116/operhirurg202040314
19. Triepels C.P.R., Smeets C.F.A., Notten K.J.B., Kruitwagen R.F.P.M., Futterer J.J., Vergeldt T.F.M., et al. Does three-dimensional anatomy improve student understanding? *Clin Anat*. 2020;33(1):25–33. DOI: 10.1002/ca.23405
20. Franchi T. The impact of the Covid-19 pandemic on current anatomy education and future careers: A student's perspective. *Anat Sci Educ*. 2020;13(3):312–5. DOI: 10.1002/ase.1966
21. Riva G., Mantovani G. The ergonomics of virtual reality: Human factors in developing clinical-oriented virtual environments. *Stud Health Technol Inform*. 1999;62:278–84.
22. Kemngott H.G., Pfeiffer M., Preukschas A.A., Bettscheider L., Wise P.A., Wagner M., et al. IMHOTEP: Cross-professional evaluation of a three-dimensional virtual reality system for interactive surgical operation planning, tumor board discussion and immersive training for complex liver surgery in a head-mounted display. *Surg Endosc*. 2022;36(1):126–34. DOI: 10.1007/s00464-020-08246-4
23. Mori T., Ikeda K., Takeshita N., Teramura K., Ito M. Validation of a novel virtual reality simulation system with the focus on training for surgical dissection during laparoscopic sigmoid colectomy. *BMC Surg*. 2022;22(1):12. DOI: 10.1186/s12893-021-01441-7
24. Yu P., Pan J., Wang Z., Shen Y., Li J., Hao A., Wang H. Quantitative influence and performance analysis of virtual reality laparoscopic surgical training system. *BMC Med Educ*. 2022;22(1):92. DOI: 10.1186/s12909-022-03150-y
25. Ohtake S., Makiyama K., Yamashita D., Tatenuma T., Yao M. Training on a virtual reality laparoscopic simulator improves performance of live laparoscopic surgery. *Asian J Endosc Surg*. 2022;15(2):313–9. DOI: 10.1111/ases.13005
26. Павлов Ч.С., Ковалевская В.И., Варганова Д.Л., Туранкова Т.А., Семенистая М.Ч., Теплюк Д.А. и др. Критическое мышление в медицинском образовании. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2023;22(2S):3566. [Pavlov Ch.S., Kovalevskaya V.I., Varganova D.I., Turankova T.A., Semenistaya M.Ch., Tepluk D.A., et al. Critical thinking in medical education. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2023;22(2S):3566. (In Russ.)]. DOI: 10.15829/1728-8800-2023-3566
27. Бахрушина Е.О., Мельник Е.В., Гегечкори В.И., Раменская Г.В. Технологии виртуальной реальности в обучении студентов по специальности «Фармация». *Виртуальные технологии в медицине*. 2023;(3). [Bakhrushina E.O., Melnik E.V., Gegechkori V.I., Ramenskaya G.V. Virtual reality technologies in teaching students in the specialty “Pharmacy”. *Virtual Technologies in Medicine*. 2023;(3). (In Russ.)]. DOI: 10.46594/10.46594/2687-0037_2023_3_1715
28. Каштанов А.Д., Стецки Е.О., Дыдыкин С.С., Кытько О.В., Трунин Е.М., Алешкина О.Ю. и др. Инновации медицинского образования в хирургии желудочно-кишечного тракта с использованием интерактивных анатомических столов. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2024;34(5):17–31. [Kashtanov A.D., Stetsky E.O., Dydykin S.S., Kytko O.V., Trunin E.M., Aleshkina O.Yu., et al. Innovations in medical education in gastrointestinal surgery using interactive anatomical tables. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2024;34(5):17–31. (In Russ.)]. DOI: 10.22416/1382-4376-2024-34-5-1348-3547-1

Сведения об авторах

Васильев Юрий Леонидович* — доктор медицинских наук, профессор кафедры оперативной хирургии и топографической анатомии Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского, ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Се-

Information about the authors

Yuriy L. Vasil'ev* — Dr. Sci. (Med.), Professor of the Department of Operative Surgery and Topographic Anatomy, N.V. Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).

ченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет).
Контактная информация: vasilev_yu_l@staff.sechenov.ru;
119992, г. Москва, ул. Россолимо, 15/13, стр. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3541-6068>

Кытько Олеся Васильевна — кандидат медицинских наук, доцент кафедры оперативной хирургии и топографической анатомии Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского, ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет).
Контактная информация: kytko_o_v@staff.sechenov.ru;
119992, г. Москва, ул. Россолимо 15/13, стр. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5472-415X>

Кинкулькина Марина Аркадьевна — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой психиатрии и наркологии, директор Института электронного медицинского образования, ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет).
Контактная информация: kinkulkina_m_a@staff.sechenov.ru;
119435, г. Москва, ул. Погодинская, 1, стр. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8386-758X>

Волеель Беатриса Альбертовна — доктор медицинских наук, профессор кафедры психиатрии и психосоматики, директор Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского, ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет).
Контактная информация: voel_b_a@staff.sechenov.ru;
119992, г. Москва, ул. Россолимо, 11, стр. 2.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1667-5355>

Литвинова Татьяна Михайловна — кандидат фармацевтических наук, доцент, проректор по учебной работе, ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет).
Контактная информация: litvinova_t_m_1@staff.sechenov.ru;
119435, г. Москва, ул. Большая Пироговская, 2, стр. 4.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0820-0755>

Ивашкин Константин Владимирович — доктор медицинских наук, профессор кафедры пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского, ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет).
Контактная информация: ivashkin_k_v_1@staff.sechenov.ru;
119435, г. Москва, ул. Погодинская, 1, стр. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5699-541X>

Бахрушина Елена Олеговна — кандидат фармацевтических наук, доцент, доцент кафедры фармацевтической технологии Института фармации им. А.П. Нелюбина, ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет).
Контактная информация: bakhrushina_e_o@staff.sechenov.ru;
119571, г. Москва, просп. Вернадского, 96, корп. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8695-0346>

Contact information: vasilev_yu_l@staff.sechenov.ru;
119992, Moscow, Rossolimo str., 15/13, build. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3541-6068>

Olesya V. Kytko — Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Operative Surgery and Topographic Anatomy, N.V. Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).
Contact information: kytko_o_v@staff.sechenov.ru;
119992, Moscow, Rossolimo str., 15/13, build. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5472-415X>

Marina A. Kinkulkina — Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Psychiatry and Narcology, Director of the Institute of Electronic Medical Education, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).
Contact information: kinkulkina_m_a@staff.sechenov.ru;
119435, Moscow, Pogodinskaya str., 1, build. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8386-758X>

Beatrice A. Volel — Dr. Sci. (Med.), Professor of the Department of Psychiatry and Psychosomatics, Director of the N.V. Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).
Contact information: voel_b_a@staff.sechenov.ru;
119992, Moscow, Rossolimo str., 11, build. 2.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1667-5355>

Tatyana M. Litvinova — Cand. Sci. (Pharm.), Docent, Vice-Rector for Academic Affairs, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).
Contact information: litvinova_t_m_1@staff.sechenov.ru;
119435, Moscow, Bolshaya Pirogovskaya str., 2, build. 4.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0820-0755>

Konstantin V. Ivashkin — Dr. Sci. (Med.), Professor of the Department of Propaedeutics of Internal Diseases, Gastroenterology and Hepatology, N.V. Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).
Contact information: ivashkin_k_v_1@staff.sechenov.ru;
119435, Moscow, Pogodinskaya str., 1, build. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5699-541X>

Elena O. Bakhrushina — Cand. Sci. (Pharm.), Associate Professor of the Department of Pharmaceutical Technology, A.P. Nelubin Institute of Pharmacy, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).
Contact information: bakhrushina_e_o@staff.sechenov.ru;
119571, Moscow, Vernadsky Avenue, 96, build. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8695-0346>

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

Воронова Евгения Ивановна — кандидат медицинских наук, доцент кафедры психиатрии и психосоматики, заместитель директора Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского, ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет).

Контактная информация: voronova_e_i@staff.sechenov.ru; 119992, г. Москва, ул. Россолимо, 11, стр. 2.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6605-4851>

Реброва Екатерина Владиславовна — кандидат медицинских наук, доцент кафедры клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского, ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет).

Контактная информация: rebrova_e_v@staff.sechenov.ru; 105043, г. Москва, Измайловский б-р, 8/31.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4374-9754>

Кытько Елизавета Николаевна — студентка 1-го курса Института общественного здоровья им. Ф.Ф. Эрисмана, ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет).

Контактная информация: kytko_e_n@student.sechenov.ru; 119435, г. Москва, ул. Большая Пироговская, 2, стр. 2.
ORCID: <https://orcid.org/0009-0003-0670-5386>

Трегубов Сергей Андреевич — студент 5-го курса Клинического института детского здоровья им. Н.Ф. Филатова, ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет).

Контактная информация: tregubovs01@yandex.ru; 119435, г. Москва, ул. Большая Пироговская, 19, стр. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7315-8237>

Каштанов Артем Денисович — клинический ординатор кафедры анестезиологии и реаниматологии Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского, ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет).

Контактная информация: kashtanov_a_d@staff.sechenov.ru; 117513, г. Москва, ул. Островитянова, 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9648-1720>

Сон Елена Алексеевна — кандидат медицинских наук, доцент кафедры факультетской терапии № 1 Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского, ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет).

Контактная информация: son_e_a@staff.sechenov.ru; 119435, г. Москва, ул. Большая Пироговская, 6.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5168-8752>

Жандаров Кирилл Александрович — кандидат медицинских наук, доцент кафедры оперативной хирургии и топографической анатомии Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского, ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет).

Контактная информация: zhandarov_k_a@staff.sechenov.ru; 119992, г. Москва, ул. Россолимо, 15/13, стр. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2908-6990>

Evgeniya I. Voronova — Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Psychiatry and Psychosomatics, Deputy Director of the N.V. Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).

Contact information: voronova_e_i@staff.sechenov.ru; 119992, Moscow, Rossolimo str., 11, build. 2.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6605-4851>

Ekaterina V. Rebrova — Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Clinical Pharmacology and Propaedeutics of Internal Diseases, N.V. Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).

Contact information: rebrova_e_v@staff.sechenov.ru; 105043, Moscow, Izmaylovsky blvd, 8/31.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4374-9754>

Elizaveta N. Kytko — Student, F.F. Erisman Institute of Public Health, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).

Contact information: kytko_e_n@student.sechenov.ru; 119435, Moscow, Bolshaya Pirogovskaya str., 2, build. 2.
ORCID: <https://orcid.org/0009-0003-0670-5386>

Sergey A. Tregubov — Student, N.F. Filatov Clinical Institute of Child Health, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).

Contact information: tregubovs01@yandex.ru; 119435, Moscow, Bolshaya Pirogovskaya str., 19, build. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7315-8237>

Artem D. Kashtanov — Clinical Resident of the Department of Anesthesiology and Resuscitation, N.V. Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).

Contact information: kashtanov_a_d@staff.sechenov.ru; 119991, Moscow, Abrikosovsky lane, 2.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9648-1720>

Elena A. Son — Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Faculty Therapy No. 1, N.V. Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).

Contact information: son_e_a@staff.sechenov.ru; 119435, Moscow, Bolshaya Pirogovskaya str., 6.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5168-8752>

Kirill A. Zhandarov — Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Operative Surgery and Topographic Anatomy, N.V. Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).

Contact information: zhandarov_k_a@staff.sechenov.ru; 119992, Moscow, Rossolimo str., 15/13, build. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2908-6990>

Иванова Наталья Дмитриевна — ассистент кафедры оперативной хирургии и топографической анатомии Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского, ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет). Контактная информация: ivanova_n_d@staff.sechenov.ru; 119992, г. Москва, ул. Россолимо, 15/13, стр. 1. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6047-4561>

Леонов Дмитрий Сергеевич — ассистент кафедры оперативной хирургии и топографической анатомии Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского, ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет). Контактная информация: leonov_d_s@staff.sechenov.ru; 119992, г. Москва, ул. Россолимо, 15/13, стр. 1. ORCID: <https://orcid.org/0009-0008-6855-2860>

Дарауше Хади Маджед Соуд — кандидат медицинских наук, ассистент кафедры оперативной хирургии и топографической анатомии Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского, ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет). Контактная информация: daraushe_kh_m@staff.sechenov.ru; 119992, г. Москва, ул. Россолимо, 15/13, стр. 1. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1899-1282>

Миронцев Артем Владимирович — кандидат медицинских наук, ассистент кафедры оперативной хирургии и топографической анатомии Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского, ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет). Контактная информация: mirontsev_a_v@staff.sechenov.ru; 119992, г. Москва, ул. Россолимо, 15/13, стр. 1. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1783-694X>

Дыдыкин Сергей Сергеевич — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой оперативной хирургии и топографической анатомии Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского, ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет). Контактная информация: dydykin_s_s@staff.sechenov.ru; 119992, г. Москва, ул. Россолимо, 15/13, стр. 1. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1273-0356>

Вклад авторов

Концепция и дизайн исследования: Васильев Ю.Л., Литвинова Т.М., Волель Б.А., Кинкулькина М.А.

Сбор и обработка материалов: Каштанов А.Д., Иванова Н.Д., Жандаров К.А., Миронцев А.В., Дарауше Х.М.С., Леонов Д.С., Сон Е.А., Трегубов С.А., Кытько Е.Н., Реброва Е.В., Воронова Е.И., Бахрушина Е.О., Кытько О.В.

Статистическая обработка: Васильев Ю.Л., Дыдыкин С.С., Ивашкин К.В.

Написание текста: Васильев Ю.Л., Ивашкин К.В.

Редактирование: Дыдыкин С.С., Ивашкин К.В.

Natalia D. Ivanova — Teaching Assistant of the Department of Operative Surgery and Topographic Anatomy, N.V. Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). Contact information: ivanova_n_d@staff.sechenov.ru; 119992, Moscow, Rossolimo str., 15/13, build. 1. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6047-4561>

Dmitry S. Leonov — Teaching Assistant of the Department of Operative Surgery and Topographic Anatomy, N.V. Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). Contact information: leonov_d_s@staff.sechenov.ru; 119992, Moscow, Rossolimo str., 15/13, build. 1. ORCID: <https://orcid.org/0009-0008-6855-2860>

Hadi M.S. Darawsheh — Cand. Sci. (Med.), Teaching Assistant of the Department of Operative Surgery and Topographic Anatomy, N.V. Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). Contact information: daraushe_kh_m@staff.sechenov.ru; 119992, Moscow, Rossolimo str., 15/13, build. 1. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1899-1282>

Artem V. Mirontsev — Cand. Sci. (Med.), Teaching Assistant of the Department of Operative Surgery and Topographic Anatomy, N.V. Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). Contact information: mirontsev_a_v@staff.sechenov.ru; 119992, Moscow, Rossolimo str., 15/13, build. 1. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1783-694X>

Sergey S. Dydykin — Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Operative Surgery and Topographic Anatomy, N.V. Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University. Contact information: dydykin_s_s@staff.sechenov.ru; 119992, Moscow, Rossolimo str., 15/13, build. 1. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1273-0356>

Authors' contributions

Concept and design of the study: Yuriy L. Vasil'ev, Tatyana M. Litvinova, Beatrice A. Volel, Marina A. Kinkulkina.

Collection and processing of the material: Artem D. Kashtanov, Natalia D. Ivanova, Kirill A. Zhandarov, Artem V. Mirontsev, Hadi M.S. Darawsheh, Dmitry S. Leonov, Elena A. Son, Sergey A. Tregubov, Olesya V. Kytko, Ekaterina V. Rebrova, Evgeniya I. Voronova, Elena O. Bakhrušina, Elizaveta N. Kytko.

Statistical processing: Yuriy L. Vasil'ev, Sergey S. Dydykin, Konstantin V. Ivashkin.

Writing of the text: Yuriy L. Vasil'ev, Konstantin V. Ivashkin.

Editing: Sergey S. Dydykin, Konstantin V. Ivashkin.

Поступила: 22.11.2024 Принята: 25.01.2025 Опубликовано: 28.02.2025
Submitted: 22.11. Accepted: 25.01.2025 Published: 28.02.2025



Simulation-Based Training Using the "Sechenov" Virtual Platform in Gastrointestinal Surgery

Yuriy L. Vasil'ev*, Olesya V. Kytko, Marina A. Kinkulkina, Beatrice A. Volel, Tatyana M. Litvinova, Konstantin V. Ivashkin, Elena O. Bakhrushina, Evgeniya I. Voronova, Ekaterina V. Rebrova, Elizaveta N. Kytko, Sergey A. Tregubov, Artem D. Kashtanov, Elena A. Son, Kirill A. Zhandarov, Natalia D. Ivanova, Dmitry S. Leonov, Hadi M.S. Darawsheh, Artem V. Mirontsev, Sergey S. Dydykin

I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russian Federation

Aim: to evaluate the effectiveness of educational technology using virtual reality in abdominal surgery.

Materials and methods. The study was conducted using the domestic virtual reality platform "Sechenov" and abdominal surgery simulators. When launching the software modules "Operation — Cholecystectomy" and "Operation — Gastric Resection", an anatomical model of a human body with detailed internal organs of the abdominal cavity appears next to the user, and it has an anchor point in the center of the location. The tasks are completed through the assessment of the results of the survey of students using the Likert system, as well as several open clarifying questions. Based on the results of the analysis, two groups were formed: those students who had no experience working with virtual systems and students who had previous experience working in virtual reality simulators, including cases of rehabilitation after injuries.

Results. When analyzing the ergonomics of simulator control depending on the experience of using virtual reality outside of educational purposes, it was not possible to establish statistically significant differences ($p = 0.393$). However, depending on the experience of using virtual simulators for educational purposes, statistically significant differences were established ($p = 0.014$). When comparing data on satisfaction with participation in training depending on the experience of using virtual reality outside of educational purposes, no significant differences were found ($p = 0.875$). When analyzing the educational value of the teaching methodology depending on previous experience using virtual simulators, statistically significant differences were found ($p = 0.023$).

Conclusions. The virtual reality simulator in abdominal surgery provides the opportunity to add new educational scenarios; reduces the fear of mistakes in students; not only allows for training in manipulations but also serves as a teaching aid on the clinical anatomy of the stomach and hepatobiliary complex.

Keywords: abdominal surgery, simulation, virtual environment, education, medicine, ergonomics, motivation

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

For citation: Vasil'ev Yu.L., Kytko O.V., Kinkulkina M.A., Volel B.A., Litvinova T.M., Ivashkin K.V., Bakhrushina E.O., Voronova E.I., Rebrova E.V., Kytko E.N., Tregubov S.A., Kashtanov A.D., Son E.A., Zhandarov K.A., Ivanova N.D., Leonov D.S., Darawsheh H.M.S., Mirontsev A.V., Dydykin S.S. Simulation-Based Training Using the "Sechenov" Virtual Platform in Gastrointestinal Surgery. Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology. 2025;35(1):15–30. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2025-35-1-15-30>

Опыт симуляционного образования с применением виртуальной платформы «Сеченов» в хирургии желудочно-кишечного тракта

Ю.Л. Васильев*, О.В. Кытько, М.А. Кинкулькина, Б.А. Волель, Т.М. Литвинова, К.В. Ивашкин, Е.О. Бахрушина, Е.И. Воронова, Е.В. Реброва, Е.Н. Кытько, С.А. Трегулов, А.Д. Каштанов, Е.А. Сон, К.А. Жандаров, Н.Д. Иванова, Д.С. Леонов, Х.М.С. Дарауше, А.В. Миронцев, С.С. Дыдыкин

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

Цель исследования: оценка эффективности образовательной технологии с применением виртуальной реальности в абдоминальной хирургии.

Материалы и методы. Исследование проведено с использованием отечественной платформы виртуальной реальности «Сеченов» и симуляторов абдоминальной хирургии. При запуске программных модулей «Операция — Холецистэктомия» и «Операция — Резекция желудка» рядом с пользователем появляется анатомическая модель человека с размещением детализированных внутренних органов брюшной полости, ко-

торая имеет якорную точку в центре локации. Выполнение задач реализовано через оценку результатов анкетирования обучающихся по системе Likert, а также нескольких открытых уточняющих вопросов. По итогам анализа были сформированы две группы: обучающиеся, у которых не было опыта работы с виртуальными системами, и обучающиеся, имевшие ранее опыт работы в симуляторах виртуальной реальности, в том числе для реабилитации после полученных травм.

Результаты. При анализе эргономики управления симулятором в зависимости от опыта использования виртуальной реальности вне учебных целей не было выявлено статистически значимых различий ($p = 0,393$). Однако были обнаружены статистически значимые различия ($p = 0,014$) в зависимости от опыта применения виртуальных симуляторов в учебных целях. При сопоставлении данных об удовлетворенности от участия в обучении в зависимости от опыта использования виртуальной реальности вне учебных целей значимых различий не выявлено ($p = 0,875$). При анализе образовательной ценности методики преподавания в зависимости от предыдущего опыта применения виртуальных симуляторов были выявлены статистически значимые различия ($p = 0,023$).

Выводы. Симулятор виртуальной реальности в абдоминальной хирургии предоставляет возможность добавления новых образовательных сценариев; снижает страх ошибки у студентов; а также он не только позволяет обучить манипуляциям, но и служит обучающим пособием по клинической анатомии желудка и гепатобилиарного комплекса.

Ключевые слова: абдоминальная хирургия, симулятор, виртуальная среда, образование, медицина, эргономика, мотивация

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования: Васильев Ю.Л., Кытько О.В., Кинкулькина М.А., Волель Б.А., Литвинова Т.М., Ивашкин К.В., Бахрушина Е.О., Воронова Е.И., Реброва Е.В., Кытько Е.Н., Трегубов С.А., Каштанов А.Д., Сон Е.А., Жандаров К.А., Иванова Н.Д., Леонов Д.С., Дарауше Х.М.С., Миронцев А.В., Дыдыкин С.С. Опыт симуляционного образования с применением виртуальной платформы «Сеченов» в хирургии желудочно-кишечного тракта. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2025;35(1):15–30. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2025-35-1-15-30>

Introduction

Since the mid-20th century, technology has developed rapidly, which has led to an increased need for qualified specialists in various fields of science. In response to this, educational requirements have changed. The modern approach to learning involves an interdisciplinary and comprehensive approach to solving problems. Learning is project-based, and courses have a practical focus [1].

Virtual reality has become an integral part of the educational process, and the COVID-19 pandemic has accelerated its development. Future doctors, especially those who have chosen the surgical direction of training, have the opportunity to immerse themselves in an interactive environment where they can develop their skills and even perform virtual surgeries [2, 3].

One of the main advantages of virtual reality in training future surgeons is the ability to create realistic environments where users can practice their manual skills without harming animals or real patients [4]. Any virtual manual process created with the help of special programs can be reproduced and used an unlimited number of times without significant expenditure of time and money [5]. While virtual surgical simulations do not replace real-life procedures, they provide detailed preparation for actual surgical interventions [6].

This approach to education is also highly cost-effective. In virtual reality, you can create a variety of situational tasks of varying complexity,

especially for such a complex part of the body as the abdominal cavity. It is also possible to upload explanatory photos and videos for self-training. And finally, at the adaptation and training stage, there is no need to spend expensive phantom parts [7, 8]. This thesis is supported by the results of the study by G. Ntakakis et al. (2023), which emphasizes that the benefit lies in the minimal material and technical costs [9].

Simulation-based education (SBE) serves as an effective preparatory tool, promoting the development of dissection skills and enhancing knowledge of clinical anatomy [10].

Students and teachers are presented with broad horizons for creative use of augmented and virtual reality, which in turn contributes to improving the quality of education. However, as experience accumulates in the practical use of virtual reality in the educational process, a number of questions arise [3].

The literature review for the query “VR education, surgery” in the PubMed database covers the period from 1993 to 2024 and includes 1302 sources (Fig. 1).

If we narrow the query to the topic of virtual technologies in abdominal surgery, we find 36 sources covering the period from 1998 to 2024.

In one of the first studies devoted to virtual reality in abdominal surgery, M. Bro-Nielsen et al. (1998) demonstrated the effectiveness

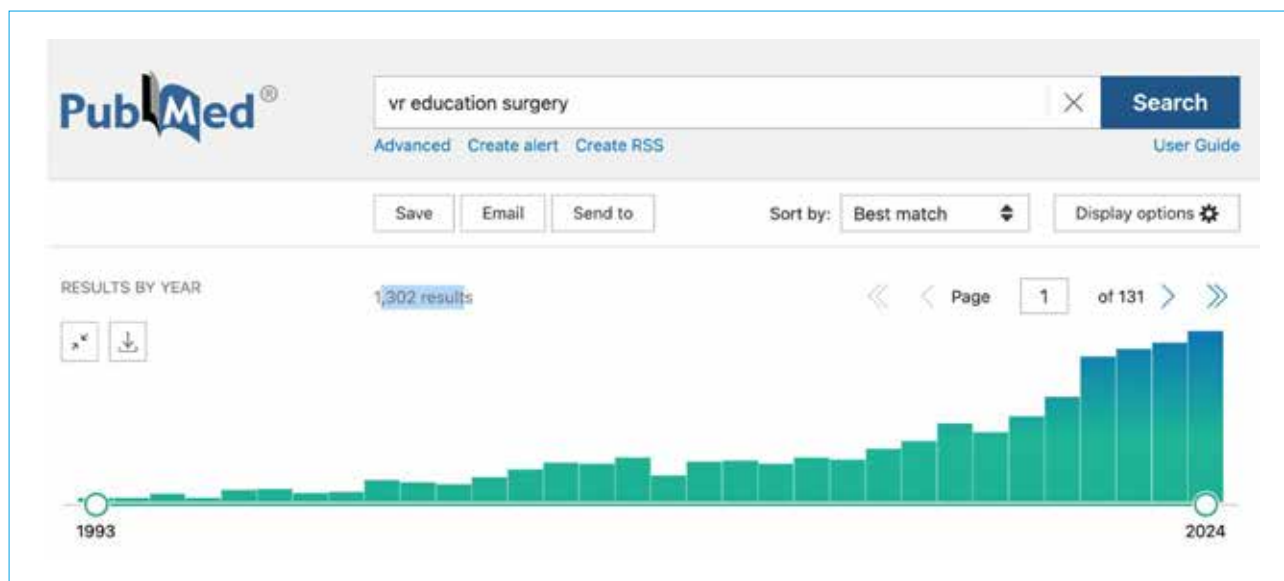


Figure 1. The time frame covering the field of virtual education in surgery

Рисунок 1. Временной диапазон, охватывающий сферу виртуального образования в области хирургии

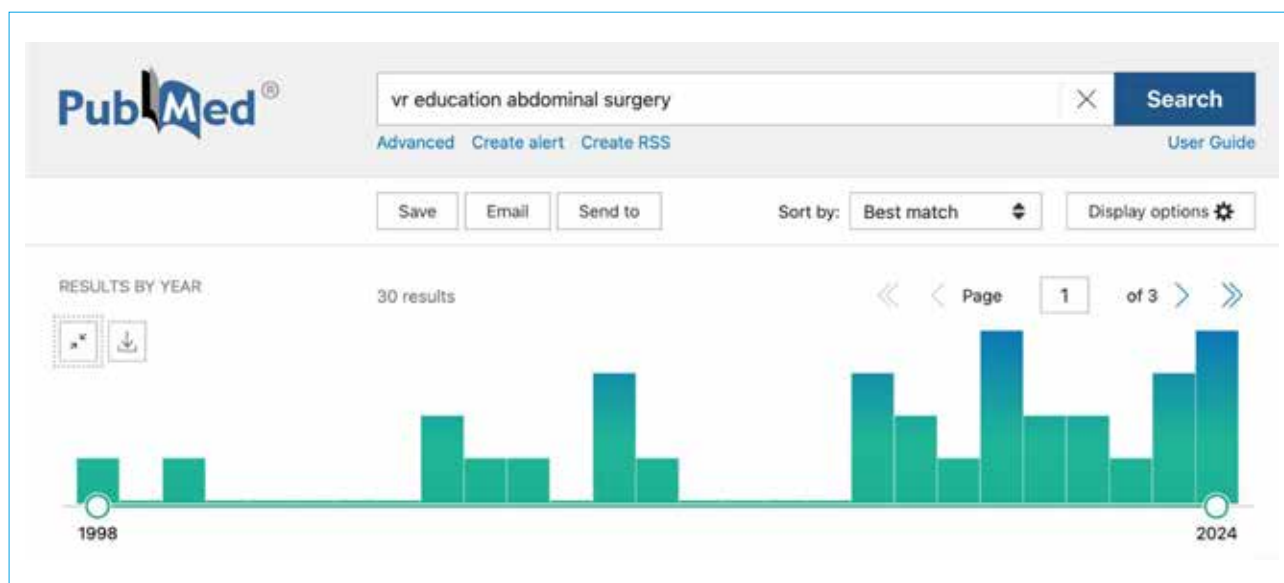


Figure 2. Time coverage of virtual education topics in abdominal surgery

Рисунок 2. Временной диапазон, охватывающий сферу виртуального образования в абдоминальной хирургии

of combining different types of reality, in which physical feedback dependent on the density of simulated tissues is combined with a highly realistic virtual model [11]. Today, this training strategy is reflected in simulators that vary in level of realism and complexity, suitable for training entry-level specialists (Fig. 2).

It is obvious that literary sources were distributed unevenly in different years. Perhaps this is due to the peculiarities of the introduction of technologies into the educational process. Recent studies confirm that the use of immersive virtual

reality as a tool in Abdominal Surgery training programs increases student motivation, reduces the time required to master the real technique, and provides economic benefits due to savings on pre-training simulators [12]. This is supported by a study conducted by G. Sankaranarayanan et al. (2021). In their work, they examined how effectively VR technologies can be used for colorectal surgery training [13].

The aim of the study: to evaluate the effectiveness of educational technology using virtual reality in abdominal surgery.

Null hypothesis

The educational strategy involving virtual reality surgical simulators for the integrated topic of 'Abdominal Surgery,' without haptic feedback, is beneficial for learners, and the ergonomic principles of simulator operation depend on prior experience.

Materials and methods

To determine the sample size, it is necessary to take into account the total number of second-year students of the N.V. Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine at Sechenov University, which is 2,000 people. The sample should include 322 respondents. The calculation was made using the formula:

$$S_s = \frac{Z^2 \cdot p \cdot (1 - p)}{C^2},$$

where: S_s — the required sample size; Z — the Z-factor (1.96 for a 95% confidence interval); p — the percentage of respondents or responses of interest, in decimal form (0.5 by default); C — the confidence interval (5 %).

The study was conducted using the domestic virtual reality platform "Sechenov" and abdominal surgery simulators. A special feature of these simulators is their operation without tactile feedback. The student's task is to consistently and correctly perform the stages of the operation using surgical instruments. Successful completion of each stage opens access to the next educational module.

The software modules "Operation — Cholecystectomy" and "Operation — Gastrectomy" are based on the core environment of the training platform "AR/VR University", which represents a conceptual medical office of the future. When these modules are launched, an anatomical model of a human with detailed internal organs of the abdominal cavity appears next to the user, which has an anchor point in the center of the location. The model is placed horizontally and is located on the surface of the operating table [14, 15]. The programs operate in two modes: demonstration and practical.

To ensure stable operation, a Learning Management System (LMS) was developed, performing the following functions:

1. Integration with the "AR/VR University" platform;
2. Protection against unauthorized access and copying;
3. Providing students with personalized learning pathways on the "AR/VR University" platform;
4. Facilitating data exchange between the LMS and the "Electronic Dean's Office" subsystem;

5. Maintaining individual statistics of successes and challenges during simulation-based training sessions.

This technology represents the third stage of a multi-step educational trajectory implemented by the Department of Operative Surgery and Topographic Anatomy of the N.V. Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine at Sechenov University. The program is aimed at practical training of students and includes several stages: Stage 1 — theoretical training according to the module; Stage 2 — getting to know safety rules and mastering basic manual skills, as well as working with tools; Stage 3 — classes on virtual simulators; Stage 4 — practical classes on biological and anatomical material.

As part of the abdominal surgery training, students have the opportunity to use two simulators: one for performing gastrectomy and one for performing cholecystectomy (Fig. 3).

To solve the problems, a survey was conducted among the students using the Likert system, and several additional questions were also asked. Based on the results of the data analysis, two groups were identified:

- 1) students who had not previously encountered virtual systems;
- 2) students who already had experience working with virtual reality simulators, including for rehabilitation after injuries.

The following questions were posed anonymously:

1. Please indicate your gender.
2. Please indicate your age.
3. How many hours per week do you spend on non-academic computer activities?
4. Do you have any health limitations that might prevent you from using virtual simulators?

An important condition for participation was the consent of the students, the absence of claustrophobia, visual impairment, vestibular apparatus and cardiovascular system. Before each use, each virtual helmet was hygienically treated. The students also used disposable face masks.

Next, questions were asked using the Likert scale, in which the respondent assessed his experience in the field of using virtual reality tools using the following parameters and categories:

1. Ergonomics of simulator control:
Categories:
 - experience in using virtual medical simulators;
 - experience using virtual reality outside of educational purposes.
2. Satisfaction with participation in training:
Categories:
 - experience in using virtual medical simulators;



Figure 3. Group training in cholecystectomy on the simulator in the demonstration mode

Рисунок 3. Групповое обучение холецистэктомии на симуляторе в демонстрационном режиме

- experience using virtual reality outside of educational purposes.

3. Educational value of teaching methods:

Categories:

- no experience using virtual reality for educational purposes;

- user experience — VR class at the Department of Operative Surgery and Topographic Anatomy.

4. Usefulness of the teaching methodology in terms of acquiring knowledge in the future:

Categories:

- no experience using virtual reality for educational purposes;

- user experience — VR class at the Department of Operative Surgery and Topographic Anatomy.

5. Age:

Categories:

- usefulness of the teaching methodology in terms of acquiring knowledge in the future;

- educational value of teaching methods.

The following response options were offered: “very poorly”, “poorly”, “neutral”, “well”, and “very well”.

The results of the study were processed in IBM SPSS Statistics 26 [rus] (“SPSS: An IBM Company”, USA) and Microsoft Excel 2016 (Microsoft Corp., USA). Quantitative variables were assessed for conformity to a normal distribution using the Kolmogorov — Smirnov test. For variables that did not follow a normal distribution, the data were described using the median (*Me*) and the interquartile range (*Q1*; *Q3*). Categorical data were presented

as absolute values and percentages. Comparisons between two groups for quantitative variables that did not follow a normal distribution were performed using the Mann — Whitney *U* test. Comparisons among three or more groups for non-normally distributed quantitative variables were conducted using the Kruskal — Wallis test, with post-hoc comparisons carried out using Dunn’s test with Holm’s correction. A predictive model characterizing the dependence of a quantitative variable on various factors was developed using linear regression analysis. To evaluate the diagnostic significance of quantitative variables in predicting a specific outcome, ROC curve analysis was applied. The cut-off value for a quantitative variable was determined at the point of the highest Youden index. Differences were considered statistically significant at $p < 0.05$.

Results

In fact, the comparison was carried out in two categories, where some of the students had not previously encountered working on virtual simulators, while others had similar experience as part of classes in the virtual reality laboratory organized at the Department of Operative Surgery and Topographic Anatomy of the N.V. Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine of Sechenov University.

We evaluated the ergonomics of operating a virtual reality simulator based on prior experience

using virtual reality for non-academic purposes (Table 1).

In the analysis of simulator ergonomics based on prior experience with virtual reality for non-academic purposes, no statistically significant differences were identified ($p = 0.393$).

An additional analysis was conducted on the ergonomics of operating the simulator based on prior experience with virtual simulators for academic purposes (Fig. 4).

As a result of comparing simulator ergonomics based on prior experience with virtual simulators for academic purposes, statistically significant differences were identified ($p = 0.014$) (Fig. 5, 6).

To evaluate the quality of immersive learning, we also assessed students' satisfaction with participating in virtual reality simulator training. This evaluation was conducted based on their prior

experience using immersive virtual reality applications and therapeutic programs (Table 3). When comparing the obtained data, it was not possible to identify significant differences ($p = 0.875$) (Fig. 7).

Medical education is primarily grounded in practical training and the accumulation of experience and skills. In this context, analyzing the educational value of the teaching methodology based on prior experience with virtual simulators was of particular interest to us (Table 4).

Based on the data obtained from the analysis of the educational value of the teaching methodology in relation to prior experience with virtual simulators, statistically significant differences were identified ($p = 0.023$).

An analysis was also conducted on the usefulness of the teaching methodology for acquiring knowledge in the future, based on prior experience with virtual simulators (Table 5).

Table 1. Analysis of the ergonomics of the simulator control depending on the experience of using virtual reality outside of educational purposes

Таблица 1. Анализ эргономики управления симулятора в зависимости от опыта использования виртуальной реальности вне учебных целей

Categories <i>Категории</i>	Number of people <i>Количество человек</i>	Ergonomics of simulator control <i>Эргономика управления симулятором</i> <i>Me (Q1; Q3)*</i>
No experience using virtual reality <i>Нет опыта использования виртуальной реальности</i>	190	4.00 (3.00; 4.00)
User experience — gaming applications <i>Опыт использования — игровые приложения</i>	108	4.00 (3.00; 4.00)
User experience — physiotherapy after injury <i>Опыт использования — лечебная физкультура после травмы</i>	24	4.00 (3.50; 5.00)

Note: * — $p = 0.393$ (Kruskal — Wallis test).

Примечание: * — $p = 0,393$ (критерий Краскела — Уоллиса).

Table 2. Analysis of the ergonomics of the simulator control depending on the experience of using virtual medical simulators

Таблица 2. Анализ эргономики управления симулятором в зависимости от опыта использования виртуальных медицинских симуляторов

Categories <i>Категории</i>	Number of people <i>Количество человек</i>	Ergonomics of simulator control <i>Эргономика управления симулятором</i> <i>Me (Q1; Q3)*</i>
No experience using virtual reality for educational purposes <i>Нет опыта использования виртуальной реальности в учебных целях</i>	161	3.50 (3.00; 4.00)
User experience — VR class at the Department of Operative Surgery and Topographic Anatomy <i>Опыт использования — VR-класс на кафедре оперативной хирургии и топографической анатомии</i>	161	4.00 (3.00; 4.75)

Note: * — $p = 0.014$ (Mann — Whitney test), differences are statistically significant ($p < 0.05$).

Примечание: * — $p = 0,014$ (критерий Манна — Уитни), различия показателей статистически значимы ($p < 0,05$).



Figure 4. Work in a virtual operating room during the first stage of gastric resection surgery

Рисунок 4. Работа в виртуальной операционной при выполнении первого этапа вмешательства по поводу резекции желудка

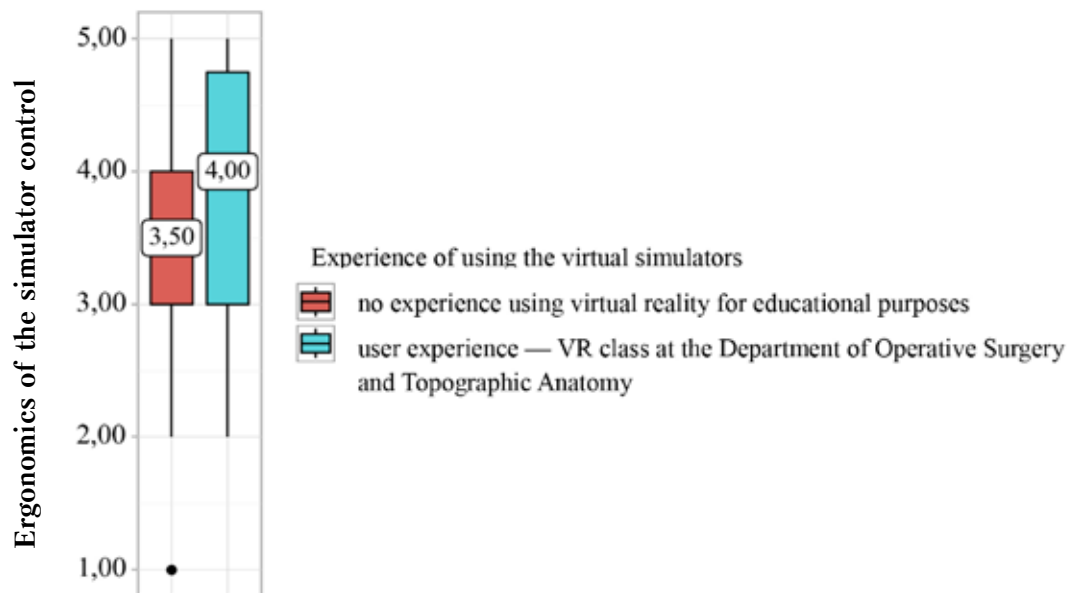


Figure 5. Analysis of the ergonomics of the simulator control depending on the experience of using the virtual medical simulators

Рисунок 5. Анализ эргономики управления симулятором в зависимости от опыта использования виртуальных медицинских симуляторов



Figure 6. Ergonomics of a nonlinear virtual simulator in the “Sechenov” educational system

Рисунок 6. Эргономика нелинейного виртуального симулятора в образовательной системе «Сеченов»

Table 3. Analysis of satisfaction from participation in training depending on the experience of using virtual reality outside of educational purposes

Таблица 3. Анализ удовлетворенности от участия в обучения в зависимости от опыта использования виртуальной реальности вне учебных целей

Categories <i>Категории</i>	Number of people <i>Количество человек</i>	Satisfaction with participation in training <i>Удовлетворенность от участия в обучении</i> <i>Me (Q1; Q3)*</i>
No experience using virtual reality <i>Нет опыта использования виртуальной реальности</i>	161	4.00 (4.00; 4.00)
User experience — gaming applications <i>Опыт использования — игровые приложения</i>	142	4.00 (4.00; 5.00)
User experience — physiotherapy after injury <i>Опыт использования — лечебная физкультура после травмы</i>	19	4.00 (3.50; 5.00)

Note: * — $p = 0.875$ (Kruskal — Wallis test).

Примечание: * — $p = 0,875$ (критерий Краскела — Уоллиса).

As a result of analyzing the usefulness of the teaching methodology for acquiring knowledge in the future based on prior experience with virtual simulators, significant differences were identified ($p = 0.031$).

A correlation analysis was conducted to assess the relationship between the age of students and the usefulness of the teaching methodology for acquiring knowledge in the future (Table 6).

When assessing the relationship between the usefulness of the teaching methodology for acquiring knowledge in the future and age, no significant

correlation was found. The observed relationship between the usefulness of the teaching methodology for acquiring knowledge in the future and age is described by the equation of simple linear regression:

$$Y = 0.047 \times X + 3.161,$$

where: Y — usefulness of the teaching methodology for acquiring knowledge in the future; X — age.

An increase in age by 1 unit is expected to result in an increase in the usefulness of the teaching methodology for acquiring knowledge in the future by 0.047. The model explains 0.3 % of the observed

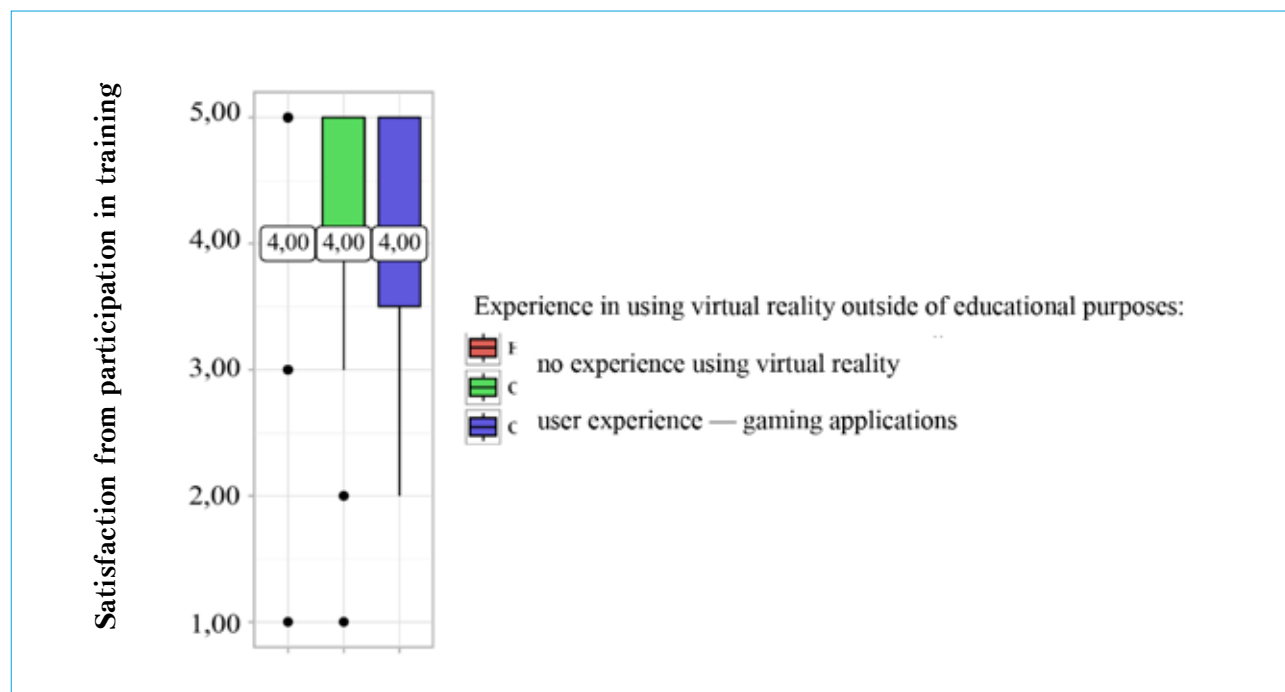


Figure 7. Analysis of satisfaction from participation in training depending on the experience of using virtual reality outside of educational purposes

Рисунок 7. Анализ удовлетворенности от участия в обучения в зависимости от опыта использования виртуальной реальности вне учебных целей

Table 4. Analysis of the educational value of the teaching methodology depending on the experience of using a virtual medical simulator

Таблица 4. Анализ образовательной ценности методики преподавания в зависимости от опыта использования виртуального медицинского симулятора

Categories <i>Категории</i>	Number of people <i>Количество человек</i>	Educational value of teaching methods <i>Образовательная ценность методики преподавания</i> <i>Me (Q1; Q3)*</i>
No experience using virtual reality for educational purposes <i>Нет опыта использования виртуальной реальности в учебных целях</i>	161	4.00 (3.00; 4.75)
User experience — VR class at the Department of Operative Surgery and Topographic Anatomy <i>Опыт использования — VR-класс на кафедре оперативной хирургии и топографической анатомии</i>	161	4.00 (4.00; 5.00)

Note: * — $p = 0.023$ (Mann — Whitney test). differences are statistically significant ($p < 0.05$).

variance in the usefulness of the teaching methodology for acquiring knowledge in the future.

A correlation analysis was conducted to assess the relationship between age and expectations regarding the teaching methodology (Table 7).

When assessing the relationship between the educational value of the teaching methodology and age, no significant correlation was found. The observed relationship between the educational value of the teaching methodology and age

is described by the equation of simple linear regression:

$$Y = 0.036 \times X + 3.313,$$

where: Y — educational value of the teaching methodology; X — age.

An increase in age by 1 unit is expected to result in an increase in the educational value of the teaching methodology by 0.036. The model explains 0.2 % of the observed variance in the educational value of the teaching methodology.

Table 5. Analysis of the usefulness of the teaching methodology in terms of acquiring knowledge in the future, depending on previous experience in using virtual medical simulators

Таблица 5. Анализ полезности методики преподавания с точки зрения овладения знаниями в будущем в зависимости от предыдущего опыта использования виртуальных медицинских симуляторов

Categories <i>Категории</i>	Number of people <i>Количество человек</i>	The usefulness of the teaching methodology in terms of future knowledge acquisition <i>Полезность методики преподавания с точки зрения овладения знаниями в будущем</i> <i>Me (Q1; Q3)*</i>
No experience using virtual reality for educational purposes <i>Нет опыта использования виртуальной реальности в учебных целях</i>	161	4.00 (3.00; 5.00)
User experience — VR class at the Department of Operative Surgery and Topographic Anatomy <i>Опыт использования — VR-класс на кафедре оперативной хирургии и топографической анатомии</i>	161	4.00 (4.00; 5.00)

Note: * — $p = 0.031$ (Mann — Whitney test), differences are statistically significant ($p < 0.05$).

Примечание: * — $p = 0.031$ (критерий Манна — Уитни), различия показателей статистически значимы ($p < 0.05$).

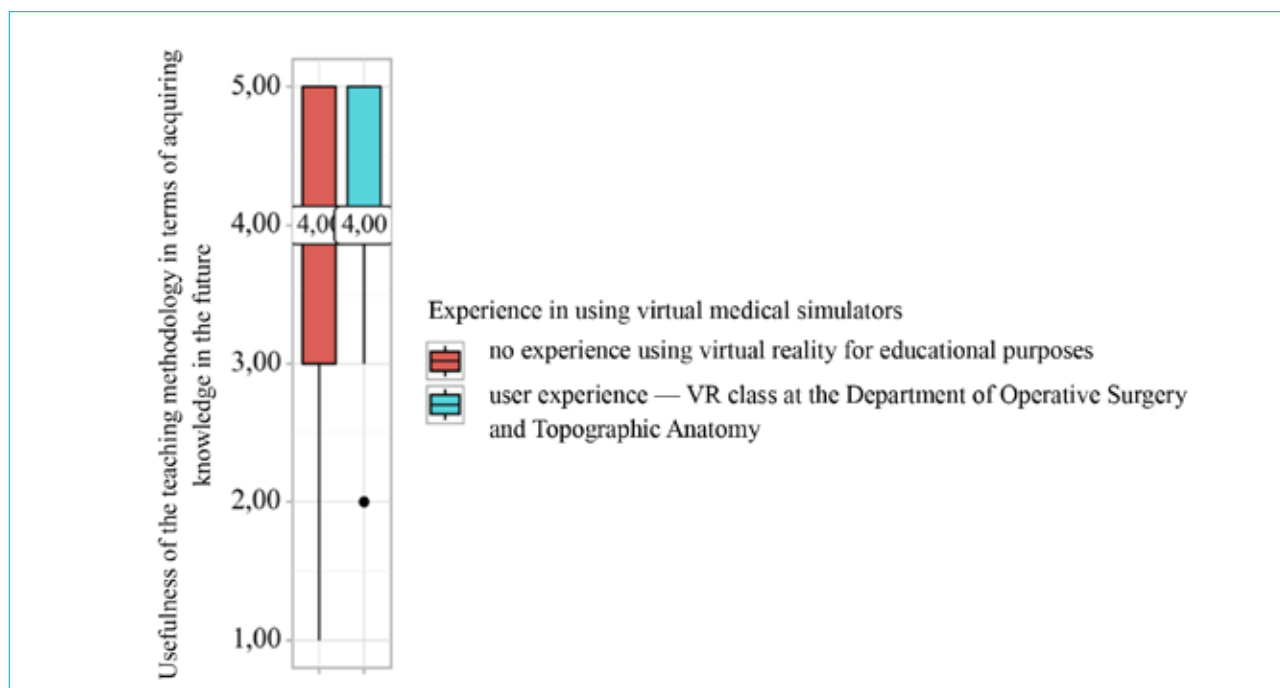


Figure 8. Analysis of the usefulness of the teaching methodology in terms of acquiring knowledge in the future, depending on previous experience in using virtual medical simulators

Рисунок 8. Анализ полезности методики преподавания с точки зрения овладения знаниями в будущем в зависимости от предыдущего опыта использования виртуальных медицинских симуляторов

Discussion

This study examined how virtual reality experiences impact immersion learning outcomes. The integration of technology into education opens up new and more effective learning opportunities. Research shows that virtual reality can improve knowledge of anatomy and spatial perception.

The first surgical simulators began to appear in the late 20th century. The main ideas at that time were the assumption that the surgeon of the future would be able to study anatomy in a new way and repeatedly practice surgical procedures until they were flawless before performing surgery on real patients

Table 6. Results of the correlation analysis of the relationship between age and the usefulness of teaching methods in terms of acquiring knowledge in the future

Таблица 6. Результаты корреляционного анализа взаимосвязи возраста и полезности методики преподавания с точки зрения овладения знаниями в будущем

Parameter Показатель	Characteristics of the correlation relationship Характеристика корреляционной связи		
	<i>p</i>	Chaddock's tightness of correlation scale Теснота связи по шкале Чеддока	<i>p</i>
Age – Usefulness of the teaching method in terms of future acquisition of knowledge Возраст – Полезность методики преподавания с точки зрения овладения знаниями в будущем	0.057	No correlation / Нет связи	0.503

Table 7. Results of the correlation analysis of the relationship between age and the educational value of teaching methods

Таблица 7. Результаты корреляционного анализа взаимосвязи возраста и образовательной ценности методики преподавания

Parameter Показатель	Characteristics of the correlation relationship Характеристика корреляционной связи		
	<i>p</i>	Chaddock's tightness of correlation scale Теснота связи по шкале Чеддока	<i>p</i>
Age – Educational value of teaching methods Возраст – Образовательная ценность методики преподавания	0.029	No correlation / Нет связи	0.730

[16, 17]. Our studies have largely confirmed this statement, especially given the current difficulties with access to anatomical material traditionally used for surgical training [18]: difficulties in accessing cadavers and their shortage for the broad educational process force us to look for alternative solutions. One of these solutions was the use of virtual systems. They offer the principle of zero costs and multiple attempts, which is especially relevant given the uncertain outcome of the first attempt at independent work with real anatomical material.

We can draw some parallels with the past, when during the COVID-19 pandemic, students did not have access to cadavers. Since the 17th century, this was the main way to study anatomy [19]. Unfortunately, the pandemic has led to two inevitable consequences: potential problems in the education system and students' uncertainty about the future of their professions [20]. However, our study showed that the transition from an extra-curricular format to an educational process in a virtual reality environment does not cause stress for students. This may be due to the universal rules of interaction within the simulator, as well as the general order of control and response to non-gravitational feedback in the form of manipulator vibrations or audio signals.

Our study of simulator ergonomics showed that regardless of previous experience using VR outside of educational purposes, students found the environment equally comfortable. This is consistent with earlier work [21] that used virtual reality as a communication tool. The illusion of absence of intermediaries and a sense of community, as well as familiar navigation, increase engagement in the process.

H.G. Kenngott et al. (2024) conducted a study of a surgical simulator for the treatment of hepatobiliary pathology. They noted that the majority of users (89.9 %) highly rated the ease of use of this simulator. They saw particularly high potential in teaching students (87.3 %) and residents (84.6 %) [22]. These results confirm our point of view that such a teaching method may be useful for future specialization.

Overall, a review of literature evaluating the effectiveness of surgical simulators for abdominal surgery training suggests that our findings are substantiated. The results show that the use of simulators promotes faster engagement in the educational process and helps to avoid stress associated with the need to adapt to new working conditions [23, 24]. In addition, simulation training promotes a more successful transition to performing real operations [25].

One of the key benefits of training in gastroenterology and abdominal surgery is the opportunity to study 'endoscopically', which creates the participation effect. In the virtual environment, changes can be observed in accordance with the movement of instruments during diagnostic and surgical procedures. These observations can be supplemented by lecture material or comments from the teacher.

However, in addition to the obvious advantages, it is also necessary to note some limitations associated with the introduction of technology into mass education. Some students may experience health problems when using virtual reality: nausea, dizziness and pain in the cervical region. In addition, the graphic and visual models must be carefully detailed to ensure that they are accurate and realistic. It is also necessary to ensure that virtual and physical reality are accurately combined. It is also worth noting that there is an insufficient amount of research and testing from the point of view of evidence-based medicine, which does not allow us to draw final conclusions about the safety and effectiveness of the technology for widespread use in education.

In the modern world, technological innovations have changed the approach to medical education, posing new challenges. The inclusion of research skills in the educational process contributes to the qualitative transformation of medical education and the training of specialists who are able to compete in the labor market and are in demand in a rapidly developing world [26].

It is also worth mentioning the difficulties that virtual reality laboratory organizers face when implementing such technologies. Educational institutions are faced with the need to provide a material base for such laboratories: create virtual classrooms, purchase and configure virtual reality equipment, and train scientific and pedagogical staff [27].

Our previous experience has shown that in groups where three-dimensional anatomical complexes were used during classes, the acquisition of knowledge significantly improved. Students began to participate more actively in the educational process, and their interest in innovative methods of conducting classes increased significantly [28].

In conclusion, it is worth highlighting several key advantages of virtual simulators, both in the field of abdominal surgery and in medicine in general:

- *expansion of educational scenarios and language*: virtual simulators allow the creation of new learning scenarios and language, which opens up new horizons for educational processes;

- *reduced fear of making mistakes*: students can make mistakes without fear of damaging the physical model, which reduces anxiety and promotes greater confidence in performing manipulations;

- *non-linear use of the educational complex*: as we have seen in our study, virtual simulators can be used not only for teaching various manipulations, but also serve as a teaching aid on the clinical anatomy of the stomach and hepatobiliary complex.

Conclusions

The experience of using virtual surgical simulators in other areas of life and the age of students do not influence such factors as the ease of operating the simulator, satisfaction with participation in the educational process, and expectations from the teaching methodology. However, the experience of using virtual reality simulators for educational purposes directly affects the improvement of the effectiveness of training. This technology helps students to learn the material in a three-dimensional environment, which contributes to a better understanding of the discipline and the acquisition of new knowledge.

References / Литература

1. Павлов Ч.С., Ковалевская В.И., Киреева Н.В., Дудник Е.Н., Воронова Е.И., Литвинова Т.М. и др. Образовательные приоритеты и программы развития исследовательских компетенций в науко-ориентированном медицинском образовании. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2022;21(4S):3481. [Pavlov Ch.S., Kovalevskaya V.I., Kireeva N.V., Dudnik E.N., Voronova E.I., Litvinova T.M., et al. Educational priorities and programs for the development of research competencies in science-based medical education. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2022;21(4S):3481. (In Russ.)]. DOI: 10.15829/1728-8800-2022-3481
2. Matta A., Ohlmann P., Nader V., Moussallem N., Carrié D., Roncalli J. A review of therapeutic approaches for post-infarction left ventricular remodeling. *Curr Probl Cardiol*. 2024;49(6):102562. DOI: 10.1016/j.cpcardiol.2024.102562
3. Mistry D., Brock C.A., Lindsey T. The present and future of virtual reality in medical education: A narrative review. *Cureus*. 2023;15(12):e51124. DOI: 10.7759/cureus.51124
4. Asoodar M., Janesarvatan F., Yu H., de Jong N. Theoretical foundations and implications of augmented reality, virtual reality, and mixed reality for immersive learning in health professions education. *Adv Simul (Lond)*. 2024;9(1):36. DOI: 10.1186/s41077-024-00311-5
5. Garcia-Robles P., Cortés-Pérez I., Nieto-Escámez F.A., García-López H., Obrero-Gaitán E., Osuna-Pérez M.C. Immersive virtual reality and augmented reality in anatomy education: A systematic review and meta-analysis. *Anat Sci Educ*. 2024;17(3):514–28. DOI: 10.1002/ase.2397
6. Wang N., Yang S., Gao Q., Jin X. Immersive teaching using virtual reality technology to improve ophthalmic surgical skills for medical postgraduate students. *Postgrad Med*. 2024;136(5):487–95. DOI: 10.1080/00325481.202.2363171
7. Lai M., Taheri K., Aziz R., Milaire P., Rothman Z., Shi K., et al. Evaluation of a novel virtual reality immersive clinical experience to enhance medical education curriculum. *Can Med Educ J*. 2024;15(3):107–9. DOI: 10.36834/cmej.73165
8. Mallek F., Mazhar T., Faisal Abbas Shah S., Ghadi Y.Y., Hamam H. A review on cultivating effective learning: Synthesizing educational theories and virtual reality for enhanced educational experiences. *PeerJ Comput Sci*. 2024;10:e2000. DOI: 10.7717/peerj-cs.2000
9. Ntakakis G., Plomariti C., Frantzidis C., Antoniou P.E., Bamidis P.D., Tsoulfas G. Exploring the use of virtual reality in surgical education. *World J Transplant*. 2023;13(2):36–43. DOI: 10.5500/wjt.v13.i2.36
10. Васильев Ю.Л., Иванов А.А., Смыльк И.М., Кауцманов А.Д., Кытько О.В. Диссекционные курсы как путь

- к изменению парадигмы современного комплексного обучения стоматологии. *Клиническая стоматология*. 2021;24(2):130–4. [Vasil'ev Yu.L., Ivanov A.A., Smilyk I.M., Kashtanov A.D., Kytko O.V. Dissection courses as a way to change the paradigm of modern comprehensive dental education. *Clinical Dentistry (Russia)*. 2021;24(2):130–4. (In Russ.)]. DOI: 10.37988/1811-153X_2021_2_130
11. Bro-Nielsen M., Helfrick D., Glass B., Zeng X., Conacher H. VR simulation of abdominal trauma surgery. *Stud Health Technol Inform*. 1998;50:117–23.
 12. Mao R.Q., Lan L., Kay J., Lohre R., Ayeni O.R., Goel D.P., et al. Immersive virtual reality for surgical training: A systematic review. *J Surg Res*. 2021;268:40–58. DOI: 10.1016/j.jss.2021.06.045
 13. Sankaranarayanan G., Parker L., De S., Kapadia M., Fichera A. Simulation for colorectal surgery. *J Laparoendosc Adv Surg Tech A*. 2021;31(5):566–9. DOI: 10.1089/lap.2021.0096
 14. Свистунов А.А., Комаров Р.Н., Жеменикин Г.А., Грибков С.В. Программный модуль «Операция — резекция желудка» для обучающей платформы «ar/vr университет». Свидетельство о регистрации программы для ЭВМ RU 2021680520, 10.12.2021. Заявка № 2021669278 от 26.11.2021. [Svistunov A.A., Komarov R.N., Zhemnikin G.A., Gribkov S.V. Software module “Operation — gastric resection” for the training platform “ar/vr university”. Certificate of registration of the computer program RU 2021680520, 12/10/2021. Application No. 2021669278 dated 11/26/2021. (In Russ.)].
 15. Свистунов А.А., Комаров Р.Н., Жеменикин Г.А., Грибков С.В. Программный модуль «Операция — холецистэктомия» для обучающей платформы «ar/vr университет». Свидетельство о регистрации программы для ЭВМ RU 2021680598, 13.12.2021. Заявка № 2021669272 от 26.11.2021. [Svistunov A.A., Komarov R.N., Zhemnikin G.A., Gribkov S.V. Software module “Operation — Cholecystectomy” for the training platform “ar/vr university”. Certificate of registration of the computer program RU 2021680598, 12/13/2021. Application No. 2021669272 dated 11/26/2021. (In Russ.)].
 16. Satava R.M. Virtual reality surgical simulator. The first steps. *Surg Endosc*. 1993;7(3):203–5. DOI: 10.1007/BF00594110
 17. Radermacher K., von Pichler K.C., Erbse S., Boeckmann W., Rau G., Jakse G., et al. Using human factor analysis and VR simulation techniques for the optimization of the surgical worksystem. *Stud Health Technol Inform*. 1996;29:532–41.
 18. Дыдыкин С.С., Казан И.И. Еще раз о важном и небоевшем (донация тел — когда?). *Оперативная хирургия и клиническая анатомия (Пироговский научный журнал)*. 2020;4(3):4–5. [Dydykin S.S., Kagan I.I. Once again about the important and painful problem (body donation — when?). *Russian Journal of Operative Surgery and Clinical Anatomy*. 2020;4(3):4–5. (In Russ.)]. DOI: 10.17116/operhirurg202040314
 19. Triepels C.P.R., Smeets C.F.A., Notten K.J.B., Kruitwagen R.F.P.M., Futterer J.J., Vergeldt T.F.M., et al. Does three-dimensional anatomy improve student understanding? *Clin Anat*. 2020;33(1):25–33. DOI: 10.1002/ca.23405
 20. Franchi T. The impact of the Covid-19 pandemic on current anatomy education and future careers: A student's perspective. *Anat Sci Educ*. 2020;13(3):312–5. DOI: 10.1002/ase.1966
 21. Riva G., Mantovani G. The ergonomics of virtual reality: Human factors in developing clinical-oriented virtual environments. *Stud Health Technol Inform*. 1999;62:278–84.
 22. Kenngott H.G., Pfeiffer M., Preukschas A.A., Bettscheider L., Wise P.A., Wagner M., et al. IMHOTEP: Cross-professional evaluation of a three-dimensional virtual reality system for interactive surgical operation planning, tumor board discussion and immersive training for complex liver surgery in a head-mounted display. *Surg Endosc*. 2022;36(1):126–34. DOI: 10.1007/s00464-020-08246-4
 23. Mori T., Ikeda K., Takeshita N., Teramura K., Ito M. Validation of a novel virtual reality simulation system with the focus on training for surgical dissection during laparoscopic sigmoid colectomy. *BMC Surg*. 2022;22(1):12. DOI: 10.1186/s12893-021-01441-7
 24. Yu P., Pan J., Wang Z., Shen Y., Li J., Hao A., Wang H. Quantitative influence and performance analysis of virtual reality laparoscopic surgical training system. *BMC Med Educ*. 2022;22(1):92. DOI: 10.1186/s12909-022-03150-y
 25. Ohtake S., Makiyama K., Yamashita D., Tatenuma T., Yao M. Training on a virtual reality laparoscopic simulator improves performance of live laparoscopic surgery. *Asian J Endosc Surg*. 2022;15(2):313–9. DOI: 10.1111/ases.13005
 26. Павлов Ч.С., Ковалевская В.И., Варганова Д.Л., Туранкова Т.А., Семенистая М.Ч., Теплюк Д.А. и др. Критическое мышление в медицинском образовании. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2023;22(2S):3566. [Pavlov Ch.S., Kovalevskaya V.I., Varganova D.L., Turankova T.A., Semenistaya M.Ch., Tepluk D.A., et al. Critical thinking in medical education. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2023;22(2S):3566. (In Russ.)]. DOI: 10.15829/1728-8800-2023-3566
 27. Бахрушина Е.О., Мельник Е.В., Гегечкори В.И., Раменская Г.В. Технологии виртуальной реальности в обучении студентов по специальности «Фармация». *Виртуальные технологии в медицине*. 2023;(3). [Bakhrushina E.O., Melnik E.V., Gegechkori V.I., Ramenskaya G.V. Virtual reality technologies in teaching students in the specialty “Pharmacy”. *Virtual Technologies in Medicine*. 2023;(3). (In Russ.)]. DOI: 10.46594/10.46594/2687-0037_2023_3_1715
 28. Каштанов А.Д., Стец Е.О., Дыдыкин С.С., Кытько О.В., Трунин Е.М., Аleshкина О.Ю. и др. Инновации медицинского образования в хирургии желудочно-кишечного тракта с использованием интерактивных анатомических столов. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2024;34(5):17–31. [Kashtanov A.D., Stetsyuk E.O., Dydykin S.S., Kytko O.V., Trunin E.M., Aleshkina O.Yu., et al. Innovations in medical education in gastrointestinal surgery using interactive anatomical tables. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2024;34(5):17–31. (In Russ.)]. DOI: 10.22416/1382-4376-2024-34-5-1348-3547-1

Information about the authors

Yuriy L. Vasil'ev* — Dr. Sci. (Med.), Professor of the Department of Operative Surgery and Topographic Anatomy, N.V. Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).

Contact information: vasil'ev_yu_l@staff.sechenov.ru; 119992, Moscow, Rossolimo str., 15/13, build. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3541-6068>

Сведения об авторах

Васильев Юрий Леонидович* — доктор медицинских наук, профессор кафедры оперативной хирургии и топографической анатомии Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского, ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет).

Контактная информация: vasil'ev_yu_l@staff.sechenov.ru; 119992, г. Москва, ул. Россолимо, 15/13, стр. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3541-6068>

* Corresponding author / Автор, ответственный за переписку

Olesya V. Kytko — Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Operative Surgery and Topographic Anatomy, N.V. Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).

Contact information: kytko_o_v@staff.sechenov.ru;
119992, Moscow, Rossolimo str., 15/13, build. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5472-415X>

Marina A. Kinkulkina — Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Psychiatry and Narcology, Director of the Institute of Electronic Medical Education, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).

Contact information: kinkulkina_m_a@staff.sechenov.ru;
119435, Moscow, Pogodinskaya str., 1, build. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8386-758X>

Beatrice A. Volel — Dr. Sci. (Med.), Professor of the Department of Psychiatry and Psychosomatics, Director of the N.V. Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).

Contact information: volel_b_a@staff.sechenov.ru;
119992, Moscow, Rossolimo str., 11, build. 2.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1667-5355>

Tatyana M. Litvinova — Cand. Sci. (Pharm.), Docent, Vice-Rector for Academic Affairs, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).

Contact information: litvinova_t_m_1@staff.sechenov.ru;
119435, Moscow, Bolshaya Pirogovskaya str., 2, build. 4.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0820-0755>

Konstantin V. Ivashkin — Dr. Sci. (Med.), Professor of the Department of Propaedeutics of Internal Diseases, Gastroenterology and Hepatology, N.V. Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).

Contact information: ivashkin_k_v_1@staff.sechenov.ru;
119435, Moscow, Pogodinskaya str., 1, build. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5699-541X>

Elena O. Bakhrushina — Cand. Sci. (Pharm.), Associate Professor of the Department of Pharmaceutical Technology, A.P. Nelubin Institute of Pharmacy, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).

Contact information: bakhrushina_e_o@staff.sechenov.ru;
119571, Moscow, Vernadsky Avenue, 96, build. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8695-0346>

Evgeniya I. Voronova — Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Psychiatry and Psychosomatics, Deputy Director of the N.V. Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).

Кытко Олеся Васильевна — кандидат медицинских наук, доцент кафедры оперативной хирургии и топографической анатомии Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского, ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет).

Контактная информация: kytko_o_v@staff.sechenov.ru;
119992, г. Москва, ул. Россолимо 15/13, стр. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5472-415X>

Кинкулькина Марина Аркадьевна — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой психиатрии и наркологи, директор Института электронного медицинского образования, ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет).

Контактная информация: kinkulkina_m_a@staff.sechenov.ru;
119435, г. Москва, ул. Погодинская, 1, стр. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8386-758X>

Волель Беатриса Альбертовна — доктор медицинских наук, профессор кафедры психиатрии и психосоматики, директор Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского, ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет).

Контактная информация: volel_b_a@staff.sechenov.ru;
119992, г. Москва, ул. Россолимо, 11, стр. 2.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1667-5355>

Литвинова Татьяна Михайловна — кандидат фармацевтических наук, доцент, проректор по учебной работе, ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет).

Контактная информация: litvinova_t_m_1@staff.sechenov.ru;
119435, г. Москва, ул. Большая Пироговская, 2, стр. 4.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0820-0755>

Ивашкин Константин Владимирович — доктор медицинских наук, профессор кафедры пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского, ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет).

Контактная информация: ivashkin_k_v_1@staff.sechenov.ru;
119435, г. Москва, ул. Погодинская, 1, стр. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5699-541X>

Бахрушина Елена Олеговна — кандидат фармацевтических наук, доцент, доцент кафедры фармацевтической технологии Института фармации им. А.П. Нелубина, ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет).

Контактная информация: bakhrushina_e_o@staff.sechenov.ru;
119571, г. Москва, просп. Вернадского, 96, корп. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8695-0346>

Воронова Евгения Ивановна — кандидат медицинских наук, доцент кафедры психиатрии и психосоматики, заместитель директора Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского, ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет).

Contact information: voronova_e_i@staff.sechenov.ru;
119992, Moscow, Rossolimo str., 11, build. 2.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6605-4851>

Ekaterina V. Rebrova — Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Clinical Pharmacology and Propaedeutics of Internal Diseases, N.V. Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).
Contact information: rebrova_e_v@staff.sechenov.ru;
105043, Moscow, Izmaylovsky blvd, 8/31.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4374-9754>

Elizaveta N. Kytko — Student, F.F. Erisman Institute of Public Health, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).
Contact information: kytko_e_n@student.sechenov.ru
119435, Moscow, Bolshaya Pirogovskaya str., 2, build. 2.
ORCID: <https://orcid.org/0009-0003-0670-5386>

Sergey A. Tregubov — Student, N.F. Filatov Clinical Institute of Child Health, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).
Contact information: tregubovs01@yandex.ru
119435, Moscow, Bolshaya Pirogovskaya str., 19, build. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7315-8237>

Artem D. Kashtanov — Clinical Resident of the Department of Anesthesiology and Resuscitation, N.V. Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).
Contact information: kashtanov_a_d@staff.sechenov.ru;
119991, Moscow, Abrikosovsky lane, 2.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9648-1720>

Elena A. Son — Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Faculty Therapy No. 1, N.V. Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).
Contact information: son_e_a@staff.sechenov.ru;
119435, Moscow, Bolshaya Pirogovskaya str., 6.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5168-8752>

Kirill A. Zhandarov — Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Operative Surgery and Topographic Anatomy, N.V. Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).
Contact information: zhandarov_k_a@staff.sechenov.ru;
119992, Moscow, Rossolimo str., 15/13, build. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2908-6990>

Natalia D. Ivanova — Teaching Assistant of the Department of Operative Surgery and Topographic Anatomy, N.V. Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).
Contact information: ivanova_n_d@staff.sechenov.ru;

Контактная информация: voronova_e_i@staff.sechenov.ru;
119992, г. Москва, ул. Россоломо, 11, стр. 2.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6605-4851>

Реброва Екатерина Владиславовна — кандидат медицинских наук, доцент кафедры клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского, ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет).
Контактная информация: rebrova_e_v@staff.sechenov.ru;
105043, г. Москва, Измайловский б-р, 8/31.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4374-9754>

Кытко Елизавета Николаевна — студентка 1-го курса Института общественного здоровья им. Ф.Ф. Эрисмана, ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет).
Контактная информация: kytko_e_n@student.sechenov.ru
119435, г. Москва, ул. Большая Пироговская, 2, стр. 2.
ORCID: <https://orcid.org/0009-0003-0670-5386>

Трегубов Сергей Андреевич — студент 5-го курса Клинического института детского здоровья им. Н.Ф. Филатова, ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет).
Контактная информация: tregubovs01@yandex.ru
119435, г. Москва, ул. Большая Пироговская, 19, стр. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7315-8237>

Каштанов Артем Денисович — клинический ординатор кафедры анестезиологии и реаниматологии Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского, ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет).
Контактная информация: kashtanov_a_d@staff.sechenov.ru;
117513, г. Москва, ул. Островитянова, 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9648-1720>

Сон Елена Алексеевна — кандидат медицинских наук, доцент кафедры факультетской терапии № 1 Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского, ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет).
Контактная информация: son_e_a@staff.sechenov.ru;
119435, г. Москва, ул. Большая Пироговская, 6.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5168-8752>

Жандаров Кирилл Александрович — кандидат медицинских наук, доцент кафедры оперативной хирургии и топографической анатомии Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского, ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет).
Контактная информация: zhandarov_k_a@staff.sechenov.ru;
119992, г. Москва, ул. Россоломо, 15/13, стр. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2908-6990>

Иванова Наталья Дмитриевна — ассистент кафедры оперативной хирургии и топографической анатомии Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского, ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет).
Контактная информация: ivanova_n_d@staff.sechenov.ru;

119992, Moscow, Rossolimo str., 15/13, build. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6047-4561>

Dmitry S. Leonov — Teaching Assistant of the Department of Operative Surgery and Topographic Anatomy, N.V. Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).
Contact information: leonov_d_s@staff.sechenov.ru;
119992, Moscow, Rossolimo str., 15/13, build. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0009-0008-6855-2860>

Hadi M.S. Darawsheh — Cand. Sci. (Med.), Teaching Assistant of the Department of Operative Surgery and Topographic Anatomy, N.V. Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).
Contact information: daraushe_kh_m@staff.sechenov.ru;
119992, Moscow, Rossolimo str., 15/13, build. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1899-1282>

Artem V. Mirontsev — Cand. Sci. (Med.), Teaching Assistant of the Department of Operative Surgery and Topographic Anatomy, N.V. Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).
Contact information: mirontsev_a_v@staff.sechenov.ru;
119992, Moscow, Rossolimo str., 15/13, build. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1783-694X>

Sergey S. Dydykin — Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Operative Surgery and Topographic Anatomy, N.V. Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University.
Contact information: dydykin_s_s@staff.sechenov.ru;
119992, Moscow, Rossolimo str., 15/13, build. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1273-0356>

Authors' contributions

Concept and design of the study: Yuriy L. Vasil'ev, Tatyana M. Litvinova, Beatrice A. Volel, Marina A. Kinkulkina.

Collection and processing of the material: Artem D. Kashtanov, Natalia D. Ivanova, Kirill A. Zhandarov, Artem V. Mirontsev, Hadi M.S. Darawsheh, Dmitry S. Leonov, Elena A. Son, Sergey A. Tregubov, Olesya V. Kytko, Ekaterina V. Rebrova, Evgeniya I. Voronova, Elena O. Bakhrushina, Elizaveta N. Kytko.
Statistical processing: Yuriy L. Vasil'ev, Sergey S. Dydykin, Konstantin V. Ivashkin.

Writing of the text: Yuriy L. Vasil'ev, Konstantin V. Ivashkin.
Editing: Sergey S. Dydykin, Konstantin V. Ivashkin.

119992, г. Москва, ул. Россоломо, 15/13, стр. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6047-4561>

Леонов Дмитрий Сергеевич — ассистент кафедры оперативной хирургии и топографической анатомии Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского, ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет).
Контактная информация: leonov_d_s@staff.sechenov.ru;
119992, г. Москва, ул. Россоломо, 15/13, стр. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0009-0008-6855-2860>

Дарауше Хадид Маджед Соуд — кандидат медицинских наук, ассистент кафедры оперативной хирургии и топографической анатомии Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского, ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет).
Контактная информация: daraushe_kh_m@staff.sechenov.ru;
119992, г. Москва, ул. Россоломо, 15/13, стр. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1899-1282>

Миронцев Артем Владимирович — кандидат медицинских наук, ассистент кафедры оперативной хирургии и топографической анатомии Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского, ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет).
Контактная информация: mirontsev_a_v@staff.sechenov.ru;
119992, г. Москва, ул. Россоломо, 15/13, стр. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1783-694X>

Дыдыкин Сергей Сергеевич — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой оперативной хирургии и топографической анатомии Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского, ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет).
Контактная информация: dydykin_s_s@staff.sechenov.ru;
119992, г. Москва, ул. Россоломо, 15/13, стр. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1273-0356>

Вклад авторов

Концепция и дизайн исследования: Васильев Ю.Л., Литвинова Т.М., Волель Б.А., Кинкулькина М.А.

Сбор и обработка материалов: Каштанов А.Д., Иванова Н.Д., Жандаров К.А., Миронцев А.В., Дарауше Х.М.С., Леонов Д.С., Сон Е.А., Трегубов С.А., Кытько Е.Н., Реброва Е.В., Воронова Е.И., Бахрушина Е.О., Кытько О.В.

Статистическая обработка: Васильев Ю.Л., Дыдыкин С.С., Ивашкин К.В.

Написание текста: Васильев Ю.Л., Ивашкин К.В.

Редактирование: Дыдыкин С.С., Ивашкин К.В.

Submitted: 22.11. Accepted: 25.01.2025 Published: 28.02.2025
Поступила: 22.11.2024 Принята: 25.01.2025 Опубликовано: 28.02.2025



Метаанализ связи вируса папилломы человека и плоскоклеточного рака пищевода

Е.А. Кравцова^{1,2*}, М.М. Цыганов^{1,3}, И.А. Цыденова^{1,2},
Н.В. Литвяков^{1,2}, М.К. Ибрагимова^{1,2,3}

¹ Научно-исследовательский институт онкологии — филиал ФГБНУ «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук», Томск, Российская Федерация

² ФГАОУ ВО «Национальный исследовательский Томский государственный университет», Томск, Российская Федерация

³ ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Томск, Российская Федерация

Цель: систематизировать данные имеющихся исследований, связанных с вопросом ассоциации папилломавирусной инфекции с плоскоклеточным раком пищевода.

Методы. Поиск литературы был проведен в базах данных PubMed и Google Scholar. В исследование были включены полнотекстовые статьи за 1995–2023 гг. Язык исследований не являлся преградой для включения в данный метаанализ. Всего проанализировано 130 литературных источников. Метаанализ проводился на основе данных из 17 исследований «случай-контроль», которые в сумме учитывают 1912 образцов опухолевой ткани плоскоклеточного рака пищевода и 2206 контрольных образцов нормальной ткани пищевода.

Основные положения. На сегодняшний день встречается все больше исследований, касающихся определения значения вируса папилломы человека в качестве фактора риска развития плоскоклеточного рака пищевода. Однако вопрос об ассоциации вируса папилломы человека с риском развития рака пищевода, несмотря на большое количество исследований по данной теме, по-прежнему является спорным.

Выводы. Результирующий относительный риск (RR) развития плоскоклеточного рака пищевода при папилломавирусной инфекции составил 1,22 (95%-ный доверительный интервал (95% ДИ): 1,11–1,35; $p = 0,00023$). При этом стратификация данных в зависимости от этнического происхождения пациентов показала, что наибольший риск развития плоскоклеточного рака пищевода при папилломавирусной инфекции наблюдается у пациентов азиатской этнической группы (RR = 1,34; 95% ДИ: 1,26–1,42; $p = 0,042$). У арабской этнической группы риск развития плоскоклеточного рака пищевода при папилломавирусной инфекции составил 1,27 (95% ДИ: 1,09–1,48; $p = 0,005$), в то время как у европейцев он не достигает статистически значимых значений ($p = 0,232$).

Ключевые слова: рак пищевода, вирус папилломы человека, метаанализ

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования: Кравцова Е.А., Цыганов М.М., Цыденова И.А., Литвяков Н.В., Ибрагимова М.К. Метаанализ связи вируса папилломы человека и плоскоклеточного рака пищевода. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2025;35(1):31–41. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2025-35-1-31-41>

A Meta-Analysis of the Association Between Human Papillomavirus and Oesophageal Squamous Cell Cancer

Ekaterina A. Kravtsova^{1,2*}, Matvei M. Tsyganov^{1,3}, Irina A. Tsydenova^{1,2}, Nikolai V. Litviakov^{1,2}, Marina K. Ibragimova^{1,2,3}

¹ Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences, Tomsk, Russian Federation

² National Research Tomsk State University, Tomsk, Russian Federation

³ Siberian State Medical University, Tomsk, Russian Federation

Aim: to systematise the data of available studies related to the association of papillomavirus infection with oesophageal squamous cell cancer.

Methods. A literature search was conducted in PubMed and Google Scholar databases. All full-text articles from 1995 to 2023 were included. The language of the studies was not a barrier to inclusion in this meta-analysis. A total of 130 literature sources were analysed. The meta-analysis was based on data from 17 case-control studies, which together account for 1912 oesophageal squamous cell tumour tissue samples and 2206 control samples of normal oesophageal tissue.

Key points. There is a growing body of research on the importance of human papillomavirus as a risk factor for oesophageal squamous cell cancer. However, the association of human papillomavirus with the risk of oesophageal cancer, despite the large number of studies on this topic, is still controversial.

Conclusions. The resulting relative risk (RR) of oesophageal squamous cell cancer in papillomavirus infection was 1.22 (95% confidence interval (95% CI): 1.11–1.35; $p = 0.000023$). Meanwhile, stratification of the data according to the ethnicity of the patients showed that the highest risk of oesophageal squamous cell cancer in papillomavirus infection was observed in patients of Asian ethnic group (RR = 1.34; 95% C: 1.26–1.42; $p = 0.042$). In the Arab ethnic group, the risk of oesophageal squamous cell cancer with papillomavirus infection was 1.27 (95% CI: 1.09–1.48; $p = 0.005$), while in Europeans it does not reach statistically significant values ($p = 0.232$).

Keywords: oesophageal cancer, human papillomavirus, meta-analysis

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

For citation: Kravtsova E.A., Tsyganov M.M., Tsydenova I.A., Litviakov N.V., Ibragimova M.K. A Meta-Analysis of the Association Between Human Papillomavirus and Oesophageal Squamous Cell Cancer. Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology. 2025;35(1):31–41. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2025-35-1-31-41>

Введение

На сегодняшний день в мире рак пищевода занимает шестое место среди причин смертности от рака и седьмое место по заболеваемости [1]. По оценке GLOBOCAN ежегодно диагностируется 604 000 случаев рака пищевода и 544 000 смертей от данной онкопатологии [2]. При этом в 70 % случаев страдают именно мужчины [2, 3]. Двумя основными гистологическими подтипами рака пищевода являются плоскоклеточный рак пищевода (88 % случаев) и аденокарцинома (12 %) [3]. У большинства пациентов рак пищевода характеризуется поздним проявлением, а отсутствие биомаркеров для раннего выявления данной онкопатологии делает диагностику заболевания более затруднительной [4].

Стоит отметить, что плоскоклеточный рак пищевода имеет сильно варьирующие географические особенности: 80 % от общего числа случаев приходится на развивающиеся страны [5]. При этом в список стран с самой высокой заболеваемостью раком пищевода входят Южная Африка, Япония, Индия, Иран и Китай [6, 7]. В частности, Восточный Кейп Южной Африки, Северный Китай и Каспийское побережье Ирана были определены как регионы с наиболее высоким риском развития плоскоклеточного рака пищевода в мире (уровень заболеваемости — 246 случаев на 100 000 человек) [6]. На рисунке 1 показано сравнение числа зарегистрированных случаев

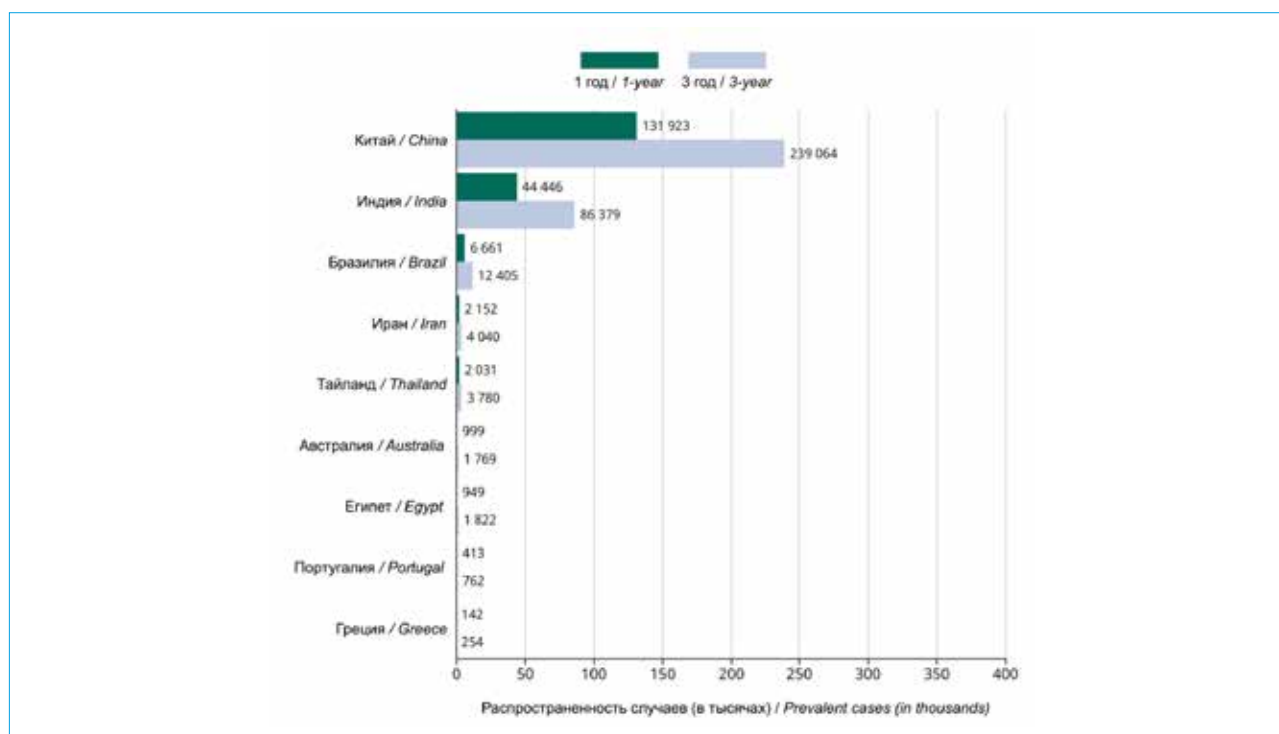


Рисунок 1. Статистика заболеваемости раком пищевода за 2020–2022 гг. по данным ВОЗ

Figure 1. Oesophageal cancer incidence statistics from 2020 to 2022 according to WHO

диагностирования плоскоклеточного рака пищевода за период 2020–2022 гг. по данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), в странах, включенных в представленный метаанализ.

Такие особенности распространения плоскоклеточного рака пищевода могут объясняться табакокурением, употреблением алкоголя, а также диетическими (грубая и горячая пища, низкое содержание в рационе овощей и фруктов, что коррелирует с дефицитом витаминов), культурными и экологическими (радиация и промышленные химикаты) факторами [1].

Множественные генетические мутации также могут являться фактором риска возникновения плоскоклеточного рака пищевода. Например, мутации белка-супрессора опухолевого роста p53 (продукта гена *TP53*) можно наблюдать более чем в 83 % случаев плоскоклеточного рака пищевода [8]. При этом сверхэкспрессия рецептора эпидермального фактора роста (EGFR), циклина D1 (*CCND1*), циклинзависимой киназы 4/6 (*CDK4/CDK6*) и протоонкогена *MDM2* наблюдается в 76, 46, 24 и 6 % случаев соответственно [8]. К эпигенетическим факторам риска развития плоскоклеточного рака пищевода относят метилирование ДНК, модификацию гистонов и потерю геномного импринтинга [8]. Например, гиперметилирование p16 ассоциировано со сверхэкспрессией p53 [9]. Полиморфизмы в генах *TP53*, *MDM2*, *CASP8* (каспаза 8) и *COX2* (циклооксигеназа 2) также связаны с риском развития плоскоклеточного рака пищевода [8].

Исследование роли вируса папилломы человека (ВПЧ) в плоскоклеточном раке ротоглотки и верхних отделов пищеварительного тракта началось в начале 1980-х годов [10]. При этом Международное агентство по изучению рака (International Agency for Research on Cancer, IARC) признало участие ВПЧ в развитии опухолей головы и шеи, особенно при раке ротоглотки и плоскоклеточном раке полости рта, в связи с высоким процентом инфицированности (80–90 % — для рака ротоглотки, до 61 % — для рака полости рта) [10–12]. Плоскоклеточный рак пищевода поражает преимущественно верхний и средний отделы пищевода, при этом метастазирование обычно происходит в околопищеводные лимфатические узлы, печень и легкие. До сих пор не установлено причинно-следственной связи между ВПЧ и плоскоклеточным раком пищевода [13]. Несмотря на то что этиология данного заболевания по-прежнему остается неясной, на сегодняшний день все чаще можно встретить большое число исследований, касающихся роли онкогенных типов ВПЧ, способствующих развитию плоскоклеточного рака пищевода [1].

На сегодняшний день идентифицировано более 200 генотипов ВПЧ [1]. На основании склонности к трансформированию клеток хозяина выделяют две основные группы: ВПЧ высокого канцерогенного риска и ВПЧ низкого канцерогенного риска

[3]. В настоящее время ВПЧ признан этиологическим фактором рака шейки матки, злокачественных новообразований ротоглотки и анальных неоплазий. Плоскоклеточный рак пищевода, ассоциированный с ВПЧ, диагностируется в 0–78 % случаев [14]. При этом широко известно, что наиболее распространенными генотипами ВПЧ высокого канцерогенного риска при плоскоклеточном раке пищевода являются ВПЧ 16 и ВПЧ 18 [5, 15, 16]. Однако в исследовании G. Georgantis et al. преобладающими типами являлись ВПЧ 11-го и 31-го типов, имеющие, как известно, низкий потенциал злокачественности при плоскоклеточном раке пищевода [17].

Также имеется ряд исследований, в которых был выявлен ВПЧ 73-го типа: в 98,3 % случаев плоскоклеточного рака пищевода в исследовании A.B. West et al. [18] и в 10,6 % случаев — в исследовании Z. Szentirmay et al. [19]. При этом ВПЧ 73-го типа до сих пор не классифицируется как канцерогенный тип [20]. Еще одним противоречивым исследованием является работа китайских ученых, где не было обнаружено зависимости между ВПЧ 16-го, 18-го и 73-го типов при плоскоклеточном раке пищевода, несмотря на то что территория Китая входит в группу риска заболеваемости данной онкопатологией [20]. В исследовании M. Saegusa et al. не было обнаружено зависимости между плоскоклеточным раком пищевода и ВПЧ: все образцы опухолевой ткани пищевода были ВПЧ-отрицательными [21]. Анализируя имеющиеся данные, можно сделать вывод, что роль ВПЧ при раке пищевода остается неясной [3].

Таким образом, в литературе представлен обширный пласт противоречивых исследований на тему оценки ассоциации ВПЧ в канцерогенезе плоскоклеточного рака пищевода. Тем не менее этот вопрос остается открытым и вклад вируса папилломы человека в развитие плоскоклеточного рака пищевода еще предстоит изучить [7]. Было необходимо провести метаанализ этих противоречивых исследований, что и было сделано в настоящей статье.

Рак пищевода и вирус папилломы человека

Впервые вирус папилломы человека был предложен в качестве эпидемиологического фактора в развитии рака пищевода в 1982 г. K. Syrjänen et al. [22]. С тех пор было проведено множество исследований, посвященных изучению данного вопроса [23–33]. Согласно полученным данным, уровень распространенности ВПЧ при плоскоклеточном раке пищевода колеблется в широком диапазоне и составляет от 0 до 78 % [34].

В представленном исследовании был проведен поиск литературы в базах данных PubMed и Google Scholar с использованием ключевых слов «рак пищевода», «oesophageal cancer», «esophageal cancer», «вирус папилломы человека», «human papillomavirus» в разных вариациях. В исследование были включены все полнотекстовые статьи с 1995 по 2023 г. Язык исследований не являлся

преградой для включения в данный метаанализ. Всего проанализировано 130 литературных источников.

Исследования включались в метаанализ, если: они были проведены по типу «случай-контроль»; материалом для них служили образцы плоскоклеточного рака пищевода; в качестве контроля были использованы образцы нормальной ткани пищевода; определение ВПЧ проводилось с использованием технологии полимеразной цепной реакции.

Критерием исключения являлось несоответствие хотя бы одному критерию включения: исследование не было проведено по типу «случай-контроль»; материалом для исследования служили образцы аденокарциномы пищевода или сыворотки крови; в исследовании не была представлена контрольная группа; определение ВПЧ проводилось методом иммуноферментного анализа, Hybrid Capture II или секвенированием.

В общей сложности было отобрано 17 исследований «случай-контроль», удовлетворяющих всем

вышеуказанным требованиям, с общим включением 1912 образцов опухолевой ткани рака пищевода и 2206 контрольных образцов (во всех включенных исследованиях в качестве контроля использовалась нормальная ткань пищевода).

На рисунке 2 представлена блок-схема, описывающая выбор исследований для включения в метаанализ. В таблице 1 в хронологическом порядке представлены исследования, собранные для проведения данного метаанализа. Метаанализ был проведен при помощи программы Meta-Essentials_1.5. Результат метаанализа представлен на рисунке 3.

Показано, что суммарный относительный риск (RR) риск развития плоскоклеточного рака пищевода при папилломавирусной инфекции составил 1,22 (95%-ный доверительный интервал (95% ДИ): 1,11–1,35; $p = 0,000023$). Показатель гетерогенности выборки I^2 был равен 88,3 %, Cochrane Q-test составил $p_0 = 2,6 \times 10^{-21}$, при необходимом уровне $p < 0,1$, поэтому была использована Random-модель. Воронкообразный график не показывает



Рисунок 2. Блок-схема выбора исследований для включения в метаанализ

Figure 2. Flow chart for selecting studies for inclusion in meta-analysis

Таблица 1. Распространенность вируса папилломы человека при плоскоклеточном раке пищевода с нормальной тканью в качестве контроля

Table 1. Human papilloma virus prevalence in oesophageal squamous cell cancer with normal tissue as control

Автор, год публикации <i>Author, year of publication</i>	Страна <i>Country</i>	Генотип ВПЧ <i>Genotype of HPV</i>	Опухолевая ткань <i>Tumor tissue</i>		Контроль <i>Controls</i>		<i>p</i>
			Всего <i>Total</i>	ВПЧ+ <i>HPV+</i>	Всего <i>Total</i>	ВПЧ+ <i>HPV+</i>	
Fidalgo P.O. et al., 1995 [15]	Португалия <i>Portugal</i>	16, 18	17	9	8	5	0,695
Cao B. et al., 2005 [16]	Китай <i>China</i>	16, 18	265	207	357	203	$3,627 \times 10^{-8}$
Bahnassy A.A. et al., 2005 [26]	Египет <i>Egypt</i>	16, 18, 11	50	27	50	12	0,004
Katiyar S. et al., 2005 [27]	Индия <i>India</i>	16, 18	101	19	26	1	0,073
Moradi A. et al., 2006 [24]	Иран <i>Iran</i>	6, 16, 18, 66, 52,	85	42	31	18	0,529
Zhang D. et al., 2010 [23]	Китай <i>China</i>	16, 18, 58	70	35	60	19	0,049
Antonsson A. et al., 2010 [25]	Австралия <i>Australia</i>	16, 35	222	8	55	0	0,218
Guo F. et al., 2012 [35]	Китай <i>China</i>	16, 18, 58, 57, 3, 94, 27	300	93	900	61	1×10^{-24}
Hu J.M. et al., 2013 [33]	Китай <i>China</i>	16	150	55	150	24	0,000072
Liyanage S.S. et al., 2014 [6]	Австралия <i>Australia</i>	16	99	1	100	0	1
Cui X. et al., 2014 [28]	Китай <i>China</i>	16, 18, 35, 52, 6, 11, 43	183	58	89	8	0,000035
Georgantis G. et al., 2015 [17]	Греция <i>Greece</i>	11, 31	19	2	30	0	0,145
Yahyapour Y. et al., 2016 [31]	Иран <i>Iran</i>	11, 16, 45, 35, 52, 39, 45, 59, 33, 56, 58	51	16	45	20	0,210
Pastrez P.R.A. et al., 2017 [29]	Бразилия <i>Brazil</i>	51, 31, 66, 56, 18, 16, 26	87	10	87	2	0,032
Mohammadpour B. et al., 2019 [30]	Иран <i>Iran</i>	16, 18, 31, 33	43	15	43	8	0,143
Sadeghian Z. et al., 2022 [32]	Иран <i>Iran</i>	16, 18	70	20	70	0	$3,9142 \times 10^{-7}$
Burassakarn A. et al., 2023 [5]	Таиланд <i>Thailand</i>	16, 18, 58	100	45	105	23	0,0006
Всего / <i>Total</i>			1912	662	2206	404	0,000023

Примечание: ВПЧ — вирус папилломы человека.

Note: HPV — human papillomavirus.

значимую асимметрию (рис. 3), и, согласно тесту Бегга, в этом метаанализе не было значимой систематической ошибки публикаций ($p = 0,621$). Однако результат теста Эггера не был значимым ($p = 0,294$).

На следующем этапе был проведен подгрупповой анализ данных в зависимости от этнического происхождения пациентов (табл. 2).

Установлено, что наибольший риск развития плоскоклеточного рака пищевода при ВПЧ

наблюдается у пациентов азиатских этнических групп ($RR = 1,34$; 95% ДИ: 1,26–1,42; $p = 0,042$). У арабской этнической группы данный показатель составил 1,27 (95% ДИ: 1,09–1,48; $p = 0,005$), а у пациентов европейских этнических групп — 1,02 (95% ДИ: 0,99–1,06; $p = 0,232$), не достигая статистически значимых значений. Таким образом, риск развития плоскоклеточного рака пищевода при ВПЧ имеет явные этнические особенности.

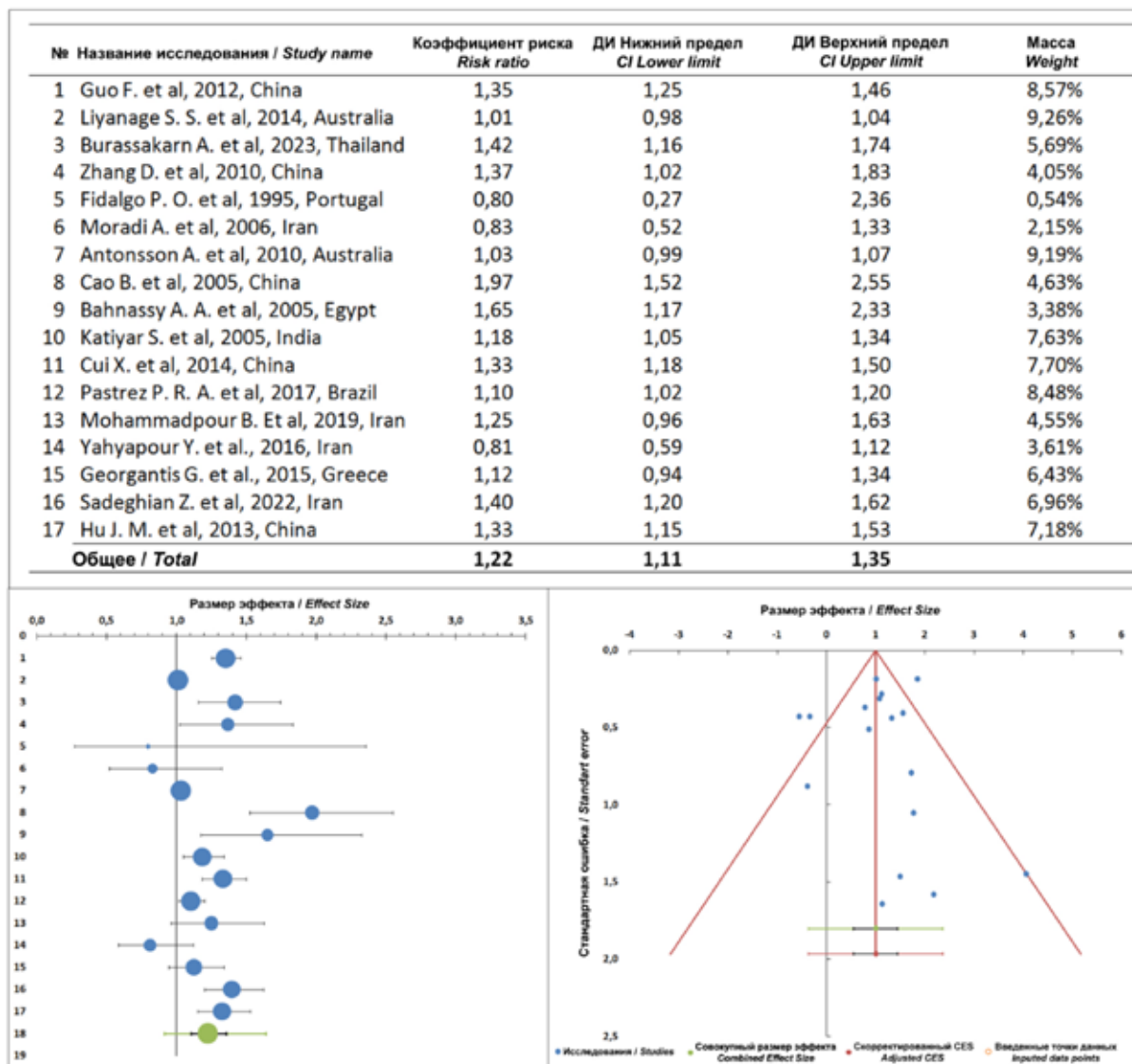


Рисунок 3. Результаты метаанализа связи наличия папилломавирусной инфекции с риском развития плоскоклеточного рака пищевода

Figure 3. Results of a meta-analysis of the association of papillomavirus infection with oesophageal squamous cell cancer risk

Обсуждение

Согласно результатам проведенного метаанализа распространенность ВПЧ в опухолевой ткани пищевода составляет 34,6 % случаев, при этом в образцах контрольной группы ВПЧ был обнаружен в 18,3 % случаев. Полученные данные согласуются с результатами ранее опубликованных исследований. Так, в работе S.S. Liyanage et al. ВПЧ был установлен в 35 % образцов опухолевой ткани и в 27 % контрольных образцов [36]. При этом в исследовании J.L. Petrick et al. распространенность вируса папилломы человека различалась в зависимости от метода обнаружения

и составила 17,6–32,2 % [37]. Однако встречаются работы, в которых не было продемонстрировано связи между ВПЧ и плоскоклеточным раком пищевода [38]. Противоречия в исследованиях подчеркивают важность решения этого вопроса. Именно поэтому необходимо учитывать результаты представленного метаанализа, который проводился с соблюдением строгих критериев включения и исключения. Этот анализ позволяет более точно интерпретировать имеющиеся данные и понять, насколько важен ВПЧ в развитии плоскоклеточного рака пищевода.

Таблица 2. Результаты метаанализа связи наличия папилломавирусной инфекции с риском развития плоскоклеточного рака пищевода в зависимости от этнической принадлежности

Table 2. Results of meta-analysis of the association of papillomavirus infection with the risk of oesophageal squamous cell cancer according to ethnicity

№ No.	Авторы исследования, год / Название подгруппы <i>Authors, year / Subgroup name</i>	Страна <i>Country</i>	Отношение рисков <i>Risk Ratio</i>	95% ДИ 95% CI	Масса Weight	<i>p</i> ₀
1	Moradi A. et al., 2006 [10]	Иран <i>Iran</i>	0,83	0,52–1,33	5,62 %	
2	Bahnassy A.A. et al., 2005 [13]	Египет <i>Egypt</i>	1,65	1,17–2,33	10,59 %	
3	Mohammadpour B. et al., 2019 [17]	Иран <i>Iran</i>	1,25	0,96–1,63	17,75 %	
4	Yahyapour Y. et al., 2016 [18]	Иран <i>Iran</i>	0,81	0,59–1,12	11,80 %	
5	Sadeghian Z. et al., 2022 [20]	Иран <i>Iran</i>	1,40	1,20–1,62	54,24 %	
Арабская этническая группа <i>Arab ethnic group</i>			1,27	1,09–1,48	3,02 %	0,005
6	Guo F. et al., 2012 [4]	Китай <i>China</i>	1,35	1,25–1,46	40,65 %	
7	Burassakarn A. et al., 2023 [6]	Таиланд <i>Thailand</i>	1,42	1,16–1,74	5,91 %	
8	Zhang D. et al., 2010 [8]	Китай <i>China</i>	1,37	1,02–1,83	2,91 %	
9	Cao B. et al., 2005 [12]	Китай <i>China</i>	1,97	1,52–2,55	3,73 %	
10	Katiyar S. et al., 2005 [14]	Индия <i>India</i>	1,18	1,05–1,34	16,72 %	
11	Cui X. et al., 2014 [15]	Китай <i>China</i>	1,33	1,18–1,50	17,58 %	
12	Hu JM. et al., 2013 [21]	Китай <i>China</i>	1,33	1,15–1,53	12,49 %	
Азиатская этническая группа <i>Asian ethnic group</i>			1,34	1,26–1,42	14,87 %	0,042
13	Liyanage S.S. et al., 2014 [5]	Австралия <i>Australia</i>	1,01	0,98–1,04	57,58 %	
14	Fidalgo P.O. et al., 1995 [9]	Португалия <i>Portugal</i>	0,80	0,27–2,35	0,04 %	
15	Antonsson A. et al., 2010 [11]	Австралия <i>Australia</i>	1,03	0,99–1,07	34,28 %	
16	Pastrez P.R.A. et al., 2017 [16]	Бразилия <i>Brazil</i>	1,10	1,02–1,20	6,58 %	
17	Georgantis G. et al., 2015 [19]	Греция <i>Greece</i>	1,12	0,94–1,34	1,51 %	
Европеоидная этническая группа <i>Europoid ethnic group</i>			1,02	0,99–1,06	82,11 %	0,232

Примечание: ДИ — доверительный интервал.

Note: CI — confidence interval.

В ходе проведения исследования было замечено, что наиболее часто встречающимся генотипом вируса папилломы человека является именно ВПЧ 16-го типа, на втором месте по встречаемости находится ВПЧ 18-го типа. Полученные данные согласуются с результатами ранее опубликованных работ. Было показано, что ВПЧ 16-го типа является наиболее часто выявляемым генотипом ВПЧ [37–40]. При этом ВПЧ 16-го типа обнаруживается более чем в два раза чаще по сравнению с ВПЧ

18-го генотипа [37, 40]. В совокупности эти два генотипа составляют большой процент распространенности — более 80 % ВПЧ в инфицированных образцах рака пищевода [40].

В исследовании G. Georgantis et al. преобладающими являются генотипы ВПЧ 31-го и ВПЧ 11-го типов [17]. Данную особенность можно объяснить тем, что Греция является регионом с низким риском развития плоскоклеточного рака пищевода, связанного с ВПЧ, а также малой выборкой

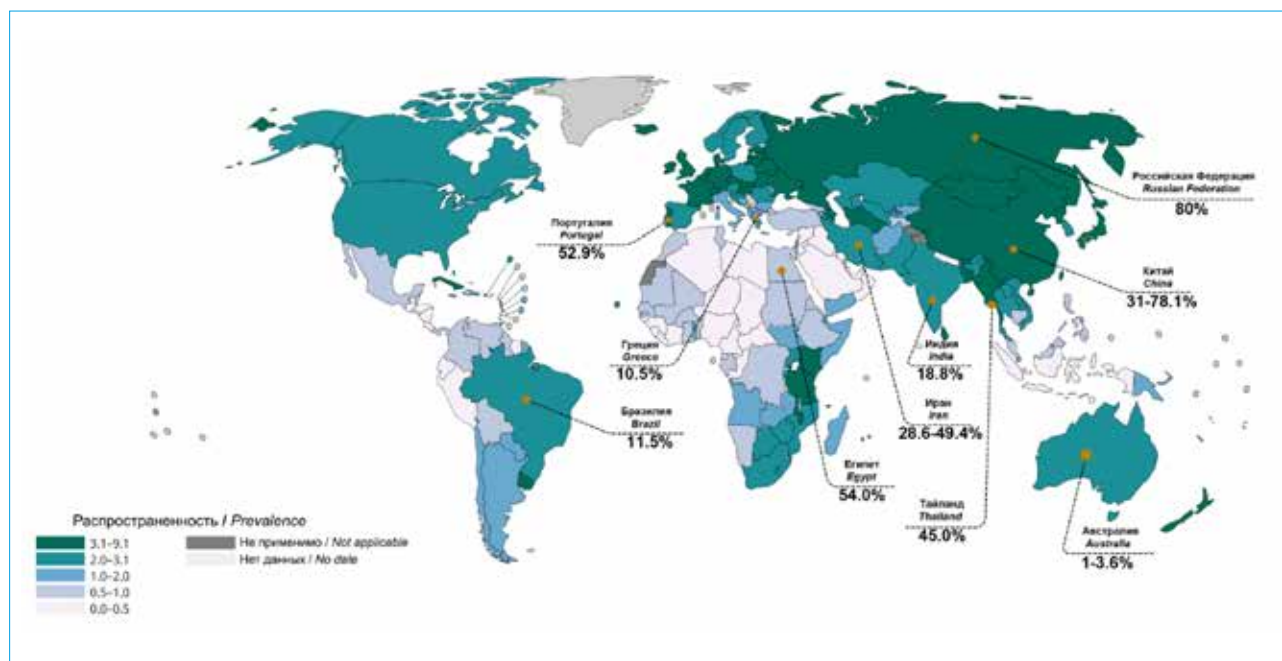


Рисунок 4. Частота встречаемости рака пищевода в мире (процентами обозначена средняя частота встречаемости данной онкопатологии в странах, представленных в таблице 1)

Figure 4. Incidence of oesophageal cancer worldwide (percentages indicate the average incidence of cancer in the countries presented in Table 1)

пациентов, включенных в представленное исследование. По результатам этого исследования можно предположить, что ВПЧ не является значимым этиологическим фактором плоскоклеточного рака пищевода среди греческой популяции [17].

Учитывая данные исследований, включенных в метаанализ, можно сказать, что встречаемость плоскоклеточного рака пищевода сильно отличается в зависимости от региона [39, 41]. На рисунке 4 показана частота встречаемости данной онкопатологии во всем мире.

Хотя географические различия в распространенности ВПЧ, наблюдаемые при данной онкопатологии, заметны, нельзя ожидать, что ВПЧ полностью сможет их объяснить, поскольку на сегодняшний день существует несколько предполагаемых факторов риска плоскоклеточного рака пищевода, включая пищевые привычки, употребление табака и алкоголя, загрязнение окружающей среды, различные генетические факторы, а также семейный анамнез [39].

В проведенном метаанализе был обнаружен высокий риск развития данной онкопатологии в связи с папилломавирусной инфекцией у азиатов ($RR = 1,34$; 95% ДИ: 1,26–1,42) и арабов ($RR = 1,27$; 95% ДИ: 1,09–1,48). В метаанализе 2016 г. была показана схожая картина оценки риска развития плоскоклеточного рака пищевода для азиатских стран (отношение шансов (ОШ) — 1,63; 95% ДИ: 1,29–2,04). При этом не было систематической ошибки публикаций, что указывает на высокую надежность полученных результатов [39].

В метаанализе 2019 г. было показано, что в Иране, относящемся к арабским странам, ОШ составило 3,03 (95% ДИ: 1,42–6,45) [41]. Подобные несоответствия в показателях выявления ВПЧ между исследованиями также могут быть связаны и с различными методами обнаружения вируса, а также тем, что в этих анализах использовался показатель отношения шансов, который всегда выше относительного риска. Согласно представленным данным важно отметить, что ВПЧ является значимым фактором заболеваемости плоскоклеточным раком пищевода в регионах с высоким риском развития данной онкопатологии. Учитывая данные, полученные нами в ходе проведения метаанализа, риск развития плоскоклеточного рака пищевода при ВПЧ является статистически значимым у азиатской и арабской этнических групп.

Заклучение

Несмотря на противоречивые данные о роли папилломавирусной инфекции в возникновении и прогрессировании плоскоклеточного рака пищевода, метаанализ вносит существенный вклад в ответ на вопрос о связи вируса папилломы человека с данным видом онкопатологии. Проведенный метаанализ подтвердил, что эта связь имеет этнические особенности. Исходя из полученных результатов папилломавирусную инфекцию стоит рассматривать как потенциальный фактор риска возникновения плоскоклеточного рака пищевода.

Литература / References

- Li S., Luk H.Y., Xia C., Chen Z., Chan P.K.S., Boon S.S. Oesophageal carcinoma: The prevalence of DNA tumour viruses and therapy. *Tumour Virus Res.* 2022;13:200231. DOI: 10.1016/j.tvr.2021.200231
- Sung H., Ferlay J., Siegel R.L., Laversanne M., Soerjomataram I., Jemal A., et al. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin.* 2021;71(3):209–49. DOI: 10.3322/caac.21660
- Rajendra K., Sharma P. Viral pathogens in oesophageal and gastric cancer. *Pathogens.* 2022;11(4):476. DOI: 10.3390/pathogens11040476
- Mbatha S., Hull R., Dlamini Z. Exploiting the molecular basis of oesophageal cancer for targeted therapies and biomarkers for drug response: Guiding clinical decision-making. *Biomedicines.* 2022;10(10):2359. DOI: 10.3390/biomedicines10102359
- Burassakarn A., Pientong C., Tongchai P., Wongjam-pa W., Poosari A., Udomsin A., et al. Epidemiological evidence and association of human papillomavirus with esophageal cancer in northeastern Thailand: A case-control study. *Front Microbiol.* 2023;14:1146322. DOI: 10.3389/fmicb.2023.1146322
- Liyanage S.S., Segelov E., Malik A., Garland S.M., Tabrizi S.N., Cummins E., et al. A case-control study of the role of human papillomavirus in oesophageal squamous cell carcinoma in Australia. *J Oncol.* 2014;2014:236482. DOI: 10.1155/2014/236482
- Wang W.J., Wu M.J., Ren J.L., Xie P., Chang J., Hu G.M., et al. p16INK4a is not a reliable screening marker of HPV infection in esophageal squamous cell carcinoma: Evidence from a meta-analysis. *Int J Biol Markers.* 2016;31(4):e431–9. DOI: 10.5301/ijbm.5000213
- Huang F.L., Yu S.J. Esophageal cancer: Risk factors, genetic association, and treatment. *Asian J Surg.* 2018;41(3):210–5. DOI: 10.1016/j.asjsur.2016.10.005
- Taghavi N., Biramijamal F., Sotoudeh M., Khademi H., Malekzadeh R., Moaven O., et al. p16INK4a hypermethylation and p53, p16 and MDM2 protein expression in esophageal squamous cell carcinoma. *BMC Cancer.* 2010;10:138. DOI: 10.1186/1471-2407-10-138
- Liyanage S.S., Segelov E., Garland S.M., Tabrizi S.N., Seale H., Crowe P.J., et al. Role of human papillomaviruses in esophageal squamous cell carcinoma. *Asia Pac J Clin Oncol.* 2013;9(1):12–28. DOI: 10.1111/j.1743-7563.2012.01555.x
- Guo T., Kang S.Y., Cohen E.E.W. Current perspectives on recurrent HPV-mediated oropharyngeal cancer. *Front Oncol.* 2022;12:966899. DOI: 10.3389/fonc.2022.966899
- Nauta I.H., Heideman D.A., Brink A., van der Steen B., Bloemena E., Koljenović S., et al. The unveiled reality of human papillomavirus as risk factor for oral cavity squamous cell carcinoma. *Int J Cancer.* 2021;149(2):420–30. DOI: 10.1002/ijc.33514
- Thrumurthy S.G., Chaudry M.A., Thrumurthy S.S., Mughal M. Oesophageal cancer: Risks, prevention, and diagnosis. *BMJ.* 2019;366:14373. DOI: 10.1136/bmj.14373
- Rajendra S., Pavey D., McKay O., Merrett N., Gautam S.D. Human papillomavirus infection in esophageal squamous cell carcinoma and esophageal adenocarcinoma: A concise review. *Ann N Y Acad Sci.* 2020;1482(1):36–48. DOI: 10.1111/nyas.14509
- Fidalgo P.O., Cravo M.L., Chaves P.P., Leitão C.N., Mira F.C. High prevalence of human papillomavirus in squamous cell carcinoma and matched normal esophageal mucosa. Assessment by polymerase chain reaction. *Cancer.* 1995;76(9):1522–8. DOI: 10.1002/1097-0142(19951101)76:9<1522::AID-CNCR2820760904>3.0.CO;2-3
- Cao B., Tian X., Li Y., Jiang P., Ning T., Xing H., et al. LMP7/TAP2 gene polymorphisms and HPV infection in esophageal carcinoma patients from a high incidence area in China. *Carcinogenesis.* 2005;26(7):1280–4. DOI: 10.1093/carcin/bgi071
- Georgantis G., Syrakos T., Agorastos T., Miliaras S., Gagalis A., Tsoulfas G., et al. Detection of human papillomavirus DNA in esophageal carcinoma in Greece. *World J Gastroenterol.* 2015;21(8):2352. DOI: 10.3748/wjg.v21.i8.2352
- West A.B., Soloway G.N., Lizarraga G., Tyrrell L., Longley J.B. Type 73 human papillomavirus in esophageal squamous cell carcinoma: A novel association. *Cancer.* 1996;77(12):2440–4. DOI: 10.1002/(SICI)1097-0142(19960615)77:12<2440::AID-CNCR4>3.0.CO;2-Q
- Szentirmay Z., Szántó I., Bálint I., Pólus K., Remenár E., Tamás L., et al. Causal association between human papilloma virus infection and head and neck and esophageal squamous cell carcinoma. *Magy Onkol.* 2002;46(1):35–41.
- Kamangar F., Qiao Y.L., Schiller J.T., Dawsey S.M., Fears T., Sun X.D., et al. Human papillomavirus serology and the risk of esophageal and gastric cancers: Results from a cohort in a high-risk region in China. *Int J Cancer.* 2006;119(3):579–84. DOI: 10.1002/ijc.21871
- Saegusa M., Hashimura M., Takano Y., Ohbu M., Okayasu I. Absence of human papillomavirus genomic sequences detected by the polymerase chain reaction in esophageal and gastric carcinomas in Japan. *Mol Pathol.* 1997;50(2):101. DOI: 10.1136/mp.50.2.101
- Syrjänen K., Pyrhönen S., Aukee S., Koskela E. Squamous cell papilloma of the esophagus: A tumour probably caused by human papilloma virus (HPV). *Diagn Histopathol.* 1982;5(4):291–6.
- Zhang D., Zhang Q., Zhou L., Huo L., Zhang Y., Shen Z., et al. Comparison of prevalence, viral load, physical status and expression of human papillomavirus-16, -18 and -58 in esophageal and cervical cancer: A case-control study. *BMC Cancer.* 2010;10(1):650. DOI: 10.1186/1471-2407-10-650
- Moradi A., Mokhtari-Azad T. Detection of HPV in cancerous and non-cancerous esophageal tissues from Turkmen-Sahra, Iran. *Int J Cancer Res.* 2006;2:113–8.
- Antonsson A., Nancarrow D.J., Brown I.S., Green A.C., Drew P.A., Watson D.I., et al. High-risk human papillomavirus in esophageal squamous cell carcinoma. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2010;19(8):2080–7. DOI: 10.1158/1055-9965.EPI-10-0033
- Bahnassy A.A., Zekri A.R.N., Abdallah S., El-Shehaby A.M., Sherif G.M., et al. Human papillomavirus infection in Egyptian esophageal carcinoma: Correlation with p53, p21waf, mdm2, C-erbB2 and impact on survival. *Pathol Int.* 2005;55(2):53–62. DOI: 10.1111/j.1440-1827.2005.01804.x
- Katiyar S., Hedau S., Jain N., Kar P., Khuroo M.S., Mohanta J., et al. p53 gene mutation and human papillomavirus (HPV) infection in esophageal carcinoma from three different endemic geographic regions of India. *Cancer Lett.* 2005;218(1):69–79. DOI: 10.1016/j.canlet.2004.09.003
- Cui X., Chen Y., Liu L., Li L., Hu J., Yang L., et al. Heterozygote of PLCE1 rs2274223 increases susceptibility to human papillomavirus infection in patients with esophageal carcinoma among the Kazakh populations. *J Med Virol.* 2014;86(4):608–17. DOI: 10.1002/jmv.23775
- Pastrez P.R.A., Mariano V.S., da Costa A.M., Silva E.M., Scapulatempo-Neto C., Guimarães D.P., et al. The relation of HPV infection and expression of p53 and p16 proteins in esophageal squamous cells carcinoma. *J Cancer.* 2017;8(6):1062–70. DOI: 10.7150/jca.17080
- Mohammadpour B., Khodabandehloo M., Motazaker M. The prevalence and association of human papillomavirus with esophageal cancer in West Azerbaijan, Iran. *Int J Cancer Manag.* 2019;12(11):e90608. DOI: 10.5812/ijcm.90608
- Yahyapour Y., Sadeghi F., Alizadeh A., Rajabnia R., Siadati S. Detection of merkel cell polyomavirus and human papillomavirus in esophageal squamous cell carcinomas and non-cancerous esophageal samples in Northern Iran. *Pathol Oncol Res.* 2016;22(4):667–72. DOI: 10.1007/s12253-016-0048-7

32. Sadeghian Z., Bannazadeh Baghi H., Poortahmasebi V., Sadeghi J., Hasani A., Azadi A., et al. Evidence of high-risk human papillomavirus in esophageal cancer in East Azerbaijan province, northwest of Iran. *Can J Infect Dis Med Microbiol.* 2022;2022:1099477. DOI: 10.1155/2022/1099477
33. Hu J.M., Li L., Chen Y.Z., Pang L.J., Yang L., Liu C.X., et al. Human papillomavirus type 16 infection may be involved in esophageal squamous cell carcinoma carcinogenesis in Chinese Kazakh patients. *Dis Esophagus.* 2013;26(7):703–7. DOI: 10.1111/dote.12009
34. Sur M., Cooper K. The role of the human papilloma virus in esophageal cancer. *Pathology.* 1998;30(4):348–54. DOI: 10.1080/00313029800169616
35. Guo F., Liu Y., Wang X., He Z., Weiss N.S., Madeleine M.M., et al. Human papillomavirus infection and esophageal squamous cell carcinoma: A case-control study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2012;21(5):780–5. DOI: 10.1158/1055-9965.EPI-11-1206
36. Liyanage S.S., Rahman B., Ridda I., Newall A.T., Tabrizi S.N., Garland S.M., et al. The aetiological role of human papillomavirus in oesophageal squamous cell carcinoma: A meta-analysis. *PLoS One.* 2013;8(7):e69238. DOI: 10.1371/journal.pone.0069238
37. Petrick J.L., Wyss A.B., Butler A.M., Cummings C., Sun X., Poole C., et al. Prevalence of human papillomavirus among oesophageal squamous cell carcinoma cases: Systematic review and meta-analysis. *Br J Cancer.* 2014;110(9):2369–77. DOI: 10.1038/bjc.2014.96
38. Guo L., Liu S., Zhang S., Chen Q., Zhang M., Quan P., et al. Human papillomavirus-related esophageal cancer survival: A systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore).* 2016;95(46):e5318. DOI: 10.1097/MD.00000000000005318
39. Wang J., Zhao L., Yan H., Che J., Huihui L., Jun W., et al. A meta-analysis and systematic review on the association between human papillomavirus (types 16 and 18) infection and esophageal cancer worldwide. *PLoS One.* 2016;11(7):e0159140. DOI: 10.1371/journal.pone.0159140
40. Hardefeldt H.A., Cox M.R., Eslick G.D. Association between human papillomavirus (HPV) and oesophageal squamous cell carcinoma: A meta-analysis. *Epidemiol Infect.* 2014;142(6):1119–37. DOI: 10.1017/S0950268814000016
41. Mohammadpour B., Rouhi S., Khodabandehloo M., Moradi M. Prevalence and association of human papillomavirus with esophageal squamous cell carcinoma in Iran: A systematic review and meta-analysis. *Iran J Public Health.* 2019;48(7):1215–26.

Сведения об авторах

Кравцова Екатерина Андреевна* — младший научный сотрудник лаборатории онковирусологии, Научно-исследовательский институт онкологии — филиал ФГБНУ «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук»; аспирант кафедры физиологии человека и животных Биологического института, ФГАОУ ВО «Национальный исследовательский Томский государственный университет».
Контактная информация: zdereva.e@gmail.com;
634009, г. Томск, пер. Кооперативный, 5.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9022-7764>

Цыганов Матвей Михайлович — кандидат биологических наук, старший научный сотрудник лаборатории онковирусологии, Научно-исследовательский институт онкологии — филиал ФГБНУ «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук»; доцент кафедры биохимии и молекулярной биологии с курсом клинической лабораторной диагностики, ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.
Контактная информация: tsyganovmm@yandex.ru;
634009, г. Томск, пер. Кооперативный, 5.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7419-4512>

Цыденова Ирина Александровна — младший научный сотрудник лаборатории онковирусологии, Научно-исследовательский институт онкологии — филиал ФГБНУ «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук»; аспирант кафедры генетики и клеточной биологии Биологического института, ФГАОУ ВО «Национальный исследовательский Томский государственный университет».
Контактная информация: tsydenova422@gmail.com;
634009, г. Томск, пер. Кооперативный, 5.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2716-3075>

Information about the authors

Ekaterina A. Kravtsova* — Junior Researcher at the Laboratory of Oncovirology, Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences; Postgraduate of the Department of Human and Animal Physiology of the Biological Institute, National Research Tomsk State University.
Contact information: zdereva.e@gmail.com;
634009, Tomsk, Kooperativny lane, 5.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9022-7764>

Matvei M. Tsyganov — Cand. Sci. (Biol.), Senior Researcher at the Laboratory of Oncovirology, Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences; Associate Professor at the Department of Biochemistry and Molecular Biology with a Course in Clinical Laboratory Diagnostics, Siberian State Medical University.
Contact information: tsyganovmm@yandex.ru;
634009, Tomsk, Kooperativny lane, 5.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7419-4512>

Irina A. Tsydenova — Junior Researcher at the Laboratory of Oncovirology, Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences; Postgraduate of the Department of Genetics and Cell Biology of the Biological Institute, National Research Tomsk State University.
Contact information: tsydenova422@gmail.com;
634009, Tomsk, Kooperativny lane, 5.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2716-3075>

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

Литвяков Николай Васильевич — доктор биологических наук, профессор РАН, руководитель лаборатории онковирологии, Научно-исследовательский институт онкологии — филиал ФГБНУ «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук»; профессор кафедры физиологии человека и животных Биологического института, ФГАОУ ВО «Национальный исследовательский Томский государственный университет».
Контактная информация: nvlitv72@yandex.ru;
634009, г. Томск, пер. Кооперативный, 5.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0714-8927>

Ибрагимова Марина Константиновна — кандидат биологических наук, старший научный сотрудник лаборатории онковирологии, Научно-исследовательский институт онкологии — филиал ФГБНУ «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук»; доцент кафедры зоологии позвоночных Биологического института, ФГАОУ ВО «Национальный исследовательский Томский государственный университет»; доцент кафедры биохимии и молекулярной биологии с курсом клинической лабораторной диагностики, ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.
Контактная информация: imk1805@yandex.ru;
634009, г. Томск, пер. Кооперативный, 5.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8815-2786>

Nikolai V. Litviakov — Dr. Sci. (Biol.), Professor of the Russian Academy of Sciences, Head of the Laboratory of Oncovirology, Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences; Professor of the Department of Human and Animal Physiology of the Biological Institute, National Research Tomsk State University.
Contact information: nvlitv72@yandex.ru;
634009, Tomsk, Kooperativny lane, 5.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0714-8927>

Marina K. Ibragimova — Cand. Sci. (Biol), Senior Researcher at the Laboratory of Oncovirology, Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences; Associate Professor at the Department of Vertebrate Zoology and Ecology of the Biological Institute, National Research Tomsk State University; Associate Professor at the Department of Biochemistry and Molecular Biology with a Course in Clinical Laboratory Diagnostics, Siberian State Medical University.
Contact information: imk1805@yandex.ru;
634009, Tomsk, Kooperativny lane, 5.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8815-2786>

Вклад авторов

Концепция и дизайн исследования: Кравцова Е.А., Ибрагимова М.К.
Сбор и обработка материалов: Цыганов М.М., Цыденова И.А.
Статистическая обработка: Литвяков Н.В.
Написание текста: Кравцова Е.А.
Редактирование: Ибрагимова М.К.
Проверка верстки и ее согласование с авторским коллективом: Кравцова Е.А.

Authors' contributions

Concept and design of the study: Kravtsova E.A., Ibragimova M.K.
Collection and processing of the material: Tsyganov M.M., Tsydenova I.A.
Statistical processing: Litviakov N.V.
Writing of the text: Kravtsova E.A.
Editing: Ibragimova M.K.
Proof checking and approval with authors: Kravtsova E.A.

Поступила: 06.08.2024 Принята: 29.12.2024 Опубликовано: 28.02.2025
Submitted: 06.08. Accepted: 29.12.2024 Published: 28.02.2025



A Meta-Analysis of the Association Between Human Papillomavirus and Oesophageal Squamous Cell Cancer

Ekaterina A. Kravtsova^{1,2*}, Matvei M. Tsyganov^{1,3}, Irina A. Tsydenova^{1,2},
Nikolai V. Litviakov^{1,2}, Marina K. Ibragimova^{1,2,3}

¹ Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences, Tomsk, Russian Federation

² National Research Tomsk State University, Tomsk, Russian Federation

³ Siberian State Medical University, Tomsk, Russian Federation

Aim: to systematise the data of available studies related to the association of papillomavirus infection with oesophageal squamous cell cancer.

Methods. A literature search was conducted in PubMed and Google Scholar databases. All full-text articles from 1995 to 2023 were included. The language of the studies was not a barrier to inclusion in this meta-analysis. A total of 130 literature sources were analysed. The meta-analysis was based on data from 17 case-control studies, which together account for 1912 oesophageal squamous cell tumour tissue samples and 2206 control samples of normal oesophageal tissue.

Key points. There is a growing body of research on the importance of human papillomavirus as a risk factor for oesophageal squamous cell cancer. However, the association of human papillomavirus with the risk of oesophageal cancer, despite the large number of studies on this topic, is still controversial.

Conclusions. The resulting relative risk (RR) of oesophageal squamous cell cancer in papillomavirus infection was 1.22 (95 % confidence interval (95 % CI): 1.11–1.35; $p = 0.000023$). Meanwhile, stratification of the data according to the ethnicity of the patients showed that the highest risk of oesophageal squamous cell cancer in papillomavirus infection was observed in patients of Asian ethnic group (RR = 1.34; 95 % CI: 1.26–1.42; $p = 0.042$). In the Arab ethnic group, the risk of oesophageal squamous cell cancer with papillomavirus infection was 1.27 (95 % CI: 1.09–1.48; $p = 0.005$), while in Europeans it does not reach statistically significant values ($p = 0.232$).

Keywords: oesophageal cancer, human papillomavirus, meta-analysis

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

For citation: Kravtsova E.A., Tsyganov M.M., Tsydenova I.A., Litviakov N.V., Ibragimova M.K. A Meta-Analysis of the Association Between Human Papillomavirus and Oesophageal Squamous Cell Cancer. Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology. 2025;35(1):31–41. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2025-35-1-31-41>

Метаанализ связи вируса папилломы человека и плоскоклеточного рака пищевода

Е.А. Кравцова^{1,2*}, М.М. Цыганов^{1,3}, И.А. Цыденова^{1,2}, Н.В. Литвяков^{1,2}, М.К. Ибрагимова^{1,2,3}

¹ Научно-исследовательский институт онкологии — филиал ФГБНУ «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук», Томск, Российская Федерация

² ФГАОУ ВО «Национальный исследовательский Томский государственный университет», Томск, Российская Федерация

³ ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Томск, Российская Федерация

Цель: систематизировать данные имеющихся исследований, связанных с вопросом ассоциации папилломавирусной инфекции с плоскоклеточным раком пищевода.

Методы. Поиск литературы был проведен в базах данных PubMed и Google Scholar. В исследование были включены полнотекстовые статьи за 1995–2023 гг. Язык исследований не являлся преградой для включения в данный метаанализ. Всего проанализировано 130 литературных источников. Метаанализ проводился на основе данных из 17 исследований «случай-контроль», которые в сумме учитывают 1912 образцов опухолевой ткани плоскоклеточного рака пищевода и 2206 контрольных образцов нормальной ткани пищевода.

Основные положения. На сегодняшний день встречается все больше исследований, касающихся определения значения вируса папилломы человека в качестве фактора риска развития плоскоклеточного рака

пищевода. Однако вопрос об ассоциации вируса папилломы человека с риском развития рака пищевода, несмотря на большое количество исследований по данной теме, по-прежнему является спорным.

Выводы. Результирующий относительный риск (RR) развития плоскоклеточного рака пищевода при папилломавирусной инфекции составил 1,22 (95 %-ный доверительный интервал (95 % ДИ): 1,11–1,35; $p = 0,00023$). При этом стратификация данных в зависимости от этнического происхождения пациентов показала, что наибольший риск развития плоскоклеточного рака пищевода при папилломавирусной инфекции наблюдается у пациентов азиатской этнической группы (RR = 1,34; 95 % ДИ: 1,26–1,42; $p = 0,042$). У арабской этнической группы риск развития плоскоклеточного рака пищевода при папилломавирусной инфекции составил 1,27 (95 % ДИ: 1,09–1,48; $p = 0,005$), в то время как у европейцев он не достигает статистически значимых значений ($p = 0,232$).

Ключевые слова: рак пищевода, вирус папилломы человека, метаанализ

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования: Кравцова Е.А., Цыганов М.М., Цыденова И.А., Литвяков Н.В., Ибрагимова М.К. Метаанализ связи вируса папилломы человека и плоскоклеточного рака пищевода. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2025;35(1):31–41. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2025-35-1-31-41>

Introduction

Today, oesophageal cancer is the sixth leading cause of oncological mortality and the seventh leading cause of cancer incidence worldwide [1]. According to GLOBOCAN estimates, 604,000 cases of oesophageal cancer and 544,000 deaths from this oncopathology are diagnosed annually [2]. Moreover, in 70 % of cases, it is men who are affected [2, 3]. Oesophageal squamous cell carcinoma (88 % of cases) and adenocarcinoma (12 % of cases) are the two main histological subtypes of oesophageal cancer [3]. In most patients, oesophageal cancer is characterised by late presentation, while the lack of biomarkers

for early cancer detection makes the diagnosis of the disease more difficult [4].

It is worth noting that oesophageal squamous cell cancer has highly variable geographical features: 80 % of the total cases occur in developing countries [5]. Meanwhile, the list of countries with the highest oesophageal cancer incidence includes South Africa, Japan, India, Iran and China [6, 7]. In particular, the Eastern Cape of South Africa, northern China and the Caspian coast of Iran have been identified as the regions with the highest risk of developing oesophageal squamous cell cancer in the world

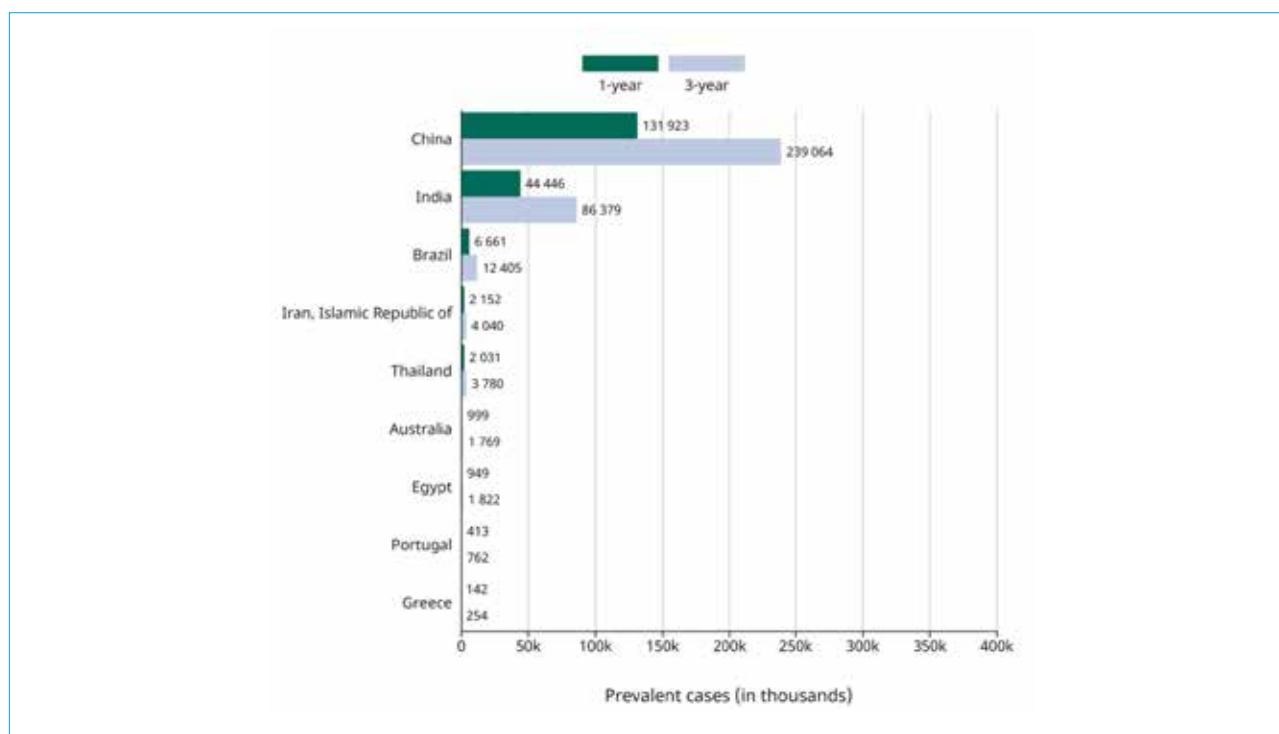


Figure 1. Oesophageal cancer incidence statistics from 2020 to 2022 according to WHO

Рисунок 1. Статистика заболеваемости раком пищевода за 2020–2022 гг. по данным ВОЗ

(incidence rate of 246 cases per 100,000 people) [6]. The comparison of the reported cases number of diagnosed oesophageal squamous cell cancer for the period 2020–2022 according to the World Health Organisation (WHO) in the countries included in the presented meta-analysis is shown in Figure 1.

These features of oesophageal squamous cell carcinoma prevalence can be explained by tobacco smoking, alcohol consumption, as well as dietary (rough and hot food, low content of vegetables and fruits in the diet, which correlates with vitamin deficiency), cultural and environmental (radiation and industrial chemicals) factors [1].

Also, multiple genetic mutations may be a risk factor for oesophageal squamous cell cancer (OSCC). For example, mutations of the tumour growth suppressor protein p53 (*TP53* gene product) can be observed in more than 83 % of OSCC cases [8]. Meanwhile, overexpression of epidermal growth factor receptor (EGFR), cyclin D1 (*CCND1*), cyclin-dependent kinase 4/6 (*CDK4/CDK6*) and *MDM2* proto-oncogene is observed in 76 %, 46 %, 24 % and 6 % of cases, respectively [8]. Epigenetic risk factors for the development of OSCC include DNA methylation, histone modification and loss of genome imprinting [8]. For example, hypermethylation of p16 is associated with p53 overexpression [9]. Polymorphisms in *TP53*, *MDM2*, *CASP8* (caspase 8) and *COX2* (cyclooxygenase 2) genes are also associated with the risk of oesophageal squamous cell cancer [8].

The role of human papillomavirus (HPV) in squamous cell carcinoma of the oropharynx and upper digestive tract began to be investigated in the early 1980s [10]. However, the International Agency for Research on Cancer (IARC) recognised the HPV involvement in the development of head and neck tumours, especially in oropharyngeal and oral squamous cell cancers due to the high infection rate (80–90 % for oropharyngeal cancer and up to 61 % for oral cancer) [10–12]. OSCC predominantly affects the upper and middle oesophagus, with metastasis usually to peri-oesophageal lymph nodes, liver and lungs, there is still no causal relationship between HPV and OSCC [13]. Although the etiology of the disease remains unclear, there is a growing body of research on the oncogenic types of HPV contributing to the development of OSCC [1].

To date, more than 200 HPV genotypes have been identified [1]. Based on propensity to transform host cells, there are two main groups: HPV of high carcinogenic risk and HPV of low carcinogenic risk [3]. HPV is currently recognised as an etiological factor in cervical cancer, oropharyngeal malignancies and anal neoplasia. OSCC associated with HPV is diagnosed in 0–78 % of cases [14]. Meanwhile, it is widely known that the most common high

carcinogenic risk HPV genotypes in OSCC are HPV 16 and HPV 18 [5, 15, 16]. However, in a study by G. Georgantis et al., the predominant HPV types were types 11 and 31, which are known to have a low malignancy potential in OSCC [17].

There are also a number of studies in which HPV type 73 was detected: in 98.3 % of OSCC cases in the study by A.B. West et al., and in 10.6 % — in the study by Z. Szentirmay et al. [18, 19]. Meanwhile, HPV type 73 is still not classified as a carcinogenic type [20]. Another controversial study is the work of Chinese scientists, where no correlation was found between HPV of types 16, 18 and 73 in OSCC, even though the territory of China is included in the risk group for this oncopathology [20]. Also, no correlation between oesophageal squamous cell carcinoma and human papillomavirus was found in a study by M. Saegusa et al.: all oesophageal tumour tissue samples were HPV-negative [21]. By analysing the available data, it can be concluded that the role of HPV in oesophageal cancer is still unclear [3].

Thus, there is a large pool of contradictory studies in the literature evaluating the HPV association in the carcinogenesis of OSCC, nevertheless, this question remains open and the contribution of human papillomavirus to the development of oesophageal squamous cell carcinoma is still to be investigated [7]. It was necessary to perform a meta-analysis of these controversial studies, which was done in the present article.

Oesophageal cancer and human papillomavirus

In 1982, human papillomavirus was first proposed as an epidemiological factor in the development of oesophageal cancer by K. Syrjänen et al. [22]. Since then, many studies have been conducted to investigate this issue [23–33]. According to the data obtained, the prevalence of HPV in OSCC varies in a wide range, and ranges from 0 to 78 % [34].

In the presented study, a literature search was conducted in PubMed and Google Scholar databases using the keywords “oesophageal cancer”, “oesophageal cancer”, “human papillomavirus”, “human papilloma virus”, in different variations. All full-text articles from 1995 to 2023 were included in the study. The language of the studies was not a barrier to inclusion in this meta-analysis. A total of 130 literature sources were analysed.

Inclusion criteria for the meta-analysis were as follows: the study was a case-control study; tissue samples of OSCC were used as study material; normal oesophageal tissue samples were used as controls; HPV detection was performed using PCR technology. Exclusion criteria were failure to meet at least one inclusion criterion: the study was not a case-control study; the study material was oesophageal adenocarcinoma samples or blood serum;

the study did not include a control group; human papillomavirus detection was performed by ELISA, Hybrid Capture II (HC2) or sequencing.

A total of 17 case-control studies fulfilling all the above criteria were selected, with a total inclusion of 1912 oesophageal cancer tumour tissue samples and 2206 control samples (all included studies used normal oesophageal tissue as a control).

Figure 2 presents a flowchart describing the study selection for inclusion in the meta-analysis. The studies in chronological order collected for this meta-analysis are summarised in Table 1. Meta-analysis was performed using Meta-Essentials_1.5 software. The results of meta-analysis are presented in Figure 3.

The pooled risk ratio (RR) of the risk of OSCC with papillomavirus infection was shown to be 1.22 (95 % confidence interval (95 % CI): 1.11–1.35; $p = 0.000023$). The sample heterogeneity index I^2 made 88.3 %, Cochran Q -test was $p_o = 2.6 \times 10^{-21}$, at the required level of $p < 0.1$, so Random model

was used. The funnel plot shows no significant asymmetry (Fig. 3), and according to Begg's test there was no significant systematic publication error in this meta-analysis ($p = 0.621$). However, the result of Egger's test was not significant ($p = 0.294$).

At the next stage, subgroup analysis of the data was performed according to the ethnicity of the patients (Table 2).

The highest risk of OSCC with papillomavirus infection was found to be in patients of Asian ethnic groups with RR equal to 1.34 (95 % CI: 1.26–1.42; $p = 0.042$). In the Arab ethnic group, the risk of developing OSCC with papillomavirus infection was statistically significant (RR = 1.27; 95 % CI: 1.09–1.48; $p = 0.005$). In European ethnic group patients, the risk of developing OSCC with papillomavirus infection did not reach statistically significant values (RR = 1.02; 95 % CI: 0.99–1.06; $p = 0.232$). Thus, the risk of OSCC in papillomavirus infection has obvious ethnic features.

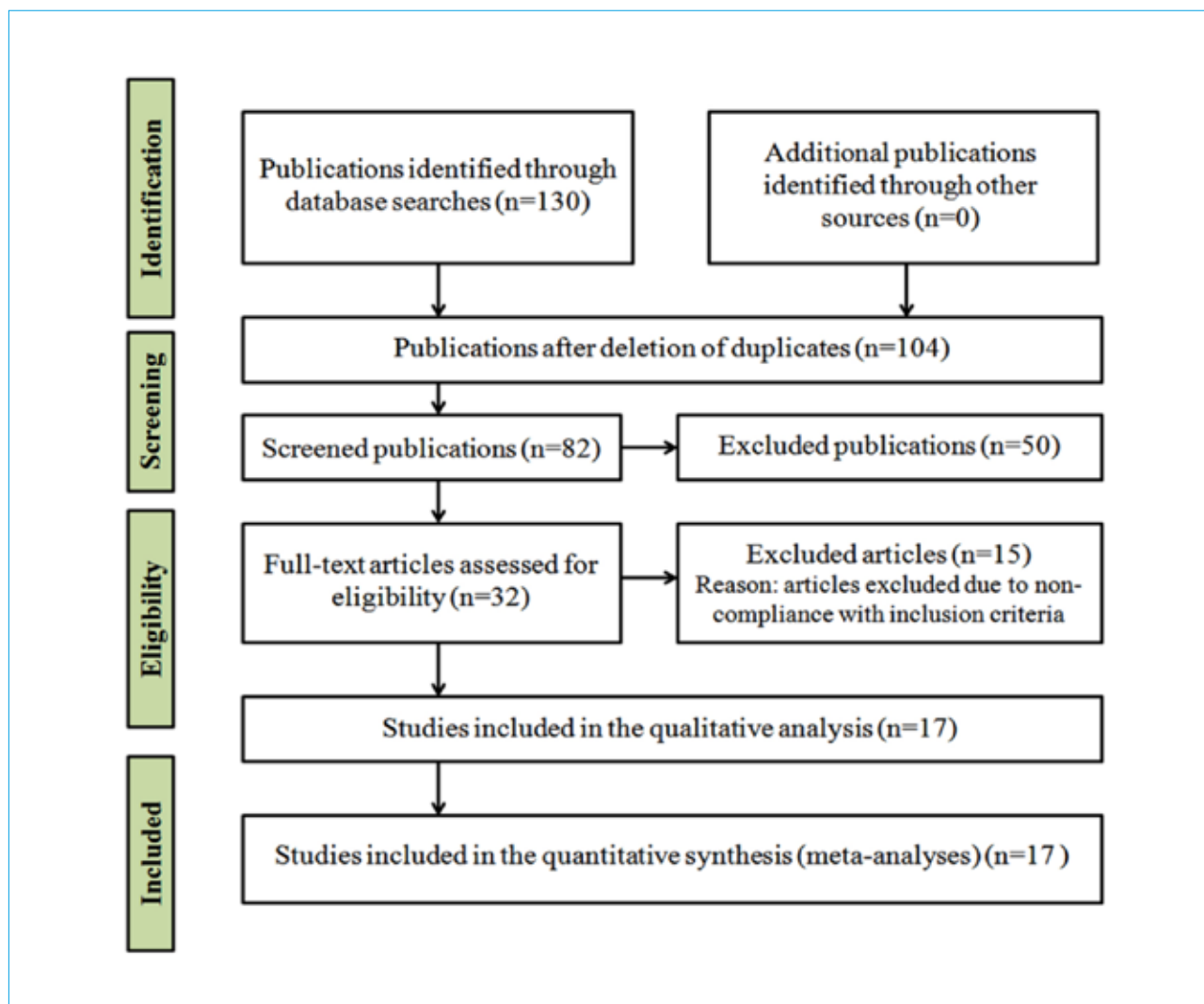


Figure 2. Flow chart for selecting studies for inclusion in meta-analysis

Рисунок 2. Блок-схема выбора исследований для включения в метаанализ

Table 1. Human papilloma virus prevalence in oesophageal squamous cell cancer with normal tissue as control

Таблица 1. Распространенность вируса папилломы человека при плоскоклеточном раке пищевода с нормальной тканью в качестве контроля

Author, year of publication Автор, год публикации	Country Страна	Genotype of HPV Генотип ВПЧ	Tumor tissue Опухолевая ткань		Controls Контроль		p
			Total Всего	HPV+ ВПЧ+	Total Всего	HPV+ ВПЧ+	
Fidalgo P.O. et al., 1995 [15]	Portugal Португалия	16, 18	17	9	8	5	0.695
Cao B. et al., 2005 [16]	China Китай	16, 18	265	207	357	203	3.627×10^{-8}
Bahnassy A.A. et al., 2005 [26]	Egypt Египет	16, 18, 11	50	27	50	12	0.004
Katiyar S. et al., 2005 [27]	India Индия	16, 18	101	19	26	1	0.073
Moradi A. et al., 2006 [24]	Iran Иран	6, 16, 18, 66, 52,	85	42	31	18	0.529
Zhang D. et al., 2010 [23]	China Китай	16, 18, 58	70	35	60	19	0.049
Antonsson A. et al., 2010 [25]	Australia Австралия	16, 35	222	8	55	0	0.218
Guo F. et al., 2012 [35]	China Китай	16, 18, 58, 57, 3, 94, 27	300	93	900	61	1×10^{-24}
Hu J.M. et al., 2013 [33]	China Китай	16	150	55	150	24	0.000072
Liyanage S.S. et al., 2014 [6]	Australia Австралия	16	99	1	100	0	1
Cui X. et al., 2014 [28]	China Китай	16, 18, 35, 52, 6, 11, 43	183	58	89	8	0.000035
Georgantis G. et al., 2015 [17]	Greece Греция	11, 31	19	2	30	0	0.145
Yahyapour Y. et al., 2016 [31]	Iran Иран	11, 16, 45, 35, 52, 39, 45, 59, 33, 56, 58	51	16	45	20	0.210
Pastrez P.R.A. et al., 2017 [29]	Brazil Бразилия	51, 31, 66, 56, 18, 16, 26	87	10	87	2	0.032
Mohammadpour B. et al., 2019 [30]	Iran Иран	16, 18, 31, 33	43	15	43	8	0.143
Sadeghian Z. et al., 2022 [32]	Iran Иран	16, 18	70	20	70	0	3.9142×10^{-7}
Burassakarn A. et al., 2023 [5]	Thailand Таиланд	16, 18, 58	100	45	105	23	0.0006
Total / Всего			1912	662	2206	404	0.000023

Note: HPV – human papillomavirus.

Примечание: ВПЧ – вирус папилломы человека.

Discussion

The results of the meta-analysis showed that the prevalence of HPV in oesophageal tumour tissue was 34.6 % of cases, while in control group samples HPV was detected in 18.3 % of cases. The data obtained are consistent with the results of previously published studies. Thus, in the work by S.S. Liyanage et al. HPV was detected in 35 % of tumour tissue samples and in 27 % of control samples [36]. At the

same time, in the study by J.L. Petrick et al. the prevalence of HPV differed depending on the method of detection and was 17.6–32.2 % [37]. However, there are papers that have not demonstrated an association between papillomavirus infection and OSCC [38]. The contradictions between studies indicate the importance of resolving this issue. This is why it is important to take into account the results of the

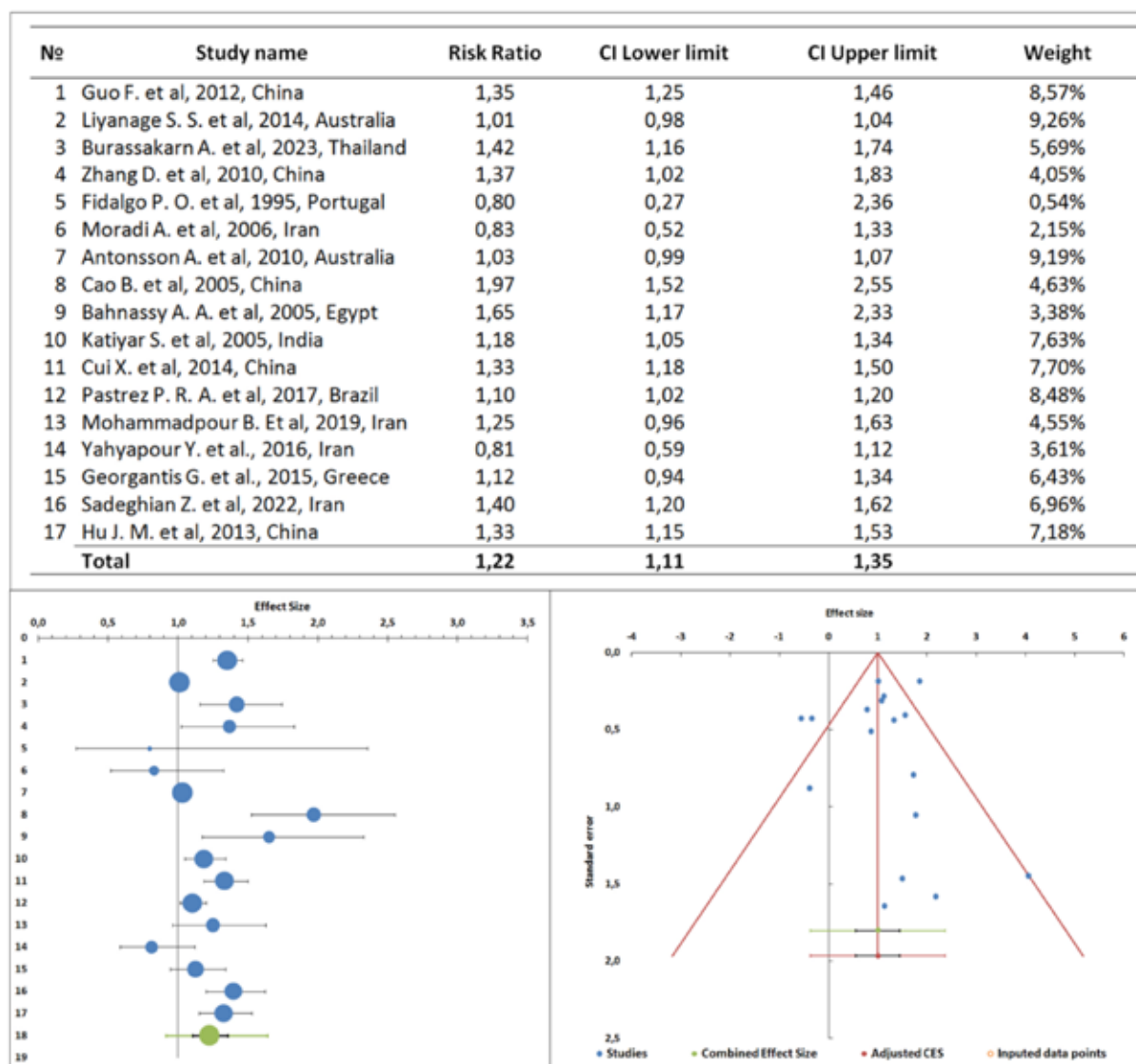


Figure 3. Results of a meta-analysis of the association of papillomavirus infection with oesophageal squamous cell cancer risk

Рисунок 3. Результаты метаанализа связи наличия папилломавирусной инфекции с риском развития плоскоклеточного рака пищевода

presented meta-analysis, which was conducted with strict inclusion and exclusion criteria. This analysis allows for a more accurate interpretation of the available data and an understanding of the importance of HPV in the development of OSCC.

During the analysis, it was observed that the most common human papillomavirus genotype is HPV type 16, with HPV type 18 being the second most common. The findings were consistent with previously published studies. It has been shown that HPV type 16 is the most frequently detected HPV genotype [37–40]. Moreover, HPV type 16 is detected more than twice as often as HPV genotype 18

[37, 40]. Together, these two genotypes account for a large percentage of prevalence, more than 80 % of HPV in infected oesophageal cancer specimens [40]. In a study by G. Georgantis et al., HPV type 31 and HPV type 11 were prevalent [17]. This feature can be explained by the fact that Greece is a region with a low risk of HPV-related OSCC and by the small sample of patients included in the presented study. According to this study, it can be assumed that HPV is not a significant etiological factor for OSCC in the Greek population [17].

Considering the data from the studies included in the meta-analysis, it can be said that the incidence

Table 2. Results of meta-analysis of the association of papillomavirus infection with the risk of oesophageal squamous cell cancer according to ethnicity

Таблица 2. Результаты метаанализа связи наличия папилломавирусной инфекции с риском развития плоскоклеточного рака пищевода в зависимости от этнической принадлежности

No. №	Authors, year / Subgroup name Авторы исследования, год / Название подгруппы	Country Страна	Risk Ratio Отношение рисков	95 % CI 95 % ДИ	Weight Масса	p_o
1	Moradi A. et al., 2006 [10]	Iran Иран	0.83	0.52–1.33	5.62 %	
2	Bahnassy A.A. et al., 2005 [13]	Egypt Египет	1.65	1.17–2.33	10.59 %	
3	Mohammadpour B. et al., 2019 [17]	Iran Иран	1.25	0.96–1.63	17.75 %	
4	Yahyapour Y. et al., 2016 [18]	Iran Иран	0.81	0.59–1.12	11.80 %	
5	Sadeghian Z. et al., 2022 [20]	Iran Иран	1.40	1.20–1.62	54.24 %	
Arab ethnic group Арабская этническая группа			1.27	1.09–1.48	3.02 %	0.005
6	Guo F. et al., 2012 [4]	China Китай	1.35	1.25–1.46	40.65 %	
7	Burassakarn A. et al., 2023 [6]	Thailand Таиланд	1.42	1.16–1.74	5.91 %	
8	Zhang D. et al., 2010 [8]	China Китай	1.37	1.02–1.83	2.91 %	
9	Cao B. et al., 2005 [12]	China Китай	1.97	1.52–2.55	3.73 %	
10	Katiyar S. et al., 2005 [14]	India Индия	1.18	1.05–1.34	16.72 %	
11	Cui X. et al., 2014 [15]	China Китай	1.33	1.18–1.50	17.58 %	
12	Hu JM. et al., 2013 [21]	China Китай	1.33	1.15–1.53	12.49 %	
Arab ethnic group Арабская этническая группа			1.34	1.26–1.42	14.87 %	0.042
13	Liyanage S.S. et al., 2014 [5]	Australia Австралия	1.01	0.98–1.04	57.58 %	
14	Fidalgo P.O. et al., 1995 [9]	Portugal Португалия	0.80	0.27–2.35	0.04 %	
15	Antonsson A. et al., 2010 [11]	Australia Австралия	1.03	0.99–1.07	34.28 %	
16	Pastrez P.R.A. et al., 2017 [16]	Brazil Бразилия	1.10	1.02–1.20	6.58 %	
17	Georgantis G. et al., 2015 [19]	Greece Греция	1.12	0.94–1.34	1.51 %	
Europoid ethnic group Европеоидная этническая группа			1.02	0.99–1.06	82.11 %	0.232

Note: CI – confidence interval.

Примечание: ДИ – доверительный интервал.

of OSCC varies greatly from region to region [39, 41]. The incidence of this oncopathology worldwide is shown in Figure 4.

Although geographical differences in the prevalence of papillomavirus infection observed in this oncopathology are notable, it cannot be expected that HPV can fully explain them, as to date there are several putative risk factors for OSCC, including dietary habits, tobacco and alcohol use, environmental pollution, various genetic factors, and family history [39].

In the current meta-analysis, a high risk of developing this oncopathology due to papillomavirus infection was found in Asians (RR = 1.34; 95 % CI: 1.26–1.42) and Arabs (RR = 1.27; 95 % CI: 1.09–1.48). A similar pattern of OSCC risk score for Asian countries (odds ratio (OR) – 1.63; 95 % CI: 1.29–2.04) was shown in a 2016 meta-analysis [39]. There was no systematic publication error indicating high reliability of the results [39]. In a 2019 meta-analysis, it was shown that in Iran, which belongs

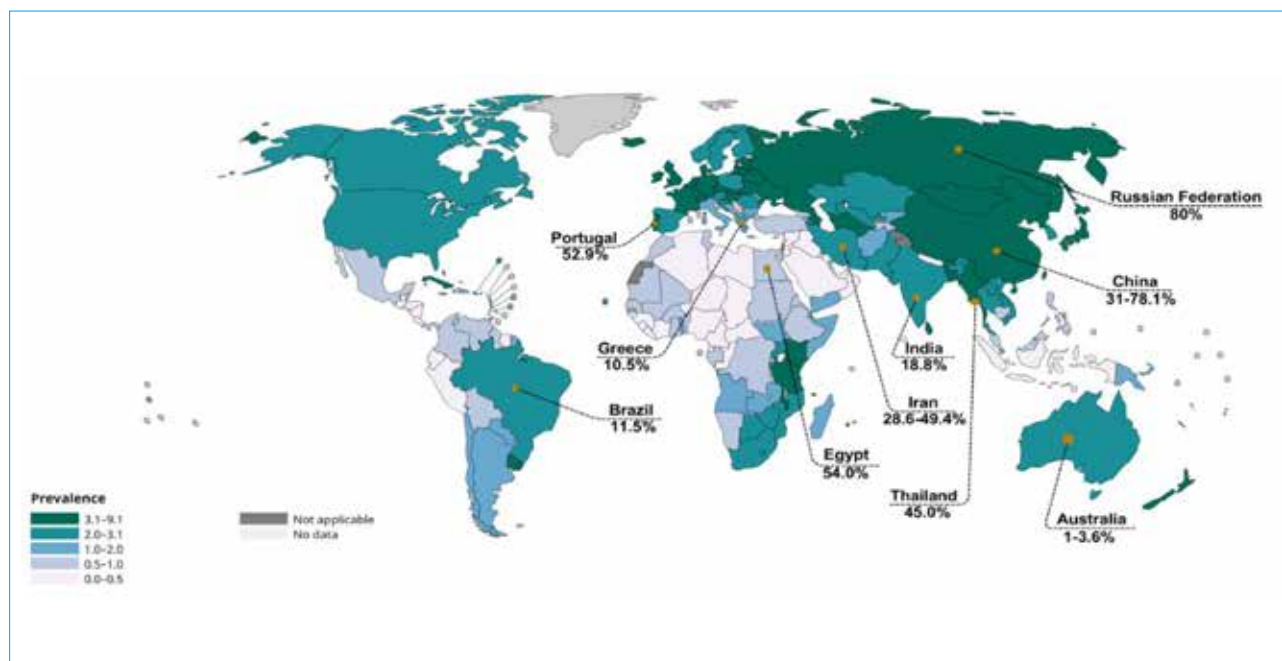


Figure 4. Incidence of oesophageal cancer worldwide (percentages indicate the average incidence of cancer in the countries presented in Table 1)

Рисунок 4. Частота встречаемости рака пищевода в мире (процентами обозначена средняя частота встречаемости данной онкопатологии в странах, представленных в таблице 1)

to Arab countries, the OR was 3.03 (95 % CI: 1.42–6.45) [41]. Such inconsistencies in HPV detection rates between studies may also be due to the different methods of HPV detection, and the fact that these analyses used an odds ratio (OR), which is always higher than risk ratio (RR). According to the data presented, it is important to note that papillomavirus infection is a significant factor in the incidence of OSCC in regions at high risk of developing this oncopathology. Especially, based on findings in our meta-analysis, the risk of OSCC with papillomavirus infection is statistically significant in Asian and Arab ethnic groups.

Conclusion

Despite contradictory data on the role of papillomavirus infection in the occurrence and progression of oesophageal squamous cell cancer, the meta-analysis makes a significant contribution towards answering the question of the association of HPV with oesophageal squamous cell cancer. The meta-analysis confirmed that this association is ethnically specific. Based on these findings, papillomavirus infection should be considered as a potential risk factor for oesophageal squamous cell cancer.

References / Литература

1. Li S., Luk H.Y., Xia C., Chen Z., Chan P.K.S., Boon S.S. Oesophageal carcinoma: The prevalence of DNA tumour viruses and therapy. *Tumour Virus Res.* 2022;13:200231. DOI: 10.1016/j.tvr.2021.200231
2. Sung H., Ferlay J., Siegel R.L., Laversanne M., Soerjomataram I., Jemal A., et al. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin.* 2021;71(3):209–49. DOI: 10.3322/caac.21660
3. Rajendra K., Sharma P. Viral pathogens in oesophageal and gastric cancer. *Pathogens.* 2022;11(4):476. DOI: 10.3390/pathogens11040476
4. Mbatha S., Hull R., Dlamini Z. Exploiting the molecular basis of oesophageal cancer for targeted therapies and biomarkers for drug response: Guiding clinical decision-making. *Biomedicines.* 2022;10(10):2359. DOI: 10.3390/biomedicines10102359
5. Burassakarn A., Pientong C., Tongchai P., Wongjam-pa W., Poosari A., Udomsin A., et al. Epidemiological evidence and association of human papillomavirus with esophageal cancer in northeastern Thailand: A case-control study. *Front Microbiol.* 2023;14:1146322. DOI: 10.3389/fmicb.2023.1146322
6. Liyanage S.S., Segelov E., Malik A., Garland S.M., Tabrizi S.N., Cummins E., et al. A case-control study of the role of human papillomavirus in oesophageal squamous cell carcinoma in Australia. *J Oncol.* 2014;2014:236482. DOI: 10.1155/2014/236482
7. Wang W.J., Wu M.J., Ren J.L., Xie P., Chang J., Hu G.M., et al. p16INK4a is not a reliable screening marker of HPV infection in esophageal squamous cell carcinoma: Evidence from a meta-analysis. *Int J Biol Markers.* 2016;31(4):e431–9. DOI: 10.5301/jbm.5000213

8. Huang F.L., Yu S.J. Esophageal cancer: Risk factors, genetic association, and treatment. *Asian J Surg.* 2018;41(3):210–5. DOI: 10.1016/j.asjsur.2016.10.005
9. Taghavi N., Biramijamal F., Sotoudeh M., Khademi H., Malekzadeh R., Moaven O., et al. p16INK4a hypermethylation and p53, p16 and MDM2 protein expression in esophageal squamous cell carcinoma. *BMC Cancer.* 2010;10:138. DOI: 10.1186/1471-2407-10-138
10. Liyanage S.S., Segelov E., Garland S.M., Tabrizi S.N., Seale H., Crowe P.J., et al. Role of human papillomaviruses in esophageal squamous cell carcinoma. *Asia Pac J Clin Oncol.* 2013;9(1):12–28. DOI: 10.1111/j.1743-7563.2012.01555.x
11. Guo T., Kang S.Y., Cohen E.E.W. Current perspectives on recurrent HPV-mediated oropharyngeal cancer. *Front Oncol.* 2022;12:966899. DOI: 10.3389/fonc.2022.966899
12. Nauta I.H., Heidema D.A., Brink A., van der Steen B., Bloemena E., Koljenović S., et al. The unveiled reality of human papillomavirus as risk factor for oral cavity squamous cell carcinoma. *Int J Cancer.* 2021;149(2):420–30. DOI: 10.1002/ijc.33514
13. Thrumurthy S.G., Chaudry M.A., Thrumurthy S.S., Mughal M. Oesophageal cancer: Risks, prevention, and diagnosis. *BMJ.* 2019;366:l4373. DOI: 10.1136/bmj.l4373
14. Rajendra S., Pavey D., McKay O., Merrett N., Gautam S.D. Human papillomavirus infection in esophageal squamous cell carcinoma and esophageal adenocarcinoma: A concise review. *Ann N Y Acad Sci.* 2020;1482(1):36–48. DOI: 10.1111/nyas.14509
15. Fidalgo P.O., Cravo M.L., Chaves P.P., Leitão C.N., Mira F.C. High prevalence of human papillomavirus in squamous cell carcinoma and matched normal esophageal mucosa. Assessment by polymerase chain reaction. *Cancer.* 1995;76(9):1522–8. DOI: 10.1002/1097-0142(19951101)76:9<1522::AID-CNCR2820760904>3.0.CO;2;3
16. Cao B., Tian X., Li Y., Jiang P., Ning T., Xing H., et al. LMP7/TAP2 gene polymorphisms and HPV infection in esophageal carcinoma patients from a high incidence area in China. *Carcinogenesis.* 2005;26(7):1280–4. DOI: 10.1093/carcin/bgi071
17. Georgantis G., Syrakos T., Agorastos T., Miliaras S., Gagalis A., Tsoulfas G., et al. Detection of human papillomavirus DNA in esophageal carcinoma in Greece. *World J Gastroenterol.* 2015;21(8):2352. DOI: 10.3748/wjg.v21.i8.2352
18. West A.B., Soloway G.N., Lizarraga G., Tyrrell L., Longley J.B. Type 73 human papillomavirus in esophageal squamous cell carcinoma: A novel association. *Cancer.* 1996;77(12):2440–4. DOI: 10.1002/(SICI)1097-0142(19960615)77:12<2440::AID-CNCR4>3.0.CO;2-Q
19. Szentirmay Z., Szántó I., Bálint I., Pókus K., Remenár E., Tamás L., et al. Causal association between human papilloma virus infection and head and neck and esophageal squamous cell carcinoma. *Magy Onkol.* 2002;46(1):35–41.
20. Kamangar F., Qiao Y.L., Schiller J.T., Dawsey S.M., Fears T., Sun X.D., et al. Human papillomavirus serology and the risk of esophageal and gastric cancers: Results from a cohort in a high-risk region in China. *Int J Cancer.* 2006;119(3):579–84. DOI: 10.1002/ijc.21871
21. Saegusa M., Hashimura M., Takano Y., Ohbu M., Okayasu I. Absence of human papillomavirus genomic sequences detected by the polymerase chain reaction in oesophageal and gastric carcinomas in Japan. *Mol Pathol.* 1997;50(2):101. DOI: 10.1136/mp.50.2.101
22. Syrjänen K., Pyrhönen S., Aukee S., Koskela E. Squamous cell papilloma of the esophagus: A tumour probably caused by human papilloma virus (HPV). *Diagn Histopathol.* 1982;5(4):291–6.
23. Zhang D., Zhang Q., Zhou L., Huo L., Zhang Y., Shen Z., et al. Comparison of prevalence, viral load, physical status and expression of human papillomavirus-16, -18 and -58 in esophageal and cervical cancer: A case-control study. *BMC Cancer.* 2010;10(1):650. DOI: 10.1186/1471-2407-10-650
24. Moradi A., Mokhtari-Azad T. Detection of HPV in cancerous and non-cancerous esophageal tissues from Turkmen-Sahra, Iran. *Int J Cancer Res.* 2006;2:113–8.
25. Antonsson A., Nancarrow D.J., Brown I.S., Green A.C., Drew P.A., Watson D.I., et al. High-risk human papillomavirus in esophageal squamous cell carcinoma. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2010;19(8):2080–7. DOI: 10.1158/1055-9965.EPI-10-0033
26. Bahmasy A.A., Zekri A.R.N., Abdallah S., El-Shehaby A.M., Sherif G.M., et al. Human papillomavirus infection in Egyptian esophageal carcinoma: Correlation with p53, p21waf, mdm2, C-erbB2 and impact on survival. *Pathol Int.* 2005;55(2):53–62. DOI: 10.1111/j.1440-1827.2005.01804.x
27. Katiyar S., Hedau S., Jain N., Kar P., Khuroo M.S., Mohanta J., et al. p53 gene mutation and human papillomavirus (HPV) infection in esophageal carcinoma from three different endemic geographic regions of India. *Cancer Lett.* 2005;218(1):69–79. DOI: 10.1016/j.canlet.2004.09.003
28. Cui X., Chen Y., Liu L., Li L., Hu J., Yang L., et al. Heterozygote of PLCE1 rs2274223 increases susceptibility to human papillomavirus infection in patients with esophageal carcinoma among the Kazakh populations. *J Med Virol.* 2014;86(4):608–17. DOI: 10.1002/jmv.23775
29. Pastrez P.R.A., Mariano V.S., da Costa A.M., Silva E.M., Scapulatempo-Neto C., Guimarães D.P., et al. The relation of HPV infection and expression of p53 and p16 proteins in esophageal squamous cells carcinoma. *J Cancer.* 2017;8(6):1062–70. DOI: 10.7150/jca.17080
30. Mohammadpour B., Khodabandehloo M., Motazaker M. The prevalence and association of human papillomavirus with esophageal cancer in West Azerbaijan, Iran. *Int J Cancer Manag.* 2019;12(11):e90608. DOI: 10.5812/ijcm.90608
31. Yahyapour Y., Sadeghi F., Alizadeh A., Rajabnia R., Siadati S. Detection of merkel cell polyomavirus and human papillomavirus in esophageal squamous cell carcinomas and non-cancerous esophageal samples in Northern Iran. *Pathol Oncol Res.* 2016;22(4):667–72. DOI: 10.1007/s12253-016-0048-7
32. Sadeghian Z., Bannazadeh Baghi H., Poortahmasebi V., Sadeghi J., Hasani A., Azadi A., et al. Evidence of high-risk human papillomavirus in esophageal cancer in East Azerbaijan province, northwest of Iran. *Can J Infect Dis Med Microbiol.* 2022;2022:1099477. DOI: 10.1155/2022/1099477
33. Hu J.M., Li L., Chen Y.Z., Pang L.J., Yang L., Liu C.X., et al. Human papillomavirus type 16 infection may be involved in esophageal squamous cell carcinoma carcinogenesis in Chinese Kazakh patients. *Dis Esophagus.* 2013;26(7):703–7. DOI: 10.1111/dote.12009
34. Sur M., Cooper K. The role of the human papilloma virus in esophageal cancer. *Pathology.* 1998;30(4):348–54. DOI: 10.1080/00313029800169616
35. Guo F., Liu Y., Wang X., He Z., Weiss N.S., Madeleine M.M., et al. Human papillomavirus infection and esophageal squamous cell carcinoma: A case-control study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2012;21(5):780–5. DOI: 10.1158/1055-9965.EPI-11-1206
36. Liyanage S.S., Rahman B., Ridda I., Newall A.T., Tabrizi S.N., Garland S.M., et al. The aetiological role of human papillomavirus in oesophageal squamous cell carcinoma: A meta-analysis. *PLoS One.* 2013;8(7):e69238. DOI: 10.1371/journal.pone.0069238
37. Petrick J.L., Wyss A.B., Butler A.M., Cummings C., Sun X., Poole C., et al. Prevalence of human papillomavirus among oesophageal squamous cell carcinoma cases: Systematic review and meta-analysis. *Br J Cancer.* 2014;110(9):2369–77. DOI: 10.1038/bjc.2014.96
38. Guo L., Liu S., Zhang S., Chen Q., Zhang M., Quan P., et al. Human papillomavirus-related esophageal cancer survival: A systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore).* 2016;95(46):e5318. DOI: 10.1097/MD.0000000000005318

39. Wang J., Zhao L., Yan H., Che J., Huihui L., Jun W., et al. A meta-analysis and systematic review on the association between human papillomavirus (types 16 and 18) infection and esophageal cancer worldwide. *PLoS One*. 2016;11(7):e0159140. DOI: 10.1371/journal.pone.0159140
40. Hardefeldt H.A., Cox M.R., Eslick G.D. Association between human papillomavirus (HPV) and oesophageal squamous cell carcinoma: A meta-analysis. *Epidemiol Infect.* 2014;142(6):1119–37. DOI: 10.1017/S0950268814000016
41. Mohammadpour B., Rouhi S., Khodabandehloo M., Moradi M. Prevalence and association of human papillomavirus with esophageal squamous cell carcinoma in Iran: A systematic review and meta-analysis. *Iran J Public Health*. 2019;48(7):1215–26.

Information about the authors

Ekaterina A. Kravtsova* — Junior Researcher at the Laboratory of Oncovirology, Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences; Postgraduate of the Department of Human and Animal Physiology of the Biological Institute, National Research Tomsk State University.
Contact information: zdereva.e@gmail.com;
634009, Tomsk, Kooperativny lane, 5.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9022-7764>

Matvei M. Tsyganov — Cand. Sci. (Biol.), Senior Researcher at the Laboratory of Oncovirology, Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences; Associate Professor at the Department of Biochemistry and Molecular Biology with a Course in Clinical Laboratory Diagnostics, Siberian State Medical University.
Contact information: tsyganovmm@yandex.ru;
634009, Tomsk, Kooperativny lane, 5.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7419-4512>

Irina A. Tsydenova — Junior Researcher at the Laboratory of Oncovirology, Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences; Postgraduate of the Department of Genetics and Cell Biology of the Biological Institute, National Research Tomsk State University.
Contact information: tsydenova422@gmail.com;
634009, Tomsk, Kooperativny lane, 5.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2716-3075>

Nikolai V. Litviakov — Dr. Sci. (Biol.), Professor of the Russian Academy of Sciences, Head of the Laboratory of Oncovirology, Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences; Professor of the Department of Human and Animal Physiology of the Biological Institute, National Research Tomsk State University.
Contact information: nvlitv72@yandex.ru;
634009, Tomsk, Kooperativny lane, 5.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0714-8927>

Сведения об авторах

Кравцова Екатерина Андреевна* — младший научный сотрудник лаборатории онковирологии, Научно-исследовательский институт онкологии — филиал ФГБНУ «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук»; аспирант кафедры физиологии человека и животных Биологического института, ФГАОУ ВО «Национальный исследовательский Томский государственный университет».
Контактная информация: zdereva.e@gmail.com;
634009, г. Томск, пер. Кооперативный, 5.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9022-7764>

Цыганов Матвей Михайлович — кандидат биологических наук, старший научный сотрудник лаборатории онковирологии, Научно-исследовательский институт онкологии — филиал ФГБНУ «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук»; доцент кафедры биохимии и молекулярной биологии с курсом клинической лабораторной диагностики, ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.
Контактная информация: tsyganovmm@yandex.ru;
634009, г. Томск, пер. Кооперативный, 5.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7419-4512>

Цыденова Ирина Александровна — младший научный сотрудник лаборатории онковирологии, Научно-исследовательский институт онкологии — филиал ФГБНУ «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук»; аспирант кафедры генетики и клеточной биологии Биологического института, ФГАОУ ВО «Национальный исследовательский Томский государственный университет».
Контактная информация: tsydenova422@gmail.com;
634009, г. Томск, пер. Кооперативный, 5.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2716-3075>

Литвяков Николай Васильевич — доктор биологических наук, профессор РАН, руководитель лаборатории онковирологии, Научно-исследовательский институт онкологии — филиал ФГБНУ «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук»; профессор кафедры физиологии человека и животных Биологического института, ФГАОУ ВО «Национальный исследовательский Томский государственный университет».
Контактная информация: nvlitv72@yandex.ru;
634009, г. Томск, пер. Кооперативный, 5.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0714-8927>

* Corresponding author / Автор, ответственный за переписку

Marina K. Ibragimova — Cand. Sci. (Biol), Senior Researcher at the Laboratory of Oncovirology, Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences; Associate Professor at the Department of Vertebrate Zoology and Ecology of the Biological Institute, National Research Tomsk State University; Associate Professor at the Department of Biochemistry and Molecular Biology with a Course in Clinical Laboratory Diagnostics, Siberian State Medical University.

Contact information: imk1805@yandex.ru;

634009, Tomsk, Kooperativny lane, 5.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8815-2786>

Ибрагимова Марина Константиновна — кандидат биологических наук, старший научный сотрудник лаборатории онковирусологии, Научно-исследовательский институт онкологии — филиал ФГБНУ «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук»; доцент кафедры зоологии позвоночных Биологического института, ФГАОУ ВО «Национальный исследовательский Томский государственный университет»; доцент кафедры биохимии и молекулярной биологии с курсом клинической лабораторной диагностики, ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Контактная информация: imk1805@yandex.ru;

634009, г. Томск, пер. Кооперативный, 5.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8815-2786>

Authors' contributions

Concept and design of the study: Kravtsova E.A., Ibragimova M.K.

Collection and processing of the material: Tsyganov M.M., Tsydenova I.A.

Statistical processing: Litviakov N.V.

Writing of the text: Kravtsova E.A.

Editing: Ibragimova M.K.

Proof checking and approval with authors: Kravtsova E.A.

Вклад авторов

Концепция и дизайн исследования: Кравцова Е.А., Ибрагимова М.К.

Сбор и обработка материалов: Цыганов М.М., Цыденова И.А.

Статистическая обработка: Литвяков Н.В.

Написание текста: Кравцова Е.А.

Редактирование: Ибрагимова М.К.

Проверка верстки и ее согласование с авторским коллективом: Кравцова Е.А.

Submitted: 06.08. Accepted: 29.12.2024 Published: 28.02.2025
Поступила: 06.08.2024 Принята: 29.12.2024 Опубликовано: 28.02.2025



Диагностическая роль уровня короткоцепочечных жирных кислот в крови у пациентов с хронической сердечной недостаточностью, осложненной саркопенией

А.В. Соколова^{1,2}, Д.О. Драгунов^{1,2*}, А.В. Климова^{1,2}, Я.В. Голубев¹, Т.А. Шмиголь¹, В.В. Негребетский¹, Г.П. Арутюнов¹

¹ ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Российская Федерация

² ГБУ г. Москвы «Научно-исследовательский институт организации здравоохранения и медицинского менеджмента Департамента здравоохранения города Москвы», Москва, Российская Федерация

Цель исследования: изучить уровни различных короткоцепочечных жирных кислот (КЦЖК) в крови у пациентов с хронической сердечной недостаточностью (ХСН), осложненной саркопенией, и проанализировать их взаимосвязь с клиническими параметрами ХСН и саркопении.

Материалы и методы. В исследование включены 76 пациентов с ХСН (средний возраст — 68,0 ± 9,8 года). Уровни КЦЖК (уксусная, пропионовая, бутановая и др.) в плазме крови определялись методом масс-спектрометрии с ионизацией распылением в электрическом поле (ESI). Диагностика саркопении проводилась согласно алгоритму EWGSOP2 и включала измерение мышечной силы (механический динамометр), мышечной массы (биоимпедансометрия), мышечной функции (тесты SPPB).

Результаты. Концентрации бутановой кислоты (C4) в плазме крови составили в среднем 15 050 нг/мл (95%-ный доверительный интервал (95% ДИ): 12 525–18 200) у пациентов без саркопении и 16 400 нг/мл (95% ДИ: 10 100–20 850) у пациентов с саркопенией ($p = 0,00003$). Уровни пентановой кислоты (C5) оказались значительно ниже: 472,0 нг/мл (95% ДИ: 368,2–551,2) у пациентов без саркопении и 439,0 нг/мл (95% ДИ: 348,0–514,5) у пациентов с саркопенией ($p = 0,00001$). В исследовании были выделены четыре кластера пациентов с ХСН на основе их клинико-лабораторных показателей и уровней КЦЖК. Кластеры отражают различия в тяжести сердечной недостаточности, наличии саркопении, уровне физической активности среди пациентов и различия по уровням КЦЖК. Наиболее выраженные различия по уровням КЦЖК были выявлены между кластерами 2 и 3 (уровни C4: 18 650 нг/мл (95% ДИ: 14 950–21 950) и 10 600 нг/мл (95% ДИ: 9 220–12 600) соответственно).

Выводы. Различия в уровнях КЦЖК между кластерами указывают на возможные связи между метаболизмом КЦЖК, сердечной недостаточностью и прогрессированием саркопении. Эти различия могут служить биомаркерами для выявления пациентов с высоким риском саркопении и предполагают необходимость индивидуализированного подхода в лечении, включая коррекцию метаболизма КЦЖК и микробиоты кишечника.

Ключевые слова: хроническая сердечная недостаточность, саркопения, короткоцепочечные жирные кислоты

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования: Соколова А.В., Драгунов Д.О., Климова А.В., Голубев Я.В., Шмиголь Т.А., Негребетский В.В., Арутюнов Г.П. Диагностическая роль уровня короткоцепочечных жирных кислот в крови у пациентов с хронической сердечной недостаточностью, осложненной саркопенией. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2025;35(1):42–52. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2025-35-1-42-52>

Diagnostic Role of Various Short-Chain Fatty Acids in Blood of Patients with Chronic Heart Failure Complicated by Sarcopenia

Anna V. Sokolova^{1,2}, Dmitrii O. Dragunov^{1,2*}, Anastasiya V. Klimova^{1,2}, Yaroslav V. Golubev¹, Tatiana A. Shmigol¹, Vadim V. Negrebetsky¹, Gregory P. Arutyunov¹

¹ Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russian Federation

² Research Institute for Healthcare Organization and Medical Management of the Moscow Healthcare Department, Moscow, Russian Federation

Aim: to investigate the levels of various short-chain fatty acids (SCFAs) in the blood of patients with chronic heart failure (CHF) complicated by sarcopenia and to analyze their associations with clinical parameters of CHF and sarcopenia.

Materials and methods. This study included 76 patients with CHF (mean age — 68.0 ± 9.8 years). Plasma levels of SCFAs (e.g., acetic, propionic, and butyric acids) were determined using electrospray ionization mass spectrometry (ESI-MS). Sarcopenia was diagnosed according to the EWGSOP2 algorithm, which included assessments of muscle strength (mechanical dynamometry), muscle mass (bioimpedance analysis), and muscle function (SPPB tests).

Results. The plasma concentrations of butyric acid (C4) were on average 15,050 ng/mL (95% CI: 12,525–18,200) in patients without sarcopenia and 16,400 ng/mL (95% CI: 10,100–20,850) in patients with sarcopenia ($p = 0.00003$). Pentanoic acid (C5) levels were significantly lower: 472.0 ng/mL (95% CI: 368.2–551.2) in patients without sarcopenia versus 439.0 ng/mL (95% CI: 348.0–514.5) in patients with sarcopenia ($p = 0.00001$). Four distinct clusters of CHF patients were identified based on their clinical, laboratory, and SCFA profiles. These clusters reflected differences in the severity of CHF, the presence of sarcopenia, physical activity levels, and SCFA concentrations. The most pronounced differences in SCFA levels were observed between Clusters 2 and 3 (C4 levels: 18,650 ng/mL (95% CI: 14,950–21,950) and 10,600 ng/mL (95% CI: 9,220–12,600), respectively).

Conclusions. Differences in SCFA levels between clusters indicate potential links between SCFA metabolism, CHF, and sarcopenia progression. These differences may serve as biomarkers for identifying patients at high risk for sarcopenia and highlight the need for an individualized treatment approach, including SCFA metabolism and gut microbiota modulation.

Keywords: chronic heart failure, sarcopenia, short-chain fatty acids

Conflict of interest: the authors declare no conflicts of interest.

For citation: Sokolova A.V., Dragunov D.O., Klimova A.V., Golubev Ya.V., Shmigol T.A., Negrebetsky V.V., Arutyunov G.P. Diagnostic Role of Various Short-Chain Fatty Acids in Blood of Patients with Chronic Heart Failure Complicated by Sarcopenia. Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology. 2025;35(1):42–52. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2025-35-1-42-52>

Введение

Наличие хронической сердечной недостаточности (ХСН) увеличивает риск развития саркопении. Так, в исследовании SICA-HF [1] установлено, что распространенность саркопении у пациентов с ХСН была на 20 % выше, чем у пациентов без ХСН того же возраста. У пациентов в возрасте 65 лет и старше наличие ХСН увеличивало риск развития саркопении в 3,54 раза ($p = 0,013$) [2]. Известно, что развитие саркопении в свою очередь ухудшает течение и прогноз ХСН [3]. В этом контексте клинически значимый интерес представляет анализ влияния различных биологических субстратов на функцию мышечной ткани.

В последние годы изучается влияние микробиоты кишечника на функцию скелетных мышц. Одним из медиаторов в этом процессе являются короткоцепочечные жирные кислоты (КЦЖК), продуцируемые микробиотой кишечника [4]. Изменение состава микробиоты кишечника и, как следствие, уровня КЦЖК связано с усилением субклинического хронического воспаления [5], запускающего механизм повреждения мышечной ткани, то есть прогрессирования саркопении [6, 7]. В этой связи представляется важным изучение уровня различных КЦЖК и их соотношения у пациентов с ХСН и саркопенией.

Цель исследования: изучить уровни различных КЦЖК в крови у пациентов с ХСН, осложненной саркопенией, и проанализировать их взаимосвязь с клиническими параметрами ХСН и саркопении.

Материалы и методы

Исследование проведено на базе ГБУЗ «Городская клиническая больница № 4 Департамента здравоохранения города Москвы» с сентября 2019 по декабрь 2021 г. Исследование одобрено Этическим комитетом ГБУЗ ГКБ 4 ДЗМ. В исследование были включены 76 пациентов, соответствующих критериям включения/невключения (табл. 1).

Всем пациентам проводилась диагностика саркопении согласно алгоритму EWGSOP2 [8]. Мышечная сила скелетной мускулатуры определялась с помощью механического кистевого динамометра ДК-25 («Нижнетагильский медико-инструментальный завод», Россия). Оценка мышечной массы проводилась на биоимпедансном анализаторе обменных процессов и состава тела ABC-02 «Медасс» (Россия) с применением базовой программы оценки интегральных параметров состава тела ABC02-0362. Мышечную функцию исследовали при проведении специальных проб, составляющих тест Short Physical Performance Battery (SPPB) [9].

Всем пациентам проведено общеклиническое обследование, в рамках которого выполнена эхокардиография, оценена фракция выброса левого желудочка и произведен забор крови с целью определения уровней NTproBNP (N-терминального пропептида натрийуретического гормона) и КЦЖК.

Определение КЦЖК в образцах плазмы крови выполнено на базе отдела медицинской химии

Таблица 1. Критерии включения и невключения в исследование**Table 1.** Criteria for inclusion and exclusion in the study

Критерии включения <i>Inclusion criteria</i>	1. Мужчины и женщины старше 18 лет / <i>Men and women over 18 years old</i>
	2. Верифицированный диагноз ХСН стадии 2Б / <i>Verified diagnosis of CHF stage 2B</i>
Критерии невключения <i>Non-inclusion criteria</i>	1. Наличие электрокардиостимулятора / <i>Having a pacemaker</i>
	2. Любые тяжелые, декомпенсированные или нестабильные соматические заболевания или состояния, которые, по мнению исследователя, угрожают жизни больного или ухудшают прогноз заболевания (в том числе анемия, аутоиммунные, эндокринные, онкологические заболевания, гепатиты, заболевания соединительной ткани и др.) / <i>Any severe, decompensated or unstable somatic diseases or conditions that, in the opinion of the researcher, threaten the patient's life or worsen the prognosis of the disease (including anemia, autoimmune, endocrine, oncological diseases, hepatitis, connective tissue diseases, etc.)</i>
	3. Длительный постельный режим / <i>Long-term bed rest</i>
	4. Любые тяжелые врожденные и приобретенные повреждения опорно-двигательного аппарата / <i>Any severe congenital and acquired injuries of the musculoskeletal system</i>
	5. Наличие сопутствующей нейрохирургической или неврологической патологии / <i>Concomitant neurosurgical or neurological pathology</i>
	6. Злоупотребление алкоголем, лекарственными средствами, наркотическими веществами / <i>Abuse of alcohol, drugs, and narcotics</i>
	7. Психические заболевания, недееспособность / <i>Mental illness, legal incapacity</i>

Примечание: ХСН — хроническая сердечная недостаточность.

Note: CHR — chronic heart failure.

и токсикологии ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова». Анализ соединений осуществляли методом масс-спектрометрии с ионизацией распылением в электрическом поле (ESI). Для анализа соединений использовали положительную ионизацию. Использовались MRM (Multiple Reaction Monitoring) переходы для:

- производной пропановой кислоты (C3): 180,05 → 91,05 нг/мл;
- бутановой (C4) и изобутановой кислот (iC4): 194,1 → 91,05 нг/мл;
- пентановой (C5), 3-метилбутановой (βC5) и 2-метилбутановой кислот (αC5): 208,15 → 91,05 нг/мл;
- 4-метилпентановой (iC6) и гексановой кислот (C6): 222,10 → 91,05 нг/мл.

Содержание 3-метилпентановой и 4-метилпентановой кислот находилось ниже предела обнаружения, а содержание уксусной кислоты превышало верхний предел диапазона, поэтому данные кислоты не были включены в исследование.

Машинное обучение

Для определения взаимосвязей между уровнем КЦЖК и саркопенией было использовано машинное обучение с использованием методов классификации данных, включая анализ главных компонент (principal component analysis, PCA) и метод k-средних. Применялся подход «обучение без учителя», позволяющий модели самостоятельно исследовать данные, находить взаимосвязи и корреляции между ними.

Для эффективного применения метода машинного обучения были удалены неполные, дублирующиеся и несогласованные данные, которые могли ухудшить результаты.

Статистическая обработка данных

Для статистической обработки полученных данных использовали язык R и программное обеспечение RStudio (пакеты tidyverse, tidymodels, ggplot2, ggpubr, googlesheets4, tidymodels, rstatix). Нормальность распределения определялась с помощью критериев Шапиро — Уилка и Колмогорова — Смирнова, анализа значений асимметрии и эксцесса и построения графиков qqplot и гистограмм распределения. При изложении результатов пользовались методами параметрической и непараметрической статистики. Количественные показатели представлены в форме среднего значения (M) ± стандартное отклонение (SD) или как медиана (Me) и 25-й и 75-й процентиля, номинальные показатели (N) и процент.

Для сравнения групп использовался тест Краскела — Уоллиса, после чего проводился апостериорный анализ с использованием U-критерия Манна — Уитни. Для сравнения категориальных переменных строились таблицы частот, которые впоследствии проверялись с помощью теста χ^2 с поправкой Йетса. При количестве человек в группе меньше пяти использовался точный тест Фишера с последующим проведением апостериорного анализа с поправкой на множественные сравнения методом Холма.

При проверке статистических гипотез нулевую гипотезу отвергали при уровне значимости менее 0,05.

Результаты

Клиническая характеристика пациентов, включенных в анализ, представлена в таблице 2. Средний возраст пациентов составил $68,0 \pm 9,8$ года. Женщин, включенных в исследование, было почти в два раза больше, чем мужчин: 48 (63 %) vs. 28 (37 %) соответственно. Практически все пациенты имели абдоминальное ожирение, и в среднем индекс массы тела составлял $34,00 \pm 7,42$ кг/м², окружность талии в среднем $114,8 \pm 18,8$ см. Все включенные в исследование пациенты имели стадию 2Б ХСН, из них в стадии декомпенсации находились 24 (31,6 %) пациента. Гипертоническую болезнь имели 72 (97 %) пациента, стенокардию напряжения — 28 (37 %), постинфарктный кардиосклероз — 26 (34 %), фибрилляцию предсердий — 43 (57 %), последствия перенесенного

острого нарушения мозгового кровообращения — 11 (14 %), сахарный диабет — 19 (25 %). Диагноз саркопении был установлен у 52 (68,4 %) пациентов.

В ходе исследования был выполнен кластерный анализ с использованием метода k-средних, чтобы распределить пациентов на группы (кластеры) в соответствии с их клиническими характеристиками. Для определения оптимального числа кластеров использовался метод «каменистой осыпи», результаты которого показали, что наиболее подходящим является разделение на четыре кластера. После определения количества кластеров было установлено, что данные были оптимально распределены без выявления аномальных выбросов.

Центроиды, полученные в результате кластеризации, представлены на рисунке 1 и отражают средние значения изучаемых характеристик в каждом кластере, что позволяет определить общие свойства пациентов в каждой группе. На рисунке 1 используются два цвета для различения характеристик: розовый и голубой. Розовый цвет указывает

Таблица 2. Клиническая характеристика группы ($n = 76$)

Table 2. Clinical characteristics of the group ($n = 76$)

Параметр <i>Parameter</i>	Средние <i>Mean</i>	SD	Медиана <i>Median</i>	Min	Max	25-й процентиль <i>25th percentile</i>	75-й процентиль <i>75th percentile</i>
Возраст, годы <i>Age, years</i>	67,97	9,77	69,5	61,0	74,0	45,0	99,0
Рост, см <i>Height, cm</i>	164,6	9,64	164,0	157,0	171,25	143,0	186,0
Вес, кг <i>Weight, kg</i>	92,72	24,283	89,0	78,0	103,0	35,0	196,0
ИМТ, кг/м ² <i>BMI, kg/m²</i>	34,0	7,4	33,35	29,08	37,9	17,1	59,8
Офисное САД, мм рт. ст. <i>Office SBP, mmHg</i>	131,9	14,0	130,0	120,0	140,0	100,0	185,0
Офисное ДАД, мм рт. ст. <i>Office DBP, mmHg</i>	81,8	9,8	80,0	75,0	90,0	60,0	100,0
ЧСС, уд./мин <i>Heart rate, bpm</i>	73,2	13,9	70,0	64,0	80,0	45,0	110,0
Частота дыхания, дых./мин <i>Respiratory rate, breaths/min</i>	17,5	1,8	17,0	16,0	18,0	15,0	25,0
Опросник SARC-F, баллы <i>SARC-F questionnaire, scores</i>	3,9	2,7	4,0	2,0	5,0	0,0	10,0
ФВ ЛЖ, % <i>LVEF, %</i>	47,7	14,6	52,0	38,0	55,0	18,0	76,0
АСТ, Ед./л <i>AST, U/L</i>	31,3	23,0	25,0	13,6	45,0	16,9	32,6
АЛТ, Ед./л <i>ALT, U/L</i>	31,6	25,2	23,8	11,0	46,0	16,7	31,6
Глюкоза, ммоль/л <i>Glucose, mmol/L</i>	6,64	1,69	6,2	3,12	12,5	5,4	7,42
Холестерин, ммоль/л <i>Cholesterol, mmol/L</i>	4,43	1,22	4,3	1,71	7,67	3,56	5,39

Примечание: SD (standard deviation) — стандартное отклонение; ИМТ — индекс массы тела; САД — систолическое артериальное давление; ДАД — диастолическое артериальное давление; ЧСС — частота сердечных сокращений; ФВ ЛЖ — фракция выброса левого желудочка; АЛТ — аланинаминотрансфераза; АСТ — аспаратаминотрансфераза.

Note: SD — standard deviation; BMI — body mass index; SBP — systolic blood pressure; DBP — diastolic blood pressure; LVEF — left ventricular ejection fraction; ALT — alanine aminotransferase; AST — aspartate aminotransferase.

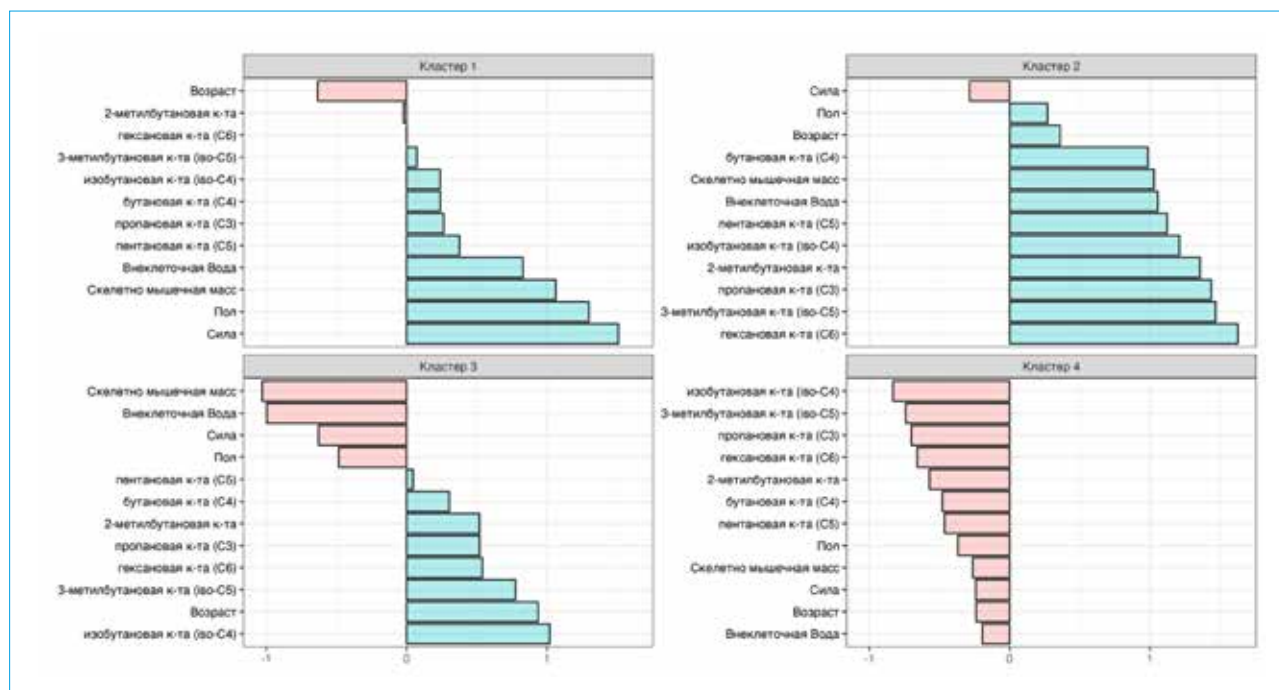


Рисунок 1. Распределение центроидов в каждом кластере

Figure 1. Distribution of centroids in each cluster

на показатели ниже среднего, а голубой — на более высокие значения, что позволяет визуальнo оценить различия в уровнях клинических параметров между кластерами.

На рисунке 1 изображены четыре столбчатые диаграммы, которые показывают центроиды для четырех различных кластеров, полученных в результате кластерного анализа методом k-средних. Центроид каждого кластера отображает средние значения различных переменных, которые использовались для кластеризации. Диаграммы представлены в виде горизонтальных полос, где каждая полоса соответствует определенной КЦЖК. Длина полосы указывает на величину среднего значения каждой переменной внутри кластера. Направление полосы относительно вертикальной линии, обозначающей ноль, показывает отклонение значения переменной от базового уровня.

Кластер 1

Первый кластер охватывает группу мужчин (18,4 % от общего числа участников исследования), возраст которых был ниже среднего по всей выборке. Средний возраст данной группы составил 61,5 (57,5–67,8) года, что указывает на относительно молодую возрастную группу среди пациентов с сердечной недостаточностью. Клиническая картина у данных пациентов характеризовалась такими симптомами, как одышка и отеки нижних конечностей. Средний уровень NTproBNP в этом кластере составил 1488,4 (1109,6–2681,3) пг/мл. С помощью биоимпедансометрии было измерено количество внеклеточной воды, и для этой группы

оно составило в среднем 19,9 (18,1–24,0) л, что может свидетельствовать о нарушении водного баланса, связанном с сердечной недостаточностью. При оценке мышечной массы признаки саркопении не были обнаружены ни у одного из пациентов этого кластера. Это было подтверждено значениями индекса скелетно-мышечной массы (иСММ), который в среднем отставал от нормы лишь на 7,1 % (с вариацией от –15 % до 12,2 %). Сила хвата кисти, отражающая мышечную силу, в этой группе составила в среднем 44,2 (41,1–71,5) кг, что является показателем хорошей мышечной функции. Тест «Подъем со стула» был выполнен за 13 с или менее, что указывает на отсутствие значительного ухудшения мышечной функции, 15 % участников справились с этим тестом за менее чем 11 с, продемонстрировав высокий уровень физической активности и силы. Тест SPPB- (краткий комплекс тестов на физическую активность) в среднем дал 8 (7–10) баллов из 12 возможных. Это позволяет предположить, что снижение мышечной функции и физической активности наблюдалось только у 29 % пациентов этой группы.

Результаты анализа уровней КЦЖК в крови пациентов этого кластера показали, что уровень C5 оказался самым низким среди изученных КЦЖК, тогда как C4 демонстрировала самые высокие показатели (табл. 3). На основании измеренных концентраций был установлен следующий порядок уровней КЦЖК у пациентов данного кластера: от самого низкого к самому высокому: C5, C6, αC5, C3, βC5, iC4 и C4. Это соотношение уровней

Таблица 3. Концентрация короткоцепочечных жирных кислот в плазме крови
Table 3. Concentration of short-chain fatty acids in blood plasma

Параметр <i>Parameter</i>	Кластер 1 <i>Cluster 1</i>	Кластер 2 <i>Cluster 2</i>	Кластер 3 <i>Cluster 3</i>	Кластер 4 <i>Cluster 4</i>	<i>p</i>
Пропановая кислота (C3), нг/мл <i>Propanoic acid (C3), ng/mL</i>	5930 [4580; 6382,5]	7390 [6537,5; 9310]	6580 [4790; 6905]	2890 [2580; 3370]	0,0001
Бутановая кислота (C4), нг/мл <i>Butanoic acid (C4), ng/mL</i>	15050 [12525; 18200]	18650 [14950; 21950]	16400 [10100; 20850]	10600 [9220; 12600]	0,0003
Изобутановая кислота (iC4), нг/мл <i>Isobutanoic acid (iC4), ng/mL</i>	7785 [3942,5; 10325]	13250 [12500; 14875]	10800 [9900; 14150]	1140 [860; 1440]	0,0001
Пентановая кислота (C5), нг/мл <i>Pentanoic acid (C5), ng/mL</i>	472 [368,2; 551,2]	642,5 [553,8; 804,5]	439 [348; 514,5]	314 [277; 433]	0,0001
2-метилбутановая кислота (αC5), нг/мл <i>2-methylbutanoic acid (αC5), ng/mL</i>	4200 [2072,5; 7972,5]	10600 [9262,5; 14350]	8180 [5085; 10750]	650 [328; 1330]	0,0001
3-метилбутановая кислота (βC5), нг/мл <i>3-methylbutanoic acid (βC5), ng/mL</i>	7885 [1720; 10375]	17180 [14825; 23825]	13600 [10800; 18100]	251 [205; 402]	0,0001
Гексановая кислота (C6), нг/мл <i>Hexanoic acid (C6), ng/mL</i>	1140 [839; 1272,5]	2285 [1880; 3642,5]	1330 [1185; 1885]	500 [329; 578]	0,0001

КЦЖК можно выразить следующей пропорцией, позволяющей численно оценить различия в концентрациях кислот:

$$C5/C6/\alpha C5/C3/\beta C5/iC4/C4 = 1 : 3 : 10 : 14 : 18,5 : 18 : 35.$$

Например, уровень C4 в 35 раз выше, чем уровень C5, и так далее для остальных КЦЖК. Этот специфический порядок уровней КЦЖК, обнаруженный у пациентов кластера 1, получил название «Тип 1».

Кластер 2

Второй кластер включал 10 пациентов, что составляет 13,2 % от всей выборки исследования и характеризуется преимущественно пожилыми участниками со средним возрастом 71 (70,0–74,8) год. Гендерный состав группы разделился поровну: 50 % мужчин, 50 % женщин. Как и пациенты кластера 1, участники второй группы имели такие типичные симптомы сердечной недостаточности, как одышка и отеки на нижних конечностях. Примерно половина из них также испытывала утомляемость и уменьшенную переносимость физической нагрузки. Средний уровень NTproBNP в кластере 2 достигал 4559,4 (1860,5–5464,1) пг/мл, что является самым высоким показателем среди всех изученных групп. Такие значения могут свидетельствовать о более выраженной ХСН среди пациентов этого кластера. Объем внеклеточной воды, измеренный с помощью биоимпедансометрии, также был высоким и составлял в среднем 21,2 (18,7–26,1) л. В кластере 2 также не наблюдалось признаков саркопении. У мужчин снижение иСММ относительно нормы составило в среднем 6,93 % (со снижением до –12,5 % и повышением до 23,2 %), в то время как у женщин этот показатель был значительно выше и составил 29,0 (10,6–91,6) %. Средняя сила хвата кисти для мужчин составила 30,6 (30,3–31,1) кг, для женщин – 21,8 (16,7–25,1) кг. В тесте «Подъем со стула» пациенты этого кластера показали результаты хуже, чем у кластера 1, так

как справились с задачей более чем за 15 с. Кроме того, результаты теста SPPB, оценивающего общее состояние физической активности и функциональности, показали снижение мышечной функции, со средним баллом 6 (3–7,5) из 12 возможных.

У пациентов кластера 2 выявлены высокие уровни КЦЖК по сравнению с общей выборкой пациентов (табл. 3), которые выстраиваются по степени их увеличения, начиная с C5 и заканчивая C4. Эти уровни можно выразить в виде пропорций, где каждое последующее число показывает, во сколько раз уровень данной кислоты выше уровня C5:

$$C5/C6/C3/\alpha C5/iC4/\beta C5/C4 = 1 : 3 : 10 : 15 : 19 : 24,5 : 27.$$

Этот специфический порядок уровней КЦЖК, обнаруженный у пациентов кластера 2, получил название «Тип 2».

Кластер 3

Третий кластер включал 15 пациентов (19,7 % от общего числа), преимущественно женщин (13 чел.; 87 %). Возрастная группа этого кластера является самой старшей в выборке: средний возраст – 75 (72,5–80,5) лет.

Жалобы пациентов кластера 3 в основном касались общей слабости, утомляемости и сниженной способности переносить физические нагрузки. Средний уровень NTproBNP в этой группе составил 685,0 (489,4–1406,3) пг/мл, что указывает на менее выраженную ХСН по сравнению с кластером 2. Значение внеклеточной воды составило 13,6 (12,6–14,8) л, что может свидетельствовать о лучшем контроле над водным балансом в этой группе по сравнению с предыдущими кластерами. У всех пациентов кластера 3 была выявлена саркопения. У мужчин медиана снижения иСММ достигла –53,2 % (со значениями от –58,8 до –47,7 %), что свидетельствует о значительной потере мышечной массы. У женщин снижение иСММ составляло в среднем –22,1 % (в диапазоне от –32,3 до –8,7 %), что также указывает

на наличие саркопении, хотя и менее выраженной, чем у мужчин. Сила хвата кисти у мужчин в среднем составляла 39,3 (34,65–43,5) кг, у женщин – 17,7 (10,6–19,8) кг, отражая значительное снижение мышечной силы, особенно у женщин. Время выполнения теста «Подъем со стула» составило более 15 с, аналогично результатам кластера 2. Это свидетельствует о замедлении выполнения данного упражнения. Результаты теста SPPB, который оценивает физическую активность и способность выполнять повседневные задачи, показали средний балл 5,5 (4–7), что подтверждает снижение мышечной функции. Так, 80 % пациентов этого кластера (12 чел.) страдают тяжелой саркопенией.

Распределение и порядок уровней КЦЖК в кластере 3 находится в полном соответствии с тем, что наблюдается в кластере 2:

$$C5/C6/C3/\alpha C5/iC4/\beta C5/C4 = 1 : 2 : 11,5 : 14 : 19 : 24 : 29.$$

Такая идентичность в распределении КЦЖК подчеркивает универсальность профиля «Тип 2» в представлении метаболических характеристик пациентов обоих кластеров. Это позволяет классифицировать профиль КЦЖК кластера 3 как принадлежащий к «Типу 2», обусловленному его метаболическим сходством с профилем кластера 2.

Кластер 4

Четвертый кластер являлся самым многочисленным и включал 37 пациентов (48,7 % общего числа участников исследования). Средний возраст пациентов этого кластера составил 66 (59–70) лет. Большинство пациентов этого кластера – женщины (30 чел.; 81 %).

Уровень NTproBNP в среднем составил 2038,5 (1530–2547) пг/мл; средний объем внеклеточной воды – 16,6 (14,9–19,1) л, что может отражать различные степени нарушения водного баланса. Признаки саркопении были выявлены у всех пациентов этого кластера: что подтверждается снижением мышечной массы, мышечной силы, мышечной функции. Снижение иСММ у мужчин достигло –13,4 % (в диапазоне от –23,0 до –11,4 %), а у женщин этот показатель составил –10,1 % (в диапазоне от –23,3 до –1,63 %). Сила хвата кисти у мужчин составила в среднем 32,8 (31,9–35,6) кг, у женщин – 23,75 (21,2–26,2) кг. Так же, как и участники кластеров 2 и 3, пациенты кластера 4 демонстрируют более длительное время выполнения теста «Подъем со стула», затрачивая на это более 15 с, что свидетельствует о снижении мышечной силы. Результаты теста SPPB показали средний результат в 9 (8–11) баллов. Только у 22 % пациентов этого кластера было выявлено снижение мышечной функции и ограничение физической активности.

В кластере 4 уровень КЦЖК заметно ниже средних по всей исследуемой выборке (табл. 3). Уровни КЦЖК в этом кластере формируются в порядке от $\beta C5$ к $C4$, что отражается пропорцией:

$$\beta C5/C5/C6/\alpha C5/iC4/C3/C4 = 1,5 : 2 : 3 : 4 : 7 : 18 : 65.$$

Это соотношение показывает относительную концентрацию кислот друг к другу, где, например, уровень $C4$ в 65 раз выше, чем уровень $\beta C5$. Этот специфический порядок уровней КЦЖК, обнаруженный у пациентов кластера 4, получил название «Тип 3».

Апостериорный анализ (Post-hoc analysis)

С целью выявления различий между выявленными кластерами был проведен апостериорный анализ. Нас интересовали в большей степени следующие показатели: наличие саркопении, уровень задержки жидкости, уровень КЦЖК.

В ранее проведенном анализе все обследованные были распределены на группы пациентов, имеющих и не имеющих декомпенсацию ХСН и саркопению. Согласно полученным результатам пациенты в кластерах 1 и 2 находились в стадии декомпенсации ХСН (при этом уровень задержки жидкости не имел статистически значимой разницы: 19,9 (18,1–24,0) л в кластере 1; 21,2 (18,7–26,1) л в кластере 2; $p = 0,66$), и не имели саркопении (иСММ: 11,6 (10,7–12,7) кг/м² в кластере 1; 12,9 (10,3–15,5) кг/м² в кластере 2; $p = 0,348$).

В кластерах 3 и 4 пациенты находились в ранней стадии компенсации, и более компенсированные пациенты были распределены в кластер 3 (уровень внеклеточной жидкости: 13,6 (12,6–14,8) л в кластере 3; 16,6 (14,9–19,1) л в кластере 4; $p = 0,000355$). В данных кластерах были выявлены пациенты с саркопенией (иСММ: 7,2 (6,6–7,9) кг/м² для кластера 3; 8,7 (7,7–9,5) кг/м² для кластера 4; $p = 0,00062$), причем более тяжелые пациенты распределены в кластер 3.

Только пациенты кластера 1 имели сохраненную мышечную силу ($p = 0,000632$ при сравнении кластеров 1 и 2; $p = 0,000186$ при сравнении кластеров 1 и 3; $p = 0,00000206$ при сравнении кластеров 1 и 4), тогда как снижение мышечной силы у пациентов из кластеров 2, 3 и 4 статистической значимости не имело ($p = 0,288$ при сравнении кластеров 2 и 3; $p = 0,876$ при сравнении кластеров 2 и 4). Однако пациенты кластера 3 имели более выраженное снижение мышечной силы в сравнении с пациентами кластера 4 ($p = 0,009$).

Были проведены попарные сравнения значений всех изучаемых КЦЖК в выделенных ранее кластерах (рис. 2). Результаты проведенного анализа позволили выявить закономерности межкластерных различий:

- между кластерами 1 и 4 и кластерами 2 и 4 выявлены статистически достоверные различия в уровне абсолютно всех изучаемых кислот, между кластерами 2 и 4 эти различия были более значимы ($p = 0,00001$);
- между кластерами 1 и 2 и кластерами 3 и 4 выявлены различия между кислотами $iC4$, $C3$, $\alpha C5$, $\beta C5$ и $C6$; более значимые различия оказались

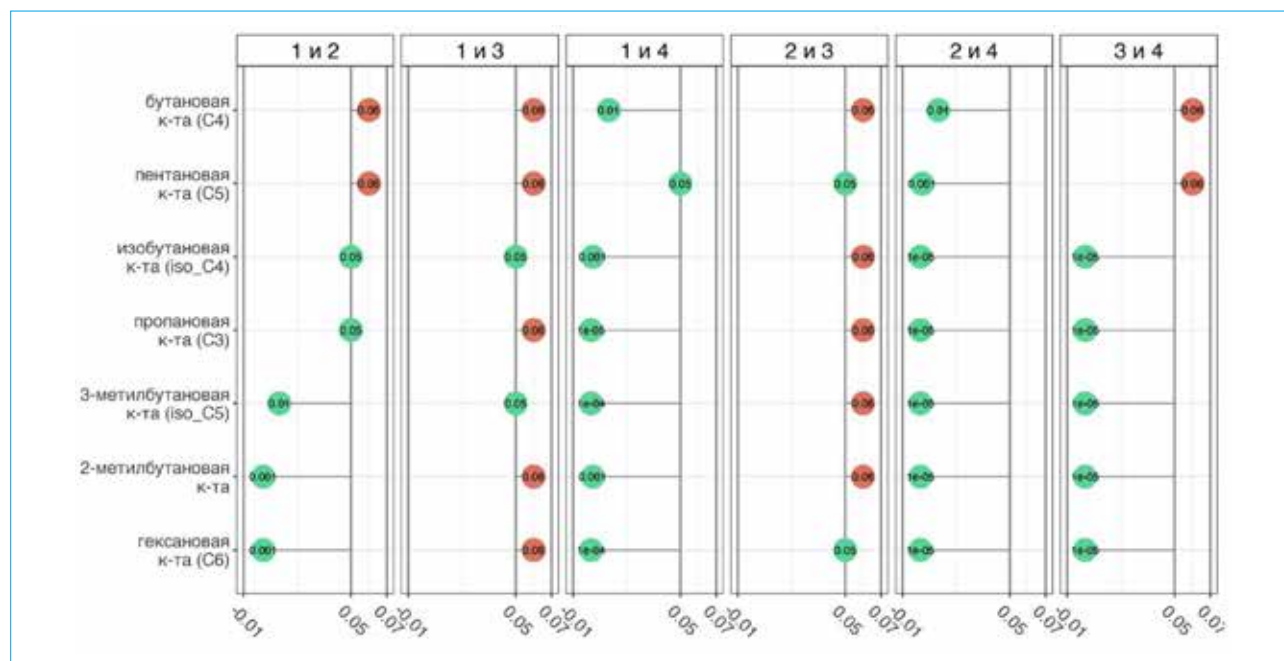


Рисунок 2. Апостериорный анализ

Figure 2. Post-hoc analysis

между кластерами 3 и 4 ($p = 0,00001$), тогда как уровень C4 и C5 значимых различий не имел ($p = 0,06$).

На рисунке 2 показаны результаты статистического сравнения уровней КЦЖК между четырьмя различными кластерами пациентов. Каждый столбец на графике соответствует сравнению между двумя кластерами (например, «1 vs. 2», «1 vs. 3» и так далее), и каждая строка представляет конкретную КЦЖК (например, бутановая кислота, пентановая кислота и т. д.). В каждом поле графика отмечены точки, которые представляют значение p для сравнения уровней конкретной КЦЖК между двумя кластерами. Числа, указанные возле точек, отображают величину значения p (вероятность ошибки при отклонении нулевой гипотезы о том, что между группами нет различий). Зеленый цвет точек указывает на отсутствие статистической значимости ($p > 0,05$), в то время как красный цвет обозначает статистически значимые различия ($p < 0,05$).

Обсуждение

Наши результаты показывают, что уровни короткоцепочечных жирных кислот (КЦЖК) в плазме крови пациентов с хронической сердечной недостаточностью (ХСН) и саркопенией значительно выше по сравнению с контрольными значениями, что может быть связано с нарушением целостности кишечного барьера. Повышенная проницаемость кишечника у пациентов с ХСН, как показано в исследовании A. Sandek et al. [10, 11], связана

с гипоксией и отеком стенки кишечника, что приводит к увеличению проницаемости и повышению уровня КЦЖК в периферической крови. Эти изменения могут отражать ухудшение барьерной функции кишечника, что подтверждается высокими уровнями бутирата и пентановой кислоты в крови пациентов.

Известно, что бутират играет важную роль в поддержании целостности кишечного барьера и обладает противовоспалительным действием [12]. Повышенные уровни бутирата в плазме крови могут указывать на усиленное проникновение через поврежденную стенку кишечника, что согласуется с нарушением барьерной функции у пациентов с ХСН и саркопенией. Дополнительно высокие концентрации пентановой кислоты, вероятно, также связаны с повышенной проницаемостью кишечника и изменениями в микробиоте, что может влиять на метаболические процессы и прогрессирование саркопении [13, 14].

Кишечная микробиота и ее метаболиты, включая КЦЖК, играют ключевую роль в патогенезе саркопении и ХСН [15, 16]. Нарушения в составе микробиоты, особенно снижение количества полезных бактерий и увеличение условно-патогенных видов, ассоциированы со снижением биоразнообразия и ухудшением метаболического статуса [17, 18]. Исследования показывают, что изменения в уровнях таких КЦЖК, как бутират и пропионат, могут способствовать воспалительным процессам, что приводит к потере мышечной массы и снижению физической активности [19]. Например, J. Yin et al. [3] показали, что воспалительные изменения

играют важную роль в патогенезе саркопении, что также подтверждается нашими результатами.

Важным аспектом наших выводов является гетерогенность среди пациентов, что подтверждается кластерным анализом. Кластеры пациентов продемонстрировали различные уровни КЦЖК и клинические характеристики, что может указывать на разные стадии заболевания и необходимость индивидуализированного подхода к лечению. Пациенты из кластеров с высокими уровнями бутирата и пентановой кислоты, вероятно, имеют более выраженные нарушения в составе микробиоты и воспалительные процессы, что требует особого внимания в рамках терапевтических подходов [15, 16].

Таким образом, наши результаты подчеркивают важность комплексного подхода к лечению пациентов с ХСН и саркопенией, включая коррекцию кишечной микробиоты и барьерной функции

кишечника для снижения уровней КЦЖК и минимизации воспалительных процессов. Необходимы дальнейшие исследования для более детального понимания механизмов взаимодействия между микробиотой, метаболитами кишечника и патогенезом саркопении, что может помочь в разработке новых терапевтических стратегий [3, 16, 19].

Выводы

Различия в уровнях КЦЖК между кластерами указывают на возможные связи между метаболизмом КЦЖК, сердечной недостаточностью и прогрессированием саркопении. Эти различия могут служить биомаркерами для выявления пациентов с высоким риском саркопении и предполагают необходимость индивидуализированного подхода в лечении, включая коррекцию метаболизма КЦЖК и микробиоты кишечника.

Литература / References

1. Emami A., Saitoh M., Valentova M., Sandek A., Evertz R., Ebner N., et al. Comparison of sarcopenia and cachexia in men with chronic heart failure: Results from the Studies Investigating Co-morbidities Aggravating Heart Failure (SICA-HF). *Eur J Heart Fail.* 2018;20(11):1580–7. DOI: 10.1002/ejhf.1304
2. Зарудский А.А. Саркопения и ее компоненты у пациентов с систолической хронической сердечной недостаточностью. *Современные проблемы здравоохранения и медицинской статистики.* 2020;(2):132–44. [Zarudskii A.A. Sarcopenia and its components in patients with systolic heart failure. *Current Problems of Health Care and Medical Statistics.* 2020;(2):132–44. (In Russ.)]. DOI: 10.24411/2312-2935-2020-00037
3. Yin J., Lu X., Qian Z., Xu W., Zhou X. New insights into the pathogenesis and treatment of sarcopenia in chronic heart failure. *Theranostics.* 2019;9(14):4019–29. DOI: 10.7150/thno.33000
4. Clark A., Mach N. The crosstalk between the gut microbiota and mitochondria during exercise. *Front Physiol.* 2017;8:319. DOI: 10.3389/fphys.2017.00319
5. Vaiserman A.M., Koliada A.K., Marotta F. Gut microbiota: A player in aging and a target for anti-aging intervention. *Ageing Res Rev.* 2017;35:36–45. DOI: 10.1016/j.arr.2017.01.001
6. Schiffrin E.J., Morley J.E., Donnet-Hughes A., Guigoz Y. The inflammatory status of the elderly: The intestinal contribution. *Mutat Res.* 2010;690(1–2):50–6. DOI: 10.1016/j.mrfmmm.2009.07.011
7. Biagi E., Nylund L., Candela M., Ostan R., Bucci L., Pini E., et al. Through ageing, and beyond: Gut microbiota and inflammatory status in seniors and centenarians. *PLoS One.* 2010;5(5):e10667. DOI: 10.1371/journal.pone.0010667
8. Cruz-Jentoft A.J., Bahat G., Bauer J., Boirie Y., Bruyère O., Cederholm T., et al.; Writing Group for the European Working Group on Sarcopenia in Older People 2 (EWGSOP2), and the Extended Group for EWGSOP2. Sarcopenia: Revised European consensus on definition and diagnosis. *Age Ageing.* 2019;48(1):16–31. DOI: 10.1093/ageing/afy169
9. Guralnik J.M., Simonsick E.M., Ferrucci L., Glynn R.J., Berkman L.F., Blazer D.G., et al. A short physical performance battery assessing lower extremity function: Association with self-reported disability and prediction of mortality and nursing home admission. *J Gerontol.* 1994;49(2):M85–94. DOI: 10.1093/geronj/49.2.m85
10. Sandek A., Bauditz J., Swidsinski A., Buhner S., Weber-Eibel J., von Haehling S., et al. Altered intestinal function in patients with chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol.* 2007;50(16):1561–9. DOI: 10.1016/j.jacc.2007.07.016
11. Sandek A., Swidsinski A., Schroedl W., Watson A., Valentova M., Herrmann R., et al. Intestinal blood flow in patients with chronic heart failure: A link with bacterial growth, gastrointestinal symptoms, and cachexia. *J Am Coll Cardiol.* 2014;64(11):1092–102. DOI: 10.1016/j.jacc.2014.06.1179
12. Morrison D.J., Preston T. Formation of short chain fatty acids by the gut microbiota and their impact on human metabolism. *Gut Microbes.* 2016;7(3):189–200. DOI: 10.1080/19490976.2015.1134082
13. Derrien M., Vaughan E.E., Plugge C.M., de Vos W.M. *Akkermansia muciniphila* gen. nov., sp. nov., a human intestinal mucin-degrading bacterium. *Int J Syst Evol Microbiol.* 2004;54(Pt 5):1469–76. DOI: 10.1099/ijs.0.02873-0
14. Parada Venegas D., De la Fuente M.K., Landskron G., González M.J., Quera R., Dijkstra G., et al. Short chain fatty acids (SCFAs)-mediated gut epithelial and immune regulation and its relevance for inflammatory bowel diseases. *Front Immunol.* 2019;10:277. DOI: 10.3389/fimmu.2019.00277
15. Zhao P., Zhao S., Tian J., Liu X. Significance of gut microbiota and short-chain fatty acids in heart failure. *Nutrients.* 2022;14(18):3758. DOI: 10.3390/nu14183758
16. Lv W.Q., Lin X., Shen H., Liu H.M., Qiu X., Li B.Y., et al. Human gut microbiome impacts skeletal muscle mass via gut microbial synthesis of the short-chain fatty acid butyrate among healthy menopausal women. *J Cachexia Sarcopenia Muscle.* 2021;12(6):1860–70. DOI: 10.1002/jcsm.12788
17. Арутюнов Г.П., Былова Н.А., Румянцев С.А. Внекардиальные проявления при хронической сердечной недостаточности. М., 2013. [Arutyunov G.P., Bylova N.A., Rumyantsev S.A. Extracardiac manifestations in chronic heart failure. Moscow, 2013. (In Russ.)].
18. O'Toole P.W., Jeffery I.B. Gut microbiota and aging. *Science.* 2015;350(6265):1214–5. DOI: 10.1126/science.aac8469
19. Zhao J., Huang Y., Yu X. A narrative review of gut-muscle axis and sarcopenia: The potential role of gut microbiota. *Int J Gen Med.* 2021;14:1263–73. DOI: 10.2147/IJGM.S301141

Сведения об авторах

Соколова Анна Викторовна — кандидат медицинских наук, доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней № 1 Института клинической медицины, ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; ведущий специалист организационно-методического отдела по терапии, ГБУ г. Москвы «Научно-исследовательский институт организации здравоохранения и медицинского менеджмента Департамента здравоохранения города Москвы».

Контактная информация: sokolova_av@rsmu.ru;
117513, г. Москва, ул. Островитянова, 1, стр. 6.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0823-9190>

Драгунов Дмитрий Олегович* — кандидат медицинских наук, доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней № 1 Института клинической медицины, ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; заведующий организационно-методическим отделом по терапии, ГБУ г. Москвы «Научно-исследовательский институт организации здравоохранения и медицинского менеджмента Департамента здравоохранения города Москвы».

Контактная информация: tamops2211@gmail.com;
117513, г. Москва, ул. Островитянова, 1, стр. 6.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1059-8387>

Климова Анастасия Вячеславовна — ассистент кафедры пропедевтики внутренних болезней № 1 Института клинической медицины, ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; специалист организационно-методического отдела по терапии, ГБУ г. Москвы «Научно-исследовательский институт организации здравоохранения и медицинского менеджмента Департамента здравоохранения города Москвы».

Контактная информация: klimova_av@rsmu.ru;
117513, г. Москва, ул. Островитянова, 1, стр. 6.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3176-7699>

Голубев Ярослав Владимирович — младший научный сотрудник научно-испытательного центра, младший научный сотрудник отдела медицинской химии и токсикологии Института фармации и медицинской химии, ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Контактная информация: tolstoyliterature@mail.ru;
117513, г. Москва, ул. Островитянова, 1, стр. 6.

Шмиголь Татьяна Анатольевна — кандидат биологических наук, заведующий отделом медицинской химии и токсикологии, доцент кафедры химии Института фармации и медицинской химии, ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Контактная информация: toxica@rsmu.ru;
117513, г. Москва, ул. Островитянова, 1, стр. 6.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5195-0845>

Information about the authors

Anna V. Sokolova — Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Propaedeutics of Internal Medicine No. 1, Institute of Clinical Medicine, Pirogov Russian National Research Medical University; Leading Specialist of the Organizational and Methodological Department for Therapy, Research Institute for Healthcare Organization and Medical Management of the Moscow Healthcare Department.

Contact information: sokolova_av@rsmu.ru;
117513, Moscow, Ostrovityanova str., 1, build. 6.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0823-9190>

Dmitrii O. Dragunov* — Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Propaedeutics of Internal Medicine No. 1, Institute of Clinical Medicine, Pirogov Russian National Research Medical University; Head of the Organizational and Methodological Department for Therapy, Research Institute for Healthcare Organization and Medical Management of the Moscow Healthcare Department.

Contact information: tamops2211@gmail.com;
117513, Moscow, Ostrovityanova str., 1, build. 6.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1059-8387>

Anastasiya V. Klimova — Teaching Assistant of the Department of Propaedeutics of Internal Medicine No. 1, Institute of Clinical Medicine, Pirogov Russian National Research Medical University; Specialist of the Organizational and Methodological Department for Therapy, Research Institute for Healthcare Organization and Medical Management of the Moscow Healthcare Department.

Contact information: klimova_av@rsmu.ru;
117513, Moscow, Ostrovityanova str., 1, build. 6.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3176-7699>

Yaroslav V. Golubev — Junior Researcher at the Scientific Testing Center, Junior Researcher of the Department of Medical Chemistry and Toxicology at the Institute of Pharmacy and Medical Chemistry, Pirogov Russian National Research Medical University.

Contact information: tolstoyliterature@mail.ru;
117513, Moscow, Ostrovityanova str., 1, build. 6.

Tatiana A. Shmigol — Cand. Sci. (Biol.), Head of the Department of Medical Chemistry and Toxicology, Associate Professor of the Department of Chemistry, Institute of Pharmacy and Medical Chemistry, Pirogov Russian National Research Medical University.

Contact information: toxica@rsmu.ru;
117513, Moscow, Ostrovityanova str., 1, build. 6.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5195-0845>

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

Негребетский Вадим Витальевич — доктор химических наук, доцент, профессор РАН, директор Института фармации и медицинской химии, директор научно-испытательного центра Института фармации и медицинской химии, заведующий кафедрой химии Института фармации и медицинской химии, ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации. Контактная информация: negrebetsky1@rsmu.ru; 117513, г. Москва, ул. Островитянова, 1, стр. 6. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6852-8942>

Арутюнов Григорий Павлович — доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент РАН, директор Института клинической медицины, заведующий кафедрой пропедевтики внутренних болезней № 1 Института клинической медицины, ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации. Контактная информация: arutyunov_gp@rsmu.ru; 117513, г. Москва, ул. Островитянова, 1, стр. 6. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6645-2515>

Вклад авторов

Концепция и дизайн исследования: Соколова А.В., Арутюнов Г.П., Климова А.В., Негребетский В.В.

Сбор и статистическая обработка материалов: Климова А.В., Соколова А.В., Голубев Я.В., Шмиголь Т.А., Драгунов Д.О.

Анализ и интерпретация данных, написание текста: Соколова А.В., Климова А.В.

Финальное редактирование: Арутюнов Г.П.

Проверка верстки и ее согласование с авторским коллективом: Драгунов Д.О.

Vadim V. Negrebetsky — Dr. Sci. (Chem.), Associate Professor, Professor of the Russian Academy of Sciences, Director of the Institute of Pharmacy and Medical Chemistry, Director of the Scientific Testing Center, Head of the Department of Chemistry, Institute of Pharmacy and Medical Chemistry, Pirogov Russian National Research Medical University.

Contact information: negrebetsky1@rsmu.ru; 117513, Moscow, Ostrovityanova str., 1, build. 6. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6852-8942>

Gregory P. Arutyunov — Dr. Sci. (Med.), Professor, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Director of the Institute of Clinical Medicine, Head of the Department of Propaedeutics of Internal Medicine No. 1 of the Institute of Clinical Medicine, Pirogov Russian National Research Medical University.

Contact information: arutyunov_gp@rsmu.ru; 117513, Moscow, Ostrovityanova str., 1, build. 6. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6645-2515>

Authors' contributions

Research concept and design: Sokolova A.V., Arutyunov G.P., Klimova A.V., Negrebetsky V.V.

Data collection and statistical processing: Klimova A.V., Sokolova A.V., Golubev Ya.V., Shmigol T.A., Dragunov D.O.

Data analysis and interpretation, text writing: Sokolova A.V., Klimova A.V.

Final editing: Arutyunov G.P.

Proof checking and approval with authors: Dragunov D.O.

Поступила: 29.08.2024 Принята: 10.01.2025 Опубликовано: 28.02.2025
Submitted: 29.08. Accepted: 10.01.2025 Published: 28.02.2025



Diagnostic Role of Various Short-Chain Fatty Acids in Blood of Patients with Chronic Heart Failure Complicated by Sarcopenia

Anna V. Sokolova^{1,2}, Dmitrii O. Dragunov^{1,2*}, Anastasiya V. Klimova^{1,2}, Yaroslav V. Golubev¹, Tatiana A. Shmigol¹, Vadim V. Negrebetsky¹, Gregory P. Arutyunov¹

¹ Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russian Federation

² Research Institute for Healthcare Organization and Medical Management of the Moscow Healthcare Department, Moscow, Russian Federation

Aim: to investigate the levels of various short-chain fatty acids (SCFAs) in the blood of patients with chronic heart failure (CHF) complicated by sarcopenia and to analyze their associations with clinical parameters of CHF and sarcopenia.

Materials and methods. This study included 76 patients with CHF (mean age — 68.0 ± 9.8 years). Plasma levels of SCFAs (e.g., acetic, propionic, and butyric acids) were determined using electrospray ionization mass spectrometry (ESI-MS). Sarcopenia was diagnosed according to the EWGSOP2 algorithm, which included assessments of muscle strength (mechanical dynamometry), muscle mass (bioimpedance analysis), and muscle function (SPPB tests).

Results. The plasma concentrations of butyric acid (C4) were on average 15,050 ng/mL (95 % CI: 12,525–18,200) in patients without sarcopenia and 16,400 ng/mL (95 % CI: 10,100–20,850) in patients with sarcopenia ($p = 0.00003$). Pentanoic acid (C5) levels were significantly lower: 472.0 ng/mL (95 % CI: 368.2–551.2) in patients without sarcopenia versus 439.0 ng/mL (95 % CI: 348.0–514.5) in patients with sarcopenia ($p = 0.00001$). Four distinct clusters of CHF patients were identified based on their clinical, laboratory, and SCFA profiles. These clusters reflected differences in the severity of CHF, the presence of sarcopenia, physical activity levels, and SCFA concentrations. The most pronounced differences in SCFA levels were observed between Clusters 2 and 3 (C4 levels: 18,650 ng/mL (95 % CI: 14,950–21,950) and 10,600 ng/mL (95 % CI: 9,220–12,600), respectively).

Conclusions. Differences in SCFA levels between clusters indicate potential links between SCFA metabolism, CHF, and sarcopenia progression. These differences may serve as biomarkers for identifying patients at high risk for sarcopenia and highlight the need for an individualized treatment approach, including SCFA metabolism and gut microbiota modulation.

Keywords: chronic heart failure, sarcopenia, short-chain fatty acids

Conflict of interest: the authors declare no conflicts of interest.

For citation: Sokolova A.V., Dragunov D.O., Klimova A.V., Golubev Ya.V., Shmigol T.A., Negrebetsky V.V., Arutyunov G.P. Diagnostic Role of Various Short-Chain Fatty Acids in Blood of Patients with Chronic Heart Failure Complicated by Sarcopenia. Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology. 2025;35(1):42–52. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2025-35-1-42-52>

Диагностическая роль уровня короткоцепочечных жирных кислот в крови у пациентов с хронической сердечной недостаточностью, осложненной саркопенией

А.В. Соколова^{1,2}, Д.О. Драгунов^{1,2*}, А.В. Климова^{1,2}, Я.В. Голубев¹, Т.А. Шмиголь¹, В.В. Негребетский¹, Г.П. Арутюнов¹

¹ ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Российская Федерация

² ГБУ г. Москвы «Научно-исследовательский институт организации здравоохранения и медицинского менеджмента Департамента здравоохранения города Москвы», Москва, Российская Федерация

Цель исследования: изучить уровни различных короткоцепочечных жирных кислот (КЦЖК) в крови у пациентов с хронической сердечной недостаточностью (ХСН), осложненной саркопенией, и проанализировать их взаимосвязь с клиническими параметрами ХСН и саркопении.

Материалы и методы. В исследование включены 76 пациентов с ХСН (средний возраст — $68,0 \pm 9,8$ года). Уровни КЦЖК (уксусная, пропионовая, бутановая и др.) в плазме крови определялись методом масс-спектрометрии с ионизацией распылением в электрическом поле (ESI). Диагностика саркопении проводилась согласно алгоритму EWGSOP2 и включала измерение мышечной силы (механический динамометр), мышечной массы (биоимпедансометрия), мышечной функции (тесты SPPB).

Результаты. Концентрации бутановой кислоты (C4) в плазме крови составили в среднем 15 050 нг/мл (95%-ный доверительный интервал (95% ДИ): 12 525–18 200) у пациентов без саркопении и 16 400 нг/мл (95% ДИ: 10 100–20 850) у пациентов с саркопенией ($p = 0,00003$). Уровни пентановой кислоты (C5) оказались значительно ниже: 472,0 нг/мл (95% ДИ: 368,2–551,2) у пациентов без саркопении и 439,0 нг/мл (95% ДИ: 348,0–514,5) у пациентов с саркопенией ($p = 0,00001$). В исследовании были выделены четыре кластера пациентов с ХСН на основе их клинико-лабораторных показателей и уровней КЦЖК. Кластеры отражают различия в тяжести сердечной недостаточности, наличии саркопении, уровне физической активности среди пациентов и различия по уровням КЦЖК. Наиболее выраженные различия по уровням КЦЖК были выявлены между кластерами 2 и 3 (уровни C4: 18 650 нг/мл (95% ДИ: 14 950–21 950) и 10 600 нг/мл (95% ДИ: 9 220–12 600) соответственно).

Выводы. Различия в уровнях КЦЖК между кластерами указывают на возможные связи между метаболизмом КЦЖК, сердечной недостаточностью и прогрессированием саркопении. Эти различия могут служить биомаркерами для выявления пациентов с высоким риском саркопении и предполагают необходимость индивидуализированного подхода в лечении, включая коррекцию метаболизма КЦЖК и микробиоты кишечника.

Ключевые слова: хроническая сердечная недостаточность, саркопения, короткоцепочечные жирные кислоты

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования: Соколова А.В., Драгунов Д.О., Климова А.В., Голубев Я.В., Шмиголь Т.А., Негребетский В.В., Арутюнов Г.П. Диагностическая роль уровня короткоцепочечных жирных кислот в крови у пациентов с хронической сердечной недостаточностью, осложненной саркопенией. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2025;35(1):42–52. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2025-35-1-42-52>

Introduction

The presence of chronic heart failure (CHF) significantly increases the risk of sarcopenia. According to the SICA-HF study [1], the prevalence of sarcopenia in CHF patients was 20 % higher compared to age-matched individuals without CHF. Among patients aged 65 and older, CHF increased the risk of sarcopenia by 3.54 times ($p = 0.013$) [2]. It is well-established that the development of sarcopenia, in turn, worsens the course and prognosis of CHF [3]. In this context, the analysis of the effects of various biological substrates on muscle tissue function is of considerable clinical interest.

In recent years, the impact of gut microbiota on skeletal muscle function has gained attention. One of the mediators in this process is short-chain fatty acids (SCFAs), which are produced by gut microbiota [4]. Changes in gut microbiota composition, and consequently in SCFA levels, are associated with increased subclinical chronic inflammation [5], which triggers muscle tissue damage and the progression of sarcopenia [6, 7]. Thus, studying the levels and ratios of various SCFAs in patients with CHF and sarcopenia is of paramount importance.

Aim of the study

The objective of this study was to investigate the blood levels of various SCFAs in patients with CHF complicated by sarcopenia and to analyze their associations with clinical parameters of CHF and sarcopenia.

Materials and methods

The study was conducted at Moscow City Clinical Hospital No. 4 of the Moscow Department of Health from September 2019 to December 2021 and was approved by the hospital's Ethics Committee. A total of 76 patients meeting the inclusion/exclusion criteria (Table 1) were enrolled in the study.

Sarcopenia was diagnosed using the EWGSOP2 algorithm [8]. Muscle strength of skeletal muscles was assessed with a mechanical hand dynamometer DK-25 (Nizhny Tagil Medical Instrument Plant, Russia). Muscle mass was assessed using a bioimpedance analyzer of metabolic processes and body composition ABC-02 “Medass” (Russia) using the basic program for assessing integral parameters of body composition ABC02-0362. Muscle function was evaluated using tests comprising the Short Physical Performance Battery (SPPB) [9].

All patients underwent a comprehensive clinical examination, including echocardiography to assess left ventricular ejection fraction and blood sampling to determine NTproBNP (N-terminal prohormone of brain natriuretic peptide) levels and SCFA concentrations.

SCFA levels in plasma samples were measured at the Department of Medical Chemistry and Toxicology, Pirogov Russian National Research Medical University. Analysis was performed using electrospray ionization mass spectrometry (ESI-MS) in positive ionization mode. Multiple Reaction Monitoring (MRM) transitions were used for:

Table 1. Criteria for inclusion and exclusion in the study**Таблица 1.** Критерии включения и невключения в исследование

Inclusion criteria Критерии включения	1. Men and women over 18 years old / Мужчины и женщины старше 18 лет
	2. Verified diagnosis of CHF stage 2B / Верифицированный диагноз ХСН стадии 2Б
Non-inclusion criteria Критерии невключения	1. Having a pacemaker / Наличие электрокардиостимулятора
	2. Any severe, decompensated or unstable somatic diseases or conditions that, in the opinion of the researcher, threaten the patient's life or worsen the prognosis of the disease (including anemia, autoimmune, endocrine, oncological diseases, hepatitis, connective tissue diseases, etc.) / Любые тяжелые, декомпенсированные или нестабильные соматические заболевания или состояния, которые, по мнению исследователя, угрожают жизни больного или ухудшают прогноз заболевания (в том числе анемия, аутоиммунные, эндокринные, онкологические заболевания, гепатиты, заболевания соединительной ткани и др.)
	3. Long-term bed rest / Длительный постельный режим
	4. Any severe congenital and acquired injuries of the musculoskeletal system / Любые тяжелые врожденные и приобретенные повреждения опорно-двигательного аппарата
	5. Concomitant neurosurgical or neurological pathology / Наличие сопутствующей нейрохирургической или неврологической патологии
	6. Abuse of alcohol, drugs, and narcotics / Злоупотребление алкоголем, лекарственными средствами, наркотическими веществами
	7. Mental illness, legal incapacity / Психические заболевания, недееспособность

Note: CHR – chronic heart failure.

Примечание: ХСН – хроническая сердечная недостаточность.

- propionic acid derivative (C3): 180.05 ng/mL → 91.05 ng/mL
- butyric (C4) and isobutyric acids (iC4): 194.1 ng/mL → 91.05 ng/mL
- pentanoic (C5), 3-methylbutanoic (βC5), and 2-methylbutanoic acids (αC5): 208.15 ng/mL → 91.05 ng/mL
- 4-methylpentanoic (iC6) and hexanoic acids (C6): 222.10 ng/mL → 91.05 ng/mL.

Concentrations of 3-methylpentanoic and 4-methylpentanoic acids were below the detection limit, while acetic acid levels exceeded the upper limit of the analytical range. Therefore, these acids were excluded from the study.

Machine learning

To determine the relationships between SCFAs levels and sarcopenia, machine learning techniques utilizing classification methods were employed, including Principal Component Analysis (PCA) and the k-means clustering algorithm. An unsupervised learning approach was applied, enabling the model to independently explore the data, identify patterns, and uncover correlations.

For effective implementation of machine learning methods, incomplete, duplicate, and inconsistent data that could negatively impact the results were removed.

Methods of statistical data analysis

Statistical data analysis was performed using the R programming language and RStudio software with the following packages: tidyverse, tidymodels, ggplot2, ggpubr, googlesheets4, tidymodels, and rstatix.

Normality of data distribution was assessed using the Shapiro – Wilk and Kolmogorov – Smirnov tests, along with skewness and kurtosis analyses, and visualized with QQ plots and distribution histograms. Both parametric and non-parametric statistical methods were utilized for data analysis. Quantitative data were presented as mean (*M*) ± standard deviation (*SD*) or as median (*Me*) with interquartile ranges (25th and 75th percentiles). Categorical data were presented as counts (*N*) and percentages (%).

The Kruskal – Wallis test was used for group comparisons, followed by post hoc analysis using the Mann – Whitney *U* test. For categorical variables, contingency tables were created and analyzed using the chi-squared test with Yates' correction. For groups with fewer than five participants, Fisher's exact test was applied, followed by post hoc analysis with Holm's correction for multiple comparisons.

Statistical hypotheses were tested at a significance level of $p < 0.05$, with null hypotheses rejected at this threshold.

Results

The clinical characteristics of the patients included in the analysis are presented in Table 2. The mean age of the patients was 68.0 ± 9.8 years. The study included nearly twice as many women as men: 48 (63 %) vs. 28 (37 %). Almost all patients had abdominal obesity, with a mean body mass index (BMI) of 34.00 ± 7.42 kg/m² and an average waist circumference of 114.8 ± 18.8 cm.

All patients enrolled in the study had stage 2B CHF, with 24 (31.6 %) in the decompensated stage. Hypertension was present in 72 (97 %) patients, exertional angina — in 28 (37 %) patients, post-myocardial infarction cardiosclerosis — in 26 (34 %) patients, atrial fibrillation — in 43 (57 %) patients, a history of stroke — in 11 (14 %) patients, and diabetes mellitus — in 19 (25 %) patients. The diagnosis of sarcopenia was confirmed in 52 (68.4 %) patients.

Cluster analysis using the k-means method was performed to group patients based on their clinical characteristics. The “elbow method” was employed to determine the optimal number of clusters, which indicated that dividing the dataset into four clusters was most appropriate. After determining the number of clusters, the data were optimally distributed without any identified outliers.

The centroids obtained from the clustering process are presented in Figure 1. These centroids represent the mean values of the analyzed characteristics within each cluster, providing insights into the

common features of patients in each group. Figure 1 uses two colors to differentiate the characteristics: pink represents values below the average, while blue indicates higher-than-average values. This visual distinction enables an intuitive comparison of clinical parameter levels across clusters.

Figure 1 illustrates four bar charts representing the centroids of the four distinct clusters derived from the k-means cluster analysis. Each centroid reflects the mean values of the variables used for clustering. The charts are presented as horizontal bars, with each bar corresponding to a specific short-chain fatty acid (SCFA). The length of the bar indicates the average value of the variable within the cluster. The direction of the bar relative to the vertical line at zero represents the deviation of the variable's value from the baseline level.

Cluster 1

The first cluster encompasses a group of male patients (18.4 % of the total study population) whose average age was below the overall sample mean. The

Table 2. Clinical characteristics of the group ($n = 76$)

Таблица 2. Клиническая характеристика группы ($n = 76$)

Parameter Параметр	Mean Средние	SD	Median Медиана	Min	Max	25th percentile 25-й процентиль	75th percentile 75-й процентиль
Age, years Возраст, годы	67.97	9.77	69.5	61.0	74.0	45.0	99.0
Height, cm Рост, см	164.6	9.64	164.0	157.0	171.25	143.0	186.0
Weight, kg Вес, кг	92.72	24.283	89.0	78.0	103.0	35.0	196.0
BMI, kg/m ² ИМТ, кг/м ²	34.0	7.4	33.35	29.08	37.9	17.1	59.8
Office SBP, mmHg Офисное САД, мм рт. ст.	131.9	14.0	130.0	120.0	140.0	100.0	185.0
Office DBP, mmHg Офисное ДАД, мм рт. ст.	81.8	9.8	80.0	75.0	90.0	60.0	100.0
Heart rate, bpm ЧСС, уд./мин	73.2	13.9	70.0	64.0	80.0	45.0	110.0
Respiratory rate, breaths/min Частота дыхания, дых./мин	17.5	1.8	17.0	16.0	18.0	15.0	25.0
SARC-F questionnaire, scores Опросник SARC-F, баллы	3.9	2.7	4.0	2.0	5.0	0.0	10.0
LVEF, % ФВ ЛЖ, %	47.7	14.6	52.0	38.0	55.0	18.0	76.0
AST, U/L АСТ, Ед./л	31.3	23.0	25.0	13.6	45.0	16.9	32.6
ALT, U/L АЛТ, Ед./л	31.6	25.2	23.8	11.0	46.0	16.7	31.6
Glucose, mmol/L Глюкоза, ммоль/л	6.64	1.69	6.2	3.12	12.5	5.4	7.42
Cholesterol, mmol/L Холестерин, ммоль/л	4.43	1.22	4.3	1.71	7.67	3.56	5.39

Note: SD — standard deviation; BMI — body mass index; SBP — systolic blood pressure; DBP — diastolic blood pressure; LVEF — left ventricular ejection fraction; ALT — alanine aminotransferase; AST — aspartate aminotransferase.

Примечание: SD (standard deviation) — стандартное отклонение; ИМТ — индекс массы тела; САД — систолическое артериальное давление; ДАД — диастолическое артериальное давление; ЧСС — частота сердечных сокращений; ФВ ЛЖ — фракция выброса левого желудочка; АЛТ — аланинаминотрансфераза; АСТ — аспаратаминотрансфераза.

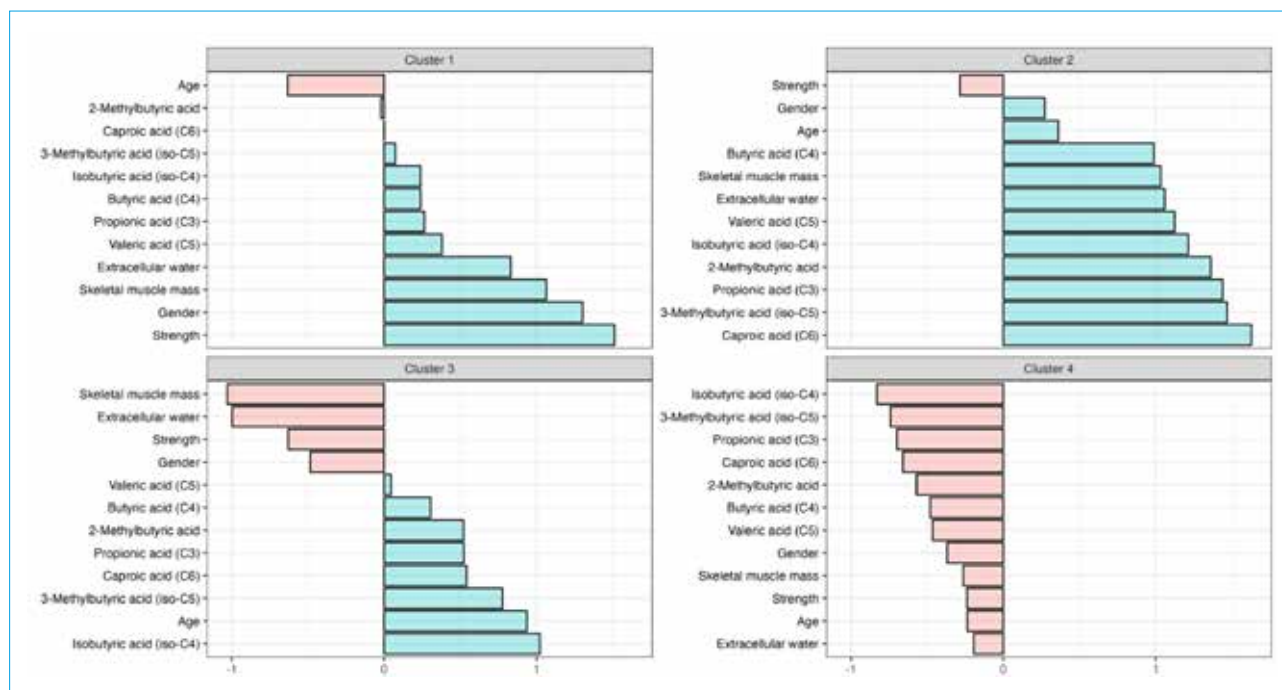


Figure 1. Distribution of centroids in each cluster

Рисунок 1. Распределение центроидов в каждом кластере

mean age of this group was 61.5 (57.5–67.8) years, identifying it as a relatively younger cohort among CHF patients. The clinical profile of these patients was characterized by symptoms such as dyspnea and lower limb edema.

The mean NTproBNP level in this cluster was 1488.4 (1109.6–2681.3) pg/mL. Bioimpedance analysis revealed an average extracellular water content of 19.9 (18.1–24/0) liters, suggesting fluid balance disturbances associated with heart failure.

Assessment of muscle mass showed no signs of sarcopenia in any of the patients in this cluster. This was corroborated by the skeletal muscle mass index (SMMI), which on average deviated only by –7.1 % from the norm (with a variation from –15.0 % to 12.2 %). Handgrip strength, reflecting overall muscle strength, averaged 44.2 (41.1–71.5) kg, indicating good muscular function.

The “Chair Stand” test was completed in 13 seconds or less by this group, demonstrating no significant impairment in muscle function: 15 % of participants completed the test in under 11 seconds, reflecting high levels of physical activity and strength. The Short Physical Performance Battery (SPPB) test yielded an average score of 8 out of 12, with a range from 7 to 10 points. This suggests that reduced muscle function and physical activity were observed in only 29 % of patients in this cluster.

The analysis of SCFA levels in the blood of patients in Cluster 1 revealed that the level of C5 was the lowest among the studied SCFAs, whereas C4 exhibited the highest levels (Table 3). Based on

the measured concentrations, the following order of SCFA levels was established for this cluster, ranked from lowest to highest: C5, C6, αC5, C3, βC5, iC4, and C4. This relationship among SCFA levels can be expressed numerically as a following proportion providing a quantitative assessment of the differences in SCFA concentrations:

$$\frac{C5}{C6} / \frac{\alpha C5}{C3} / \frac{\beta C5}{iC4} / \frac{C4}{C4} = 1 : 3 : 10 : 14 : 18.5 : 18 : 35.$$

For example, the level of C4 was 35 times higher than that of C5, and similar comparisons apply to the other SCFAs. This specific SCFA profile observed in patients of Cluster 1 was designated as “Type 1”.

Cluster 2

The second cluster included 10 patients, making up 13.2 % of the total study sample, and is characterized by predominantly elderly participants with an average age of 71.0 (70.0–74.8) years. The gender distribution of the group was balanced, with 50 % men and 50 % women. Similar to patients in Cluster 1, those in Cluster 2 presented with typical symptoms of heart failure, such as dyspnea and lower limb edema. Approximately half of them also reported fatigue and reduced exercise tolerance.

The average NTproBNP level in Cluster 2 was 4559.4 (1860.5–5464.1) pg/mL, the highest among all studied groups. These values may indicate a more severe form of CHF in patients within this cluster. The extracellular water volume, measured by bioimpedance analysis, was also high, with an average of 21.2 (18.7–26.1) liters.

Table 3. Concentration of short-chain fatty acids in blood plasma**Таблица 3.** Концентрация короткоцепочечных жирных кислот в плазме крови

Параметр <i>Parameter</i>	Кластер 1 <i>Cluster 1</i>	Кластер 2 <i>Cluster 2</i>	Кластер 3 <i>Cluster 3</i>	Кластер 4 <i>Cluster 4</i>	<i>p</i>
Propanoic acid (C3), ng/mL <i>Пропановая кислота (C3), нг/мл</i>	5930 [4580; 6382.5]	7390 [6537.5; 9310]	6580 [4790; 6905]	2890 [2580; 3370]	0.0001
Butanoic acid (C4), ng/mL <i>Бутановая кислота (C4), нг/мл</i>	15050 [12525; 18200]	18650 [14950; 21950]	16400 [10100; 20850]	10600 [9220; 12600]	0.0003
Isobutanoic acid (iC4), ng/mL <i>Изобутановая кислота (iC4), нг/мл</i>	7785 [3942.5; 10325]	13250 [12500; 14875]	10800 [9900; 14150]	1140 [860; 1440]	0.0001
Pentanoic acid (C5), ng/mL <i>Пентановая кислота (C5), нг/мл</i>	472 [368.2; 551.2]	642.5 [553.8; 804.5]	439 [348; 514.5]	314 [277; 433]	0.0001
2-methylbutanoic acid (αC5), ng/mL <i>2-метилбутановая кислота (αC5), нг/мл</i>	4200 [2072.5; 7972.5]	10600 [9262.5; 14350]	8180 [5085; 10750]	650 [328; 1330]	0.0001
3-methylbutanoic acid (βC5), ng/mL <i>3-метилбутановая кислота (βC5), нг/мл</i>	7885 [1720; 10375]	17180 [14825; 23825]	13600 [10800; 18100]	251 [205; 402]	0.0001
Hexanoic acid (C6), ng/mL <i>Гексановая кислота (C6), нг/мл</i>	1140 [839; 1272.5]	2285 [1880; 3642.5]	1330 [1185; 1885]	500 [329; 578]	0.0001

No signs of sarcopenia were observed in Cluster 2. In men, the skeletal muscle mass index (SMMI) was reduced by 6.93 % relative to the norm (ranging from a decrease of –12.5 % to an increase of 23.2 %). In women, however, the reduction was significantly higher at 29 % (with a range from 10.6 % to 91.6 %).

The average handgrip strength for men was 30.6 (30.3–31.1) kg, while for women it was 21.8 (16.7–25.1) kg. In the “Chair Stand” test, patients in this cluster performed worse than those in Cluster 1, as they took more than 15 seconds to complete the task. Additionally, the results of the SPPB test, which assesses overall physical activity and functionality, showed a decline in muscle function, with an average score of 6 out of 12, ranging from 3 to 7.5 points.

Patients in Cluster 2 exhibited elevated levels of SCFAs compared to the overall patient sample (Table 3). These levels were ranked in increasing order, starting with C5 and ending with C4. The SCFA levels can be expressed as proportions, where each subsequent number represents how many times higher the level of the given acid is compared to C5:

$$C5/C6/C3/\alpha C5/iC4/\beta C5/C4 = \\ 1 : 3 : 10 : 15 : 19 : 24.5 : 27.$$

This specific pattern of SCFA levels observed in Cluster 2 patients was designated as “Type 2”.

Cluster 3

The third cluster included 15 patients, accounting for 19.7 % of the total sample, with a predominance of women (13 patients; 87 % of this group). This cluster represents the oldest age group in the study, with a median age of 75.0 (72.5–80.5) years.

Patients in Cluster 3 predominantly reported complaints of general weakness, fatigue, and reduced exercise tolerance. The mean NTproBNP level in this group was 685.0 (489.4–1406.3) pg/mL, indicating less severe CHF compared to Cluster 2. The extracellular water volume was 13.6 (12.6–14.8) liters, suggesting better control of fluid balance in this group compared to previous clusters.

All patients in Cluster 3 were diagnosed with sarcopenia. Among men, the median reduction in skeletal muscle mass index (SMMI) was –53.2 % (ranging from –58.8 % to –47.7 %), indicating a significant loss of muscle mass. In women, the reduction in SMMI was –22.1 % (with a range from –32.3 % to –8.7 %), also confirming sarcopenia, albeit less pronounced than in men.

Handgrip strength averaged 39.3 (34.65–43.5) kg in men and 17.7 (10.6–19.8) in women, reflecting substantial muscle weakness, particularly in women. The “Chair Stand” test was completed in more than 15 seconds, similar to the performance of Cluster 2 patients, indicating delayed execution of this task.

The SPPB test, assessing physical activity and functional ability, yielded an average score of 5.5 out of 12, with a range of 4 to 7 points, confirming reduced physical function. Notably, 80 % of patients in this cluster (12 individuals) suffered from severe sarcopenia.

The distribution and hierarchy of SCFA levels in Cluster 3 align precisely with those observed in Cluster 2:

$$C5/C6/C3/\alpha C5/iC4/\beta C5/C4 = \\ 1 : 2 : 11.5 : 14 : 19 : 24 : 29.$$

This identical SCFA distribution underscores the universality of the “Type 2” profile in reflecting the metabolic characteristics of patients in both clusters. Consequently, the SCFA profile of Cluster 3 can be classified as belonging to “Type 2”, based on its metabolic similarity to the profile observed in Cluster 2.

Cluster 4

The fourth cluster is the largest group, consisting of 37 patients, which accounts for 48.7 % of the total study population. The mean age of patients in this cluster was 66 (59–70) years. The majority of the patients in this cluster were women, with their number reaching 30 (81 % of the cluster’s participants).

The mean NTproBNP level in Cluster 4 was 2038.5 (1530–2547) pg/mL. The average extracellular

water volume was 16.6 (14.9–19.1) liters, indicating varying degrees of fluid balance disturbances.

Signs of sarcopenia were identified in all patients within this cluster, as evidenced by reductions in muscle mass, strength, and function. The reduction in the skeletal muscle mass index (SMMI) among men was –13.4 % on average (ranging from –23.0 % to –11.4 %), while for women, the reduction averaged –10.1 % (with a range from –23.3 % to –1.63 %). The average handgrip strength for men was 32.8 (31.9–35.6) kg, while for women it was 23.75 (21.2–26.2) kg. Similar to participants in Clusters 2 and 3, Cluster 4 patients required more than 15 seconds to complete the “Chair Stand” test, indicating reduced muscle strength. The results of the Short Physical Performance Battery (SPPB) test showed an average score of 9 out of 12, with a range from 8 to 11 points. Only 22 % of patients in this cluster exhibited reduced muscle function and physical activity limitations.

In Cluster 4, SCFA levels were noticeably lower than the average across the entire study sample (Table 3). The SCFA levels in this cluster were ranked in the following order, from β C5 to C4, as reflected in the proportion:

$$\beta C5/C5/C6/\alpha C5/iC4/C3/C4 = \\ 1.5 : 2 : 3 : 4 : 7 : 18 : 65.$$

This proportion illustrates the relative concentrations of the acids, where, for example, the level of C4 is 65 times higher than that of β C5. This specific SCFA distribution identified in Cluster 4 patients was designated as “Type 3”.

Post-hoc analysis

A post-hoc analysis was conducted to identify differences between the identified clusters, focusing on the presence of sarcopenia, fluid retention levels, and SCFA concentrations.

In the initial analysis, patients were divided into groups based on the presence or absence of CHF decompensation and sarcopenia. The results showed that patients in Clusters 1 and 2 were in a state of CHF decompensation. However, fluid retention levels did not differ significantly between these clusters: 19.9 (18.1; 24.0) liters – in Cluster 1, 21.2 (18.7–26.1) liters – in Cluster 2; $p = 0.66$.

Additionally, none of the clusters exhibited sarcopenia, as indicated by the skeletal muscle mass index (SMMI): 11.6 (10.7–12.7) kg/m² – in Cluster 1, 12.9 (10.3–15.5) kg/m² – in Cluster 2; $p = 0.348$.

These results suggest similar profiles for fluid retention and muscle mass in patients with CHF decompensation across these two clusters. Further analysis is needed to explore differences in SCFA levels and their potential implications.

Patients in Clusters 3 and 4 were in different stages of CHF compensation, with more

compensated patients assigned to Cluster 3. Extracellular fluid levels were significantly lower in Cluster 3: 13.6 (12.6–14.8) liters vs. 16.6 (14.9–19.1) liters in Cluster 4; $p = 0.000355$.

Both clusters included patients with sarcopenia. The median skeletal muscle mass index (SMMI) was significantly lower in Cluster 3: 7.2 (6.6–7.9) kg/m² vs. 8.7 (7.7–9.5) kg/m² in Cluster 4; $p = 0.00062$. It indicated that more severe cases of sarcopenia were observed in Cluster 3.

Only patients in Cluster 1 retained normal muscle strength. Comparisons between Cluster 1 and the others showed statistically significant differences: $p = 0.000632$ – for Clusters 1 and 2, $p = 0.000186$ – for Clusters 1 and 3, $p = 0.00000206$ – for Clusters 1 and 4.

However, muscle strength reduction among patients in Clusters 2, 3, and 4 did not show statistically significant differences: $p = 0.288$ – for Clusters 2 and 3, $p = 0.876$ – for Clusters 2 and 4.

Patients in Cluster 3 exhibited more pronounced muscle strength reduction compared to Cluster 4 ($p = 0.009$), highlighting the greater severity of sarcopenia and its impact on muscle strength in Cluster 3.

Pairwise comparisons of SCFA levels among the identified clusters were conducted (Fig. 2). The results revealed the following patterns of inter-cluster differences:

- Clusters 1 and 4 vs. Clusters 2 and 4: Statistically significant differences were identified in the levels of all studied SCFAs. Differences between Clusters 2 and 4 were more pronounced ($p = 0.00001$).

- Clusters 1 and 2 vs. Clusters 3 and 4: Significant differences were observed in the levels of iC4, C3, α C5, β C5, and C6. More substantial differences were found between Clusters 3 and 4 ($p = 0.00001$). However, the levels of C4 and C5 did not show significant differences ($p = 0.06$).

This visualization provides a clear comparison of the SCFA profiles across the clusters, highlighting the unique metabolic characteristics of each group.

Figure 2 presents the results of statistical comparisons of SCFA levels between the four patient clusters. Each column on the chart represents a pairwise comparison between two clusters (e.g., “1 vs. 2”, “1 vs. 3”, etc.), and each row corresponds to a specific SCFA (e.g., butyric acid, pentanoic acid, etc.). Within each cell of the chart, points indicate the p-value for the comparison of a specific SCFA level between two clusters. The numerical values adjacent to the points display the precise p-values, reflecting the likelihood of error in rejecting the null hypothesis (i.e., no difference

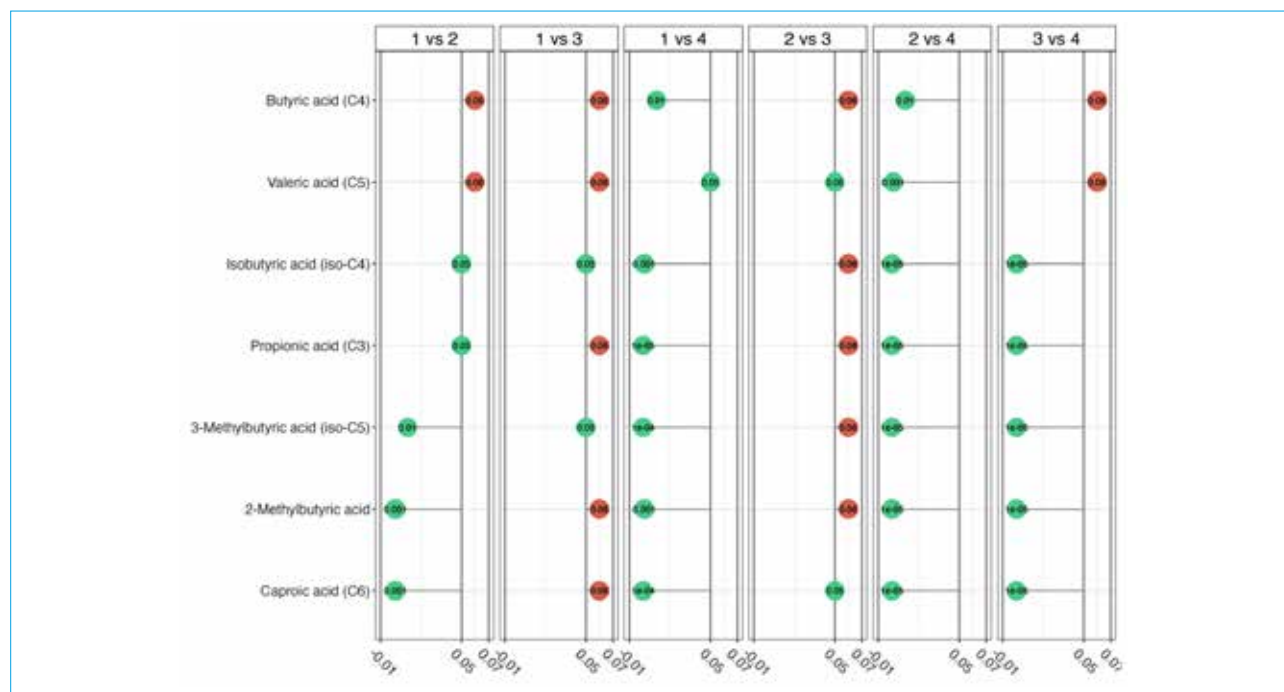


Figure 2. Post-hoc analysis

Рисунок 2. Апостериорный анализ

between groups). Green points indicate non-significant results ($p > 0.05$), suggesting no statistically significant differences in the SCFA levels between the compared clusters. Red points denote statistically significant results ($p < 0.05$), indicating meaningful differences in the SCFA levels between the clusters.

Discussion

Our findings demonstrate that the levels of short-chain fatty acids (SCFAs) in the plasma of patients with chronic heart failure (CHF) and sarcopenia are significantly elevated compared to control values. This elevation may be attributed to compromised intestinal barrier integrity. Increased intestinal permeability in CHF patients, as reported by A. Sandek et al. [10, 11], is associated with intestinal wall hypoxia and edema, which lead to enhanced permeability and elevated SCFA levels in peripheral blood.

These alterations likely reflect a deterioration of the intestinal barrier function, supported by the high levels of butyrate and pentanoic acid observed in the blood of these patients. This suggests a potential link between intestinal barrier dysfunction and metabolic disturbances in CHF, emphasizing the role of SCFAs as possible biomarkers for disease progression and gut permeability.

It is well-established that butyrate plays a crucial role in maintaining intestinal barrier integrity

and exhibits anti-inflammatory properties [12]. Elevated plasma levels of butyrate may indicate increased translocation through a compromised intestinal wall, aligning with the observed barrier dysfunction in CHF patients with sarcopenia. Additionally, high concentrations of pentanoic acid are likely associated with increased intestinal permeability and alterations in the gut microbiota. These changes may contribute to disruptions in metabolic processes and the progression of sarcopenia [13, 14]. This suggests that both butyrate and pentanoic acid could serve as markers of intestinal and metabolic disturbances in this patient population, highlighting the interconnected roles of gut health and systemic metabolic regulation.

The gut microbiota and its metabolites, including SCFAs, play a critical role in the pathogenesis of sarcopenia and CHF [15, 16]. Dysbiosis, particularly the reduction in beneficial bacteria and an increase in opportunistic species, is associated with decreased microbial diversity and a deterioration of metabolic status [17, 18]. Studies indicate that changes in SCFA levels, such as butyrate and propionate, may promote inflammatory processes, leading to muscle loss and reduced physical activity [19]. For example, J. Yin et al. [3] highlighted the significant role of inflammation in the pathogenesis of sarcopenia, which aligns with our findings.

A key aspect of our results is the heterogeneity observed among patients, as demonstrated by

cluster analysis. The clusters exhibited distinct SCFA profiles and clinical characteristics, potentially reflecting different disease stages and emphasizing the need for individualized treatment approaches. Patients in clusters with high levels of butyrate and pentanoic acid are likely to experience more pronounced dysbiosis and inflammatory processes, necessitating targeted therapeutic strategies [15, 16].

Thus, our findings highlight the importance of a comprehensive approach to the treatment of patients with CHF and sarcopenia. This approach should include interventions aimed at correcting gut microbiota composition and improving intestinal barrier function to reduce SCFA levels and minimize inflammatory processes. Further research

is required to better understand the mechanisms underlying the interactions between the microbiota, gut metabolites, and the pathogenesis of sarcopenia. Such insights could facilitate the development of novel therapeutic strategies [3, 16, 19].

Conclusions

Differences in SCFA levels between clusters suggest potential links between SCFA metabolism, heart failure, and the progression of sarcopenia. These differences may serve as biomarkers for identifying patients at high risk of sarcopenia and underscore the need for an individualized treatment approach, including the correction of SCFA metabolism and gut microbiota composition.

References / Литература

1. Emami A., Saitoh M., Valentova M., Sandek A., Evertz R., Ebner N., et al. Comparison of sarcopenia and cachexia in men with chronic heart failure: Results from the Studies Investigating Co-morbidities Aggravating Heart Failure (SICA-HF). *Eur J Heart Fail.* 2018;20(11):1580–7. DOI: 10.1002/ejhf.1304
2. Зарудский А.А. Саркопения и ее компоненты у пациентов с систолической хронической сердечной недостаточностью. *Современные проблемы здравоохранения и медицинской статистики.* 2020;(2):132–44. [Zarudskii A.A. Sarcopenia and its components in patients with systolic heart failure. *Current Problems of Health Care and Medical Statistics.* 2020;(2):132–44. (In Russ.)]. DOI: 10.24411/2312-2935-2020-00037
3. Yin J., Lu X., Qian Z., Xu W., Zhou X. New insights into the pathogenesis and treatment of sarcopenia in chronic heart failure. *Theranostics.* 2019;9(14):4019–29. DOI: 10.7150/thno.33000
4. Clark A., Mach N. The crosstalk between the gut microbiota and mitochondria during exercise. *Front Physiol.* 2017;8:319. DOI: 10.3389/fphys.2017.00319
5. Vaiserman A.M., Koliada A.K., Marotta F. Gut microbiota: A player in aging and a target for anti-aging intervention. *Ageing Res Rev.* 2017;35:36–45. DOI: 10.1016/j.arr.2017.01.001
6. Schiffrin E.J., Morley J.E., Donnet-Hughes A., Guigoz Y. The inflammatory status of the elderly: The intestinal contribution. *Mutat Res.* 2010;690(1–2):50–6. DOI: 10.1016/j.mrfmmm.2009.07.011
7. Biagi E., Nylund L., Candela M., Ostan R., Bucci L., Pini E., et al. Through ageing, and beyond: Gut microbiota and inflammatory status in seniors and centenarians. *PLoS One.* 2010;5(5):e10667. DOI: 10.1371/journal.pone.0010667
8. Cruz-Jentoft A.J., Bahat G., Bauer J., Boirie Y., Bruyère O., Cederholm T., et al.; Writing Group for the European Working Group on Sarcopenia in Older People 2 (EWGSOP2), and the Extended Group for EWGSOP2. Sarcopenia: Revised European consensus on definition and diagnosis. *Age Ageing.* 2019;48(1):16–31. DOI: 10.1093/ageing/afy169
9. Guralnik J.M., Simonsick E.M., Ferrucci L., Glynn R.J., Berkman L.F., Blazer D.G., et al. A short physical performance battery assessing lower extremity function: Association with self-reported disability and prediction of mortality and nursing home admission. *J Gerontol.* 1994;49(2):M85–94. DOI: 10.1093/geronj/49.2.m85
10. Sandek A., Bauditz J., Swidsinski A., Buhner S., Weber-Eibel J., von Haehling S., et al. Altered intestinal function in patients with chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol.* 2007;50(16):1561–9. DOI: 10.1016/j.jacc.2007.07.016
11. Sandek A., Swidsinski A., Schroedl W., Watson A., Valentova M., Herrmann R., et al. Intestinal blood flow in patients with chronic heart failure: A link with bacterial growth, gastrointestinal symptoms, and cachexia. *J Am Coll Cardiol.* 2014;64(11):1092–102. DOI: 10.1016/j.jacc.2014.06.1179
12. Morrison D.J., Preston T. Formation of short chain fatty acids by the gut microbiota and their impact on human metabolism. *Gut Microbes.* 2016;7(3):189–200. DOI: 10.1080/19490976.2015.1134082
13. Derrien M., Vaughan E.E., Plugge C.M., de Vos W.M. *Akkermansia muciniphila* gen. nov., sp. nov., a human intestinal mucin-degrading bacterium. *Int J Syst Evol Microbiol.* 2004;54(Pt 5):1469–76. DOI: 10.1099/ijs.0.02873-0
14. Parada Venegas D., De la Fuente M.K., Landskron G., González M.J., Quera R., Dijkstra G., et al. Short chain fatty acids (SCFAs)-mediated gut epithelial and immune regulation and its relevance for inflammatory bowel diseases. *Front Immunol.* 2019;10:277. DOI: 10.3389/fimmu.2019.00277
15. Zhao P., Zhao S., Tian J., Liu X. Significance of gut microbiota and short-chain fatty acids in heart failure. *Nutrients.* 2022;14(18):3758. DOI: 10.3390/nu14183758
16. Lv W.Q., Lin X., Shen H., Liu H.M., Qiu X., Li B.Y., et al. Human gut microbiome impacts skeletal muscle mass via gut microbial synthesis of the short-chain fatty acid butyrate among healthy menopausal women. *J Cachexia Sarcopenia Muscle.* 2021;12(6):1860–70. DOI: 10.1002/jcsm.12788
17. Арутюнов Г.П., Былова Н.А., Румянцев С.А. Внекардиальные проявления при хронической сердечной недостаточности. М., 2013. [Arutyunov G.P., Bylova N.A., Rumyantsev S.A. Extracardiac manifestations in chronic heart failure. Moscow, 2013. (In Russ.)].
18. O'Toole P.W., Jeffery I.B. Gut microbiota and aging. *Science.* 2015;350(6265):1214–5. DOI: 10.1126/science.aac8469
19. Zhao J., Huang Y., Yu X. A narrative review of gut-muscle axis and sarcopenia: The potential role of gut microbiota. *Int J Gen Med.* 2021;14:1263–73. DOI: 10.2147/IJGM.S301141

Information about the authors

Anna V. Sokolova — Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Propaedeutics of Internal Medicine No. 1, Institute of Clinical Medicine, Pirogov Russian National Research Medical University; Leading Specialist of the Organizational and Methodological Department for Therapy, Research Institute for Healthcare Organization and Medical Management of the Moscow Healthcare Department.

Contact information: sokolova_av@rsmu.ru;
117513, Moscow, Ostrovityanova str., 1, build. 6.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0823-9190>

Dmitrii O. Dragunov* — Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Propaedeutics of Internal Medicine No. 1, Institute of Clinical Medicine, Pirogov Russian National Research Medical University; Head of the Organizational and Methodological Department for Therapy, Research Institute for Healthcare Organization and Medical Management of the Moscow Healthcare Department.

Contact information: tamops2211@gmail.com;
117513, Moscow, Ostrovityanova str., 1, build. 6.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1059-8387>

Anastasiya V. Klimova — Teaching Assistant of the Department of Propaedeutics of Internal Medicine No. 1, Institute of Clinical Medicine, Pirogov Russian National Research Medical University; Specialist of the Organizational and Methodological Department for Therapy, Research Institute for Healthcare Organization and Medical Management of the Moscow Healthcare Department.

Contact information: klimova_av@rsmu.ru;
117513, Moscow, Ostrovityanova str., 1, build. 6.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3176-7699>

Yaroslav V. Golubev — Junior Researcher at the Scientific Testing Center, Junior Researcher of the Department of Medical Chemistry and Toxicology at the Institute of Pharmacy and Medical Chemistry, Pirogov Russian National Research Medical University.

Contact information: tolstoyliterature@mail.ru;
117513, Moscow, Ostrovityanova str., 1, build. 6.

Tatiana A. Shmigol — Cand. Sci. (Biol.), Head of the Department of Medical Chemistry and Toxicology, Associate Professor of the Department of Chemistry, Institute of Pharmacy and Medical Chemistry, Pirogov Russian National Research Medical University.

Contact information: toxica@rsmu.ru;
117513, Moscow, Ostrovityanova str., 1, build. 6.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5195-0845>

Сведения об авторах

Соколова Анна Викторовна — кандидат медицинских наук, доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней № 1 Института клинической медицины, ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; ведущий специалист организационно-методического отдела по терапии, ГБУ г. Москвы «Научно-исследовательский институт организации здравоохранения и медицинского менеджмента Департамента здравоохранения города Москвы».

Контактная информация: sokolova_av@rsmu.ru;
117513, г. Москва, ул. Островитянова, 1, стр. 6.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0823-9190>

Драгунов Дмитрий Олегович* — кандидат медицинских наук, доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней № 1 Института клинической медицины, ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; заведующий организационно-методическим отделом по терапии, ГБУ г. Москвы «Научно-исследовательский институт организации здравоохранения и медицинского менеджмента Департамента здравоохранения города Москвы».

Контактная информация: tamops2211@gmail.com;
117513, г. Москва, ул. Островитянова, 1, стр. 6.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1059-8387>

Климова Анастасия Вячеславовна — ассистент кафедры пропедевтики внутренних болезней № 1 Института клинической медицины, ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; специалист организационно-методического отдела по терапии, ГБУ г. Москвы «Научно-исследовательский институт организации здравоохранения и медицинского менеджмента Департамента здравоохранения города Москвы».

Контактная информация: klimova_av@rsmu.ru;
117513, г. Москва, ул. Островитянова, 1, стр. 6.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3176-7699>

Голубев Ярослав Владимирович — младший научный сотрудник научно-испытательного центра, младший научный сотрудник отдела медицинской химии и токсикологии Института фармации и медицинской химии, ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Контактная информация: tolstoyliterature@mail.ru;
117513, г. Москва, ул. Островитянова, 1, стр. 6.

Шмиголь Татьяна Анатольевна — кандидат биологических наук, заведующий отделом медицинской химии и токсикологии, доцент кафедры химии Института фармации и медицинской химии, ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Контактная информация: toxica@rsmu.ru;
117513, г. Москва, ул. Островитянова, 1, стр. 6.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5195-0845>

* Corresponding author / Автор, ответственный за переписку

Vadim V. Negrebetsky — Dr. Sci. (Chem.), Associate Professor, Professor of the Russian Academy of Sciences, Director of the Institute of Pharmacy and Medical Chemistry, Director of the Scientific Testing Center, Head of the Department of Chemistry, Institute of Pharmacy and Medical Chemistry, Pirogov Russian National Research Medical University.
Contact information: negrebetsky1@rsmu.ru;
117513, Moscow, Ostrovityanova str., 1, build. 6.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6852-8942>

Gregory P. Arutyunov — Dr. Sci. (Med.), Professor, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Director of the Institute of Clinical Medicine, Head of the Department of Propaedeutics of Internal Medicine No. 1 of the Institute of Clinical Medicine, Pirogov Russian National Research Medical University.
Contact information: arutyunov_gp@rsmu.ru;
117513, Moscow, Ostrovityanova str., 1, build. 6.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6645-2515>

Authors' contributions

Research concept and design: Sokolova A.V., Arutyunov G.P., Klimova A.V., Negrebetsky V.V.
Data collection and statistical processing: Klimova A.V., Sokolova A.V., Golubev Ya.V., Shmigol T.A., Dragunov D.O.
Data analysis and interpretation, text writing: Sokolova A.V., Klimova A.V.
Final editing: Arutyunov G.P.
Proof checking and approval with authors: Dragunov D.O.

Негребетский Вадим Витальевич — доктор химических наук, доцент, профессор РАН, директор Института фармации и медицинской химии, директор научно-испытательного центра Института фармации и медицинской химии, заведующий кафедрой химии Института фармации и медицинской химии, ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.
Контактная информация: negrebetsky1@rsmu.ru;
117513, г. Москва, ул. Островитянова, 1, стр. 6.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6852-8942>

Арутюнов Григорий Павлович — доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент РАН, директор Института клинической медицины, заведующий кафедрой пропедевтики внутренних болезней № 1 Института клинической медицины, ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.
Контактная информация: arutyunov_gp@rsmu.ru;
117513, г. Москва, ул. Островитянова, 1, стр. 6.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6645-2515>

Вклад авторов

Концепция и дизайн исследования: Соколова А.В., Арутюнов Г.П., Климова А.В., Негребетский В.В.
Сбор и статистическая обработка материалов: Климова А.В., Соколова А.В., Голубев Я.В., Шмиголь Т.А., Драгунов Д.О.
Анализ и интерпретация данных, написание текста: Соколова А.В., Климова А.В.
Финальное редактирование: Арутюнов Г.П.
Проверка верстки и ее согласование с авторским коллективом: Драгунов Д.О.

Submitted: 29.08. Accepted: 10.01.2025 Published: 28.02.2025
Поступила: 29.08.2024 Принята: 10.01.2025 Опубликовано: 28.02.2025



Первый опыт применения лазерного излучения в лечении ран после открытой геморроидэктомии

С.А. Фролов¹, Д.В. Вышегородцев¹, А.М. Кузьминов¹, В.Ю. Королик¹,
А.Р. Мелкумян¹, М.А. Игнатенко¹, И.В. Воробьева², С.Г. Магомедова^{1*}

¹ ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр колопроктологии им. А.Н. Рыжих»
Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Российская Федерация

² ФГБУ «Национальный исследовательский центр эпидемиологии и микробиологии им. почетного академика
Н.Ф. Гамалеи» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Российская Федерация

Цель: улучшить результаты лечения больных после открытой геморроидэктомии.

Материалы и методы. Проанализированы результаты лечения 62 пациентов после открытой геморроидэктомии ультразвуковым скальпелем, которые были рандомизированы в основную и контрольную группы. Пациентам основной группы выполнена перевязка послеоперационных ран с использованием водорастворимых мазей в сочетании с воздействием лазерным излучением ежедневно со вторых суток после хирургического вмешательства и далее на 14, 21 и 30-е сутки. В контрольной группе выполнялась только перевязка с использованием водорастворимых мазей. В послеоперационном периоде были определены сроки заживления ран на основании данных визуального осмотра, аноскопии, планиметрического и цитологического методов исследования. Выполнено микробиологическое (культуральное) исследование, оценка интенсивности болевого синдрома с применением визуальной аналоговой шкалы на 1–7, 14, 21 и 30-е сутки после хирургического лечения и качества жизни с помощью опросника SF-36 до геморроидэктомии и на 30-е сутки после операции.

Результаты. На 30-е сутки заживление ран произошло у 29/31 (94 %) пациентов основной группы и лишь у 5/31 (16 %) пациентов контрольной ($p < 0,001$). Рост микроорганизмов в основной группе отмечен на 2-е сутки в 31/31 (100 %) случае, на 21-е сутки — в 20/28 (71 %) случаях ($p = 0,001$); в контрольной группе: на 2-е сутки — в 27/31 (87 %), на 21-е сутки — в 30/31 (97 %) случаях, хотя значимости различий не достигнуто ($p = 0,4$). Уровень болевого синдрома уже со вторых суток после хирургического лечения был ниже у пациентов основной группы и составлял 5 (4; 6) баллов, в контрольной — 6 (5; 7) ($p = 0,016$), а на 30-е сутки — 0 (0; 0) баллов в основной и 1 (0; 2) балл в контрольной группе ($p < 0,001$). До лечения группы были сопоставимы по качеству жизни. На 30-е сутки статистически значимые различия отмечались по трем показателям: физическому функционированию (PF) — 80 (75; 93) баллов в основной и 80 (70; 80) баллов в контрольной группе ($p = 0,041$); критерию ролевого функционирования, обусловленного эмоциональным состоянием (RE), — 100 (66; 100) баллов и 66 (17; 67) баллов ($p = 0,002$) соответственно, а также критерию, отражающему интенсивность боли и ее влияние на повседневную деятельность (BP), — 51 (37; 62) балл в основной и 41 (22; 51) балл в контрольной группе ($p = 0,023$).

Выводы. Применение лазерной терапии после геморроидэктомии ультразвуковым скальпелем способствует стимуляции процессов репарации, сокращению сроков заживления послеоперационных ран, снижению бактериальной обсемененности ран, уменьшению интенсивности болевого синдрома и улучшению показателей качества жизни у пациентов основной группы в сравнении с контрольной.

Ключевые слова: лазерная терапия, лазерное излучение, физиотерапевтическое лечение ран, комбинированный геморрой, геморроидэктомия

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования: Фролов С.А., Вышегородцев Д.В., Кузьминов А.М., Королик В.Ю., Мелкумян А.Р., Игнатенко М.А., Воробьева И.В., Магомедова С.Г. Первый опыт применения лазерного излучения в лечении ран после открытой геморроидэктомии. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2025;35(1):53–63. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2025-35-1-53-63>

First Experience of Laser Radiation Application in Wound Treatment After Open Hemorrhoidectomy

Sergey A. Frolov¹, Dmitry V. Vyshgorodtsev¹, Alexandr M. Kuzminov¹, Vyacheslav Yu. Korolik¹, Alina R. Melkumyan¹, Maria A. Ignatenko¹, Irina V. Vorobjeva², Salimat G. Magomedova^{1*}

¹ National Medical Research Center of Coloproctology named after A.N. Ryzhikh, Moscow, Russian Federation

² National Research Center for Epidemiology and Microbiology named after Honorary Academician N.F. Gamaleya, Moscow, Russian Federation

Aim: to improve treatment outcomes for patients after open hemorrhoidectomy.

Materials and methods. The results of treatment of 62 patients after open hemorrhoidectomy by ultrasonic scalpel, who were randomized into the main and control groups, 31 persons in each group, were analyzed. The patients of the main group underwent dressing of postoperative wounds using water-soluble ointments in combination with laser irradiation daily from day 2 after the surgical intervention and further on days 14, 21 and 30. In the control group only dressing with the use of water-soluble ointments was performed. In the postoperative period the terms of wound healing were determined based on the data of visual inspection, anoscopy, planimetric and cytologic methods of examination. Microbiological (culture) examination, assessment of pain syndrome intensity using visual analog scale on days 1–7, 14, 21, and 30 after surgical treatment and quality of life using SF-36 questionnaire before hemorrhoidectomy and on day 30 after it were also performed.

Results. On day 30 wound healing occurred in 29/31 (94 %) patients of the main group and only in 5/31 (16 %) patients of the control group ($p < 0.001$). The growth of microorganisms in the main group was noted on day 2 in 31/31 (100 %) cases, on day 21 — in 20/28 (71 %) cases ($p = 0.001$); in the control group: on day 2 — in 27/31 (87 %), on day 21 — in 30/31 (97 %) cases, although the significance of differences was not achieved ($p = 0.4$). The level of pain syndrome was already lower from the second day after surgical treatment in patients of the main group and amounted to 5 (4; 6) points, in the control group — 6 (5; 7) ($p = 0.016$), and on day 30 — 0 (0; 0) points in the main group and 1 (0; 2) point in the control group ($p < 0.001$). Before treatment, the groups were comparable in quality of life; on day 30, statistically significant differences were noted in three indicators: physical functioning (PF) — 80 (75; 93) points in the main group vs. 80 (70; 80) points in the control group ($p = 0.041$); the criterion of role functioning due to emotional state (RE) — 100 (66; 100) points vs. 66 (17; 67) points ($p = 0.002$), and the criterion reflecting the intensity of pain and its impact on daily activities (BP) — 51 (37; 62) points vs. 41 (22; 51) points ($p = 0.023$).

Conclusion. Application of laser therapy after hemorrhoidectomy with ultrasonic scalpel promotes stimulation of reparation processes, shortening of postoperative wound healing time, reduction of bacterial contamination of wounds, reduction of pain syndrome intensity and improvement of quality-of-life indicators in patients of the main group in comparison with the control group.

Keywords: laser therapy, laser radiation, physiotherapeutic wound treatment, combined hemorrhoids, hemorrhoidectomy

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

For citation: Frolov S.A., Vyshegorodtsev D.V., Kuzminov A.M., Korolik V.Y., Melkumyan A.R., Ignatenko M.A., Vorobjeva I.V., Magomedova S.G. First Experience of Laser Radiation Application in Wound Treatment After Open Hemorrhoidectomy. Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology. 2025;35(1):53–63. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2025-35-1-53-63>

Введение

Геморрой по-прежнему является одним из наиболее распространенных заболеваний человека и, несомненно, представляет социально значимую проблему, поскольку среди больных преобладают лица молодого и среднего трудоспособного возраста [1–3]. В 25 % случаев пациенты с геморроидальной болезнью обращаются за медицинской помощью только на IV стадии заболевания, когда единственным оправданным методом лечения остается геморроидэктомия [4]. Несмотря на радикальность и эффективность хирургического вмешательства, послеоперационный период доставляет пациентам значительные моральные и физические страдания, что обусловлено наличием ран в анальном канале и перианальной области, постоянной бактериальной контаминацией, выраженной воспалительной реакцией и интенсивным болевым синдромом. Сроки заживления послеоперационных ран при этом достаточно длительные. Все эти факты определяют продолжительную нетрудоспособность пациентов, перенесших геморроидэктомию.

На сегодняшний день в арсенале врачей-колопроктологов имеется достаточно большой выбор

современных перевязочных материалов, кремов и мазей, способствующих улучшению регенерации тканей и обладающих антибактериальным действием. Однако интенсивное использование антибиотиков привело к появлению бактериальной резистентности, вследствие чего антибактериальная терапия становится неэффективной, а сроки заживления по-прежнему остаются длительными [5]. В связи с этим все большую актуальность приобретают физические методы воздействия на послеоперационные раны, которые позволили бы существенно уменьшить вышеперечисленные негативные факторы и сократить сроки заживления после геморроидэктомии. Один из таких методов — лазерное воздействие на послеоперационные раны.

Целью исследования является улучшение результатов лечения больных после открытой геморроидэктомии.

Материалы и методы

В ФГБУ «НМИЦ колопроктологии имени А.Н. Рыжих» Минздрава России с сентября

по декабрь 2023 г. проведено хирургическое лечение 62 пациентам с комбинированным геморроем IV стадии. Все пациенты подписали согласие на участие в исследовании.

Исследование одноцентровое проспективное рандомизированное. Рандомизацию пациентов проводили 1:1 при помощи интернет-ресурса RandStuff.ru. Первичная точка исследования — частота эпителизации послеоперационных ран на 30-е сутки после открытой геморроидэктомии.

До операции пациентам выполнялся стандартный комплекс предоперационного обследования. Всем пациентам выполнялась открытая геморроидэктомия ультразвуковым скальпелем. После операции пациенты путем рандомизации были распределены в основную ($n = 31$) и контрольную ($n = 31$) группы.

Пациентам основной группы ежедневно выполнялась перевязка послеоперационных ран с использованием водорастворимых мазей в сочетании с сеансами лазерной терапии ежедневно с 1-х по 7-е сутки после операции, далее один раз в неделю — на 14, 21, 30-е сутки и до полного заживления ран. Сеансы лазерной терапии осуществлялись на волоконном лазере с длиной волны 970 нм отечественного производства фирмы «ИРЭ-полус». Аппарат имеет настраиваемую насадку, которая обеспечивает изменение диаметра лазерного луча.

При выполнении процедуры пациент находился в положении для литотомии. Настраиваемая насадка устанавливалась на расстоянии 15 см от раневой поверхности. На рану бесконтактно воздействовали расфокусированным лазерным лучом диаметром на месте воздействия 15 см, мощностью 20 Вт, в импульсно-периодическом режиме при длительности импульсов 50 мс и паузы 100 мс, плотность мощности — $0,038 \text{ Вт/см}^2$. Продолжительность одного сеанса составляла 4 мин (рис. 1).



Рисунок 1. Лазерный аппарат

Figure 1. Laser device

Пациентам контрольной группы выполнялась только перевязка послеоперационных ран с использованием водорастворимых мазей.

Возраст больных составил 51 (44; 57) год в основной и 46 (43; 60) лет в контрольной группе ($p = 0,8$). В основной группе было 20 (65 %) мужчин и 11 (35 %) женщин, в контрольной — 21 (68 %) мужчина и 10 (32 %) женщин. По антропометрическим данным, наличию сопутствующих заболеваний, длительности заболевания, срокам нахождения в стационаре, длительности хирургического вмешательства пациенты основной и контрольной групп статистически значимо не различались (табл. 1).

Оценка интенсивности болевого синдрома осуществлялась с применением визуальной аналоговой шкалы (ВАШ) на 1–7, 14, 21 и 30-й дни. Способами определения заживления ран были визуальный осмотр, пальцевое исследование прямой кишки, аноскопия, планиметрический метод

Таблица 1. Общая характеристика пациентов основной и контрольной групп

Table 1. General characteristics of the patients in the main and control groups

Показатель <i>Parameter</i>	Основная группа <i>Main group</i> $n = 31$	Контрольная группа <i>Control group</i> $n = 31$	p
Пол / <i>Gender</i> мужской / <i>male</i> женский / <i>female</i>	20 (65 %) 11 (35 %)	21 (68 %) 10 (32 %)	0,8
Возраст, лет / <i>Age, years</i>	51 (44; 57)	46 (43; 60)	0,8
Индекс массы тела, кг/м^2 <i>Body mass index, kg/m^2</i>	27,7 (24,3; 30,9)	25,5 (24,1; 28,9)	0,3
Койко-дни / <i>Bed days</i>	7 (7; 7)	7 (6; 7)	0,2
Длительность операции, мин <i>Operation duration, min</i>	20 (15; 30)	25 (15; 30)	0,4
Длительность заболевания, годы <i>Duration of the disease, years</i>	7 (4; 10)	5 (5; 10)	0,7
Количество пациентов с сопутствующими заболеваниями <i>Number of patients with comorbidities</i>	13 (42 %)	8 (26 %)	0,2

и, в качестве метода, позволяющего достоверно судить о регенерации, цитологическое исследование мазков-отпечатков с поверхности послеоперационных ран. Площадь послеоперационной раны рассчитывали с помощью программы *Ip_square 5.0*. Для определения влияния лазерного излучения на микробный спектр послеоперационных ран всем пациентам было выполнено микробиологическое (культуральное) исследование. Взятие материала выполнялось после обработки ран физиологическим раствором (0,9 % NaCl) однократно у пациентов контрольной группы и дважды у пациентов основной группы: до и после обработки лазерным излучением. Качество жизни определяли с помощью опросника SF-36 до операции и на 30-й день после операции.

Статистический анализ

Информация по анализируемым показателям вносилась в реляционную базу данных в Microsoft Access (Microsoft Corp., США). Статистическая обработка данных выполнена в RStudio (R v. 4.4.1; R Core Team, Австрия) с применением библиотек RODBC, dplyr, gtsummary. Все количественные величины представлены в виде медианы, нижнего и верхнего квартилей (*Me (Q1; Q3)*); качественные — абсолютными и относительными частотами (*n (%)* или *n/N (%)*). Сравнение групп проводили критерием суммы рангов Уилкоксона для количественных и качественных порядковых величин; бинарные качественные — критерием χ^2 Пирсона при ожидаемых значениях > 10 , при меньших значениях — двусторонним точным критерием Фишера. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты

Процедура лазерной терапии хорошо переносилась всеми пациентами и не вызывала побочных реакций и осложнений.

При анализе распределения интенсивности болевого синдрома отмечено, что уровень болевого синдрома у пациентов основной группы был статистически значимо ниже, чем в контрольной: на 2-е сутки — 5 (4; 6) баллов в основной и 6 (5; 7) баллов в контрольной группе ($p = 0,016$), на 30-е сутки — 0 (0; 0) баллов в основной и 1 (0; 2) баллов в контрольной группе ($p < 0,001$) (табл. 2).

При сравнении планиметрических показателей между группами площадь послеоперационных ран со 2-х по 7-е сутки значимо не отличалась ($p = 0,4$), однако уже с 14-го дня площадь ран у пациентов основной группы была статистически значимо меньше, чем в контрольной: 107 (97; 124) мм² против 128 (107; 142) мм² ($p = 0,014$), а на 30-е сутки — 0 (0; 0) мм² против 64 (23; 87) мм² ($p < 0,001$), что позволяет судить о способности лазерного излучения стимулировать репаративные процессы (табл. 3).

Цитоморфологическая картина в основной и контрольной группах на 2-е сутки существенно не отличалась и была представлена элементами воспаления преимущественно нейтрофильного характера с элементами крови и смешанной флорой (рис. 2).

На 7-е сутки морфологическая картина у пациентов основной и контрольной групп соответствовала цитограмме воспаления. Однако в основной группе чаще определялись гистиоциты (у 17 (54,8 %) пациентов) и фибробласты (у 7 (22,6 %) пациентов), что свидетельствует об активно протекающих процессах очищения и начальных признаках репарации ран. У пациентов контрольной группы гистиоциты были обнаружены в 15 (48,4 %) случаях, фибробласты встречались в три раза реже по сравнению с основной группой — 2 (6,5 %) случая (рис. 3).

На 14-й день после операции морфологическая картина у пациентов основной группы преимущественно соответствовала цитограмме

Таблица 2. Интенсивность болевого синдрома по ВАШ на 1–7, 14, 21 и 30-е сутки после операции
Table 2. Pain intensity by VAS on days 1–7, 14, 21 and 30 after the surgery

Сутки после операции <i>Days after the surgery</i>	Интенсивность болевого синдрома (баллы) <i>Pain intensity (points)</i>		<i>p</i>
	Основная группа <i>Main group</i> <i>n</i> = 31	Контрольная группа <i>Control group</i> <i>n</i> = 31	
1	6 (4; 7)	6 (6; 8)	0,075
2	5 (4; 6)	6 (5; 7)	0,016
3	4 (3; 6)	6 (5; 7)	<0,001
4	3 (3; 5)	6 (5; 6)	<0,001
5	3 (3; 4)	5 (5; 6)	<0,001
6	3 (2; 4)	5 (5; 6)	<0,001
7	3 (2; 4)	5 (4; 5)	<0,001
14	2 (1; 2)	4 (2; 4)	<0,001
21	1 (0; 1)	2 (2; 3)	<0,001
30	0 (0; 0)	1 (0; 2)	<0,001

Таблица 3. Площадь послеоперационных ран на 2, 7, 14, 21 и 30-е сутки после операции
Table 3. Area of postoperative wounds on days 2, 7, 14, 21, and 30 after the surgery

Сутки после операции <i>Days after the surgery</i>	Площадь ран, мм ² <i>Wound area, mm²</i>		<i>p</i>
	Основная группа <i>Main group</i> <i>n</i> = 31	Контрольная группа <i>Control group</i> <i>n</i> = 31	
2	159 (145; 175)	157 (137; 168)	0,4
7	149 (135; 173)	151 (130; 162)	0,4
14	107 (97; 124)	128 (107; 142)	0,014
21	54 (27; 75)	101 (83; 114)	< 0,001
30	0 (0; 0)	64 (23; 87)	< 0,001

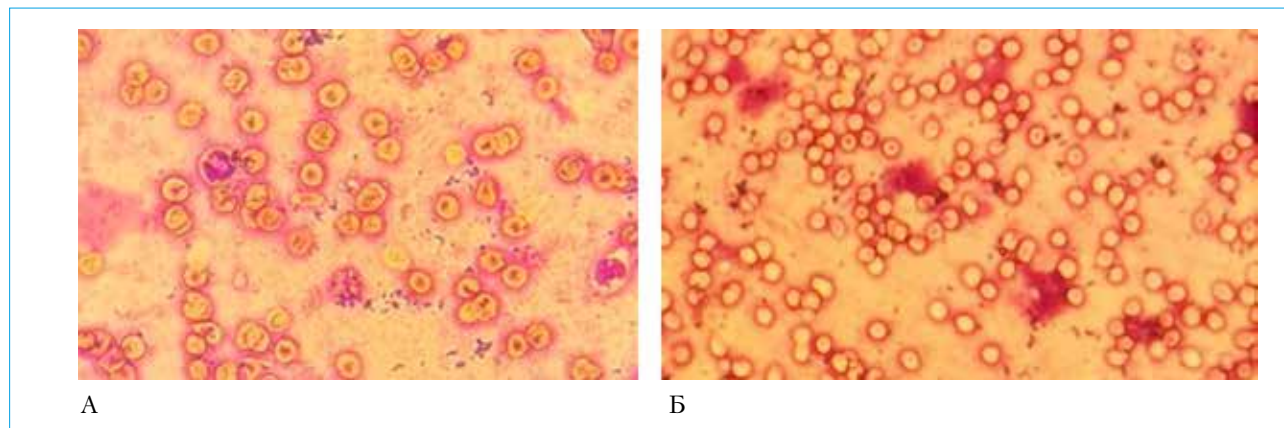


Рисунок 2. Цитологическая картина на 2-е сутки после операции: А — основная группа (пациент К., 43 года; цитограмма представлена клеточными элементами крови, единичными лейкоцитами; окрашивание по Паппенгейму, $\times 400$); Б — контрольная группа (пациент Т., 49 лет; цитограмма представлена клеточными элементами крови, единичными лейкоцитами; окрашивание по Паппенгейму, $\times 400$)

Figure 2. Cytologic picture on day 2 after the surgery: А — the main group (patient K., 43 years old; cytogram is represented by blood cell elements, single leukocytes; Pappenheim staining, $\times 400$); Б — the control group (patient T., 49 years old; cytogram is represented by blood cellular elements, single leukocytes; Pappenheim staining, $\times 400$)

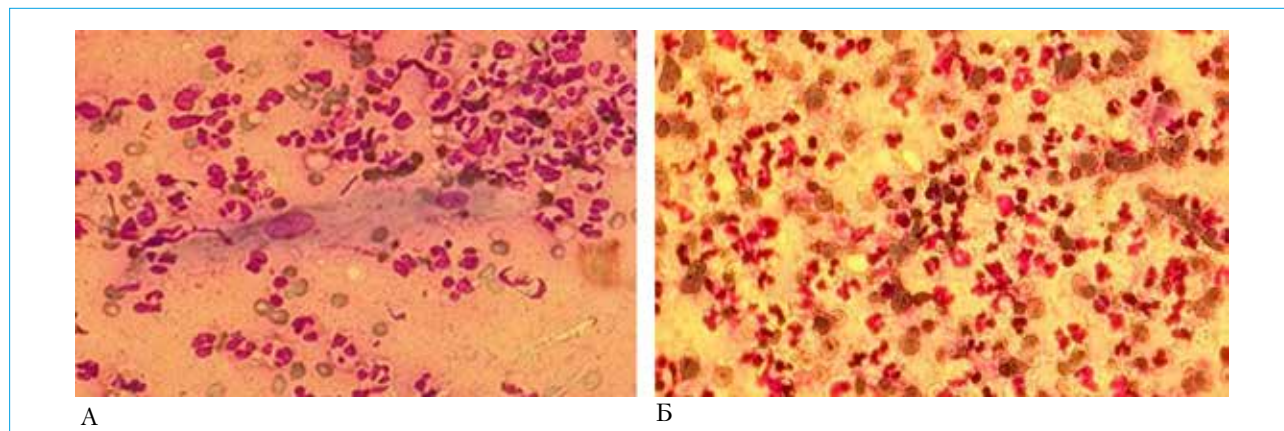


Рисунок 3. Цитологическая картина на 7-е сутки после операции: А — основная группа (пациент К., 43 года; цитограмма представлена элементами воспаления нейтрофильного характера, гистиоцитами; окрашивание по Паппенгейму, $\times 400$); Б — контрольная группа (пациент Т., 49 лет; цитограмма представлена элементами воспаления нейтрофильного характера, элементами крови; окрашивание по Паппенгейму, $\times 400$)

Figure 3. Cytologic picture on day 7 after the surgery: А — the main group (patient K., 43 years old; cytogram is represented by neutrophilic inflammatory elements and histiocytes; Pappenheim staining, $\times 400$); Б — the control group (patient T., 49 years old; cytogram is represented by neutrophilic inflammatory elements and blood elements; Pappenheim staining, $\times 400$)

пролиферативного типа, о чем свидетельствует обнаружение в мазках-отпечатках гистиоцитов и фибробластов в большом количестве — у 21 (67,7 %) пациента. В то же время в контрольной группе указанный тип цитограммы определялся только в 9 (29,0 %) случаях (рис. 4).

К 21-му дню после оперативного вмешательства помимо гистиоцитов и фибробластов обнаруживались клетки плоского эпителия различной степени зрелости — у 15 (48,4 %) пациентов

основной группы и 8 (25,8 %) пациентов контрольной. При этом у 3 пациентов основной группы произошло полное заживление ран, что было подтверждено обнаружением клеток зрелого плоского эпителия в мазках-отпечатках (рис. 5).

На 30-й день после операции тип цитограммы, при котором отсутствовали признаки воспаления и выявлялись клетки зрелого плоского эпителия, что соответствует стадии репарации, был определен у 29 (93,6 %) пациентов основной группы

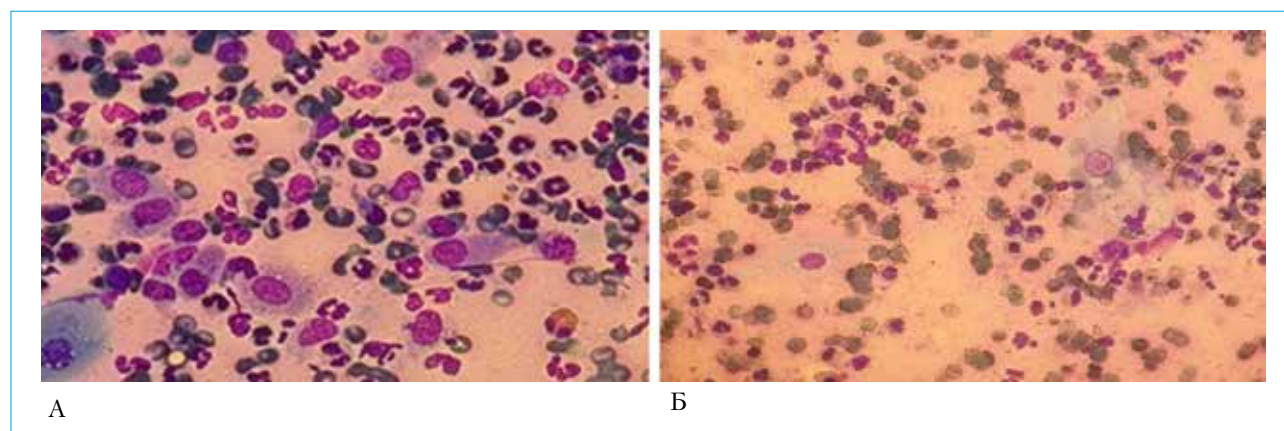


Рисунок 4. Цитологическая картина на 14-е сутки после операции: А — основная группа (пациент К., 43 года; цитограмма представлена элементами воспаления нейтрофильного характера, гистиоцитами и фибробластами в большом количестве; окрашивание по Паппенгейму, $\times 400$); Б — контрольная группа (пациент Т., 49 лет; цитограмма представлена элементами воспаления нейтрофильного характера, единичными гистиоцитами; окрашивание по Паппенгейму, $\times 400$)

Figure 4. Cytologic picture on day 14 after the surgery: А — the main group (patient K., 43 years old; cytogram is represented by neutrophilic inflammatory elements, histiocytes and fibroblasts in large numbers; Pappenheim staining, $\times 400$); Б — the control group (patient T., 49 years old; cytogram is represented by neutrophilic inflammatory elements, single histiocytes; Pappenheim staining, $\times 400$)

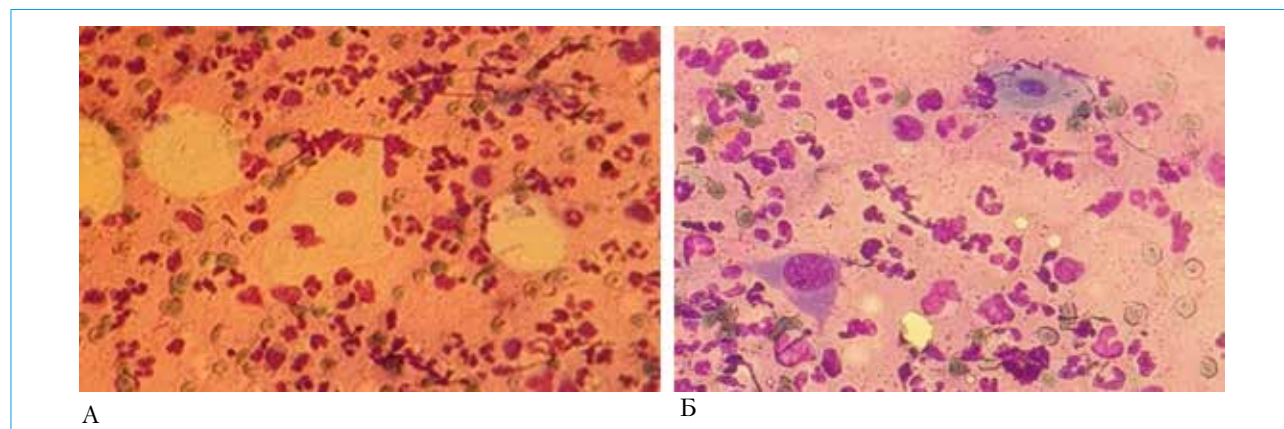


Рисунок 5. Цитологическая картина на 21-е сутки после операции: А — основная группа (пациент К., 43 года; цитограмма представлена единичными фибробластами и гистиоцитами, клетками плоского эпителия; окрашивание по Паппенгейму, $\times 400$); Б — контрольная группа (пациент Т., 49 лет; цитограмма представлена элементами воспаления в большом количестве, гистиоцитами и единичными фибробластами; окрашивание по Паппенгейму, $\times 400$)

Figure 5. Cytologic picture on day 21 after the surgery: А — the main group (patient K., 43 years old; cytogram is represented by single fibroblasts and histiocytes, squamous epithelial cells; Pappenheim staining, $\times 400$); Б — the control group (patient T., 49 years old; cytogram is represented by inflammatory elements in large amount, histiocytes and single fibroblasts; Pappenheim staining, $\times 400$)

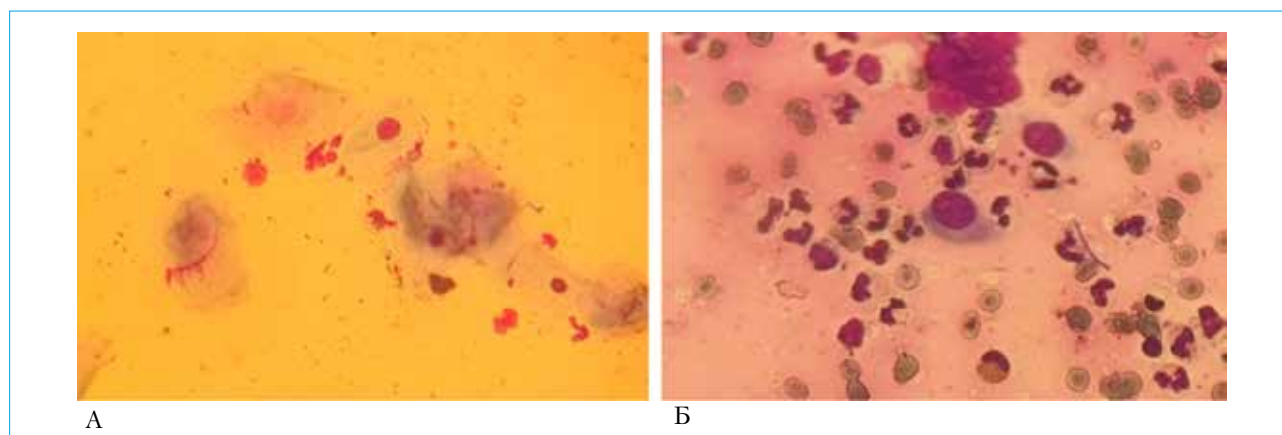


Рисунок 6. Цитологическая картина на 30-е сутки после операции: А — основная группа (пациент К., 43 года; цитограмма представлена единичными фибробластами и гистиоцитами, клетками плоского эпителия; окрашивание по Паппенгейму, $\times 400$); Б — контрольная группа (пациент Т., 49 лет; цитограмма представлена элементами воспаления в большом количестве, гистиоцитами и единичными фибробластами; окрашивание по Паппенгейму, $\times 400$)

Figure 6. Cytologic picture on day 30 after the surgery: A — the main group (patient K., 43 years old; cytogram is represented by single fibroblasts and histiocytes, squamous epithelial cells; Pappenheim staining, $\times 400$); Б — the control group (patient T., 49 years old; cytogram is represented by inflammatory elements in large amount, histiocytes and single fibroblasts; Pappenheim staining, $\times 400$)

и только у 5 (16,1 %) пациентов контрольной (рис. 6). Полученные данные свидетельствуют о положительном влиянии лазерного излучения на скорость заживления ран.

На основании макроскопических (визуальный осмотр, пальцевое исследование, аноскопия), планиметрических и цитологических характеристик были определены сроки заживления ран. На 30-е сутки заживление ран произошло у 29 (94 %) пациентов основной группы и только у 5 (16 %) пациентов контрольной ($p < 0,001$). К 40-м суткам эпителизация ран отмечена у всех пациентов основной группы и только у 10 (32 %) пациентов контрольной ($p < 0,001$). В контрольной группе заживление ран у всех пациентов произошло лишь на 45-е сутки (табл. 4).

Посев раневого отделяемого проводился с учетом роста микроорганизмов в аэробных и анаэробных условиях. При культуральном исследовании получен рост культивируемых аэробных бактерий, облигатно-анаэробных бактерий и грибов,

колонизирующих раневую поверхность и являющихся этиологическим фактором для развития раневой инфекции. Микробиота раны данной области формируется из представителей как кишечной микробиоты, так и микробиоты кожи. В исследовании проведен мониторинг изменения состава микробиоты раны на различных этапах лечения и заживления. Так, при оценке микробного спектра послеоперационных ран до начала лечения группы были сопоставимы по наличию роста и видовому составу микроорганизмов. Наиболее часто встречались *Escherichia coli*, *Staphylococcus epidermidis*, *Staphylococcus aureus*, *Enterococcus faecalis*, *Staphylococcus haemolyticus*.

Если на 2-е сутки после операции рост микроорганизмов отмечался в 100 % случаев, то к 21-м суткам после лазерного воздействия микроорганизмы высевались лишь в 71,4 % ($p = 0,001$). При этом изменялся как количественный, так и видовой состав микроорганизмов: количество выделенных микроорганизмов на 2-е сутки составило 60,

Таблица 4. Частота заживления ран на 14, 21, 30, 40 и 45-е сутки после операции

Table 4. The frequency of wound healing on days 14, 21, 30, 40, and 45 after the surgery

Сутки после операции <i>Days after the surgery</i>	Частота заживления ран <i>The frequency of wound healing</i>		<i>p</i>
	Основная группа <i>Main group</i> <i>n</i> = 31	Контрольная группа <i>Control group</i> <i>n</i> = 31	
14	0	0	—
21	3 (10 %)	0	0,2
30	29 (94 %)	5 (16 %)	$< 0,001$
40	31 (100 %)	17 (55 %)	$< 0,001$
45	31 (100 %)	31 (100 %)	—

на 21-е — 32, количество видов микроорганизмов уменьшилось с 22 на 2-е сутки до 12 на 21-е сутки. В контрольной группе значимых изменений отмечено не было (табл. 5).

Таким образом, сравнительный анализ микробного спектра между группами показал статистически достоверное снижение количества высеваемых микроорганизмов при лазерной терапии послеоперационных ран, что свидетельствует о снижении колонизации раны микробными ассоциациями и в свою очередь снижает риск развития раневой инфекции [14].

Анализ качества жизни пациентов по опроснику SF-36 до лечения показал сопоставимость групп, однако в послеоперационном периоде (30-е сутки) были выявлены статистически значимые различия

по трем показателям: физическому функционированию (PF) — 80 (75; 93) баллов в основной группе, 80 (70; 80) баллов в контрольной группе ($p = 0,041$); интенсивности боли (BP) — 51 (37; 62) балл в основной группе, 41 (22; 51) балл в контрольной ($p = 0,023$); а также ролевому функционированию, обусловленному эмоциональным состоянием (RE), — 100 (66; 100) баллов в основной группе, 66 (17; 67) баллов в контрольной ($p = 0,002$) (табл. 6).

Обсуждение

Лазерная терапия широко применяется в качестве метода лечения, позволяющего добиться уменьшения болевых ощущений и воспаления,

Таблица 5. Сравнительная оценка микробного спектра послеоперационных ран на 2-е и 21-е сутки в основной (до обработки лазерным излучением) и контрольной группе

Table 5. Comparative assessment of the microbial spectrum of postoperative wounds on days 2 and 21 in the main (before laser treatment) and control groups

Показатель <i>Parameter</i>	Основная группа <i>Main group</i>			Контрольная группа <i>Control group</i>		
	2-е сутки <i>Day 2</i> $n = 31$	21-е сутки <i>Day 21</i> $n = 28$	p	2-е сутки <i>Day 2</i> $n = 31$	21-е сутки <i>Day 21</i> $n = 31$	p
Наличие роста микроорганизмов <i>Presence of microbial growth</i>	31 (100 %)	20 (71,4 %)	0,001	27 (87 %)	30 (97 %)	0,4
Количество штаммов микроорганизмов <i>Number of microorganism strains</i>	60	32	—	65	58	—
Количество видов микроорганизмов (микробное разнообразие) <i>Number of microbial species (microbial diversity)</i>	22	12	—	23	18	—

Таблица 6. Оценка качества жизни пациентов по опроснику SF-36 до операции и через 30 суток после нее

Table 6. Assessment of the quality of life of patients according to the SF-36 questionnaire before and 30 days after the surgery

Показатель <i>Parameter</i>	До операции <i>Before the surgery</i>			30-е сутки после операции <i>Day 30 after the surgery</i>		
	Основная группа <i>Main group</i> $n = 31$	Контрольная группа <i>Control group</i> $n = 31$	p	Основная группа <i>Main group</i> $n = 31$	Контрольная группа <i>Control group</i> $n = 31$	p
PF	90 (63; 100)	90 (78; 95)	0,9	80 (75; 93)	80 (70; 80)	0,041
RP	100 (13; 100)	100 (43; 100)	0,3	50 (0; 88)	25 (0; 75)	0,2
BP	64 (52; 100)	94 (47; 100)	0,7	51 (37; 62)	41 (22; 51)	0,023
GH	62 (44; 75)	77 (47; 77)	0,2	57 (52; 77)	72 (51; 77)	0,4
VT	55 (48; 85)	60 (43; 85)	0,4	65 (50; 75)	65 (50; 75)	0,7
SF	87 (56; 88)	87 (53; 87)	0,2	75 (50; 88)	62 (37; 88)	0,2
RE	100 (33; 100)	100 (50; 100)	0,3	100 (66; 100)	66 (17; 67)	0,002
MH	60 (54; 86)	64 (48; 88)	0,8	76 (60; 82)	64 (56; 88)	0,5

Примечание: PF — физическое функционирование; RP — ролевое функционирование, обусловленное физическим состоянием; BP — интенсивность боли; GH — общее состояние здоровья; VT — жизненная активность; SF — социальное функционирование; RE — ролевое функционирование, обусловленное эмоциональным состоянием; MH — психическое здоровье.

Note: PF — physical functioning; RP — physical role functioning; BP — bodily pain; GH — general health; VT — vitality; SF — social functioning; RE — emotional role functioning; MH — mental health.

способствующего стимуляции процессов заживления тканей [6].

Возможности применения лазерных технологий в терапевтическом лечении длительно незаживающих ран известны. Существует ряд исследований, доказывающих влияние лазерного излучения на заживление ран. В.В. Ступак и Е.Н. Родюкова в рандомизированном исследовании применили лазерное излучение для лечения пациентов с трофическими язвами и пролежнями. По результатам исследования скорость и процент эпителизации поверхностных пролежней в основной группе выше, чем в контрольной, в 2,1–8,0 и 2,6–6,5 раза соответственно. При глубоких пролежнях картина аналогичная: скорость эпителизации в 4,1–7,4 раза выше, а процент эпителизации в 2,7–4,7 раза выше по сравнению с контрольной группой [7]. Полученные результаты свидетельствуют о стимулирующем влиянии лазерного излучения на процесс эпителизации тканей, что также подтверждается проведенным нами исследованием, где заживление ран у 94 % пациентов основной группы произошло на 30-е сутки, тогда как в контрольной группе только на 45-е сутки.

В литературе описан ряд механизмов, объясняющих эффекты лазерного излучения на биологические ткани.

Согласно одной из теорий лазерное излучение запускает фотохимические реакции в клетках-мишенях, содержащих хромофоры. Основным хромофором в митохондриях, поглощающим фотоны света, является фермент цитохром-С-оксидаза, который расположен в четвертом блоке митохондриальной дыхательной цепи. Взаимодействие инфракрасного излучения с цитохром-С-оксидазой приводит к увеличению протонного градиента, в результате чего увеличивается выработка ионов кальция (Ca^{2+}), активных форм кислорода и аденозинтрифосфата. Излучение в ближнем инфракрасном диапазоне (810–1064 нм) активирует светочувствительные ионные каналы, происходит взаимодействие активных форм кислорода и циклического аденозинмонофосфата с ионами кальция. В результате данных фотохимических реакций происходит активация дифференцировки, пролиферации и миграции клеток [8, 9].

Существуют исследования, доказывающие влияние лазерного излучения на пролиферативную активность фибробластов. Так, в одном из проведенных исследований гистологическое исследование образцов кожи, подвергавшихся лазерному воздействию, показало увеличение количества дермальных фибробластов, митохондрий, промежуточного филамента витина и содержания коллагена и эластина [10].

Еще одним положительным свойством лазерного излучения является стимуляция ангиогенеза

и микроциркуляции. В исследовании Т.В. Кончугова и соавт. пациенты с трофическими язвами нижних конечностей проходили курс лазеротерапии. Данные проведенной в последующем компьютерной капилляроскопии показали, что в основе терапевтической эффективности лазерного воздействия лежит его положительное влияние на все звенья микроциркуляции [11].

Таким образом, изучение полученных нами цитологических характеристик ран подтверждает вышеизложенное и свидетельствует о положительном влиянии лазерного излучения на все стадии раневого процесса.

Существует немало исследований, посвященных описанию влияния лазерного излучения на микробиоту ран. Согласно результатам одного из них лазерное излучение стимулирует иммунный ответ на присутствие микроорганизмов вследствие улучшения бактерицидной активности нейтрофилов, моноцитов, макрофагов. Механизм действия объясняется увеличением продукции перекиси водорода, которая затем, под влиянием фермента миелопероксидазы, преобразуется в химические вещества с высокой реакционной способностью [12].

Другим механизмом, объясняющим бактерицидное действие лазерного излучения, является активация эндогенных фотосенсибилизаторов (например, порфиринов и флавопротеинов), которые могут увеличивать производство свободных радикалов, обладающих цитотоксическим эффектом на бактериальные клетки [13]. Это подтверждается снижением высеваемости микроорганизмов со 2-х по 21-е сутки после проведенной лазерной терапии на 21,8 %, продемонстрированное в нашем исследовании.

В связи с отсутствием данных о физиотерапевтическом влиянии лазерного излучения на раны после открытой геморроидэктомии, нами была разработана безопасная, эффективная, неинвазивная методика, которая может активно применяться в послеоперационном периоде у пациентов колопроктологического профиля.

Выводы

Полученные предварительные результаты доказывают, что применение лазерного излучения в послеоперационном периоде позволяет снизить бактериальную обсемененность ран, что способствует уменьшению воспалительной реакции в тканях и уменьшению болевого синдрома. Кроме того, влияние лазерного излучения на все фазы раневого процесса позволяет добиться сокращения сроков заживления ран и тем самым улучшить качество жизни оперированных пациентов.

Литература / References

1. Шельгин Ю.А., Благодарный Л.А. Справочник колопроктолога. М.: Литтера, 2014:64–89. [Shelygin Yu.A., Blagodarny L.A. Coloproctologist's Guide. Moscow: Lit-tera Publ., 2014:64–89. (In Russ.)].
2. Ассоциация колопроктологов России. Клинические рекомендации: Геморрой. 2024. [Association of Proctologists of Russia. Clinical guidelines: Hemorrhoids. 2024. (In Russ.)].
3. Шельгин Ю.А. Клинические рекомендации: Колопроктология. М.: «ГЭОТАР-Медиа», 2015. [Shelygin Yu.A. Clinical guidelines: Coloproctology. Moscow: GEOTAR Media Publ., 2015. (In Russ.)].
4. Костенко Н.В., Шомиров С.С., Есин В.И., Халов В.Ю., Титова Ю.П. Динамика раневого процесса после геморроидэктомии. Кубанский научный медицинский вестник. 2014;5:60–6. [Kostenko N.V., Shomirov S.S., Esin V.I., Khalov V.Y., Titova Y.P. Wound healing dynamics after hemorrhoidectomy. *Kuban Scientific Medical Bulletin*. 2014;5:60–6. (In Russ.)].
5. Абдулкадырова А.Т., Юсупова П.П., Аджиева Ф.С. Антибиотикорезистентность: исследование механизмов антибиотикорезистентности и поиск новых подходов к лечению. Пенза: Наука и Просвещение, 2023:134–6. [Abdulkadyrova A.T., Yusupova P.P., Adzhieva F.S. Antibiotic resistance: Investigation of the mechanisms of antibiotic resistance and the search for new approaches to treatment. Penza: "Nauka i Prosveshchenie" Publ., 2023:134–6. (In Russ.)].
6. Traverzim M., Makabe S., Silva D.F.T., Pavani C., Bussadori S.K., Fernandes K.S.P., et al. Effect of led photobiomodulation on analgesia during labor: Study protocol for a randomized clinical trial. *Medicine (Baltimore)*. 2018;97(25):e11120. DOI: 10.1097/MD.00000000000011120
7. Ступак В.В., Родюкова Е.Н. Местное низкоинтенсивное лазерное облучение в лечении трофических осложнений у больных с позвоночно-спинномозговой травмой. Хирургия позвоночника. 2005;2:34–40. [Stupak V.V., Rodyukova E.N. Local low intensive laser irradiation for treatment of trophic complications in patients with spinal cord injuries. *Russian Journal of Spine Surgery*. 2005;2:34–40. (In Russ.)]. DOI: 10.14531/ss2005.2.34-40
8. Hamblin M.R. Photobiomodulation for traumatic brain injury and stroke. *J Neurosci Res*. 2018;96(4):731–43. DOI: 10.1002/jnr.24190
9. Zamani A.R.N., Saberianpour S., Geranmayeh M.H., Bani F., Haghighi L., Rahbarghazi R. Modulatory effect of photobiomodulation on stem cell epigenetic memory: A highlight on differentiation capacity. *Lasers Med Sci*. 2020;35(2):299–306. DOI: 10.1007/s10103-019-02873-7
10. Гребень А.И., Еремин П.С., Костромина Е.Ю., Марков П.А., Гребень Т.Н., Гильмутдинова И.Р. и др. Низкоинтенсивная лазерная терапия: молекулярные механизмы противовоспалительного и регенеративного эффектов. Вопросы курортологии, физиотерапии и лечебной физкультуры. 2023;100(2):61–8. [Greiben A.I., Eremin P.S., Kostromina E.Yu., Markov P.A., Greben T.N., Gilmudtinova I.R., et al. Low level laser therapy: Molecular mechanisms of anti-inflammatory and regenerative effects. *Problems of Balneology, Physiotherapy and Exercise Therapy*. 2023;100(2):61–8. (In Russ.)]. DOI: 10.17116/kurort202310002161
11. Кончугова Т.В., Асхадулин Е.В., Кульчицкая Д.Б., Фесюн А.Д., Мельникова Е.А., Никитин М.В. Эффективность комбинированной лазерной терапии у пациентов с трофическими язвами нижних конечностей и хронической венозной недостаточностью. Вопросы курортологии, физиотерапии и лечебной физической культуры. 2020;97(5):45–51. [Konchugova T.V., Askhadulin E.V., Kulchitskaya D.B., Fesyun A.D., Melnikova E.A., Nikitin M.V. The effectiveness of combined laser therapy in patients with trophic leg ulcer and chronic venous insufficiency. *Problems of Balneology, Physiotherapy and Exercise Therapy*. 2020;97(5):45–51. (In Russ.)]. DOI: 10.17116/kurort20209705145
12. Silva I.H., de Andrade S.C., de Faria A.B., Fonseca D.D., Gueiros L.A., Carvalho A.A., et al. Increase in the nitric oxide release without changes in cell viability of macrophages after laser therapy with 660 and 808 nm lasers. *Lasers Med Sci*. 2016;31(9):1855–62. DOI: 10.1007/s10103-016-2061-1
13. de Souza da Fonseca A., da Silva Sergio L.P., Men- calha A.L., de Paoli F. Low-power lasers on bacteria: Stimulation, inhibition, or effectless? *Lasers Med Sci*. 2021;36(9):1791–805. DOI: 10.1007/s10103-021-03258-5
14. Bolton L.L., Girolami S., Corbett L., van Rijswijk L. The Association for the Advancement of Wound Care (AAWC) venous and pressure ulcer guidelines. *Ostomy Wound Manage*. 2014;60(11):24–66.

Сведения об авторах

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

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

Кузьминов Александр Михайлович — доктор медицинских наук, профессор, руководитель отдела малоинвазивной колопроктологии и стационарозамещающих технологий, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр колопроктологии им. А.Н. Рыжих» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Information about the authors

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

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

Alexandr M. Kuzminov — Dr. Sci. (Med.), Professor, Director of the Department of Minimally Invasive Coloproctology and Hospital-Replacement Technologies, National Medical Research Center of Coloproctology named after A.N. Ryzhikh.

Контактная информация: 9249591@mail.ru;
123423, г. Москва, ул. Салыма Адилы, 2.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7544-4752>

Королик Вячеслав Юрьевич — кандидат медицинских наук, научный сотрудник отдела малоинвазивной колопроктологии и стационарозаменяющих технологий, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр колопроктологии им. А.Н. Рыжих» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Контактная информация: v.korolik@mail.ru;
123423, г. Москва, ул. Салыма Адилы, 2.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2619-5929>

Мелкумян Алина Рантиковна — кандидат медицинских наук, руководитель отдела изучения микробиологических и иммунологических исследований, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр колопроктологии им. А.Н. Рыжих» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Контактная информация: alinamelkumyan@yandex.ru;
123423, г. Москва, ул. Салыма Адилы, 2.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5494-415X>

Игнатенко Мария Андреевна — специалист отдела планирования и организации научных исследований, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр колопроктологии им. А.Н. Рыжих» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Контактная информация: marie_ignatenko@vk.com;
123423, г. Москва, ул. Салыма Адилы, 2.
ORCID: <https://orcid.org/0009-0005-1182-419X>

Воробьева Ирина Валерьевна — кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник Института вирусологии им. Д.И. Ивановского, ФГБУ «Национальный исследовательский центр эпидемиологии и микробиологии им. почетного академика Н.Ф. Гамалеи» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Контактная информация: vorobjeva@inbox.ru;
123098, г. Москва, ул. Гамалеи, 18.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1153-4510>

Магомедова Салимат Гаджимурадовна* — аспирант кафедры колопроктологии, ведущий специалист отдела организационно-методического управления и анализа качества медицинской помощи, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр колопроктологии им. А.Н. Рыжих» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Контактная информация: magomedova_s98@mail.ru;
123423, г. Москва, ул. Салыма Адилы, 2.
ORCID: <https://orcid.org/0009-0006-0501-4470>

Вклад авторов

Концепция и дизайн исследования: Магомедова С.Г., Вышегородцев Д.В., Королик В.Ю.

Сбор и статистическая обработка материалов: Магомедова С.Г., Мелкумян А.Р., Воробьева И.В., Игнатенко М.А.

Анализ и интерпретация данных, написание текста: Магомедова С.Г., Вышегородцев Д.В., Королик В.Ю.

Финальное редактирование: Магомедова С.Г., Фролов С.А., Кузьминов А.М.

Проверка и согласование верстки с авторским коллективом: Магомедова С.Г.

Contact information: 9249591@mail.ru;
123423, Moscow, Salyama Adilya str., 2.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7544-4752>

Vyacheslav Yu Korolik — Cand. Sci. (Med.), Researcher of the Department of Minimally Invasive Coloproctology and Hospital-Replacement Technologies, National Medical Research Center of Coloproctology named after A.N. Ryzhikh.

Contact information: v.korolik@mail.ru;
123423, Moscow, Salyama Adilya str., 2.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2619-5929>

Alina R. Melkumyan — Cand. Sci. (Med.), Head of the Department of Microbiological and Immunological Research, National Medical Research Center of Coloproctology named after A.N. Ryzhikh.

Contact information: alinamelkumyan@yandex.ru;
123423, Moscow, Salama Adilya str., 2.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5494-415X>

Maria A. Ignatenko — Specialist of the Department of Planning and Organization of Scientific Research, National Medical Research Center of Coloproctology named after A.N. Ryzhikh.

Contact information: marie_ignatenko@vk.com;
123423, Moscow, Salyama Adilya str., 2.
ORCID: <https://orcid.org/0009-0005-1182-419X>

Irina V. Vorobjeva — Cand. Sci. (Med.), Researcher of the D.I. Ivanovsky Institute of Virology, National Research Center for Epidemiology and Microbiology named after Honorary Academician N.F. Gamaleya.

Contact information: vorobjeva@inbox.ru;
123098, Moscow, Gamaleyi str., 18.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1153-4510>

Salimat G. Magomedova* — Postgraduate of the Department of Coloproctology, Leading Specialist of the Department of Organizational and Methodological Management and Analysis of the Quality of Medical Care, National Medical Research Center of Coloproctology named after A.N. Ryzhikh.

Contact information: magomedova_s98@mail.ru;
123423, Moscow, Salyama Adilya str., 2.
ORCID: <https://orcid.org/0009-0006-0501-4470>

Authors' contributions

Research concept and design: Magomedova S.G., Vyshegorodtsev D.V., Korolik V.Yu.

Data collection and statistical processing: Magomedova S.G., Melkumyan A.R., Vorobjeva I.V., Ignatenko M.A.

Data analysis and interpretation, text writing: Magomedova S.G., Vyshegorodtsev D.V., Korolik V.Yu.

Final editing: Magomedova S.G., Frolov S.A., Kuzminov A.M.

Proof checking and approval with authors: Magomedova S.G.

Поступила: 30.10.2024 Принята: 29.11.2024 Опубликовано: 28.02.2025

Submitted: 30.10.2024 Accepted: 29.11.2024 Published: 28.02.2025

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author



First Experience of Laser Radiation Application in Wound Treatment After Open Hemorrhoidectomy

Sergey A. Frolov¹, Dmitry V. Vyshegorodtsev¹, Alexandr M. Kuzminov¹, Vyacheslav Yu. Korolik¹, Alina R. Melkumyan¹, Maria A. Ignatenko¹, Irina V. Vorobjeva², Salimat G. Magomedova^{1*}

¹ National Medical Research Center of Coloproctology named after A.N. Ryzhikh, Moscow, Russian Federation

² National Research Center for Epidemiology and Microbiology named after Honorary Academician N.F. Gamaleya, Moscow, Russian Federation

Aim: to improve treatment outcomes for patients after open hemorrhoidectomy.

Materials and methods. The results of treatment of 62 patients after open hemorrhoidectomy by ultrasonic scalpel, who were randomized into the main and control groups, 31 persons in each group, were analyzed. The patients of the main group underwent dressing of postoperative wounds using water-soluble ointments in combination with laser irradiation daily from day 2 after the surgical intervention and further on days 14, 21 and 30. In the control group only dressing with the use of water-soluble ointments was performed. In the postoperative period the terms of wound healing were determined based on the data of visual inspection, anoscopy, planimetric and cytologic methods of examination. Microbiological (culture) examination, assessment of pain syndrome intensity using visual analog scale on days 1–7, 14, 21, and 30 after surgical treatment and quality of life using SF-36 questionnaire before hemorrhoidectomy and on day 30 after it were also performed.

Results. On day 30 wound healing occurred in 29/31 (94 %) patients of the main group and only in 5/31 (16 %) patients of the control group ($p < 0.001$). The growth of microorganisms in the main group was noted on day 2 in 31/31 (100 %) cases, on day 21 — in 20/28 (71 %) cases ($p = 0.001$); in the control group: on day 2 — in 27/31 (87 %), on day 21 — in 30/31 (97 %) cases, although the significance of differences was not achieved ($p = 0.4$). The level of pain syndrome was already lower from the second day after surgical treatment in patients of the main group and amounted to 5 (4; 6) points, in the control group — 6 (5; 7) ($p = 0.016$), and on day 30 — 0 (0; 0) points in the main group and 1 (0; 2) point in the control group ($p < 0.001$). Before treatment, the groups were comparable in quality of life; on day 30, statistically significant differences were noted in three indicators: physical functioning (PF) — 80 (75; 93) points in the main group vs. 80 (70; 80) points in the control group ($p = 0.041$); the criterion of role functioning due to emotional state (RE) — 100 (66; 100) points vs. 66 (17; 67) points ($p = 0.002$), and the criterion reflecting the intensity of pain and its impact on daily activities (BP) — 51 (37; 62) points vs. 41 (22; 51) points ($p = 0.023$).

Conclusion. Application of laser therapy after hemorrhoidectomy with ultrasonic scalpel promotes stimulation of reparation processes, shortening of postoperative wound healing time, reduction of bacterial contamination of wounds, reduction of pain syndrome intensity and improvement of quality-of-life indicators in patients of the main group in comparison with the control group.

Keywords: laser therapy, laser radiation, physiotherapeutic wound treatment, combined hemorrhoids, hemorrhoidectomy

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

For citation: Frolov S.A., Vyshegorodtsev D.V., Kuzminov A.M., Korolik V.Y., Melkumyan A.R., Ignatenko M.A., Vorobjeva I.V., Magomedova S.G. First Experience of Laser Radiation Application in Wound Treatment After Open Hemorrhoidectomy. Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology. 2025;35(1):53–63. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2025-35-1-53-63>

Первый опыт применения лазерного излучения в лечении ран после открытой геморроидэктомии

С.А. Фролов¹, Д.В. Вышегородцев¹, А.М. Кузьминов¹, В.Ю. Королик¹, А.Р. Мелкумян¹, М.А. Игнатенко¹, И.В. Воробьева², С.Г. Магомедова^{1*}

¹ НФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр колопроктологии им. А.Н. Рыжих» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Российская Федерация

² ФГБУ «Национальный исследовательский центр эпидемиологии и микробиологии им. почетного академика Н.Ф. Гамалеи» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Российская Федерация

Цель: улучшить результаты лечения больных после открытой геморроидэктомии.

Материалы и методы. Проанализированы результаты лечения 62 пациентов после открытой геморроидэктомии ультразвуковым скальпелем, которые были рандомизированы в основную и контрольную группы. Пациентам основной группы выполнена перевязка послеоперационных ран с использованием водорастворимых мазей в сочетании с воздействием лазерным излучением ежедневно со вторых суток после хирургического вмешательства и далее на 14, 21 и 30-е сутки. В контрольной группе выполнялась только перевязка с использованием водорастворимых мазей. В послеоперационном периоде были определены сроки заживления ран на основании данных визуального осмотра, аноскопии, планиметрического и цитологического методов исследования. Выполнено микробиологическое (культуральное) исследование, оценка интенсивности болевого синдрома с применением визуальной аналоговой шкалы на 1–7, 14, 21 и 30-е сутки после хирургического лечения и качества жизни с помощью опросника SF-36 до геморроидэктомии и на 30-е сутки после операции.

Результаты. На 30-е сутки заживление ран произошло у 29/31 (94 %) пациентов основной группы и лишь у 5/31 (16 %) пациентов контрольной ($p < 0,001$). Рост микроорганизмов в основной группе отмечен на 2-е сутки в 31/31 (100 %) случае, на 21-е сутки — в 20/28 (71 %) случаях ($p = 0,001$); в контрольной группе: на 2-е сутки — в 27/31 (87 %), на 21-е сутки — в 30/31 (97 %) случаях, хотя значимости различий не достигнуто ($p = 0,4$). Уровень болевого синдрома уже со вторых суток после хирургического лечения был ниже у пациентов основной группы и составлял 5 (4; 6) баллов, в контрольной — 6 (5; 7) ($p = 0,016$), а на 30-е сутки — 0 (0; 0) баллов в основной и 1 (0; 2) балл в контрольной группе ($p < 0,001$). До лечения группы были сопоставимы по качеству жизни. На 30-е сутки статистически значимые различия отмечались по трем показателям: физическому функционированию (PF) — 80 (75; 93) баллов в основной и 80 (70; 80) баллов в контрольной группе ($p = 0,041$); критерию ролевого функционирования, обусловленного эмоциональным состоянием (RE), — 100 (66; 100) баллов и 66 (17; 67) баллов ($p = 0,002$) соответственно, а также критерию, отражающему интенсивность боли и ее влияние на повседневную деятельность (BP), — 51 (37; 62) балл в основной и 41 (22; 51) балл в контрольной группе ($p = 0,023$).

Выводы. Применение лазерной терапии после геморроидэктомии ультразвуковым скальпелем способствует стимуляции процессов репарации, сокращению сроков заживления послеоперационных ран, снижению бактериальной обсемененности ран, уменьшению интенсивности болевого синдрома и улучшению показателей качества жизни у пациентов основной группы в сравнении с контрольной.

Ключевые слова: лазерная терапия, лазерное излучение, физиотерапевтическое лечение ран, комбинированный геморрой, геморроидэктомия

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования: Фролов С.А., Вышегородцев Д.В., Кузьминов А.М., Королик В.Ю., Мелкумян А.Р., Игнатенко М.А., Воробьева И.В., Магомедова С.Г. Первый опыт применения лазерного излучения в лечении ран после открытой геморроидэктомии. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2025;35(1):53–63. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2025-35-1-53-63>

Introduction

Hemorrhoids are still one of the most widespread human diseases, which is undoubtedly a socially significant problem, since among the patients young and middle-aged people of working age predominate [1–3]. In 25 % of cases, patients with hemorrhoidal disease seek medical help only at stage IV of the disease, when hemorrhoidectomy remains the only justified method of treatment [4]. Despite the radicality and effectiveness of surgical intervention, the postoperative period causes significant moral and physical suffering to patients due to the presence of wounds in the anal canal and perianal area, constant bacterial contamination, marked inflammatory response and intense pain syndrome. The healing time of postoperative wounds is quite long. All these facts determine the long-term disability of patients who have undergone hemorrhoidectomy.

Today, the arsenal of coloproctologists has a wide range of modern dressings, creams and ointments that help to improve tissue regeneration and have antibacterial action. However, the intensive use of antibiotics has led to the emergence of bacterial resistance, as a result of which antibacterial therapy becomes ineffective, and the healing time is still long [5]. In this regard, physical methods of treatment of postoperative wounds that would significantly reduce the above negative factors and shorten the healing time after hemorrhoidectomy are becoming increasingly important. One of such methods is laser treatment of postoperative wounds.

The aim of the study was to improve patient outcomes after open hemorrhoidectomy.

Materials and methods

In National Medical Research Center of Coloproctology named after A.N. Ryzhikh from September 2023

to December 2023, 62 patients with combined hemorrhoids stage IV were surgically treated. All patients signed a consent to participate in the study.

The study was single-center, prospective, randomized. Patients were randomized 1:1 using the Internet resource RandStuff.ru. The primary endpoint of the study was the frequency of epithelialization of postoperative wounds on day 30 after open hemorrhoidectomy.

Prior to surgery, patients underwent a standard complex of preoperative examination. All patients underwent open hemorrhoidectomy with ultrasound scalpel. After the operation the patients were randomized into the main ($n = 31$) and control ($n = 31$) groups.

Patients of the main group underwent daily dressing of postoperative wounds using water-soluble ointments in combination with laser therapy sessions daily from day 1 to day 7 after the surgery, then once a week — on days 14, 21, 30, and until complete wound healing. Laser therapy sessions were performed on a fiber laser with a wavelength of 970 nm produced by the company “IRE-Polus” (Russia). The device has an adjustable nozzle, which helps a change in the diameter of the laser beam.

The patient was in the lithotomy position during the procedure. The distance between nozzle and wound surface was 15 cm. A defocused laser beam with a diameter of 15 cm, 20 W power, in pulse-periodic mode with pulse duration of 50 ms and pause of 100 ms, power density of 0.038 W/cm² was applied to the wound without contact. The duration of one session was 4 min (Fig. 1).

Patients in the control group underwent only dressing of postoperative wounds using water-soluble ointments.



Figure 1. Laser device

Рисунок 1. Лазерный аппарат

The age of the patients was 51 (44; 57) years in the main group and 46 (43; 60) years in the control group ($p = 0.8$). There were 20 (65 %) men and 11 (35 %) women in the main group, 21 (68 %) men and 10 (32 %) women in the control group. According to anthropometric data, presence of comorbidities, duration of the disease, length of hospitalization, and duration of surgical intervention, the patients of the main and control groups did not differ statistically significantly (Table 1).

Pain intensity was assessed using visual analog scale (VAS) on days 1–7, 14, 21, and 30. The methods of determining the wound healing were visual inspection, finger examination of the rectum, anoscopy, planimetric method and cytologic examination of impression smears from the surface of postoperative wounds, the only method allowing to reliably judge the regeneration. The area of the postoperative wound was calculated using

Table 1. General characteristics of the patients in the main and control groups

Таблица 1. Общая характеристика пациентов основной и контрольной групп

Parameter Показатель	Main group Основная группа $n = 31$	Control group Контрольная группа $n = 31$	p
Gender / Пол male / мужской female / женский	20 (65 %) 11 (35 %)	21 (68 %) 10 (32 %)	0.8
Age, years / Возраст, лет	51 (44; 57)	46 (43; 60)	0.8
Body mass index, kg/m ² Индекс массы тела, кг/м ²	27.7 (24.3; 30.9)	25.5 (24.1; 28.9)	0.3
Bed days / Койко-дни	7 (7; 7)	7 (6; 7)	0.2
Operation duration, min Длительность операции, мин	20 (15; 30)	25 (15; 30)	0.4
Duration of the disease, years Длительность заболевания, годы	7 (4; 10)	5 (5; 10)	0.7
Number of patients with comorbidities Количество пациентов с сопутствующими заболеваниями	13 (42 %)	8 (26 %)	0.2

the lp_square 5.0 program. To determine the effect of laser radiation on the microbial spectrum of postoperative wounds, all patients underwent microbiologic (culture) examination. Material collection was performed after wound treatment with physiologic solution (0.9 % NaCl) once in patients of the control group and twice in patients of the main group: before and after laser radiation treatment. Quality of life was determined using the SF-36 questionnaire before surgery and on day 30 after the surgery.

Statistical analysis

Information on the analyzed indicators was entered into a relational database in Microsoft Access (Microsoft Corp., USA). Statistical data processing was performed in RStudio (R v. 4.4.1; R Core Team, Austria) using RODBC, dplyr, and gtsummary libraries. All quantitative values were presented as median, lower and upper quartiles (Me (Q1; Q3)); qualitative values were presented as absolute and relative frequencies (n (%) or n/N (%)). Groups were compared by Wilcoxon rank sum criterion for quantitative and qualitative ordinal values; binary qualitative — by Pearson's χ^2 at expected values > 10 , at lower values — by two-sided Fisher's exact test. Differences were considered statistically significant at $p < 0.05$.

Results

The laser therapy procedure was well tolerated by all patients and did not cause adverse reactions or complications.

When analyzing the distribution of pain intensity, it was noted that the level of pain in patients of the main group was statistically significantly lower than in the control group: on day 2 — 5 (4; 6)

points in the main group and 6 (5; 7) points in the control group ($p = 0.016$), on day 30 — 0 (0; 0) points in the main group and 1 (0; 2) points in the control group ($p < 0.001$) (Table 2).

When comparing the planimetric indices between the groups, the area of postoperative wounds from day 2 to day 7 did not differ significantly ($p = 0.4$). However, already from day 14 the wound area in the patients of the main group was statistically significantly smaller than in the control group: 107 (97; 124) mm² vs. 128 (107; 142) mm² ($p = 0.014$), and on day 30 — 0 (0; 0) mm² vs. 64 (23; 87) mm² ($p < 0.001$), which allows to judge about the ability of laser radiation to stimulate reparative processes (Table 3).

The cytomorphologic picture in the main and control groups on day 2 did not differ significantly and was represented by inflammatory elements of predominantly neutrophilic character with blood elements and mixed flora (Fig. 2).

On day 7 the morphologic picture in the patients of the main and control groups corresponded to the cytogram of inflammation. However, histiocytes (in 17 (54.8 %) patients) and fibroblasts (in 7 (22.6 %) patients) were detected more often in the main group, which indicates active cleansing processes and initial signs of wound repair. In patients of the control group histiocytes were found in 15 (48.4 %) cases, fibroblasts were found three times less frequently compared to the main group — 2 (6.5 %) cases (Fig. 3).

On day 14 after the surgery, the morphologic picture in the patients of the main group predominantly corresponded to the cytogram of proliferative type, as evidenced by the detection of histiocytes and fibroblasts in large numbers in impression smears — in 21 (67.7 %) patients. At the

Table 2. Pain intensity by VAS on days 1–7, 14, 21 and 30 after the surgery

Таблица 2. Интенсивность болевого синдрома по ВАШ на 1–7, 14, 21 и 30-е сутки после операции

Days after the surgery Сутки после операции	Pain intensity (points) Интенсивность болевого синдрома (баллы)		p
	Main group Основная группа $n = 31$	Control group Контрольная группа $n = 31$	
1	6 (4; 7)	6 (6; 8)	0.075
2	5 (4; 6)	6 (5; 7)	0.016
3	4 (3; 6)	6 (5; 7)	< 0.001
4	3 (3; 5)	6 (5; 6)	< 0.001
5	3 (3; 4)	5 (5; 6)	< 0.001
6	3 (2; 4)	5 (5; 6)	< 0.001
7	3 (2; 4)	5 (4; 5)	< 0.001
14	2 (1; 2)	4 (2; 4)	< 0.001
21	1 (0; 1)	2 (2; 3)	< 0.001

Table 3. Area of postoperative wounds on days 2, 7, 14, 21, and 30 after the surgery**Таблица 3.** Площадь послеоперационных ран на 2, 7, 14, 21 и 30-е сутки после операции

Days after the surgery Сутки после операции	Wound area, mm ² Площадь ран, мм ²		p
	Main group Основная группа n = 31	Control group Контрольная группа n = 31	
2	159 (145; 175)	157 (137; 168)	0.4
7	149 (135; 173)	151 (130; 162)	0.4
14	107 (97; 124)	128 (107; 142)	0.014
21	54 (27; 75)	101 (83; 114)	< 0.001
30	0 (0; 0)	64 (23; 87)	< 0.001

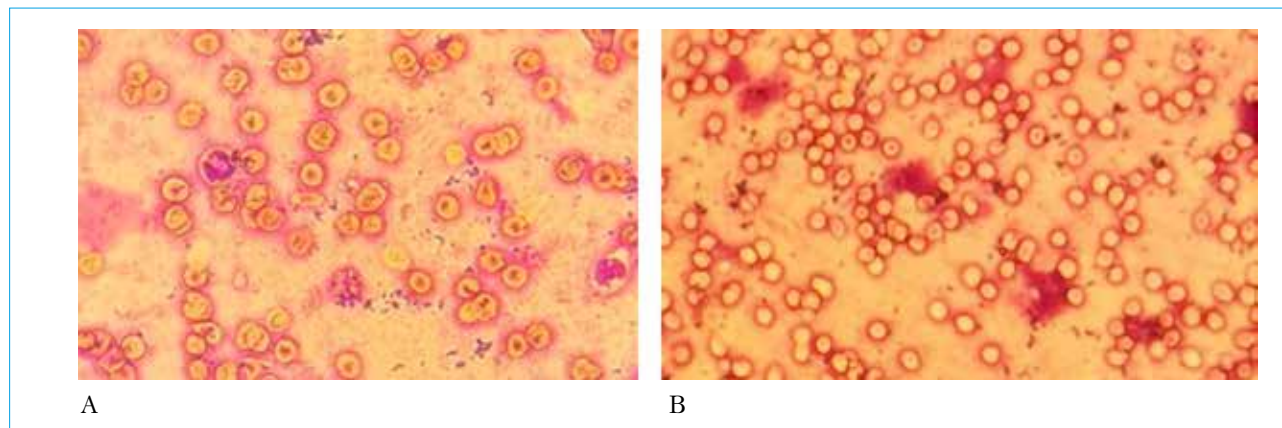
**Figure 2.** Cytologic picture on day 2 after the surgery: A — the main group (patient K., 43 years old; cytogram is represented by blood cell elements, single leukocytes; Pappenheim staining, $\times 400$); B — the control group (patient T., 49 years old; cytogram is represented by blood cellular elements, single leukocytes; Pappenheim staining, $\times 400$)

Рисунок 2. Цитологическая картина на 2-е сутки после операции: А — основная группа (пациент К., 43 года; цитогамма представлена клеточными элементами крови, единичными лейкоцитами; окрашивание по Паппенгейму, $\times 400$); В — контрольная группа (пациент Т., 49 лет; цитогамма представлена клеточными элементами крови, единичными лейкоцитами; окрашивание по Паппенгейму, $\times 400$)

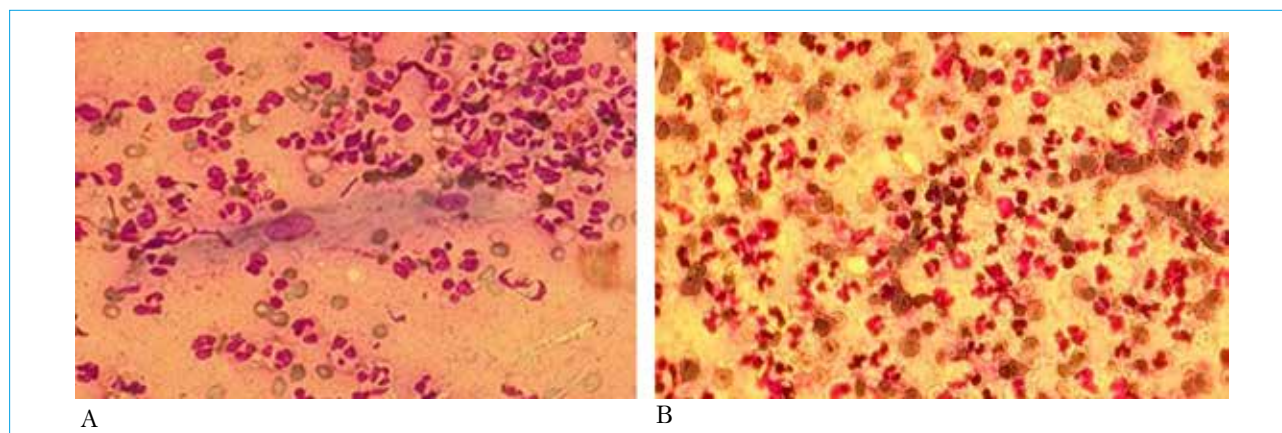
**Figure 3.** Cytologic picture on day 7 after the surgery: A — the main group (patient K., 43 years old; cytogram is represented by neutrophilic inflammatory elements and histiocytes; Pappenheim staining, $\times 400$); B — the control group (patient T., 49 years old; cytogram is represented by neutrophilic inflammatory elements and blood elements; Pappenheim staining, $\times 400$)

Рисунок 3. Цитологическая картина на 7-е сутки после операции: А — основная группа (пациент К., 43 года; цитогамма представлена элементами воспаления нейтрофильного характера, гистиоцитами; окрашивание по Паппенгейму, $\times 400$); В — контрольная группа (пациент Т., 49 лет; цитогамма представлена элементами воспаления нейтрофильного характера, элементами крови; окрашивание по Паппенгейму, $\times 400$)

same time in the control group the indicated type of cytogram was determined only in 9 (29.0 %) cases (Fig. 4).

By day 21 after the surgery, in addition to histiocytes and fibroblasts, squamous epithelial cells of different maturity stages were detected in 15 (48.4 %) patients of the main group and 8 (25.8 %) patients of the control group. At the same time, complete wound healing occurred in

three patients of the main group, which was confirmed by the detection of mature squamous epithelium cells in smears (Fig. 5).

On day 30 after the operation, the type of cytogram, where there were no signs of inflammation and mature squamous epithelium cells were detected, which corresponds to the stage of repair, was determined in 29 (93.6 %) patients of the main group and only in 5 (16.1 %) patients of the

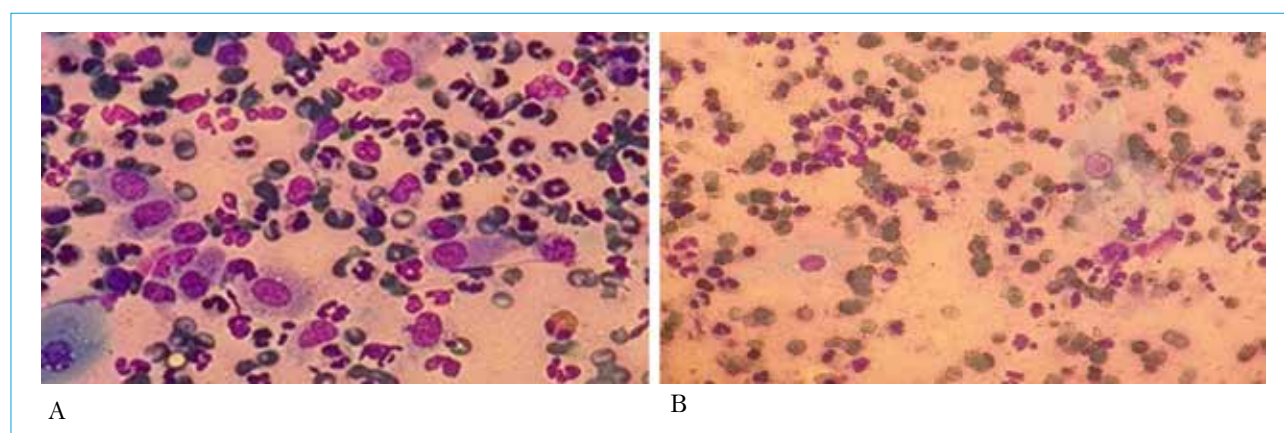


Figure 4. Cytologic picture on day 14 after the surgery: A — the main group (patient K., 43 years old; cytogram is represented by neutrophilic inflammatory elements, histiocytes and fibroblasts in large numbers; Pappenheim staining, $\times 400$); B — the control group (patient T., 49 years old; cytogram is represented by neutrophilic inflammatory elements, single histiocytes; Pappenheim staining, $\times 400$)

Рисунок 4. Цитологическая картина на 14-е сутки после операции: А — основная группа (пациент К., 43 года; цитограмма представлена элементами воспаления нейтрофильного характера, гистиоцитами и фибробластами в большом количестве; окрашивание по Паппенгейму, $\times 400$); В — контрольная группа (пациент Т., 49 лет; цитограмма представлена элементами воспаления нейтрофильного характера, единичными гистиоцитами; окрашивание по Паппенгейму, $\times 400$)

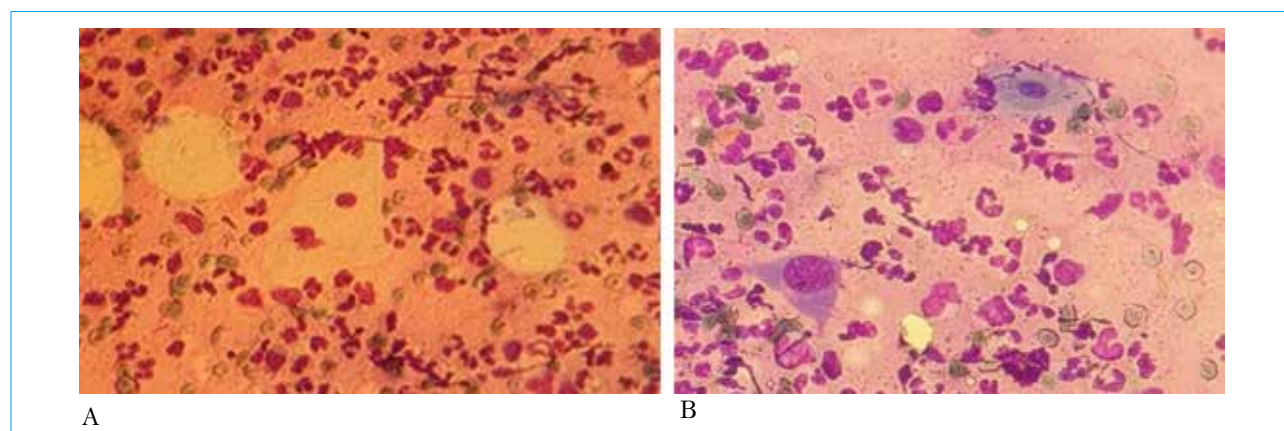


Figure 5. Cytologic picture on day 21 after the surgery: A — the main group (patient K., 43 years old; cytogram is represented by single fibroblasts and histiocytes, squamous epithelial cells; Pappenheim staining, $\times 400$); B — the control group (patient T., 49 years old; cytogram is represented by inflammatory elements in large amount, histiocytes and single fibroblasts; Pappenheim staining, $\times 400$)

Рисунок 5. Цитологическая картина на 21-е сутки после операции: А — основная группа (пациент К., 43 года; цитограмма представлена единичными фибробластами и гистиоцитами, клетками плоского эпителия; окрашивание по Паппенгейму, $\times 400$); В — контрольная группа (пациент Т., 49 лет; цитограмма представлена элементами воспаления в большом количестве, гистиоцитами и единичными фибробластами; окрашивание по Паппенгейму, $\times 400$)

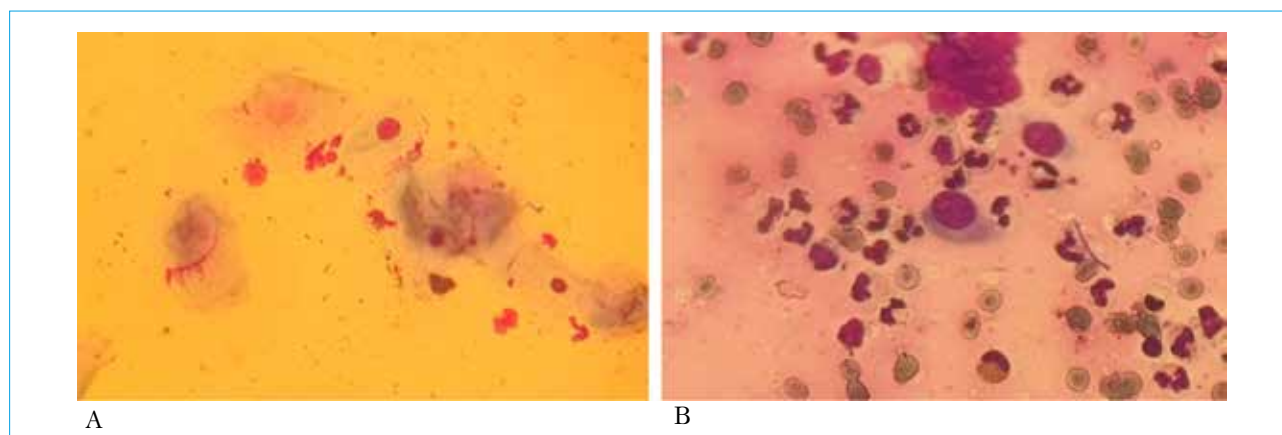


Figure 6. Cytologic picture on day 30 after the surgery: A — the main group (patient K., 43 years old; cytogram is represented by single fibroblasts and histiocytes, squamous epithelial cells; Pappenheim staining, $\times 400$); B — the control group (patient T., 49 years old; cytogram is represented by inflammatory elements in large amount, histiocytes and single fibroblasts; Pappenheim staining, $\times 400$)

Рисунок 6. Цитологическая картина на 30-е сутки после операции: А — основная группа (пациент К., 43 года; цитограмма представлена единичными фибробластами и гистиоцитами, клетками плоского эпителия; окрашивание по Паппенгейму, $\times 400$); В — контрольная группа (пациент Т., 49 лет; цитограмма представлена элементами воспаления в большом количестве, гистиоцитами и единичными фибробластами; окрашивание по Паппенгейму, $\times 400$)

control group (Fig. 6). The data obtained indicate a positive effect of laser radiation on the rate of wound healing.

On the basis of macroscopic (visual inspection, finger examination, anoscopy), planimetric and cytologic characteristics, the terms of wound healing were determined. On day 30 wound healing occurred in 29 (94 %) patients of the main group and only in 5 (16 %) patients of the control group ($p < 0.001$). By day 40 epithelization of wounds was observed in all patients of the main group and only in 10 (32 %) patients of the control group ($p < 0.001$). In the control group, wound healing in all patients occurred only on day 45 (Table 4).

The bacterial culture of wound discharge was performed to consider the growth of microorganisms in aerobic and anaerobic conditions. The study revealed growth of culturable aerobic bacteria, obligate anaerobic bacteria and fungi colonizing the wound surface and being an etiological

factor for the development of wound infection. The wound microbiota of this area was formed from representatives of both the intestinal microbiota and the skin microbiota. The study monitored changes in the composition of the wound microbiota at various stages of treatment and healing. When assessing the microbial spectrum of postoperative wounds before treatment, the groups were comparable by the presence of growth and species composition of microorganisms. *Escherichia coli*, *Staphylococcus epidermidis*, *Staphylococcus aureus*, *Enterococcus faecalis*, *Staphylococcus haemolyticus* were the most common.

If on day 2 after the operation the growth of microorganisms was noted in 100 % of the cases, then by day 21 after the laser exposure microorganisms were detected in only 71.4 % ($p = 0.001$) cases. At the same time, both the quantitative and species composition of microorganisms changed: the number of isolated microorganisms on day 2

Table 4. The frequency of wound healing on days 14, 21, 30, 40, and 45 after the surgery

Таблица 4. Частота заживления ран на 14, 21, 30, 40 и 45-е сутки после операции

Days after the surgery Сутки после операции	The frequency of wound healing Частота заживления ран		<i>p</i>
	Main group Основная группа <i>n</i> = 31	Control group Контрольная группа <i>n</i> = 31	
14	0	0	—
21	3 (10 %)	0	0.2
30	29 (94 %)	5 (16 %)	< 0.001
40	31 (100 %)	17 (55 %)	< 0.001
45	31 (100 %)	31 (100 %)	—

was 60, on day 21 — 32, the number of microorganism species decreased from 22 on day 2 to 12 on day 21. In the control group, no significant changes were noted (Table 5).

Thus, a comparative analysis of the microbial spectrum between the groups showed a statistically significant decrease in the number of microorganisms cultured during laser therapy of postoperative wounds, which indicates a decrease in wound colonization by microbial associations and, in turn, reduces the risk of developing wound infection [14].

Analysis of patients' quality of life according to SF-36 questionnaire before treatment showed comparability of groups, however, in the

postoperative period (day 30) statistically significant differences were revealed in three indicators: physical functioning (PF) — 80 (75; 93) points in the main group, 80 (70; 80) points in the control group ($p = 0.041$); pain intensity (BP) — 51 (37; 62) points in the main group, 41 (22; 51) points in the control group ($p = 0.023$), and role functioning due to emotional state (RE) — 100 (66; 100) points and 66 (17; 67) respectively ($p = 0.002$) (Table 6).

Discussion

Laser therapy is widely used as a treatment method to achieve a reduction in pain and

Table 5. Comparative assessment of the microbial spectrum of postoperative wounds on days 2 and 21 in the main (before laser treatment) and control groups

Таблица 5. Сравнительная оценка микробного спектра послеоперационных ран на 2-е и 21-е сутки в основной (до обработки лазерным излучением) и контрольной группе

Parameter Показатель	Main group Основная группа			Control group Контрольная группа		
	Day 2 2-е сутки $n = 31$	Day 21 21-е сутк $n = 28$	p	Day 2 2-е сутки $n = 31$	Day 21 21-е сутк $n = 31$	p
Presence of microbial growth Наличие роста микроорганизмов	31 (100 %)	20 (71.4 %)	0,001	27 (87 %)	30 (97 %)	0.4
Number of microorganism strains Количество штаммов микроорганизмов	60	32	—	65	58	—
Number of microbial species (microbial diversity) Количество видов микроорганизмов (микробное разнообразие)	22	12	—	23	18	—

Table 6. Assessment of the quality of life of patients according to the SF-36 questionnaire before and 30 days after the surgery

Таблица 6. Оценка качества жизни пациентов по опроснику SF-36 до операции и через 30 суток после нее

Parameter Показатель	Before the surgery До операции			Day 30 after the surgery 30-е сутки после операции		
	Main group Основная группа $n = 31$	Control group Контрольная группа $n = 31$	p	Main group Основная группа $n = 31$	Control group Контрольная группа $n = 31$	p
PF	90 (63; 100)	90 (78; 95)	0.9	80 (75; 93)	80 (70; 80)	0.041
RP	100 (13; 100)	100 (43; 100)	0.3	50 (0; 88)	25 (0; 75)	0.2
BP	64 (52; 100)	94 (47; 100)	0.7	51 (37; 62)	41 (22; 51)	0.023
GH	62 (44; 75)	77 (47; 77)	0.2	57 (52; 77)	72 (51; 77)	0.4
VT	55 (48; 85)	60 (43; 85)	0.4	65 (50; 75)	65 (50; 75)	0.7
SF	87 (56; 88)	87 (53; 87)	0.2	75 (50; 88)	62 (37; 88)	0.2
RE	100 (33; 100)	100 (50; 100)	0.3	100 (66; 100)	66 (17; 67)	0.002
MH	60 (54; 86)	64 (48; 88)	0.8	76 (60; 82)	64 (56; 88)	0.5

Note: PF — physical functioning; RP — physical role functioning; BP — bodily pain; GH — general health; VT — vitality; SF — social functioning; RE — emotional role functioning; MH — mental health.

Примечание: PF — физическое функционирование; RP — ролевое функционирование, обусловленное физическим состоянием; BP — интенсивность боли; GH — общее состояние здоровья; VT — жизненная активность; SF — социальное функционирование; RE — ролевое функционирование, обусловленное эмоциональным состоянием; MH — психическое здоровье.

inflammation, helping to stimulate tissue healing processes [6].

The possibilities of laser technology application in the therapeutic treatment of long non-healing wounds are known. There are a number of studies proving the effect of laser radiation on wound healing. V.V. Stupak and E.N. Rodyukova in a randomized study applied laser radiation for treatment of patients with trophic ulcers and bedsores. According to the results of the study, the rate and percentage of epithelization of superficial bedsores in the main group were higher than in the control group by 2.1–8.0 and 2.6–6.5 times, respectively. In deep pressure sores the picture was similar: the epithelization rate was 4.1–7.4 times higher, and the percentage of epithelization was 2.7–4.7 times higher compared to the control group [7]. The obtained results indicate the stimulating effect of laser radiation on the process of tissue epithelization, which is also confirmed by our study, where wound healing in 94 % of patients in the main group occurred on day 30, while in the control group only on day 45.

A number of mechanisms explaining the effects of laser radiation on biological tissues have been described in the literature.

According to one theory, laser radiation triggers photochemical reactions in target cells containing chromophores. The main chromophore in mitochondria that absorbs light photons is the enzyme cytochrome C oxidase, which is located in the fourth block of the mitochondrial respiratory chain. The interaction of infrared radiation with cytochrome C oxidase leads to an increase in the proton gradient, resulting in increased production of calcium ions (Ca^{2+}), reactive oxygen species and adenosine triphosphate. Radiation in the near infrared range (810–1064 nm) activates light-sensitive ion channels, and the interaction of reactive oxygen species and cyclic adenosine monophosphate with calcium ions occurs. These photochemical reactions result in activation of cell differentiation, proliferation and migration [8, 9].

There are studies proving the effect of laser radiation on the proliferative activity of fibroblasts. For example, in one of the studies, histological examination of skin samples exposed to laser treatment showed an increase in the number of dermal fibroblasts, mitochondria, intermediate filament vimentin, and collagen and elastin content [10].

Another positive property of laser radiation is stimulation of angiogenesis and microcirculation. In the study by T.V. Konchugova et al., patients with trophic ulcers of the lower extremities underwent a course of laser therapy. The data of subsequent computer capillaroscopy showed that the therapeutic efficacy of laser treatment is based on its positive effect on all links of microcirculation [11].

Thus, the study of the cytological characteristics of the wounds obtained by us confirms the above and indicates the positive effect of laser radiation on all stages of the wound process.

There are many studies describing the effect of laser radiation on the microbiota of wounds. According to the results of one of them, laser radiation stimulates the immune response to the presence of microorganisms by improving the bactericidal activity of neutrophils, monocytes, and macrophages. The mechanism of action is explained by an increase in the production of hydrogen peroxide, which is then converted into chemicals with high reactivity under the influence of the enzyme myeloperoxidase [12].

Another mechanism explaining the bactericidal effect of laser radiation is the activation of endogenous photosensitizers (e.g., porphyrins and flavoproteins), which can increase the production of free radicals that have a cytotoxic effect on bacterial cells [13]. This is confirmed by a 21.8 % decrease in microorganism seeding from day 2 to day 21 after laser therapy, as well as by the change in the quantitative and species composition of microorganisms of postoperative wounds demonstrated in our study.

Arising out of the lack of data on the physiotherapeutic effect of laser radiation on wounds after open hemorrhoidectomy, we have developed a safe, effective, non-invasive technique that can be actively used in the postoperative period in coloproctology patients.

Conclusions

Thus, the obtained preliminary results prove that the use of laser irradiation in the postoperative period allows to reduce bacterial contamination of wounds, which contributes to the reduction of inflammatory reaction in tissues and pain syndrome. In addition, the effect of laser study on all phases of the wound process allows to achieve a reduction in the wound healing time and thus improve the quality of life of operated patients.

References / Литература

1. Шельгин Ю.А., Благодарный Л.А. Справочник колопроктолога. М.: Литтера, 2014:64–89. [Shelygin Yu.A., Blagodarny L.A. Coloproctologist's Guide. Moscow: Littera Publ., 2014:64–89. (In Russ.)].
2. Ассоциация колопроктологов России. Клинические рекомендации: Геморрой. 2024. [Association of Proctologists of Russia. Clinical guidelines: Hemorrhoids. 2024. (In Russ.)].
3. Шельгин Ю.А. Клинические рекомендации: Колопроктология. М.: «ГЭОТАР-Медиа», 2015. [Shelygin Yu.A. Clinical guidelines: Coloproctology. Moscow: GEOTAR Media Publ., 2015. (In Russ.)].
4. Костенко Н.В., Шомиров С.С., Есин В.И., Халов В.Ю., Титова Ю.П. Динамика раневого процесса после геморроидэктомии. *Кубанский научный медицинский вестник*. 2014;5:60–6. [Kostenko N.V., Shomirov S.S., Esin V.I., Khalov V.Y., Titova Y.P. Wound healing dynamics after hemorrhoidectomy. *Kuban Scientific Medical Bulletin*. 2014;5:60–6. (In Russ.)].
5. Абдулкадырова А.Т., Юсупова П.П., Аджиева Ф.С. Антибиотикорезистентность: исследование механизмов антибиотикорезистентности и поиск новых подходов к лечению. Пенза: Наука и Просвещение, 2023:134–6. [Abdulkadyrova A.T., Yusupova P.P., Adzhieva F.S. Antibiotic resistance: Investigation of the mechanisms of antibiotic resistance and the search for new approaches to treatment. Penza: "Nauka i Prosveshchenie" Publ., 2023:134–6. (In Russ.)].
6. Traverzim M., Makabe S., Silva D.F.T., Pavani C., Bussadori S.K., Fernandes K.S.P., et al. Effect of led photobiomodulation on analgesia during labor: Study protocol for a randomized clinical trial. *Medicine (Baltimore)*. 2018;97(25):e11120. DOI: 10.1097/MD.00000000000011120
7. Ступак В.В., Родюкова Е.Н. Местное низкоинтенсивное лазерное облучение в лечении трофических осложнений у больных с позвоночно-спинномозговой травмой. *Хирургия позвоночника*. 2005;(2):34–40. [Stupak V.V., Rodukova E.N. Local low intensive laser irradiation for treatment of trophic complications in patients with spinal cord injuries. *Russian Journal of Spine Surgery*. 2005;2:34–40. (In Russ.)]. DOI: 10.14531/ss2005.2.34-40
8. Hamblin M.R. Photobiomodulation for traumatic brain injury and stroke. *J Neurosci Res*. 2018;96(4):731–43. DOI: 10.1002/jnr.24190
9. Zamani A.R.N., Saberianpour S., Geranmayeh M.H., Bani F., Haghighi L., Rahbarghazi R. Modulatory effect of photobiomodulation on stem cell epigenetic memory: A highlight on differentiation capacity. *Lasers Med Sci*. 2020;35(2):299–306. DOI: 10.1007/s10103-019-02873-7
10. Гребень А.И., Еремин П.С., Костромина Е.Ю., Марков П.А., Гребень Т.Н., Гильмутдинова И.Р. и др. Низкоинтенсивная лазерная терапия: молекулярные механизмы противовоспалительного и регенеративного эффектов. *Вопросы курортологии, физиотерапии и лечебной физкультуры*. 2023;100(2):61–8. [Greiben A.I., Eremin P.S., Kostromina E.Yu., Markov P.A., Greben T.N., Gilmutdinova I.R., et al. Low level laser therapy: Molecular mechanisms of anti-inflammatory and regenerative effects. *Problems of Balneology, Physiotherapy and Exercise Therapy*. 2023;100(2):61–8. (In Russ.)]. DOI: 10.17116/kurort202310002161
11. Кончугова Т.В., Асхадулин Е.В., Кульчицкая Д.Б., Фесюн А.Д., Мельникова Е.А., Никитин М.В. Эффективность комбинированной лазерной терапии у пациентов с трофическими язвами нижних конечностей и хронической венозной недостаточностью. *Вопросы курортологии, физиотерапии и лечебной физкультуры*. 2020;97(5):45–51. [Konchugova T.V., Askhadulin E.V., Kulchitskaya D.B., Fesyun A.D., Melnikova E.A., Nikitin M.V. The effectiveness of combined laser therapy in patients with trophic leg ulcer and chronic venous insufficiency. *Problems of Balneology, Physiotherapy and Exercise Therapy*. 2020;97(5):45–51. (In Russ.)]. DOI: 10.17116/kurort20209705145
12. Silva I.H., de Andrade S.C., de Faria A.B., Fonseca D.D., Gueiros L.A., Carvalho A.A., et al. Increase in the nitric oxide release without changes in cell viability of macrophages after laser therapy with 660 and 808 nm lasers. *Lasers Med Sci*. 2016;31(9):1855–62. DOI: 10.1007/s10103-016-2061-1
13. de Souza da Fonseca A., da Silva Sergio L.P., Men-calha A.L., de Paoli F. Low-power lasers on bacteria: Stimulation, inhibition, or effectlessness? *Lasers Med Sci*. 2021;36(9):1791–805. DOI: 10.1007/s10103-021-03258-5
14. Bolton L.L., Girolami S., Corbett L., van Rijswijk L. The Association for the Advancement of Wound Care (AAWC) venous and pressure ulcer guidelines. *Ostomy Wound Manage*. 2014;60(11):24–66.

Information about the authors

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

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

Alexandr M. Kuzminov — Dr. Sci. (Med.), Professor, Director of the Department of Minimally Invasive Coloproctology and Hospital-Replacement Technologies, National Medical Research Center of Coloproctology named after A.N. Ryzhikh.

Сведения об авторах

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

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

Кузьминов Александр Михайлович — доктор медицинских наук, профессор, руководитель отдела малоинвазивной колопроктологии и стационарозамещающих технологий, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр колопроктологии им. А.Н. Рыжих» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Contact information: 9249591@mail.ru;
123423, Moscow, Salyama Adilya str., 2.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7544-4752>

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

Alina R. Melkumyan — Cand. Sci. (Med.), Head of the Department of Microbiological and Immunological Research, National Medical Research Center of Coloproctology named after A.N. Ryzhikh. Contact information: alinamelkumyan@yandex.ru; 123423, Moscow, Salama Adilya str., 2. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5494-415X>

Maria A. Ignatenko — Specialist of the Department of Planning and Organization of Scientific Research, National Medical Research Center of Coloproctology named after A.N. Ryzhikh. Contact information: marie_ignatenko@vk.com; 123423, Moscow, Salyama Adilya str., 2. ORCID: <https://orcid.org/0009-0005-1182-419X>

Irina V. Vorobjeva — Cand. Sci. (Med.), Researcher of the D.I. Ivanovsky Institute of Virology, National Research Center for Epidemiology and Microbiology named after Honorary Academician N.F. Gamaleya. Contact information: vorobjeva@inbox.ru; 123098, Moscow, Gamaleyi str., 18. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1153-4510>

Salimat G. Magomedova* — Postgraduate of the Department of Coloproctology, Leading Specialist of the Department of Organizational and Methodological Management and Analysis of the Quality of Medical Care, National Medical Research Center of Coloproctology named after A.N. Ryzhikh. Contact information: magomedova_s98@mail.ru; 123423, Moscow, Salyama Adilya str., 2. ORCID: <https://orcid.org/0009-0006-0501-4470>

Authors' contributions

Research concept and design: Magomedova S.G., Vyshegorodtsev D.V., Korolik V.Yu.

Data collection and statistical processing: Magomedova S.G., Melkumyan A.R., Vorobjeva I.V., Ignatenko M.A.

Data analysis and interpretation, text writing: Magomedova S.G., Vyshegorodtsev D.V., Korolik V.Yu.

Final editing: Magomedova S.G., Frolov S.A., Kuzminov A.M.

Proof checking and approval with authors: Magomedova S.G.

Контактная информация: 9249591@mail.ru;
123423, г. Москва, ул. Салыма Адилы, 2.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7544-4752>

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

Мелкумян Алина Рантиковна — кандидат медицинских наук, руководитель отдела изучения микробиологических и иммунологических исследований, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр колопроктологии им. А.Н. Рыжих» Министерства здравоохранения Российской Федерации. Контактная информация: alinamelkumyan@yandex.ru; 123423, г. Москва, ул. Салыма Адилы, 2. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5494-415X>

Игнатенко Мария Андреевна — специалист отдела планирования и организации научных исследований, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр колопроктологии им. А.Н. Рыжих» Министерства здравоохранения Российской Федерации. Контактная информация: marie_ignatenko@vk.com; 123423, г. Москва, ул. Салыма Адилы, 2. ORCID: <https://orcid.org/0009-0005-1182-419X>

Воробьева Ирина Валерьевна — кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник Института вирусологии им. Д.И. Ивановского, ФГБУ «Национальный исследовательский центр эпидемиологии и микробиологии им. почетного академика Н.Ф. Гамалеи» Министерства здравоохранения Российской Федерации. Контактная информация: vorobjeva@inbox.ru; 123098, г. Москва, ул. Гамалеи, 18. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1153-4510>

Магомедова Салимат Гаджимурадовна* — аспирант кафедры колопроктологии, ведущий специалист отдела организационно-методического управления и анализа качества медицинской помощи, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр колопроктологии им. А.Н. Рыжих» Министерства здравоохранения Российской Федерации. Контактная информация: magomedova_s98@mail.ru; 123423, г. Москва, ул. Салыма Адилы, 2. ORCID: <https://orcid.org/0009-0006-0501-4470>

Вклад авторов

Концепция и дизайн исследования: Магомедова С.Г., Вышегородцев Д.В., Королик В.Ю.

Сбор и статистическая обработка материалов: Магомедова С.Г., Мелкумян А.Р., Воробьева И.В., Игнатенко М.А.

Анализ и интерпретация данных, написание текста: Магомедова С.Г., Вышегородцев Д.В., Королик В.Ю.

Финальное редактирование: Магомедова С. Г., Фролов С.А., Кузьминов А.М.

Проверка и согласование верстки с авторским коллективом: Магомедова С. Г.

Submitted: 30.10.2024 Accepted: 29.11.2024 Published: 28.02.2025
Поступила: 30.10.2024 Принята: 29.11.2024 Опубликовано: 28.02.2025

* Corresponding author / Автор, ответственный за переписку



Клиническое наблюдение: пациент со слабостью, кожными высыпаниями, повышением активности трансаминаз и уровня билирубина

Д.А. Давыдов¹, Э.А. Никифорова¹, А.А. Ким¹, В.Е. Карев^{2,3},
А.В. Якубовский¹, К.Л. Райхельсон^{1,3*}

¹ ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Российская Федерация

² ФГБУ «Федеральный научно-клинический центр инфекционных болезней Федерального медико-биологического агентства», Санкт-Петербург, Российская Федерация

³ ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет», Санкт-Петербург, Российская Федерация

Цель: повысить осведомленность врачей о дифференциальной диагностике аутоиммунного гепатита и диффузных заболеваний соединительной ткани на примере клинического наблюдения.

Основные положения. Описано клиническое наблюдение пациента 34 лет с дерматомиозитом, протекавшим на фоне атопического дерматита и синдрома Жильбера, имитировавшим аутоиммунное заболевание печени и осложнившимся развитием лекарственного поражения печени. Сложность диагностики определялась развитием поражения кожи на фоне уже имевшихся вследствие атопического процесса изменений, лабораторными данными (повышение активности трансаминаз, уровня билирубина и обнаружение антинуклеарных и антигладкомышечных аутоантител, указывавших на предполагаемое заболевание печени), исчезновением ряда типичных признаков заболевания вследствие ранее назначенной иммуносупрессивной терапии. Диагноз установлен благодаря тщательному ретроспективному анализу клинической картины и анамнеза заболевания (обращало на себя внимание изменение характера кожных высыпаний, мышечная слабость и преобладание повышения активности аспартатаминотрансферазы). Ключевым моментом для постановки диагноза явилось обнаружение повышенной активности креатинкиназы и миозит-специфических антител Jo-1. Морфологическое исследование ткани печени не обнаружило признаков аутоиммунного гепатита и фиброза печени, но выявило центрлобулярный внутриклеточный холестаз и лимфогистиоцитарную инфильтрацию, пролиферативные изменения билиарного эпителия, вероятно, обусловленные лекарственным поражением печени вследствие приема азатиоприна. Рассмотрены вопросы диагностики и дифференциальной диагностики аутоиммунного гепатита, обсуждена строгая обязательность морфологического исследования печени для постановки диагноза. Проанализированы вторичные поражения печени при диффузных заболеваниях соединительной ткани и азатиоприн-индуцированное поражение печени.

Заключение. Дифференциальный диагноз при повышении сывороточных трансаминаз должен включать в себя не только заболевания печени, но и патологию мышечной ткани. При постановке диагноза аутоиммунного гепатита гистологическое исследование играет ключевую роль, и верификация диагноза невозможна без морфологических данных.

Ключевые слова: аутоиммунные заболевания печени, аутоиммунный гепатит, дерматомиозит, полимиозит, поражение печени, лекарственное поражение печени, азатиоприн

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования: Давыдов Д.А., Никифорова Э.А., Ким А.А., Карев В.Е., Якубовский А.В., Райхельсон К.Л. Клиническое наблюдение: пациент со слабостью, кожными высыпаниями, повышением активности трансаминаз и уровня билирубина. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2025;35(1):64–73. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2025-35-1-64-73>

Clinical Case: A Patient with Weakness, Skin Rashes, Increased Transaminase Activity and Bilirubin Levels

Denis A. Davydov¹, Elina A. Nikiforova¹, Arina A. Kim¹, Vadim E. Karev^{2,3}, Andrey V. Yakubovsky¹, Karina L. Raikhelson^{1,3*}

¹ Academician I.P. Pavlov First St. Petersburg State Medical University, Saint Petersburg, Russian Federation

² Federal Research and Clinical Center for Infectious Diseases under the Federal Medical Biological Agency, Saint Petersburg, Russian Federation

³ Saint Petersburg State University, Saint Petersburg, Russian Federation

Aim: to increase physicians' awareness of differential diagnosis of autoimmune hepatitis and diffuse connective tissue disease using a clinical case as an example.

Key points. The article describes a clinical observation of a 34-year-old patient with dermatomyositis occurring against the background of atopic dermatitis and Gilbert's syndrome, imitating autoimmune liver disease and complicated by the development of drug-induced liver injury. The complexity of diagnosis was determined by the development of skin lesions against the background of changes already present as a result of the atopic dermatitis, laboratory data (increased transaminase activity, bilirubin levels, and detection of antinuclear and anti-smooth muscle autoantibodies indicating a suspected liver disease), and the disappearance of a number of typical signs of the disease as a result of previously prescribed immunosuppressive therapy. The diagnosis was established through a thorough retrospective analysis of the clinical manifestations and anamnesis of the disease (a change in the nature of skin rashes and the predominance of increased activity of aspartate transaminase were noteworthy); the key moment for making the diagnosis was the detection of increased activity of creatine kinase and myositis-specific antibodies Jo-1. Morphological examination of liver tissue did not find signs of autoimmune hepatitis and liver fibrosis, but revealed centrilobular intracellular cholestasis and lymphohistiocytic infiltration, proliferative changes in the biliary epithelium, probably caused by drug-induced liver injury due to azathioprine intake. The issues of diagnostics and differential diagnosis of autoimmune hepatitis are considered, the strict necessity of morphological examination of the liver for diagnosis is discussed. Secondary liver injury in diffuse connective tissue disease and azathioprine-induced liver injury are analyzed.

Conclusion. Differential diagnosis of elevated serum transaminases should include not only liver disease, but also muscle tissue injury. When diagnosing autoimmune hepatitis, histological examination plays a key role, and verification of the diagnosis is impossible without morphological data.

Keywords: autoimmune liver disease, autoimmune hepatitis, dermatomyositis, polymyositis, liver damage, drug-induced liver injury, azathioprine

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

For citation: Davydov D.A., Nikiforova E.A., Kim A.A., Karev V.E., Yakubovsky A.V., Raikhelson K.L. Clinical Case: A Patient with Weakness, Skin Rashes, Increased Transaminase Activity and Bilirubin Levels. Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology. 2025;35(1):64–73. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2025-35-1-64-73>

Описание клинического наблюдения

Пациент М., 34 года. Наблюдается нами с марта 2024 г. При первичном осмотре предъявлял жалобы на сыпь в области спины и шеи, сопровождающуюся умеренным зудом, и на умеренную общую слабость.

Anamnesis morbi. С детства страдал atopическим дерматитом, периодически получал местную терапию топическими глюкокортикоидами. С 20 лет при плановых обследованиях выявлялось умеренное повышение сывороточного билирубина до 30 мкмоль/л (референтные значения — 5,0–21,0 мкмоль/л), преимущественно за счет непрямой фракции.

В июле 2023 г. после эпизода употребления алкоголя появилась слабость в проксимальных мышцах верхних конечностей при выполнении привычной физической нагрузки, которая в тот период была расценена как общая слабость. Так, пациент отмечал, что не мог, как прежде, продолжать заниматься спортом (отжиматься от пола, подтягиваться на перекладине), поднимать ребенка на руках. Далее присоединились боли в правой ягодичной области высокой интенсивности, отеки в области мелких суставов кистей и стоп, сопровождавшиеся утренней скованностью длительно до нескольких часов. В августе 2023 г. после интенсивной физической нагрузки возникла выраженная общая слабость, повышение температуры тела до 38,6 °С с ознобами. В течение месяца

наблюдались фебрильная лихорадка, прогрессировала общая и мышечная слабость, ограничивавшая повседневную активность, развилась диарея.

В сентябре 2023 г. обратился за медицинской помощью. В амбулаторном порядке осматривался терапевтом, гастроэнтерологом, инфекционистом, ревматологом. Клинический анализ крови — без значимых изменений. Биохимический анализ крови от 21.08.2023: аспартатаминотрансфераза (АСТ) — 346 Ед./л (кратность верхней границы нормы (ВГН) — 10,8 раза); аланинаминотрансфераза (АЛТ) — 196 Ед./л (6,3 ВГН); общий билирубин — 22,6 мкмоль/л; мочевиная кислота — 485,2 мкмоль/л (референтные значения — 142,0–416,0 мкмоль/л); общий холестерин — 6,0 ммоль/л (референтные значения — 2,8–5,2 ммоль/л); С-реактивный белок — 13,2 мг/л (референтные значения < 5,0 мг/л); IgG — 15 мг/л (в пределах референтных значений). Другие лабораторные показатели (глюкоза, креатинин, щелочная фосфатаза, гамма-глутамилтрансфераза, церулоплазмин, ревматоидный фактор, тиреотропный гормон, показатели общего анализа мочи) — в пределах референтных значений. Креатинкиназа в этот период не определялась. Маркеры вирусных гепатитов (HBsAg, анти-HCV) не выявлены. Кальпротектин кала — 197 мкг/л (референтные значения < 80,0 мкг/л). Антиген HLA-B27 не выявлен. При флюорографии легких

от 21.08.2023 — признаки базального умеренного пневмофиброза. ЭКГ — без клинически значимых изменений. При гастроскопии и илеоколоноскопии клинически значимых изменений слизистой оболочки не обнаружено. При УЗИ органов брюшной полости: неоднородность структуры печени, незначительная спленомегалия, повышение эхогенности поджелудочной железы.

В сентябре 2023 г. методом непрямой иммунофлуоресценции выявлен антинуклеарный фактор с ядерным гранулярным типом свечения (АС-2, 4) в титре 1:160 и антитела к гладким мышцам в титре 1:80. Антитела к митохондриям, к микросомам печени и почек 1-го типа не обнаружены. Был установлен диагноз «аутоиммунный гепатит (АИГ) 1-го типа». Рекомендован прием преднизолона 60 мг/сут с постепенным (в течение 2 мес.) снижением дозы до 10 мг/сут, урсодезоксихолевой кислоты в дозе 750 мг/сут. На фоне лечения отмечил улучшение общего состояния, купирование слабости, лихорадки, диареи, болей в суставах, что сопровождалось нормализацией С-реактивного белка, снижением уровня сывороточных трансаминаз без их нормализации (27.10.2023: АЛТ — 1,6 ВГН, АСТ — 1,8 ВГН).

В ноябре того же года при снижении дозы преднизолона появились зудящие кожные высыпания в области задней поверхности шеи, верхней половины спины, которые расценивались как обострение атопического дерматита. Однако пациент отмечал, что ранее высыпания имели другой характер. Самостоятельно отменил преднизолон, что сопровождалось возобновлением общей слабости, болей в суставах и мышечной слабости. В анализах крови от 09.12.2023: повышение АЛТ — 2,4 ВГН, АСТ — 8,7 ВГН, IgG — 12 мг/л (в пределах референтных значений), С-реактивный белок — 6,65 мг/л. В декабре 2023 г. возобновлен прием преднизолона в дозе 30 мг/сут с последующим снижением дозы до 10 мг/сут, назначен азатиоприн 50 мг/сут, урсодезоксихолевая кислота — 500 мг/сут, затем 750 мг/сут. На фоне терапии значительно уменьшилась слабость, отмечалось снижение сывороточных трансаминаз без их нормализации (27.02.2024: АЛТ — 1,4 ВГН, АСТ — 2,5 ВГН). В клиническом анализе крови — эозинофилия ($0,53 \times 10^9/\text{л}$). Выполнена сдвиговолновая эластометрия: жесткость печени — 8,28 кПа (соответствует умеренному фиброзу, F2), селезенки — 9,3 кПа.

К особенностям *anamnesis vitae* следует отнести, что одновременно с пациентом к нам обратилась его мать в связи жалобами на слабость, повышение активности трансаминаз и щелочной фосфатазы в течение полугода. Других значимых для диагностики факторов в анамнезе жизни не выявлено.

Физикальный осмотр. Состояние удовлетворительное, сознание ясное. Телосложение нормостеническое, индекс массы тела — 24,4 кг/м². Поражение кожи распространенное, полиморфное,

выявляется на задней поверхности шеи, верхней части спины и на разгибательных поверхностях кистей и коленных суставов. На коже шеи представлено обширным очагом лихенификации на фоне эритемы с цианотичным оттенком. Очаг застойной эритемы также располагается на коже надплечья и межлопаточной области спины и имеет форму треугольника (симптом «шали») (рис. 1). На фоне эритемы имеются отдельные, местами сгруппированные лихеноидные слегка сиреневатые папулы, что придает очагу неравномерность окраски. Подобные же очаги лиловой эритемы имеются на тыльной поверхности кистей и разгибательной поверхности коленных суставов (симптом Готтрона). Пораженная и видимо неизменная кожа сухая, местами, особенно на задней поверхности шеи, покрыта скудным отрубевидным и муковидным шелушением. Кожа ладоней характеризуется подчеркнутым кожным рисунком и очаговым слабовыраженным гиперкератозом, на фоне которого имеются немногочисленные поверхностные трещины. Отеков нет. Периферические лимфоузлы не увеличены.

Объективных признаков снижения мышечной силы не обнаружено: мануальное мышечное тестирование с оценкой 8 групп мышц с одной стороны — 80 баллов (на фоне продолжающейся системной терапии глюкокортикоидами). Пальпация мышц безболезненна. Объем активных и пассивных



Рисунок 1. Симптом «шали» на фоне атопического дерматита у пациента М., 34 года

Figure 1. The “shawl” sign in Patient M., 34 years old, with atopic dermatitis

движений в суставах сохранен, отежные и болезненные суставы не определяются. При аускультации легких — крепитация в нижних третях обоих легочных полей (при дальнейшем наблюдении не определялась). Живот мягкий, безболезненный при пальпации. Печень не увеличена, край эластичный, ровный, безболезненный. Селезенка перкуторно с IX по XII ребро, не пальпируется. Тонус отделов толстой кишки не изменен, пальпация безболезненна. Со стороны других органов и систем клинически значимых изменений не выявлено.

Данные обследования. Наличие кожных высыпаний, нехарактерных для атопического дерматита, мышечная слабость и суставной синдром в анамнезе, преобладание АСТ над АЛТ заставило нас заподозрить заболевание из группы идиопатических воспалительных миопатий и направить пациента на дообследование. Выявлено повышение сывороточной креатинкиназы — 373 Ед./л (референтные значения — 24–195 Ед./л). Методом иммуноферментного анализа в крови обнаружены антитела к антисинтезные антитела (анти-Jo-1) — более 200 Ед./мл. Установлен предварительный диагноз «дерматомиозит/полимиозит».

Уточнена наследственность: в этот же период у матери пациента нами выявлен первичный склерозирующий холангит с признаками аутоиммунного гепатита (диагноз установлен на основании холангиографических и морфологических данных), а также синдром Жильбера (подтвержден генетическим исследованием).

Для окончательного исключения АИГ в апреле 2024 г. выполнена биопсия печени (в этот период сохранялось повышение АЛТ и АСТ — менее 2 ВГН). При морфологическом исследовании определялись минимально выраженные проявления холестатического поражения печени в виде внутриклеточного центролобулярного холестаза, слабо выраженные пролиферативные изменения билиарного эпителия, невыраженная лимфогистиоцитарная инфильтрация паренхимы центролобулярных отделов печеночных долек, стеатоз менее 5 % гепатоцитов. Перипортальная «некровоспалительная» активность, признаки фиброза отсутствовали (рис. 2).

Дальнейшее обследование было направлено на уточнение поражения внутренних органов, дифференциальную диагностику с другими заболеваниями соединительной ткани и подбор терапии. От объективизации поражения мышц (электромиография, магнитно-резонансная томография, биопсия кожно-мышечного лоскута) решено воздержаться, поскольку на фоне терапии отмечено восстановление мышечной силы, и исследования в этот период были бы малоинформативны.

Осмотрен дерматологом — кожные изменения были расценены как проявления дерматомиозита на фоне атопического дерматита. Клинический анализ крови, общий анализ мочи — без значимых изменений. По данным биохимического

анализа крови: достигнута нормализация трансаминаз (АЛТ — 18,5 Ед./л, АСТ — 35,1 Ед./л); общий билирубин — 47,9 мкмоль/л (непрямой билирубин — 42,7 мкмоль/л); креатинкиназа — 756 Ед./л; мочевиная кислота — 494 мкмоль/л; лактатдегидрогеназа — 242 Ед./л (референтные значения < 248 Ед./л); щелочная фосфатаза — в пределах нормы. Сывороточные IgM, IgG, компоненты комплемента C3 и C4 — в пределах референтных значений. Ревматоидный фактор, антитела к циклическому цитруллинсодержащему пептиду не выявлены. На рентгенограммах кистей и стоп патологических изменений не определялось. При проведении компьютерной томографии органов грудной клетки, исследовании дыхательной функции легких, эхокардиографии — клинически значимых изменений не обнаружено. При гастроскопии выявлены признаки эрозивного эзофагита стадии А (по Лос-Анджелесской классификации), в связи с чем назначены ингибиторы протонной помпы в лечебной дозе.

Обсуждение

Мнение дерматолога. Наличие двух зудящих дерматозов у пациента несомненно представляет значительную диагностическую сложность. Кроме того, у пациента с подозрением на заболевание печени должна обсуждаться возможность холестатического генеза зуда.

Атопический дерматит — мультифакторное генетически детерминированное воспалительное заболевание кожи, характеризующееся зудом, хроническим рецидивирующим течением, возрастными особенностями локализации и морфологии очагов поражения. Клинические проявления атопического дерматита отличаются в разные возрастные периоды, и у взрослых пациентов обычно менее выражен экссудативный компонент. Высыпания при атопическом дерматите взрослых чаще представлены эритемой, папулами, шелушением, инфильтрацией, лихенификацией, множественными экскориациями и трещинами [1]. Такое морфологическое разнообразие высыпаний может значительно маскировать кожные симптомы другого заболевания. У данного пациента оценка по шкале SCORAD (SCORing Atopic Dermatitis) составляла 35 баллов, что соответствовало атопическому дерматиту средней степени тяжести [2]. Пациент и рутинно наблюдавшие его специалисты привыкли к наличию у него персистирующего рефрактерного зуда и полиморфных воспалительных высыпаний. Кроме того, многие очаги поражения кожи у пациента располагались в местах, «излюбленных» атопическим дерматитом.

При дерматомиозите также часто наблюдается упорный зуд [3], высыпания также полиморфны, хотя чаще отличаются специфическим цветом. Традиционно оттенок красного цвета, типичный для высыпаний при дерматомиозите, сравнивают

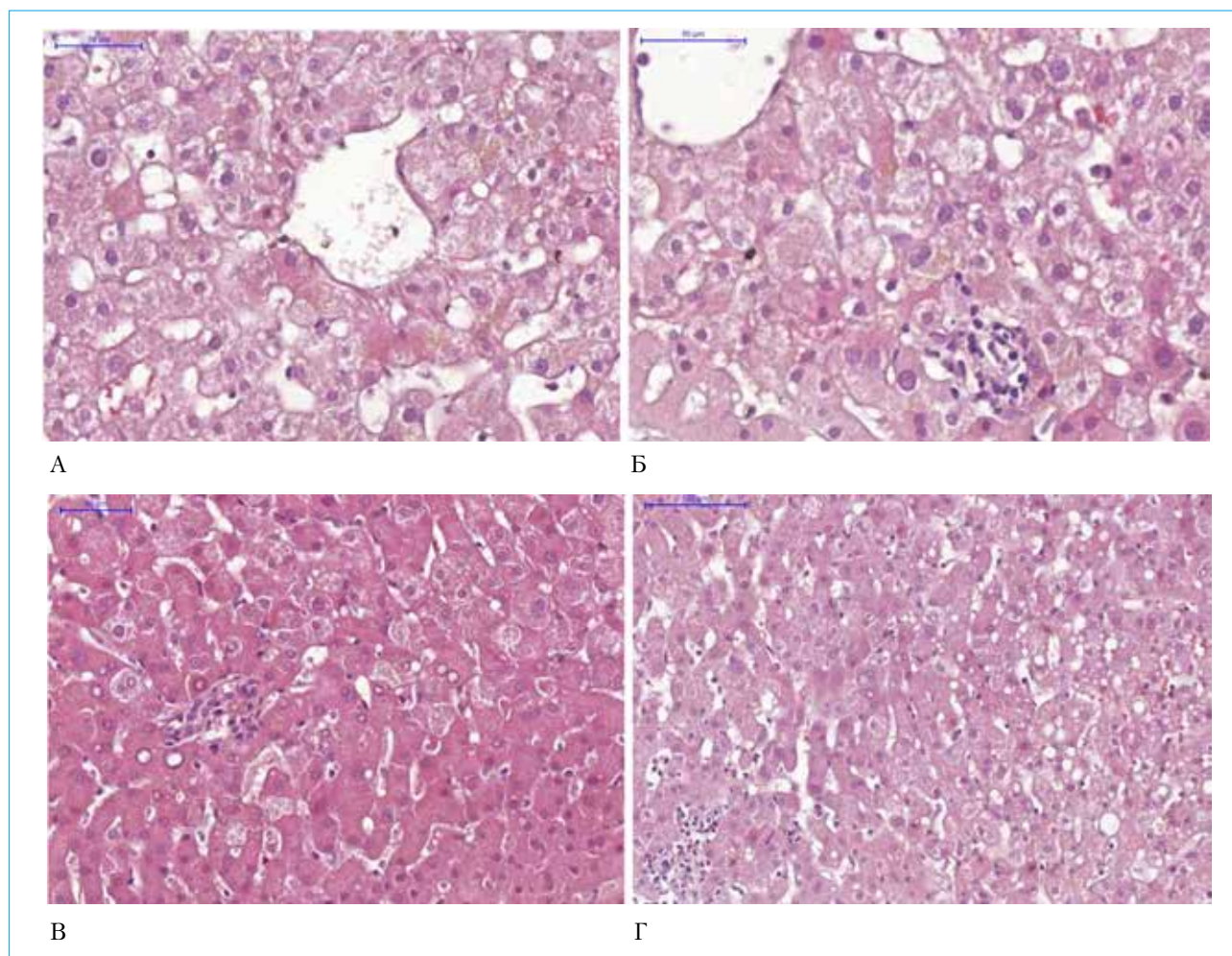


Рисунок 2. Патологические изменения печени пациента М., 34 года: центролобулярный внутриклеточный холестаз (А); скудная лимфогистиоцитарная инфильтрация паренхимы центролобулярного отдела печеночной дольки вокруг дегенеративно измененных гепатоцитов с обильной хологенной пигментацией цитоплазмы (Б); слабо выраженные реактивные пролиферативные изменения билиарного эпителия, отсутствие патологического фиброза клеточной инфильтрации стромы портального тракта, отсутствие перипортальных «некрвоспалительных» изменений (В); слабо выраженная средне- и крупнокапельная жировая дистрофия гепатоцитов (Г); окраска гематоксилином и эозином; длина масштабного отрезка: А, Б, В — 500 мк, Г — 100 мк

Figure 2. Pathological changes in the liver of Patient M., 34 years old: centrilobular intracellular cholestasis (A); scant lymphohistiocytic infiltration of the parenchyma of the centrilobular part of the liver lobule around degeneratively altered hepatocytes with abundant chologenic pigmentation of the cytoplasm (B); mild reactive proliferative changes in the biliary epithelium, absence of pathological fibrosis of cellular infiltration of the stroma of the portal tract, absence of periportal “necroinflammatory” changes (B); mild medium- and large-droplet fatty degeneration of hepatocytes (Г); hematoxylin and eosin staining; the length of the scale segment: A, B, B — 500 μ m, Г — 100 μ m

с окраской цветка гелиотропа («гелиотропная сыпь») [4]. Эта общепринятая цветовая характеристика весьма неоднозначна, поскольку окраска цветков гелиотропа широко варьирует. На практике мы чаще наблюдаем при дерматомиозите сыпь темно-лилового цвета с оттенками светлых краплака или мадженты. У нашего пациента высыпания были нетипично светлой окраски. Кроме того, их камуфлировали существующие длительное время, типичные для атопического дерматита взрослых дисхромия кожи, муковидное шелушение

и очаги лихенификации. При атопическом дерматите, вследствие нарушения микробиома кожи, нередко возникают очаги эритемы на коже себорейных зон, одной из которых является верхняя часть спины, что затрудняет распознавание симптома шали. Поражение кожи тыльной поверхности кистей является также типичным для заболеваний, проявляющихся с экзематозной реакцией. Конечно, нельзя обойти вниманием и многолетнюю терапию топическими глюкокортикоидами, которые существенно влияют на выраженность воспалительной

инфильтрации, а также назначение системных глюкокортикоидов по поводу предполагавшегося АИГ. Эти препараты существенно влияют на состояние пораженной кожи, затрудняя дифференциальную диагностику.

Однако особенности локализации высыпаний (например, над разгибательной поверхностью коленных суставов) и появление их новых характеристик (изменение цвета эритемы, появление новых папулезных элементов) позволили заподозрить дерматомиозит.

Мнение ревматолога. Пациент осмотрен нами уже на фоне терапии глюкокортикоидами, что привело к изменению клинических проявлений заболевания, их выраженности. Предшествующее лечение системными глюкокортикоидами не позволяло достоверно объективизировать уже во многом регрессировавшее поражение мышц, а возможно, и легких. Кроме того, кожные высыпания, характерные для дерматомиозита, наблюдались на фоне ранее измененной кожи вследствие длительно текущего атопического дерматита. Диагноз был установлен прежде всего благодаря тщательной ретроспективной оценке жалоб и анамнеза. Анамнестически наблюдался классический дебют дерматомиозита в виде прогрессирующего развития мышечной слабости и кожного синдрома. Кроме того, у пациента отмечались симметричный полиартрит, представленный припуханием и скованностью мелких суставов кистей и стоп, а также общая слабость, лихорадка. В дальнейшем клиническое предположение о дерматомиозите/полимиозите было подтверждено лабораторными данными.

Выявление миозит-специфических антител (анти-Jo-1) предполагало высокую вероятность развития определенного фенотипа воспалительной миопатии — антисинтетазного синдрома, который имеет особенности, отличающие его от других идиопатических воспалительных миопатий. Так, вовлечение легких, в дебюте мало- или бессимптомное, обнаруживают в 90 % случаев анти-Jo-1-позитивности, а клинические признаки (одышка, кашель) могут возникать намного позже, чем кожные и мышечные симптомы [5]. У пациента при осмотре выслушивалась крепитация в легких, а в дебюте заболевания при скрининговом рентгенологическом исследовании был заподозрен базальный пневмофиброз. Однако при дальнейших инструментальных исследованиях (выполненных на фоне терапии) не было получено данных о поражении легких, что предполагает регрессию поражения, которое, вероятно, находилось на ранних стадиях, без развития значимого фиброза. При оценке активности заболевания после курса глюкокортикоидов, достаточного для лечения АИГ, но редуцированного с точки зрения лечения дерматомиозита, получено 4 балла, что соответствовало классу В по индексу активности миозита для лечения (Myositis Intention to Treat Activity Index, MITAX [6]) и указывало на персистирующую активность заболевания.

Подтвержден первичный идиопатический дерматомиозит: на основании соответствия критериям взрослых и ювенильных идиопатических воспалительных миопатий EULAR/ACR 2017 г. [7] диагноз воспалительной миопатии у данного пациента является достоверным (вероятность $\geq 90\%$) — набрано 11,3 балла. Также выявлены три из пяти классификационных критериев дерматомиозита (А. Bohan и J.B. Peter, 1975 г.) [8]: специфическое поражение скелетной мускулатуры, характерные кожные изменения, повышенные уровни АЛТ, АСТ, креатинкиназы, что позволило подтвердить диагноз. Сохранялась клинико-лабораторная активность (MITAX-B). С учетом сохранения признаков мышечного воспаления, обусловленного малой для дерматомиозита инициальной дозой глюкокортикоидов, увеличена доза преднизолона из расчета 1 мг/кг/сут с рекомендацией о постепенном снижении дозы на амбулаторном этапе после нормализации маркеров миолиза. Учитывая данные гистологического исследования печени (холестатическое поражение), решено воздержаться от продолжения приема азатиоприна и планировать дальнейший подбор стероид-сберегающей терапии.

Мнение морфолога. Согласно Консенсусу Международной группы патологов по АИГ (International AIN Pathology Group), посвященному гистологическим критериям АИГ, диагноз считается вероятным, если имеется: портальный лимфоплазмочитарный гепатит с более чем легкой перипортальной активностью, и/или более чем легкий лобулярный гепатит, или преимущественно лобулярный гепатит в сочетании с портальным лимфоплазмочитарным гепатитом, перипортальным гепатитом или портальным фиброзом при отсутствии признаков другого заболевания печени. Эмпериполез и гепатоклеточные розетки более не считаются специфическими для АИГ [9].

В данном случае гистологическое исследование выполнено на фоне иммуносупрессивной терапии. Однако у пациента сохранялись лабораторные признаки активности заболевания. Кроме того, известно, что нормализация трансаминаз опережает на несколько месяцев стабилизацию морфологической картины при АИГ [10].

При морфологическом исследовании выявлен внутриклеточный холестаз и пролиферативные изменения билиарного эпителия без повышения лабораторных маркеров холестаза, слабая воспалительная инфильтрация в центрлобулярной зоне, отсутствие перипортальной «некровоспалительной» активности и плазмноклеточного характера патологической клеточной инфильтрации. Эти изменения предполагают лекарственный генез повреждения печени и исключают наличие АИГ.

Мнение гепатолога. Клиническое наблюдение демонстрирует необходимость проведения тщательной дифференциальной диагностики АИГ и ревматологической патологии. Затруднения может вызывать клиническая картина рассматриваемых заболеваний

вследствие наличия неспецифических жалоб. Так, в представленном наблюдении пациент предъявлял жалобы на симметричную проксимальную мышечную слабость в верхних конечностях, которая исходно была расценена как общая, гепатогенная слабость.

Известно, что при аутоиммунных заболеваниях печени ни один диагностический тест не обладает абсолютной специфичностью, и многое зависит от субъективной оценки отдельных критериев [11]. Так, повышение трансаминаз, IgG, выявление типичных для АИГ аутоантител может наблюдаться при дерматомиозите/полимиозите, болезни Шегрена и имитировать АИГ.

Сывороточные трансаминазы и IgG являются неспецифичными маркерами различных заболеваний не только печени. Высокие уровни АСТ, АЛТ без определения креатинкиназы обычно воспринимаются как признаки заболевания печени, однако они могут выступать в качестве индикатора повреждения мышц [12]. Так, повышение АЛТ, АСТ [13], наряду с повышением лактатдегидрогеназы и креатинкиназы, характерно для идиопатических воспалительных миопатий, к которым относится дерматомиозит/полимиозит. Креатинкиназа, альдолаза, АЛТ, АСТ и лактатдегидрогеназа являются ферментами мышечного происхождения, уровни которых повышаются при возрастании активности миозита [14].

Именно преобладание активности АСТ над АЛТ в серии биохимических анализов крови заставило нас направить диагностический поиск в сторону выявления миопатии.

Но ранее повышенные значения АЛТ и АСТ были истолкованы как маркеры гепатоцеллюлярного повреждения. Подобной интерпретации, вероятно, способствовала гипербилирубинемия. Однако она наблюдалась у пациента и ранее, была представлена непрямым билирубином, что предполагает фоновое состояние — синдром Жильбера. Пациенту рекомендовано выполнить в дальнейшем генетическое исследование — выявление мутаций в гене *UGT1A1*, для верификации данного состояния.

Характерные для АИГ антитела (антиядерный фактор, антитела к гладким мышцам, к растворимому антигену печени и к микросомам печени и почек 1-го типа) [15] не являются строго специфичными для АИГ, могут выявляться при других заболеваниях печени, а также у здоровых и у пациентов ревматологического профиля с различными диагнозами [16, 17]. Так, например, для диагностики АИГ 1-го типа антиядерный фактор в титре 1:80 (наблюдавшемся у пациента) обладает специфичностью 36,1 %, чувствительностью 91,8 % и положительной прогностической ценностью 54,9 % [18].

При первичном обследовании пациента с подозрением на АИГ проведение морфологического исследования биоптата печени является обязательным [19–21]. Гистологическое исследование необходимо не только для исключения альтернативных или сопутствующих заболеваний печени, оценки тяжести воспалительной активности и указания стадии фиброза

[22], но и для того, чтобы убедиться, что причиной заболевания является именно поражение печени, поскольку источником трансаминаз, повышенного IgG и аутоантител могут являться процессы в других органах. Именно поэтому без морфологических данных, используя упрощенные критерии диагностики АИГ по Е.М. Hennes et al. (2008) (включающие аутоантитела, уровень IgG, отсутствие вирусных гепатитов и гистологическую картину), мы никогда не получим в сумме более 6 баллов, что достаточно для установления «вероятного АИГ», но не позволяет подтвердить диагноз АИГ [23].

У данного пациента оценка по упрощенным критериям диагностики [23] АИГ составляла 4 балла, что не соответствует диагнозу АИГ.

Что же с печенью пациента? Сообщалось о поражении печени при дерматомиозите/полимиозите [24, 25], но оно встречается достаточно редко по сравнению с поражением основных органов-мишеней (легкие, сердце, пищевод). Считается, что стоит обсуждать поражение печени при дерматомиозите/полимиозите лишь при повышении активности трансаминаз в большей степени, чем креатинкиназы и альдолазы, преобладании АЛТ над АСТ и при исключении альтернативных причин печеночной патологии [14, 26, 27].

Пациент получал азатиоприн в течение нескольких месяцев. Известно, что азатиоприн может быть причиной лекарственного поражения печени, развивающегося чаще через 2–12 месяцев после начала терапии, протекающего с различными фенотипами, в том числе с холестатическим гепатитом, и в большинстве случаев обратимого при его отмене [28, 29]. При лекарственном поражении печени морфологический холестаза в большинстве случаев не сопровождается повышением сывороточной щелочной фосфатазы [30]. Мы склонны интерпретировать изменения в печени пациента как лекарственное поражение печени, индуцированное азатиоприном. Выявленная средне- и крупнопельная жировая дистрофия гепатоцитов могла быть связана с приемом преднизолона. Но, поскольку стеатоз затрагивал менее 5 % гепатоцитов, в данном случае мы не можем говорить о жировой болезни печени специфической (лекарственной) этиологии [31, 32]. При оценке вероятности лекарственного поражения печени с помощью электронного инструмента RECAM [33], представляющего собой модифицированную компьютерную версию метода оценки причинно-следственной связи Русселя — Уклафа (Roussel Uclaf Causality Assessment Method, RUCAM) [34], получен результат, соответствующий возможному лекарственному поражению печени. Однако следует отметить, что RECAM был разработан на основании данных американского (Drug-Induced Liver Injury Network (DILIN)) и испанского регистров лекарственного поражения печени, которые предъявляют минимальные требования к тестам (такие, как активность АЛТ > 5 ВГН) для регистрации случаев

лекарственного поражения печени. И его информативность при ряде фенотипов лекарственного поражения печени, в том числе не сопровождающихся резким повышением сывороточных трансаминаз и/или щелочной фосфатазы, сомнительна [33].

Интересным представляется дебют у матери и сына аутоиммунных заболеваний в один период времени и в разном возрасте, что иллюстрирует генетическую предрасположенность к аутоиммунным процессам и, вероятно, наличие общего внешнего триггера их манифестации.

Сформулирован клинический диагноз.

Основной: Дерматомиозит (MITAX класс B).

Сопутствующие: Лекарственное поражение печени (внутрипеченочный холестаз), ассоциированное с приемом азатиоприна (RECAM — 2 балла), легкой степени тяжести.

Литература / References

1. Атопический дерматит: клинические рекомендации. 2024. [Atopic dermatitis: Clinical guidelines. 2024. (In Russ.)]. URL: <https://www.medznat.ru/uploads/file/post/ru/9359/17297545049359.pdf>
2. Severity scoring of atopic dermatitis: The SCORAD index. Consensus Report of the European Task Force on Atopic Dermatitis. *Dermatology*. 1993;186(1):23–31. DOI: 10.1159/000247298
3. Kim H.J., Zeidi M., Bonciani D., Pena S.M., Tiao J., Sahu S., et al. Itch in dermatomyositis: The role of increased skin interleukin-31. *Br J Dermatol*. 2018;179(3):669–78. DOI: 10.1111/bjd.16498
4. Xu A., Fu Q. Heliotrope rash. *BMJ*. 2023;382:e075978. DOI: 10.1136/bmj-2023-075978
5. Трисветова Е.Л. Диагностика интерстициальных заболеваний легких при системных заболеваниях соединительной ткани. *Медицинские новости*. 2021;7(322):22–8. [Trisvetova E.L. Diagnosis of interstitial lung diseases in systemic connective tissue diseases. *Meditsinskie novosti*. 2021;7(322):22–8. (In Russ.)].
6. Isenberg D.A., Allen E., Farewell V., Ehrenstein M.R., Hanna M.G., Lundberg I.E., et al.; International Myositis and Clinical Studies Group (IMACS). International consensus outcome measures for patients with idiopathic inflammatory myopathies. Development and initial validation of myositis activity and damage indices in patients with adult onset disease. *Rheumatology (Oxford)*. 2004;43(1):49–54. DOI: 10.1093/rheumatology/keg427
7. Lundberg I.E., Tjärnlund A., Bottai M., Werth V.P., Pilkington C., de Visser M., et al.; International Myositis Classification Criteria Project Consortium, the Euro-myositis Register, and the Juvenile Dermatomyositis Cohort Biomarker Study and Repository (UK and Ireland). 2017 European League Against Rheumatism/American College of Rheumatology classification criteria for adult and juvenile idiopathic inflammatory myopathies and their major subgroups. *Arthritis Rheumatol*. 2017;69(12):2271–82. DOI: 10.1002/art.40320
8. Bohan A., Peter J.B. Polymyositis and dermatomyositis (second of two parts). *N Engl J Med*. 1975;292(8):403–7. DOI: 10.1056/NEJM197502202920807
9. Lohse A.W., Sebode M., Bhathal P.S., Clouston A.D., Dienes H.P., Jain D., et al. Consensus recommendations for histological criteria of autoimmune hepatitis from the International AIH Pathology Group: Results of a workshop on AIH histology hosted by the European Reference Network on Hepatological Diseases and the European Society of Pathology: Results of a workshop on AIH histology hosted by the European Reference Network on Hepatological Diseases and the European Society of Pathology. *Liver Int*. 2022;42(5):1058–69. DOI: 10.1111/liv.15217
10. Manns M.P., Czaja A.J., Gorham J.D., Krawitt E.L., Mieli-Vergani G., Vergani D., et al.; American Association for the Study of Liver Diseases. Diagnosis and management of autoimmune hepatitis. *Hepatology*. 2010;51(6):2193–213. DOI: 10.1002/hep.23584
11. Woodward J., Neuberger J. Autoimmune overlap syndromes. *Hepatology*. 2001;33(4):994–1002. DOI: 10.1053/jhep.2001.23316
12. Hounoki H., Shinoda K., Ogawa R., Taki H., Tsuneyama K., Tobe K. Simultaneously developed polymyositis and autoimmune hepatitis. *BMJ Case Rep*. 2011;2011:bcr0920114763 DOI: 10.1136/bcr.09.2011.4763
13. Hirschfield G.M., Gill P., Neuberger J. The liver in systemic disease: A clinician's guide to abnormal liver tests. Hoboken, NJ: John Wiley & Sons, Inc.; 2023. DOI: 10.1002/9781119802181
14. De Santis M., Crotti C., Selmi C. Liver abnormalities in connective tissue diseases. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2013;27(4):543–51. DOI: 10.1016/j.bpg.2013.06.016
15. Vergani D., Alvarez F., Bianchi F.B., Cancado E.L., Mackay I.R., Manns M.P., et al.; International Autoimmune Hepatitis Group. Liver autoimmune serology: A consensus statement from the committee for autoimmune serology of the International Autoimmune Hepatitis Group. *J Hepatol*. 2004;41(4):677–83. DOI: 10.1016/j.jhep.2004.08.002
16. Ткаченко О.Ю., Лапин С.В., Мазинг А.В., Тоголян Арег А. Русскоязычная адаптация международной номенклатуры типов свечения ядра и цитоплазмы клетки (ICAP) для стандартизации выявления антинуклеарного фактора. *Медицинская иммунология*. 2020;6:1195–214. [Tkachenko O.Yu., Lapin S.V., Mazing A.V., Togliyan Areg A. Russian-language version of the International Nomenclature of International Consensus on Antinuclear Antibody (ANA) Patterns (ICAP). *Medical Immunology (Russia)*. 2020;6:1195–214. (In Russ.)]. DOI: 10.15789/1563-0625-RVO-2067
17. Damoiseaux J., von Mühlén C.A., Garcia-De La Torre I., Carballo O.G., de Melo Cravinel W., Francescantonio P.L., et al. International consensus on ANA patterns (ICAP): The bumpy road towards a consensus on reporting ANA results. *Auto Immun Highlights*. 2016;7(1):1. DOI: 10.1007/s13317-016-0075-0
18. Galaski J., Weiler-Normann C., Schakat M., Zachou K., Muratori P., Lampalzer S., et al. Update of the simplified criteria for autoimmune hepatitis: Evaluation of the methodology for immunoserological testing. *J Hepatol*. 2021;74(2):312–20. DOI: 10.1016/j.jhep.2020.07.032

Атопический дерматит, среднетяжелое течение (SCORAD — 35 баллов), эритематозно-сквамозная форма с лихенификацией.

Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь: эрозивный эзофагит, стадия А по Лос-Анджелесской классификации.

Синдром Жильбера.

Заключение

Дифференциальный диагноз при повышении сывороточных трансаминаз должен включать в себя не только заболевания печени, но и патологию мышечной ткани. При постановке диагноза аутоиммунного гепатита данные гистологического исследования играют ключевую роль, и верификация диагноза невозможна без биопсии печени.

19. European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: Autoimmune hepatitis. *J Hepatol*. 2015;63(4):971–1004. DOI: 10.1016/j.jhep.2015.06.030
20. Винницкая Е.В., Сандлер Ю.Г., Абдурахманов Д.Т., Бакулин И.Г., Белоусова Е.А., Буеверов А.О. и др. Ключевые положения Российского консенсуса по диагностике и лечению аутоиммунного гепатита. *Фарматека*. 2017;5(17):47–55. [Vinnitskaya E.V., Sandler Yu.G., Abdurakhmanov D.T., Bakulin I.G., Belousova E.A., Buyeverov A.O., et al. Main provisions of the Russian consensus on diagnosis and treatment of autoimmune hepatitis. *Farmateka*. 2017;5(17):47–55. (In Russ.).]
21. Винницкая Е.В., Сандлер Ю.Г., Бакулин И.Г., Парфенов А.И., Ильченко А.Ю., Никитин И.Г. и др. Актуальные вопросы диагностики и лечения аутоиммунного гепатита (по материалам Российского консенсуса 2017 г.). *Терапевтический архив*. 2018;90(2):12–8. [Vinnitskaya E.V., Sandler Yu.G., Bakulin I.G., Parfenov A.I., Ilchenko L.Yu., Nikitin I.G., et al. Important problems in the diagnosis and treatment of autoimmune hepatitis (based on the Russian consensus 2017). *Terapevticheskii arkhiv*. 2018;90(2):12–8. (In Russ.).] DOI: 10.26442/terarkh201890212-18
22. Mack C.L., Adams D., Assis D.N., Kerker N., Manns M.P., Mayo M.J., et al. Diagnosis and management of autoimmune hepatitis in adults and children: 2019 Practice guidance and guidelines from the American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatology*. 2020;72(2):671–722. DOI: 10.1002/hep.31065
23. Hennes E.M., Zeniya M., Czaja A.J., Pares A., Dalekos G.N., Krawitt E.L., et al. Simplified criteria for the diagnosis of autoimmune hepatitis. *Hepatology*. 2008;48(1):169–76. DOI: 10.1002/hep.22322
24. Takahashi A., Takeda I., Kanno T., Nakahara T., Oda-jima H., Kasukawa R. CD8-positive T cell-induced liver damage was found in a patient with polymyositis. *Intern Med*. 2006;45(18):1059–63. DOI: 10.2169/internalmedicine.45.1710
25. Takahashi A., Abe K., Yokokawa J., Iwade H., Kobayashi H., Watanabe H., et al. Clinical features of liver dysfunction in collagen diseases. *Hepatol Res*. 2010;40(11):1092–7. DOI: 10.1111/j.1872-034X.2010.00707.x
26. Wada T., Abe G., Kudou T., Ogawa E., Nagai T., Tanaka S., et al. Liver damage in patients with polymyositis and dermatomyositis. *Kitasato Med J*. 2016;46:40–6.
27. Noda S., Asano Y., Tamaki Z., Takekoshi T., Sugaya M., Sato S. A case of dermatomyositis with “liver disease associated with rheumatoid diseases” positive for anti-liver-kidney microsome-1 antibody. *Clin Rheumatol*. 2010;29(8):941–3. DOI: 10.1007/s10067-010-1397-3
28. LiverTox: Clinical and Research Information on Drug-Induced Liver Injury [Internet]. Azathioprine. Last Update: August 21, 2017. Bethesda (MD): National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases; 2012. URL <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK548332/>
29. Björnsson E.S., Gu J., Kleiner D.E., Chalasani N., Hayashi P.H., Hoofnagle J.H.; DILIN Investigators. Azathioprine and 6-mercaptopurine-induced liver injury: Clinical features and outcomes. *J Clin Gastroenterol*. 2017;51(1):63–9. DOI: 10.1097/MCG.0000000000000568
30. Kleiner D.E., Chalasani N.P., Lee W.M., Fontana R.J., Bonkovsky H.L., Watkins P.B., et al.; Drug-Induced Liver Injury Network (DILIN). Hepatic histological findings in suspected drug-induced liver injury: Systematic evaluation and clinical associations. *Hepatology*. 2014;59(2):661–70. DOI: 10.1002/hep.26709
31. Rinella M.E., Lazarus J.V., Ratziu V., Francque S.M., Sanyal A.J., Kanwal F., et al.; NAFLD Nomenclature consensus group. A multisociety Delphi consensus statement on new fatty liver disease nomenclature. *Hepatology*. 2023;78(6):1966–86. DOI: 10.1097/HEP.0000000000000520
32. Liebe R., Esposito I., Bock H.H., Vom Dahl S., Stindt J., Baumann U., et al. Diagnosis and management of secondary causes of steatohepatitis. *J Hepatol*. 2021;74(6):1455–71. DOI: 10.1016/j.jhep.2021.01.045
33. Hayashi P.H., Lucena M.I., Fontana R.J. RECAM: A new and improved, computerized causality assessment tool for DILI diagnosis. *Am J Gastroenterol*. 2022;117(9):1387–9. DOI: 10.14309/ajg.0000000000001836
34. Danan G., Benichou C. Causality assessment of adverse reactions to drugs — I. A novel method based on the conclusions of international consensus meetings: Application to drug-induced liver injuries. *J Clin Epidemiol*. 1993;46(11):1323–30. DOI: 10.1016/0895-4356(93)90101-6

Сведения об авторах

Давыдов Денис Андреевич — врач-ревматолог, ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации. Контактная информация: davydov.rheum@gmail.com; 197022, г. Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, 6–8. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5524-1616>

Никифорова Элина Александровна — студентка лечебного факультета, ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Контактная информация: nikiflina@mail.ru; 197022, г. Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, 6–8. ORCID: <https://orcid.org/0009-0007-7943-6817>

Ким Арина Анатольевна — клинический ординатор по специальности «Ревматология», ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Контактная информация: arina.kim7777@gmail.com; 197022, г. Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, 6–8. ORCID: <https://orcid.org/0009-0007-4720-3461>

Information about the authors

Davydov A. Denis — Rheumatologist, Academician I.P. Pavlov First St. Petersburg State Medical University. Contact information: davydov.rheum@gmail.com; 197022, Saint Petersburg, L'va Tolstogo str., 6–8. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5524-1616>

Elina A. Nikiforova — Student of General Medicine Faculty, Academician I.P. Pavlov First St. Petersburg State Medical University.

Contact information: nikiflina@mail.ru; 197022, Saint Petersburg, L'va Tolstogo str., 6–8. ORCID: <https://orcid.org/0009-0007-7943-6817>

Arina A. Kim — Clinical Resident in the specialty “Rheumatology”, Academician I.P. Pavlov First St. Petersburg State Medical University.

Contact information: arina.kim7777@gmail.com; 197022, Saint Petersburg, L'va Tolstogo str., 6–8. ORCID: <https://orcid.org/0009-0007-4720-3461>

Карев Вадим Евгеньевич — доктор медицинских наук, руководитель отдела патоморфологии, ФГБУ «Федеральный научно-клинический центр инфекционных болезней Федерального медико-биологического агентства»; профессор Научно-клинического и образовательного центра гастроэнтерологии и гепатологии медицинского института, ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет». Контактная информация: vadimkarev@yandex.ru; 197022, г. Санкт-Петербург, ул. Профессора Попова, 9. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7972-1286>

Якубовский Андрей Валентинович — кандидат медицинских наук, доцент кафедры дерматовенерологии с клиникой, ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации. Контактная информация: ayakubovsky@mail.ru; 197022, г. Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, 6–8. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0972-3363>

Райхельсон Карина Леонидовна* — доктор медицинских наук, доцент, профессор кафедры общей врачебной практики, ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; профессор Научно-клинического и образовательного центра гастроэнтерологии и гепатологии Медицинского института, ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет». Контактная информация: kraikhelson@mail.ru; 197022, г. Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, 6–8. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8821-6142>

Вклад авторов

Концепция и дизайн исследования: Райхельсон К.Л., Давыдов Д.А., Никифорова Э.А.

Ведение пациента и непосредственное участие в установлении клинического диагноза, обследовании и лечении: Райхельсон К.Л., Давыдов Д.А., Ким А.А., Карев В.Е., Якубовский А.В., Никифорова Э.А.

Подготовка клинических данных к публикации, написание текста: Давыдов Д.А., Никифорова Э.А., Якубовский А.В., Карев В.Е., Ким А.А., Райхельсон К.Л.

Финальное редактирование: Райхельсон К.Л., Никифорова Э.А., Давыдов Д.А., Якубовский А.В.

Проверка и согласование верстки с авторским коллективом: Райхельсон К.Л., Никифорова Э.А.

Vadim E. Karev — Dr. Sci. (Med.), Head of the Department of Pathology, Federal Research and Clinical Center for Infectious Diseases under the Federal Medical Biological Agency; Professor of Scientific and Educational Center of Gastroenterology and Hepatology of the Medical Institute, Saint Petersburg State University. Contact information: vadimkarev@yandex.ru; 197022, Saint Petersburg, Professora Popova str., 9. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7972-1286>

Andrey V. Yakubovsky — Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Dermatovenereology with a Clinic, Academician I.P. Pavlov First St. Petersburg State Medical University. Contact information: ayakubovsky@mail.ru; 197022, Saint Petersburg, L'va Tolstogo str., 6–8. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0972-3363>

Karina L. Raikhelson* — Dr. Sci. (Med.), Docent, Professor of the Department of General Medical Practice, Academician I.P. Pavlov First St. Petersburg State Medical University; Professor of the Scientific and Educational Center of Gastroenterology and Hepatology of the Medical Institute, Saint Petersburg State University. Contact information: kraikhelson@mail.ru; 197022, Saint Petersburg, L'va Tolstogo str., 6–8. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8821-6142>

Authors' contributions

The concept of presenting clinical observation: Raikhelson K.L., Davydov D.A., Nikiforova E.A.

Patient management and direct participation in the establishment of clinical diagnosis, examination and treatment: Raikhelson K.L., Davydov D.A., Kim A.A., Karev V.E., Yakubovsky A.V., Nikiforova E.A.

Preparation of clinical data for publication, text writing: Davydov D.A., Nikiforova E.A., Yakubovsky A.V., Karev V.E., Kim A.A., Raikhelson K.L.

Final editing: Raikhelson K.L., Nikiforova E.A., Davydov D.A., Yakubovsky A.V.

Proof checking and approval with authors: Raikhelson K.L., Nikiforova E.A.

Поступила: 02.09.2024 Принята: 17.11.2024 Опубликовано: 28.02.2025
Submitted: 02.09.2024 Accepted: 17.11.2024 Published: 28.02.2025

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author



Clinical Case: A Patient with Weakness, Skin Rashes, Increased Transaminase Activity and Bilirubin Levels

Denis A. Davydov¹, Elina A. Nikiforova¹, Arina A. Kim¹, Vadim E. Karev^{2,3}, Andrey V. Yakubovsky¹, Karina L. Raikhelson^{1,3*}

¹ Academician I.P. Pavlov First St. Petersburg State Medical University, Saint Petersburg, Russian Federation

² Federal Research and Clinical Center for Infectious Diseases under the Federal Medical Biological Agency, Saint Petersburg, Russian Federation

³ Saint Petersburg State University, Saint Petersburg, Russian Federation

Aim: to increase physicians' awareness of differential diagnosis of autoimmune hepatitis and diffuse connective tissue disease using a clinical case as an example.

Key points. The article describes a clinical observation of a 34-year-old patient with dermatomyositis occurring against the background of atopic dermatitis and Gilbert's syndrome, imitating autoimmune liver disease and complicated by the development of drug-induced liver injury. The complexity of diagnosis was determined by the development of skin lesions against the background of changes already present as a result of the atopic dermatitis, laboratory data (increased transaminase activity, bilirubin levels, and detection of antinuclear and anti-smooth muscle autoantibodies indicating a suspected liver disease), and the disappearance of a number of typical signs of the disease as a result of previously prescribed immunosuppressive therapy. The diagnosis was established through a thorough retrospective analysis of the clinical manifestations and anamnesis of the disease (a change in the nature of skin rashes and the predominance of increased activity of aspartate transaminase were noteworthy); the key moment for making the diagnosis was the detection of increased activity of creatine kinase and myositis-specific antibodies Jo-1. Morphological examination of liver tissue did not find signs of autoimmune hepatitis and liver fibrosis, but revealed centrilobular intracellular cholestasis and lymphohistiocytic infiltration, proliferative changes in the biliary epithelium, probably caused by drug-induced liver injury due to azathioprine intake. The issues of diagnostics and differential diagnosis of autoimmune hepatitis are considered, the strict necessity of morphological examination of the liver for diagnosis is discussed. Secondary liver injury in diffuse connective tissue disease and azathioprine-induced liver injury are analyzed.

Conclusion. Differential diagnosis of elevated serum transaminases should include not only liver disease, but also muscle tissue injury. When diagnosing autoimmune hepatitis, histological examination plays a key role, and verification of the diagnosis is impossible without morphological data.

Keywords: autoimmune liver disease, autoimmune hepatitis, dermatomyositis, polymyositis, liver damage, drug-induced liver injury, azathioprine

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

For citation: Davydov D.A., Nikiforova E.A., Kim A.A., Karev V.E., Yakubovsky A.V., Raikhelson K.L. Clinical Case: A Patient with Weakness, Skin Rashes, Increased Transaminase Activity and Bilirubin Levels. Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology. 2025;35(1):64–73. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2025-35-1-64-73>

Клиническое наблюдение: пациент со слабостью, кожными высыпаниями, повышением активности трансаминаз и уровня билирубина

Д.А. Давыдов¹, Э.А. Никифорова¹, А.А. Ким¹, В.Е. Карев^{2,3}, А.В. Якубовский¹, К.Л. Райхельсон^{1,3*}

¹ ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Российская Федерация

² ФГБУ «Федеральный научно-клинический центр инфекционных болезней Федерального медико-биологического агентства», Санкт-Петербург, Российская Федерация

³ ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет», Санкт-Петербург, Российская Федерация

Цель: повысить осведомленность врачей о дифференциальной диагностике аутоиммунного гепатита и диффузных заболеваний соединительной ткани на примере клинического наблюдения.

Основные положения. Описано клиническое наблюдение пациента 34 лет с дерматомиозитом, протекавшим на фоне атопического дерматита и синдрома Жильбера, имитировавшим аутоиммунное заболевание

печени и осложнившимся развитием лекарственного поражения печени. Сложность диагностики определялась развитием поражения кожи на фоне уже имевшихся вследствие атопического процесса изменений, лабораторными данными (повышение активности трансаминаз, уровня билирубина и обнаружение антинуклеарных и антигладкомышечных аутоантител, указывавших на предполагаемое заболевание печени), исчезновением ряда типичных признаков заболевания вследствие ранее назначенной иммуносупрессивной терапии. Диагноз установлен благодаря тщательному ретроспективному анализу клинической картины и анамнеза заболевания (обращало на себя внимание изменение характера кожных высыпаний, мышечная слабость и преобладание повышения активности аспартатаминотрансферазы). Ключевым моментом для постановки диагноза явилось обнаружение повышенной активности креатинкиназы и миозит-специфических антител Jo-1. Морфологическое исследование ткани печени не обнаружило признаков аутоиммунного гепатита и фиброза печени, но выявило центролобулярный внутриклеточный холестаз и лимфогистиоцитарную инфильтрацию, пролиферативные изменения билиарного эпителия, вероятно, обусловленные лекарственным поражением печени вследствие приема азатиоприна. Рассмотрены вопросы диагностики и дифференциальной диагностики аутоиммунного гепатита, обсуждена строгая обязательность морфологического исследования печени для постановки диагноза. Проанализированы вторичные поражения печени при диффузных заболеваниях соединительной ткани и азатиоприн-индуцированное поражение печени.

Заключение. Дифференциальный диагноз при повышении сывороточных трансаминаз должен включать в себя не только заболевания печени, но и патологию мышечной ткани. При постановке диагноза аутоиммунного гепатита гистологическое исследование играет ключевую роль, и верификация диагноза невозможна без морфологических данных.

Ключевые слова: аутоиммунные заболевания печени, аутоиммунный гепатит, дерматомиозит, полимиозит, поражение печени, лекарственное поражение печени, азатиоприн

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования: Давыдов Д.А., Никифорова Э.А., Ким А.А., Карев В.Е., Якубовский А.В., Райхельсон К.Л. Клиническое наблюдение: пациент со слабостью, кожными высыпаниями, повышением активности трансаминаз и уровня билирубина. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2025;35(1):64–73. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2025-35-1-64-73>

Description of the clinical case

Patient M., 34 years old. We have been observing him since March 2024. During the initial examination, he complained of a rash in the back and neck area, accompanied by moderate itching, and moderate general weakness.

Anamnesis morbi. Since childhood, he suffered from atopic dermatitis, periodically received local therapy with topical corticosteroids. Since the age of 20, routine examinations revealed a moderate increase in serum bilirubin to 30 $\mu\text{mol/L}$ (reference interval – 5.0–21.0 $\mu\text{mol/L}$), mainly due to indirect bilirubin.

In July 2023, after an episode of alcohol consumption, weakness appeared in the proximal muscles of the upper limbs when performing routine physical activity, which at that time was assessed as general weakness. Thus, the patient noted that he could not continue to exercise (push-ups, pull-ups on a horizontal bar), or lift a child in his arms as before. Then, he experienced intense pain in the right gluteal region, swelling in the area of small joints of the hands and feet, accompanied by morning stiffness lasting up to several hours. In August 2023, after intense physical activity, he experienced severe general weakness, an increase in body temperature to 38.6 °C with chills. Febrile fever was observed for a month, general and muscle weakness progressed, limiting daily activity, and diarrhea developed.

In September 2023, he sought medical help. He was examined by a therapist, gastroenterologist, infectious disease specialist, and rheumatologist on an outpatient basis. Clinical blood test showed no significant changes. Blood biochemistry as of August 21, 2023: aspartate aminotransferase (AST) – 346 U/L (upper limit of normal (ULN) – 10.8 times), alanine aminotransferase (ALT) – 196 U/L (6.3 ULN), total bilirubin – 22.6 $\mu\text{mol/L}$, uric acid – 485.2 $\mu\text{mol/L}$ (reference interval – 142.0–416.0 $\mu\text{mol/L}$), total cholesterol – 6.0 mmol/L (reference interval – 2.8–5.2 mmol/L), C-reactive protein – 13.2 mg/L (reference interval < 5.0 mg/L), IgG – 15 mg/L (within normal limits). Other laboratory parameters (glucose, creatinine, alkaline phosphatase, gamma-glutamyl transferase, ceruloplasmin, rheumatoid factor, thyroid-stimulating hormone, general urine analysis parameters) are within the normal range. Creatine kinase was not determined during this period. Viral hepatitis markers (HBsAg, anti-HCVAb) were negative. Fecal calprotectin 197 $\mu\text{g/L}$ (normal range < 80.0 $\mu\text{g/L}$). HLA-B27 antigen was negative. Chest fluorography dated August 21, 2023, showed signs of moderate basal pneumofibrosis. ECG – without clinically significant changes. Gastroscopy and ileocolonoscopy did not reveal any clinically significant changes in the mucous

membrane. Ultrasound of the abdominal organs: heterogeneity of the liver structure, mild splenomegaly, increased echogenicity of the pancreas.

In September 2023, the indirect immunofluorescence revealed antinuclear antibodies with nuclear speckled (AC-2, 4) pattern in a titer of 1:160, and antibodies to smooth muscles in a titer of 1:80. Antibodies to mitochondria, to liver and kidney microsomes type 1 were not detected. A diagnosis of autoimmune hepatitis (AIH) type 1 was established, and prednisolone was recommended at 60 mg/day with a gradual (over 2 months) dose reduction to 10 mg/day, ursodeoxycholic acid at a dose of 750 mg/day. During the treatment, the patient noted an improvement in his general condition, relief of weakness, fever, diarrhea, and joint pain, which was accompanied by normalization of C-reactive protein, a decrease in serum transaminases without their normalization (October 27, 2023: ALT — 1.6 ULN, AST — 1.8 ULN).

In November of the same year, when the dose of prednisolone was reduced, itchy skin rashes appeared in the dorsal surface of the neck, upper half of the back, which were regarded as an exacerbation of atopic dermatitis. However, the patient noted that the rashes had previously been of a different nature. He independently canceled prednisolone, which was accompanied by a resumption of general weakness, joint pain, and muscle weakness. In blood tests on December 9, 2023: an increase in ALT — 2.4 ULN, AST — 8.7 ULN, IgG — 12 mg/L (withing normal limits), C-reactive protein — 6.65 mg/L. In December 2023, prednisolone was resumed at a dose of 30 mg/day, followed by a dose reduction to 10 mg/day, azathioprine 50 mg/day, ursodeoxycholic acid — 500 mg/day, then 750 mg/day were prescribed. With therapy, weakness significantly decreased, a decrease in serum transaminases was noted without their normalization (February 27, 2024: ALT — 1.4 ULN, ACT — 2.5 ULN). In the clinical blood test — eosinophilia ($0.53 \times 10^9/L$). Shear wave elastometry was performed: liver stiffness is 8.28 kPa (corresponds to moderate fibrosis, F2), spleen — 9.3 kPa.

The peculiarities of the *anamnesis vitae* include the fact that the patient's mother also came to us with complaints of weakness, increased activity of transaminases and alkaline phosphatase for six months. No other significant factors for diagnosis were found in the anamnesis.

Physical examination: the patient's condition was satisfactory, consciousness was clear. The body type was normosthenic, the body mass index was 24.4 kg/m². The skin lesion was widespread, polymorphic, and affected the dorsum of the neck, upper back, and the extensor surfaces of the hands

and knee joints. On the skin of the neck, it was represented by an extensive lichenification focus against the background of erythema with a cyanotic tint. The focus of congestive erythema was also located on the skin of the shoulder girdle and the interscapular region of the back and had the shape of a triangle (the shawl sign) (Fig. 1). Against the background of erythema there were separate, sometimes grouped lichenoid slightly lilac papules, which gave the lesion an uneven color. Similar foci of lilac erythema were present on the back of the hands and the extensor surface of the knee joints (Gottron sign). The affected and visibly unaffected skin was dry, in places, especially on the back of the neck, covered with scanty bran- and powder like scales. The skin of the palms was characterized by an emphasized skin pattern (deeper creases and higher folds) and focal weakly expressed hyperkeratosis, against the background of which there were a few superficial fissures. There was no edema. The peripheral lymph nodes were not enlarged.

No objective signs of decreased muscle strength were found: manual muscle testing with assessment of eight muscle groups on one side showed 80 points (against the background of ongoing systemic glucocorticoid therapy). Muscle palpation



Figure 1. The “shawl” sign in Patient M., 34 years old, with atopic dermatitis

Рисунок 1. Симптом «шали» на фоне atopического дерматита у пациента М., 34 года

was painless. The range of active and passive movements in the joints was preserved, swollen and painful joints were not determined. During auscultation of the lungs — crepitation in the lower thirds of both lung fields (not determined during further observation). The abdomen was soft, painless on palpation. The liver was not enlarged, the edge was elastic, smooth, painless. The spleen was not palpated on percussion from the IX to the XII rib. The tone of the colon was unchanged, palpation was painless. No clinically significant changes were detected on the part of other organs and systems.

Examination data. The presence of skin rashes untypical for atopic dermatitis, muscle weakness and joint syndrome in the anamnesis, the predominance of AST over ALT made us suspect a disease from the group of idiopathic inflammatory myopathies and refer the patient for further examination. An increase in serum creatine kinase of 373 U/L (reference interval — 24–195 U/L) was detected. An enzyme immunoassay revealed antisynthetase antibodies (anti-Jo-1) in the serum over 200 U/mL. A preliminary diagnosis of dermatomyositis/poly-myositis was established.

Heredity was clarified: at the same time, we detected primary sclerosing cholangitis with features of AIH in the patient's mother (the diagnosis was established based on cholangiographic and morphological data) as well as Gilbert's syndrome (confirmed by genetic testing).

To finally exclude AIH, a liver biopsy was performed in April 2024 (during this period, ALT and AST remained elevated — less than 2 ULN). Morphological examination revealed minimal manifestations of cholestatic liver damage in the form of intracellular centrilobular cholestasis, mild proliferative changes in the biliary epithelium, mild lymphohistiocytic infiltration of the parenchyma of the centrilobular parts of the liver lobules, and steatosis of less than 5 % of hepatocytes. Periportal “necroinflammatory” activity and signs of fibrosis were absent (Fig. 2).

Further examination was aimed at clarifying the damage to internal organs, differential diagnostics with other connective tissue diseases and selection of therapy. It was decided to refrain from objectifying muscle damage (electromyography, magnetic resonance imaging, biopsy of the skin-muscle flap), since restoration of muscle strength was noted against the background of therapy, and studies during this period would have been uninformative.

The patient was examined by a dermatologist: skin changes were assessed as manifestations of dermatomyositis against the background of atopic dermatitis. Clinical blood test, general urine

analysis — without significant changes. According to the biochemical blood test, normalization of transaminases was achieved (ALT — 18.5 U/L, AST — 35.1 U/L); total bilirubin — 47.9 μ mol/L (indirect bilirubin — 42.7 μ mol/L); creatine kinase — 756 U/L; uric acid — 494 μ mol/L; lactate dehydrogenase — 242 U/L (reference interval < 248 U/L); alkaline phosphatase — within normal limits. Serum IgM, IgG, complement components C3 and C4 — within reference intervals. Rheumatoid factor and antibodies to cyclic citrullinated peptide were not detected. X-rays of the hands and feet did not reveal any pathological changes. CT-scan of the chest organs, respiratory function tests, and echocardiography did not reveal any clinically significant changes. Gastroscopy revealed signs of erosive esophagitis stage A (according to the Los Angeles classification), and therefore proton pump inhibitors were prescribed in a standard dose.

Discussion

Dermatologist's opinion. The presence of two itchy dermatoses in a patient undoubtedly presented a significant diagnostic challenge. In addition, the possibility of cholestatic genesis of itching should have been considered in a patient with suspected liver disease.

Atopic dermatitis is a multifactorial genetically determined inflammatory skin disease characterized by itching, chronic relapsing course, age-related features of localization and morphology of lesions. Clinical manifestations of atopic dermatitis vary with age, and in adults the exudative component is usually less pronounced. Atopic dermatitis rashes in adults are more often represented by erythema, papules, scaling, infiltration, lichenification, multiple excoriations and fissures [1]. Such morphological diversity of rashes can significantly mask the skin symptoms of another disease. This patient had a SCORAD (SCORing Atopic Dermatitis) index of 35, which corresponded to moderate severity of atopic dermatitis [2]. The patient and his routine caregivers were accustomed to the presence of persistent refractory pruritus and polymorphic inflammatory lesions. In addition, many of the patient's skin lesions were located in atopic dermatitis “favorite” areas.

Dermatomyositis also often involves persistent itching [3], and the rash is usually polymorphic, although it is often distinguished by a specific color. Traditionally, the shade of red typical of dermatomyositis rashes is compared to the color of the heliotrope flower (“heliotrope rash”) [4]. This generally accepted color characteristic is quite ambiguous, since the color of heliotrope

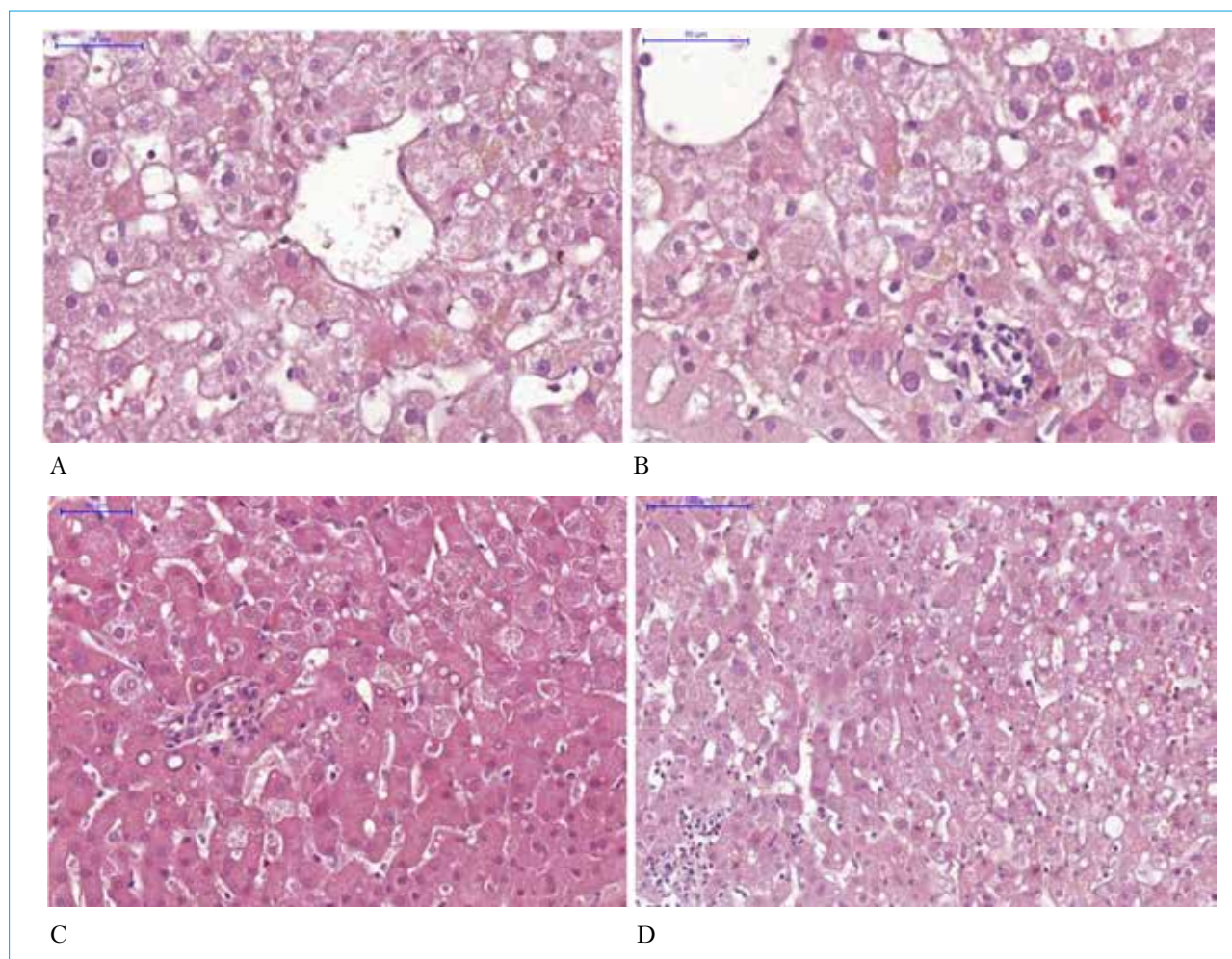


Figure 2. Pathological changes in the liver of Patient M., 34 years old: centrilobular intracellular cholestasis (A); scant lymphohistiocytic infiltration of the parenchyma of the centrilobular part of the liver lobule around degeneratively altered hepatocytes with abundant cholegenic pigmentation of the cytoplasm (B); mild reactive proliferative changes in the biliary epithelium, absence of pathological fibrosis of cellular infiltration of the stroma of the portal tract, absence of periportal “necroinflammatory” changes (C); mild medium- and large-droplet fatty degeneration of hepatocytes (D); hematoxylin and eosin staining; the length of the scale segment: A, B, C — 500 µm, D — 100 µm

Рисунок 2. Патологические изменения печени пациента М., 34 года: центрлобулярный внутриклеточный холестаз (А); скудная лимфогистиоцитарная инфильтрация паренхимы центрлобулярного отдела печеночной дольки вокруг дегенеративно измененных гепатоцитов с обильной хологенной пигментацией цитоплазмы (В); слабо выраженные реактивные пролиферативные изменения билиарного эпителия, отсутствие патологического фиброза клеточной инфильтрации стромы портального тракта, отсутствие перипортальных «некрвоспалительных» изменений (С); слабо выраженная средне- и крупнокапельная жировая дистрофия гепатоцитов (D); окраска гематоксилином и эозином; длина масштабного отрезка: А, В, С — 500 мк, D — 100 мк

flowers varies widely. In practice, we most often observe a dark purple rash with shades of light madder or magenta in dermatomyositis. Our patient’s rash was atypically light in color, and was camouflaged by long-standing dyschromia of the skin, scaling, and lichenification foci typical of adult atopic dermatitis. In atopic dermatitis, due to disruption of the skin microbiome, erythema foci often occur on the skin of seborrheic zones, one of which is the upper back, which complicates

the recognition of the shawl sign. Skin lesions on the back of the hands are also typical of diseases that manifest with an eczematous reaction (i.e., atopic dermatitis). Of course, one cannot ignore long-term topical glucocorticoid therapy, which significantly affects the severity of inflammatory infiltration, as well as the prescription of systemic glucocorticoids for suspected AIH. These drugs significantly affect appearance of the affected skin, complicating differential diagnostics.

However, the peculiarities of the localization of the rash (for example, over the extensor surface of the knee joints) and their new characteristics (change in the color of erythema, the appearance of new papula elements) made it possible to suspect dermatomyositis.

Rheumatologist's opinion. We examined the patient during glucocorticoid therapy, which had changed the clinical manifestations of the disease and their severity. Previous treatment with systemic glucocorticoids did not allow us to reliably objectify the already largely regressed muscle and, possibly, lungs damage. In addition, skin rash characteristic of dermatomyositis was observed against the background of previously changed skin due to long-term atopic dermatitis. The diagnosis was established primarily due to a thorough retrospective assessment of complaints and anamnesis. Anamnestic data showed a classic onset of dermatomyositis in the form of progressive muscle weakness and skin rash. In addition, the patient's history of symmetrical polyarthritis, represented by swelling and stiffness of the small joints of the hands and feet, as well as general weakness and fever. Subsequently, the clinical assumption of dermatomyositis/polymyositis was confirmed by laboratory data.

The detection of myositis-specific antibodies (anti-Jo-1) suggested a high probability of developing a certain phenotype of inflammatory myopathy — antisynthetase syndrome, which has features that distinguish it from other idiopathic inflammatory myopathies. Thus, pulmonary involvement, at the onset of which is low or asymptomatic, is detected in 90 % of cases of anti-Jo-1 positivity, and clinical signs (dyspnea, cough) can occur much later than skin and muscle symptoms [5]. During examination, the patient had crepitation in the lungs, and at the onset of the disease, basal pneumofibrosis was suspected during a screening X-ray examination. However, further instrumental examinations (performed during therapy) did not reveal any evidence of lung damage, which suggests regression of that early-stage lesion without the development of significant fibrosis. When assessing the disease activity after a course of glucocorticoids, sufficient for the treatment of AIH, but not for dermatomyositis treatment, 4 points were obtained (class B according to the Myositis Intention to Treat Activity Index, MITAX [6]), which indicated persistent disease activity.

Primary idiopathic dermatomyositis was confirmed: based on compliance with the 2017 EULAR/ACR criteria for adult and juvenile idiopathic inflammatory myopathies [7], the diagnosis of inflammatory myopathy in this patient

is reliable (probability $\geq 90\%$) — 11.3 points were scored. In addition, three out of five classification criteria for dermatomyositis were identified (A. Bohan and J.B. Peter, 1975) [8]: specific skeletal muscle damage, characteristic skin changes, elevated levels of ALT, AST, creatine kinase, which made it possible to confirm the diagnosis. Clinical and laboratory activity (MITAX-B) remained. Given the persistence of signs of muscle inflammation caused by the low initial dose of glucocorticoids for dermatomyositis, the dose of prednisolone was increased at a rate of 1 mg/kg/day with a recommendation to gradually reduce the dose at the outpatient stage after normalization of myolysis markers. Taking into account the data of the histological examination of the liver (cholestatic lesion), it was decided to refrain from continuing the use of azathioprine and to plan further selection of steroid-sparing therapy.

Pathologist's opinion. According to the Consensus of International AIH Pathology Group on the histological criteria of AIH, the diagnosis is considered probable if there is: portal lymphoplasmacytic hepatitis with more than mild periportal activity and/or more than mild lobular hepatitis, or predominantly lobular hepatitis in combination with portal lymphoplasmacytic hepatitis, periportal hepatitis, or portal fibrosis in the absence of evidence of other liver diseases. Emperipolesis and hepatocellular rosettes are no longer considered specific for AIH [9].

In this case, the histological examination was performed against the background of immunosuppressive therapy. However, the patient still had laboratory signs of disease activity. In addition, it is known that normalization of transaminases precedes the stabilization of the morphological picture in AIH by several months [10].

Morphological examination revealed intracellular cholestasis and proliferative changes in the biliary epithelium without an increase in laboratory markers of cholestasis, weak inflammatory infiltration in the centrilobular zone, the absence of periportal “necroinflammatory” activity and missing of plasma cells in pathological cellular infiltration. These changes suggest drug-induced liver damage and exclude the presence of AIH.

Hepatologist's opinion. Clinical observation demonstrates the need for careful differential diagnostics of AIH and rheumatological pathology. Difficulties may be caused by the prominence of non-specific complaints in the clinical features of the diseases considered. Thus, in the presented observation, the patient complained of symmetrical proximal muscle weakness in the upper limbs, which was initially assessed as general, hepatogenic weakness.

It is known that in autoimmune liver diseases no diagnostic test has absolute specificity and much depends on the subjective assessment of individual criteria [11]. Thus, an increase in transaminases, IgG, and the detection of autoantibodies typical for AIH can be observed in dermatomyositis/polymyositis, Sjogren's disease, and imitate AIH.

Serum transaminases and IgG are non-specific markers of various diseases not only of the liver. High levels of AST, ALT without determining creatine kinase is usually perceived as signs of liver disease, but they can act as an indicator of muscle damage [12]. Thus, an increase in ALT, AST [13], along with an increase in lactate dehydrogenase and creatine kinase is characteristic of idiopathic inflammatory myopathies, which include dermatomyositis/polymyositis. Creatine kinase, aldolase, ALT, AST and lactate dehydrogenase are enzymes of muscle origin, the levels of which increase with increasing activity of myositis [14].

It was the predominance of AST activity over ALT in a series of biochemical blood tests that forced us to direct the diagnostic search towards identifying myopathy.

But previously elevated ALT and AST values were interpreted as markers of hepatocellular damage. Hyperbilirubinemia probably contributed to this interpretation. However, it was observed in the patient earlier, and was represented by indirect bilirubin, which suggests a background condition - Gilbert's syndrome. The patient is recommended to undergo further genetic testing — detection of mutations in the *UGT1A1* gene — to verify this condition.

Characteristic antibodies for AIH (antinuclear antibodies, antibodies to smooth muscles, to soluble liver antigen and to liver and kidney microsome type 1) [15] are not strictly specific for AIH and can be detected in other liver diseases, as well as in healthy individuals and in rheumatological patients with various diagnoses [16, 17]. For example, for the diagnosis of AIH type 1, antinuclear antibodies in a titer of 1 : 80 (observed in the patient) has a specificity of 36.1 %, a sensitivity of 91.8 % and a positive predictive value of 54.9 % [18].

During the initial examination of a patient with suspected AIH, morphological examination of the liver biopsy is mandatory [19–21]. Histological examination is necessary not only to exclude alternative or concomitant liver diseases, assess the severity of inflammatory activity and indicate the stage of fibrosis [22] but also to make sure that the cause of the disease is liver damage. Since the source of transaminases, elevated IgG and autoantibodies can be the processes in other organs. That is why, using modified criteria for the diagnosis of AIH (including autoantibodies, IgG level, absence

of viral hepatitis and histological features), without morphological data we will never reach a total of more than 6 points, which is sufficient to establish “probable AIH”, but does not allow us to confirm the diagnosis of AIH [23].

This patient had a Simplified AIH Score [23] of 4, which is not consistent with the diagnosis of AIH.

What about the patient's liver? Liver damage in dermatomyositis/polymyositis has been reported [24, 25], but it is quite rare compared to damage to the main target organs (lungs, heart, esophagus). It is believed that liver damage in dermatomyositis/polymyositis should be discussed only if transaminase activity is increased to a greater extent than creatine kinase and aldolase, ALT predominates over AST, and when alternative causes of liver pathology are excluded [14, 26, 27].

The patient received azathioprine for several months. It is known that azathioprine can cause drug-induced liver injury (DILI), which usually develops 2–12 months after the start of therapy, occurs with various phenotypes, including cholestatic hepatitis, and in most cases is reversible upon its discontinuation [28, 29]. In DILI, morphological cholestasis in most cases is not accompanied by an increase in serum alkaline phosphatase [30]. We tend to interpret the changes in the patient's liver as azathioprine-induced DILI. The revealed medium- and macrovesicular fatty degeneration of hepatocytes could be associated with prednisolone intake. However, since steatosis affected less than 5 % of hepatocytes, in this case we cannot talk about fatty liver disease of a specific (drug-induced) etiology [31, 32]. When assessing the probability of DILI using the electronic tool RECAM [33], which is a modified computer version of the Roussel Uclaf Causality Assessment Method (RUCAM) [34], the result obtained corresponds to possible DILI. However, it should be noted that RECAM was developed based on data from the American (Drug-Induced Liver Injury Network (DILIN)) and Spanish DILI registries, which impose minimal requirements for tests (such as ALT activity > 5 ULN) for registering cases of DILI. And its informative value for a number of DILI phenotypes, including those not accompanied by a sharp increase in serum transaminases and/or alkaline phosphatase, is questionable [33].

It is interesting that the mother and son developed autoimmune diseases at the same time and at different ages, which illustrates a genetic predisposition to autoimmune processes and, probably, the presence of a common external trigger for their manifestation.

A clinical diagnosis has been formulated.

Main: Dermatomyositis (MITAX class B)

Associated: Drug-induced liver injury (intrahepatic cholestasis), azathioprine-induced (RECAM — 2 points), mild severity.

Atopic dermatitis, moderate course (SCORAD — 35 points), erythematous-squamous form with lichenification.

Gastroesophageal reflux disease: erosive esophagitis, stage A by Los Angeles classification.

Gilbert's syndrome.

References / Литература

1. Атопический дерматит: клинические рекомендации. 2024. [Atopic dermatitis: Clinical guidelines. 2024. (In Russ.)]. URL: <https://www.medznat.ru/uploads/file/post/ru/9359/17297545049359.pdf>
2. Severity scoring of atopic dermatitis: The SCORAD index. Consensus Report of the European Task Force on Atopic Dermatitis. *Dermatology*. 1993;186(1):23–31. DOI: 10.1159/000247298
3. Kim H.J., Zeidi M., Bonciani D., Pena S.M., Tiao J., Sahu S., et al. Itch in dermatomyositis: The role of increased skin interleukin-31. *Br J Dermatol*. 2018;179(3):669–78. DOI: 10.1111/bjd.16498
4. Xu A., Fu Q. Heliotrope rash. *BMJ*. 2023;382:e075978. DOI: 10.1136/bmj-2023-075978
5. Триветова Е.Л. Диагностика интерстициальных заболеваний легких при системных заболеваниях соединительной ткани. *Медицинские новости*. 2021;7(322):22–8. [Trivetova E.L. Diagnosis of interstitial lung diseases in systemic connective tissue diseases. *Meditsinskie novosti*. 2021;7(322):22–8. (In Russ.)].
6. Isenberg D.A., Allen E., Farewell V., Ehrenstein M.R., Hanna M.G., Lundberg I.E., et al.; International Myositis and Clinical Studies Group (IMACS). International consensus outcome measures for patients with idiopathic inflammatory myopathies. Development and initial validation of myositis activity and damage indices in patients with adult onset disease. *Rheumatology (Oxford)*. 2004;43(1):49–54. DOI: 10.1093/rheumatology/keg427
7. Lundberg I.E., Tjärnlund A., Bottai M., Werth V.P., Pilkington C., de Visser M., et al.; International Myositis Classification Criteria Project Consortium, the Euro-myositis Register, and the Juvenile Dermatomyositis Cohort Biomarker Study and Repository (UK and Ireland). 2017 European League Against Rheumatism/American College of Rheumatology classification criteria for adult and juvenile idiopathic inflammatory myopathies and their major subgroups. *Arthritis Rheumatol*. 2017;69(12):2271–82. DOI: 10.1002/art.40320
8. Bohan A., Peter J.B. Polymyositis and dermatomyositis (second of two parts). *N Engl J Med*. 1975;292(8):403–7. DOI: 10.1056/NEJM197502202920807
9. Lohse A.W., Sebode M., Bhatthal P.S., Clouston A.D., Dienes H.P., Jain D., et al. Consensus recommendations for histological criteria of autoimmune hepatitis from the International AIH Pathology Group: Results of a workshop on AIH histology hosted by the European Reference Network on Hepatological Diseases and the European Society of Pathology: Results of a workshop on AIH histology hosted by the European Reference Network on Hepatological Diseases and the European Society of Pathology. *Liver Int*. 2022;42(5):1058–69. DOI: 10.1111/liv.15217
10. Manns M.P., Czaja A.J., Gorham J.D., Krawitt E.L., Mieli-Vergani G., Vergani D., et al.; American Association for the Study of Liver Diseases. Diagnosis and management of autoimmune hepatitis. *Hepatology*. 2010;51(6):2193–213. DOI: 10.1002/hep.23584
11. Woodward J., Neuberger J. Autoimmune overlap syndromes. *Hepatology*. 2001;33(4):994–1002. DOI: 10.1053/jhep.2001.23316
12. Hounoki H., Shinoda K., Ogawa R., Taki H., Tsuneyama K., Tobe K. Simultaneously developed polymyositis and autoimmune hepatitis. *BMJ Case Rep*. 2011;2011:bcr0920114763 DOI: 10.1136/bcr.09.2011.4763
13. Hirschfield G.M., Gill P., Neuberger J. The liver in systemic disease: A clinician's guide to abnormal liver tests. Hoboken, NJ: John Wiley & Sons, Inc.; 2023. DOI: 10.1002/9781119802181
14. De Santis M., Crotti C., Selmi C. Liver abnormalities in connective tissue diseases. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2013;27(4):543–51. DOI: 10.1016/j.bpg.2013.06.016
15. Vergani D., Alvarez F., Bianchi F.B., Cancado E.L., Mackay I.R., Manns M.P., et al.; International Autoimmune Hepatitis Group. Liver autoimmune serology: A consensus statement from the committee for autoimmune serology of the International Autoimmune Hepatitis Group. *J Hepatol*. 2004;41(4):677–83. DOI: 10.1016/j.jhep.2004.08.002
16. Ткаченко О.Ю., Лапин С.В., Мазинг А.В., Тоголян Арег А. Русскоязычная адаптация международной номенклатуры типов свечения ядра и цитоплазмы клетки (ICAP) для стандартизации выявления антинуклеарного фактора. *Медицинская иммунология*. 2020;6:1195–214. [Tkachenko O.Yu., Lapin S.V., Mazing A.V., Togliyan Areg A. Russian-language version of the International Nomenclature of International Consensus on Antinuclear Antibody (ANA) Patterns (ICAP). *Medical Immunology (Russia)*. 2020;6:1195–214. (In Russ.)]. DOI: 10.15789/1563-0625-RVO-2067
17. Damoiseaux J., von Mühlen C.A., Garcia-De La Torre I., Carballo O.G., de Melo Cruvinel W., Francescantonio P.L., et al. International consensus on ANA patterns (ICAP): The bumpy road towards a consensus on reporting ANA results. *Auto Immun Highlights*. 2016;7(1):1. DOI: 10.1007/s13317-016-0075-0
18. Galaski J., Weiler-Normann C., Schakat M., Zachou K., Muratori P., Lampalzer S., et al. Update of the simplified criteria for autoimmune hepatitis: Evaluation of the methodology for immunoserological testing. *J Hepatol*. 2021;74(2):312–20. DOI: 10.1016/j.jhep.2020.07.032
19. European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: Autoimmune hepatitis. *J Hepatol*. 2015;63(4):971–1004. DOI: 10.1016/j.jhep.2015.06.030
20. Винницкая Е.В., Сандлер Ю.Г., Абдурахманов Д.Т., Бакулин И.Г., Белоусова Е.А., Буеверов А.О. и др. Ключевые положения Российского консенсуса по диагностике и лечению аутоиммунного гепатита. *Фарматека*. 2017;5(17):47–55. [Vinnitskaya E.V., Sandler Yu.G., Abdurakhmanov D.T., Bakulin I.G., Belousova E.A., Bueverov A.O., et al. Main provisions of the Russian consensus on diagnosis and treatment of autoimmune hepatitis. *Farmateka*. 2017;5(17):47–55. (In Russ.)].
21. Винницкая Е.В., Сандлер Ю.Г., Бакулин И.Г., Парфенов А.И., Ильченко А.Ю., Никитин И.Г. и др. Актуаль-

Conclusion

Differential diagnosis with elevated serum transaminases should include not only liver disease, but also muscle tissue pathology. When diagnosing AIH, histological examination data play a key role, and verification of the diagnosis is impossible without liver biopsy.

- ные вопросы диагностики и лечения аутоиммунного гепатита (по материалам Российского консенсуса 2017 г.). *Терапевтический архив*. 2018;90(2):12–8. [Vinnitskaya E.V., Sandler Yu.G., Bakulin I.G., Parfenov A.I., Ilchenko L.Yu., Nikitin I.G., et al. Important problems in the diagnosis and treatment of autoimmune hepatitis (based on the Russian consensus 2017). *Terapevticheskiy arkhiv*. 2018;90(2):12–8. (In Russ.)]. DOI: 10.26442/terarkh201890212-18
22. Mack C.L., Adams D., Assis D.N., Kerkar N., Manns M.P., Mayo M.J., et al. Diagnosis and management of autoimmune hepatitis in adults and children: 2019 Practice guidance and guidelines from the American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatology*. 2020;72(2):671–722. DOI: 10.1002/hep.31065
 23. Hennes E.M., Zeniya M., Czaja A.J., Pares A., Dalekos G.N., Krawitt E.L., et al. Simplified criteria for the diagnosis of autoimmune hepatitis. *Hepatology*. 2008;48(1):169–76. DOI: 10.1002/hep.22322
 24. Takahashi A., Takeda I., Kanno T., Nakahara T., Oda-jima H., Kasukawa R. CD8-positive T cell-induced liver damage was found in a patient with polymyositis. *Intern Med*. 2006;45(18):1059–63. DOI: 10.2169/internalmedicine.45.1710
 25. Takahashi A., Abe K., Yokokawa J., Iwadate H., Kobayashi H., Watanabe H., et al. Clinical features of liver dysfunction in collagen diseases. *Hepatol Res*. 2010;40(11):1092–7. DOI: 10.1111/j.1872-034X.2010.00707.x
 26. Wada T., Abe G., Kudou T., Ogawa E., Nagai T., Tanaka S., et al. Liver damage in patients with polymyositis and dermatomyositis. *Kitasato Med J*. 2016;46:40–6.
 27. Noda S., Asano Y., Tamaki Z., Takekoshi T., Sugaya M., Sato S. A case of dermatomyositis with “liver disease associated with rheumatoid diseases” positive for anti-liver-kidney microsome-1 antibody. *Clin Rheumatol*. 2010;29(8):941–3. DOI: 10.1007/s10067-010-1397-3
 28. *LiverTox: Clinical and Research Information on Drug-Induced Liver Injury [Internet]*. Azathioprine. Last Update: August 21, 2017. Bethesda (MD): National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases; 2012. URL <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK548332/>
 29. Björnsson E.S., Gu J., Kleiner D.E., Chalasani N., Hayashi P.H., Hoofnagle J.H.; DILIN Investigators. Azathioprine and 6-mercaptopurine-induced liver injury: Clinical features and outcomes. *J Clin Gastroenterol*. 2017;51(1):63–9. DOI: 10.1097/MCG.0000000000000568
 30. Kleiner D.E., Chalasani N.P., Lee W.M., Fontana R.J., Bonkovsky H.L., Watkins P.B., et al.; Drug-Induced Liver Injury Network (DILIN). Hepatic histological findings in suspected drug-induced liver injury: Systematic evaluation and clinical associations. *Hepatology*. 2014;59(2):661–70. DOI: 10.1002/hep.26709
 31. Rinella M.E., Lazarus J.V., Ratziu V., Francque S.M., Sanyal A.J., Kanwal F., et al.; NAFLD Nomenclature consensus group. A multisociety Delphi consensus statement on new fatty liver disease nomenclature. *Hepatology*. 2023;78(6):1966–86. DOI: 10.1097/HEP.0000000000000520
 32. Liebe R., Esposito I., Bock H.H., Vom Dahl S., Stindt J., Baumann U., et al. Diagnosis and management of secondary causes of steatohepatitis. *J Hepatol*. 2021;74(6):1455–71. DOI: 10.1016/j.jhep.2021.01.045
 33. Hayashi P.H., Lucena M.I., Fontana R.J. RECAM: A new and improved, computerized causality assessment tool for DILI diagnosis. *Am J Gastroenterol*. 2022;117(9):1387–9. DOI: 10.14309/ajg.0000000000001836
 34. Danan G., Benichou C. Causality assessment of adverse reactions to drugs — I. A novel method based on the conclusions of international consensus meetings: Application to drug-induced liver injuries. *J Clin Epidemiol*. 1993;46(11):1323–30. DOI: 10.1016/0895-4356(93)90101-6

Information about the authors

Davydov A. Denis — Rheumatologist, Academician I.P. Pavlov First St. Petersburg State Medical University.
Contact information: davydov.rheum@gmail.com;
197022, Saint Petersburg, L'va Tolstogo str., 6–8.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5524-1616>

Elina A. Nikiforova — Student of General Medicine Faculty, Academician I.P. Pavlov First St. Petersburg State Medical University.
Contact information: nikiflina@mail.ru;
197022, Saint Petersburg, L'va Tolstogo str., 6–8.
ORCID: <https://orcid.org/0009-0007-7943-6817>

Arina A. Kim — Clinical Resident in the specialty “Rheumatology”, Academician I.P. Pavlov First St. Petersburg State Medical University.
Contact information: arina.kim7777@gmail.com;
197022, Saint Petersburg, L'va Tolstogo str., 6–8.
ORCID: <https://orcid.org/0009-0007-4720-3461>

Сведения об авторах

Давыдов Денис Андреевич — врач-ревматолог, ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.
Контактная информация: davydov.rheum@gmail.com;
197022, г. Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, 6–8.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5524-1616>

Никифорова Элина Александровна — студентка лечебного факультета, ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.
Контактная информация: nikiflina@mail.ru;
197022, г. Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, 6–8.
ORCID: <https://orcid.org/0009-0007-7943-6817>

Ким Арина Анатольевна — клинический ординатор по специальности «Ревматология», ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.
Контактная информация: arina.kim7777@gmail.com;
197022, г. Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, 6–8.
ORCID: <https://orcid.org/0009-0007-4720-3461>

Vadim E. Karev — Dr. Sci. (Med.), Head of the Department of Pathology, Federal Research and Clinical Center for Infectious Diseases under the Federal Medical Biological Agency; Professor of Scientific and Educational Center of Gastroenterology and Hepatology of the Medical Institute, Saint Petersburg State University.
Contact information: vadimkarev@yandex.ru;
197022, Saint Petersburg, Professora Popova str., 9.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7972-1286>

Andrey V. Yakubovsky — Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Dermatovenereology with a Clinic, Academician I.P. Pavlov First St. Petersburg State Medical University.
Contact information: ayakubovsky@mail.ru;
197022, Saint Petersburg, L'va Tolstogo str., 6–8.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0972-3363>

Karina L. Raikhelson* — Dr. Sci. (Med.), Docent, Professor of the Department of General Medical Practice, Academician I.P. Pavlov First St. Petersburg State Medical University; Professor of the Scientific and Educational Center of Gastroenterology and Hepatology of the Medical Institute, Saint Petersburg State University.
Contact information: kraikhelson@mail.ru;
197022, Saint Petersburg, L'va Tolstogo str., 6–8.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8821-6142>

Authors' contributions

The concept of presenting clinical observation: Raikhelson K.L., Davydov D.A., Nikiforova E.A.

Patient management and direct participation in the establishment of clinical diagnosis, examination and treatment: Raikhelson K.L., Davydov D.A., Kim A.A., Karev V.E., Yakubovsky A.V., Nikiforova E.A.

Preparation of clinical data for publication, text writing: Davydov D.A., Nikiforova E.A., Yakubovsky A.V., Karev V.E., Kim A.A., Raikhelson K.L.

Final editing: Raikhelson K.L., Nikiforova E.A., Davydov D.A., Yakubovsky A.V.

Proof checking and approval with authors: Raikhelson K.L., Nikiforova E.A.

Карев Вадим Евгеньевич — доктор медицинских наук, руководитель отдела патоморфологии, ФГБУ «Федеральный научно-клинический центр инфекционных болезней Федерального медико-биологического агентства»; профессор Научно-клинического и образовательного центра гастроэнтерологии и гепатологии медицинского института, ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет».
Контактная информация: vadimkarev@yandex.ru;
197022, г. Санкт-Петербург, ул. Профессора Попова, 9.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7972-1286>

Якубовский Андрей Валентинович — кандидат медицинских наук, доцент кафедры дерматовенерологии с клиникой, ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.
Контактная информация: ayakubovsky@mail.ru;
197022, г. Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, 6–8.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0972-3363>

Райхельсон Карина Леонидовна* — доктор медицинских наук, доцент, профессор кафедры общей врачебной практики, ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; профессор Научно-клинического и образовательного центра гастроэнтерологии и гепатологии Медицинского института, ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет».
Контактная информация: kraikhelson@mail.ru;
197022, г. Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, 6–8.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8821-6142>

Вклад авторов

Концепция и дизайн исследования: Райхельсон К.Л., Давыдов Д.А., Никифорова Э.А.

Ведение пациента и непосредственное участие в установлении клинического диагноза, обследовании и лечении: Райхельсон К.Л., Давыдов Д.А., Ким А.А., Карев В.Е., Якубовский А.В., Никифорова Э.А.

Подготовка клинических данных к публикации, написание текста: Давыдов Д.А., Никифорова Э.А., Якубовский А.В., Карев В.Е., Ким А.А., Райхельсон К.Л.

Финальное редактирование: Райхельсон К.Л., Никифорова Э.А., Давыдов Д.А., Якубовский А.В.

Проверка и согласование верстки с авторским коллективом: Райхельсон К.Л., Никифорова Э.А.

Submitted: 02.09.2024 Accepted: 17.11.2024 Published: 28.02.2025
Поступила: 02.09.2024 Принята: 17.11.2024 Опубликовано: 28.02.2025

* Corresponding author / Автор, ответственный за переписку



Российский консенсус: стандартизация показаний к хирургическому лечению ГЭРБ

И.Е. Хатьков^{1,2}, Д.С. Бордин^{1,2,3*}, О.С. Васнев¹, С.Р. Абдулхаков^{4,5}, А.С. Аллахвердян², Д.Н. Андреев², В.В. Анищенко⁶, И.Г. Бакулин⁷, Н.В. Бакулина⁷, М.В. Бурмистров⁴, Э.Р. Валитова¹, Д.И. Василевский⁸, Ф.П. Ветшев⁹, Э.А. Галлямов², С.А. Домрачев², Р.Е. Израйлов¹, В.А. Исаков¹⁰, В.О. Кайбышева¹¹, М.А. Кошкин¹, Ю.А. Кучерявый¹², М.А. Ливзан¹³, О.Э. Луцевич², И.В. Маев², С.В. Морозов^{10,14}, А.А. Морошек⁴, М.Ф. Осипенко⁶, М.В. Павлов¹, Е.В. Парфенчикова¹, Д.В. Ручкин¹⁵, А.В. Сажин¹¹, А.А. Смирнов⁸, О.А. Сторонова⁹, А.С. Трухманов⁹, Т.В. Хоробрых⁹, М.Ф. Черкасов¹⁶, А.Л. Шестаков¹⁷, К.В. Шишин¹, Ю.В. Эмбутниекс¹, В.Т. Ивашкин⁹

¹ ГБУЗ «Московский клинический научно-практический центр им. А.С. Логинова»

Департамента здравоохранения города Москвы, Москва, Российская Федерация

² ФГБОУ ВО «Российский университет медицины» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Российская Федерация

³ ФГБОУ ВО «Тверской государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Тверь, Российская Федерация

⁴ ФГАОУ ВО «Казанский (Приволжский) федеральный университет», Казань, Российская Федерация

⁵ ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Казань, Российская Федерация

⁶ ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Новосибирск, Российская Федерация

⁷ ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова», Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Российская Федерация

⁸ ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Российская Федерация

⁹ ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), Москва, Российская Федерация

¹⁰ ФГБУН «Федеральный исследовательский центр питания, биотехнологии и безопасности пищи», Москва, Российская Федерация

¹¹ ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Российская Федерация

¹² АО «Ильинская больница», Красногорск, Московская область, Российская Федерация

¹³ ФГБОУ ВО «Омский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Омск, Российская Федерация

¹⁴ ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Российская Федерация

¹⁵ ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр хирургии им. А.В. Вишневского» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Российская Федерация

¹⁶ ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Ростов-на-Дону, Российская Федерация

¹⁷ ФГБНУ «Российский научный центр хирургии им. академика Б.В. Петровского» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Российская Федерация

Цель: представить результаты соглашения экспертов по стандартизации показаний к хирургическому лечению гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (ГЭРБ).

Материалы и методы. Вопросы стандартизации показаний к хирургическому лечению ГЭРБ были обсуждены 39 экспертами из числа ведущих гастроэнтерологов и хирургов из 7 городов России, представляющих 17 учреждений. Список вопросов для обсуждения был сформирован инициативной группой и разослан экспертам. Эксперты подготовили литературные справки на основе анализа соответствующих положений зарубежных консенсусов, публикаций высокого научного уровня, в которых изложены сведения, полученные в ходе исследований, соответствующих критериям медицины, основанной на доказательствах, позиции по данному вопросу в Российской Федерации, предложили положения для голосования. Голосование осуществлялось по Дельфийской системе.

Результаты. ГЭРБ — наиболее распространенное доброкачественное заболевание пищевода. Хирургическое лечение ГЭРБ рассматривается как один из методов лечения. Отбор пациентов для оперативного

вмешательства в реальной клинической практике представляет сложную задачу. Результаты хирургического и консервативного лечения ГЭРБ сопоставимы. Хирургическое лечение должно проводиться в специализированном стационаре только после совместного с гастроэнтерологом обследования, подтвердившего диагноз ГЭРБ. Обсуждается вопрос о месте хирургического лечения в случае неполного ответа на терапию ингибиторами протонной помпы, при наличии внепищеводных проявлений заболевания. Рассмотрены показания, противопоказания и возможные результаты антирефлюксной хирургии у пациентов с ГЭРБ. Проанализировано значение эзофагогастродуоденоскопии, манометрии пищевода, pH-мониторинга/pH-импеданс-мониторинга и рентгенологического полипозиционного исследования верхних отделов желудочно-кишечного тракта как предоперационного обследования пациента.

Выводы. Экспертами достигнуто согласие по 20 положениям по стандартизации показаний к хирургическому лечению ГЭРБ, представленным в настоящей публикации.

Ключевые слова: гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, ГЭРБ, хирургическое лечение, манометрия пищевода, pH-мониторинг пищевода, pH-импеданс-мониторинг

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования: Хатьков И.Е., Бордин Д.С., Васнев О.С., Абдулхаков С.Р., Аллахвердян А.С., Андреев Д.Н., Анищенко В.В., Бакулин И.Г., Бакулина Н.В., Бурмистров М.В., Валитова Э.Р., Василевский Д.И., Ветшев Ф.П., Галлямов Э.А., Домрачев С.А., Израйлов Р.Е., Исаков В.А., Кайбышева В.О., Кошкин М.А., Кучерявый Ю.А., Ливзан М.А., Луцевич О.Э., Маев И.В., Морозов С.В., Моросhek А.А., Осипенко М.Ф., Павлов М.В., Парфенчикова Е.В., Ручкин Д.В., Сажин А.В., Смирнов А.А., Сторонова О.А., Трухманов А.С., Хоробрых Т.В., Черкасов М.Ф., Шестаков А.Л., Шишин К.В., Эмбутниекс Ю.В., Ивашкин В.Т. Российский консенсус: стандартизация показаний к хирургическому лечению ГЭРБ. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2025;35(1):74–93. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2025-35-1-74-93>

Russian Consensus: Standardization of Indications for Surgical Treatment of GERD

Igor Ye. Khatkov^{1,2}, Dmitry S. Bordin^{1,2,3*}, Oleg S. Vasnev¹, Sayar R. Abdulkhakov^{4,5}, Aleksandr S. Allakhverdyan², Dmitry N. Andreev², Vladimir V. Anishchenko⁶, Igor G. Bakulin⁷, Natalia V. Bakulina⁷, Mikhail V. Burmistrov⁴, Elen R. Valitova¹, Dmitry I. Vasilevsky⁸, Fedor P. Vetshev⁹, Eduard A. Gallyamov², Sergey A. Domrachev², Roman Ye. Izrailov¹, Vasily A. Isakov¹⁰, Valeria O. Kaybysheva¹¹, Mikhail A. Koshkin¹, Yury A. Kucheryavy¹², Maria A. Livzan¹³, Oleg E. Lutsevich², Igor V. Maev², Sergey V. Morozov^{10,14}, Anton A. Moroshek⁴, Marina F. Osipenko⁶, Mikhail V. Pavlov¹, Elena V. Parfenchikova¹, Dmitry V. Ruchkin¹⁵, Alexander V. Sazhin¹¹, Alexander A. Smirnov⁸, Olga A. Storonova⁹, Alexander S. Trukhmanov⁹, Tatiana V. Khorobrykh⁹, Mikhail F. Cherkasov¹⁶, Aleksey L. Shestakov¹⁷, Kirill V. Shishin¹, Yulia V. Embutnieks¹, Vladimir T. Ivashkin⁹

¹ Loginov Moscow Clinical Scientific Center, Moscow, Russian Federation

² Russian University of Medicine, Moscow, Russian Federation

³ Tver State Medical University, Tver, Russian Federation

⁴ Kazan (Volga Region) Federal University, Kazan, Russian Federation

⁵ Kazan State Medical University, Kazan, Russian Federation

⁶ Novosibirsk State Medical University, Novosibirsk, Russian Federation

⁷ North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, Saint Petersburg, Russian Federation

⁸ Academician I.P. Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, Saint Petersburg, Russian Federation

⁹ I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russian Federation

¹⁰ Federal Research Center of Nutrition, Biotechnology and Food Safety, Moscow, Russian Federation

¹¹ N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russian Federation

¹² Ilyinskaya Hospital, Krasnogorsk, Moscow Region, Russian Federation

¹³ Omsk State Medical University, Omsk, Russian Federation

¹⁴ Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russian Federation

¹⁵ National Medical Research Center of Surgery named after A. Vishnevsky, Moscow, Russian Federation

¹⁶ Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russian Federation

¹⁷ Petrovsky National Research Centre of Surgery, Moscow, Russian Federation

Aim: to present the results of an Expert Consensus on standardization of indications for surgical treatment of gastroesophageal reflux disease (GERD).

Materials and methods. The issues of standardization of indications for surgical treatment of GERD were discussed by 39 experts – leading gastroenterologists and surgeons from 7 cities of Russia, representing 17 institutions. The list of questions for discussion was formed by the initiative group and sent to the experts. The experts reviewed recent literature, including existing clinical guidelines and consensuses, assessed the evidence base and suggested statements for voting based on the analysis of relevant provisions of foreign consensuses, high-level scientific publications, which set out information obtained in the course of studies that meet the criteria of evidence-based medicine, positions on this issue in the Russian Federation, and suggested statements for voting. Delphi method was used to reach the consensus.

Results. GERD is the most common benign esophageal disorder. Surgery is considered one of the treatment methods for GERD. In real clinical practice, selection of patients who may benefit from surgery is challenging. The results of surgical and conservative treatment of GERD are comparable. Surgical treatment should be performed in a specialized hospital only after a joint examination with a gastroenterologist confirming the diagnosis of GERD. An appropriate volume of preoperative diagnostic workup, matters related to surgical interventions in case of incomplete response to proton pump inhibitors (PPIs) and when extraesophageal manifestations of GERD are present were discussed. The consensus reviews the indications, contraindications and possible results of antireflux operations in patients with GERD. The value of endoscopy, esophageal manometry, pH monitoring/pH-impedance monitoring and X-ray polypositional examination of the upper gastrointestinal tract as a preoperative examination of the patient is analysed.

Conclusions. The experts reached the consensus on 20 statements on standardization of indications for surgical treatment of GERD.

Keywords: gastroesophageal reflux disease, GERD, surgical treatment, esophageal manometry, esophageal pH monitoring, pH-impedance monitoring

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

For citation: Khatkov I.Ye., Bordin D.S., Vasnev O.S., Abdulkhakov S.R., Allakhverdyan A.S., Andreev D.N., Anishchenko V.V., Bakulin I.G., Bakulina N.V., Burmistrov M.V., Valitova E.R., Vasilevsky D.I., Vetshev F.P., Gallyamov E.A., Domrachev S.A., Izrailov R.Ye., Isakov V.A., Kaybysheva V.O., Koshkin M.A., Kucheryavyy Yu.A., Livzan M.A., Lutsevich O.E., Maev I.V., Morozov S.V., Moroshek A.A., Osipenko M.F., Pavlov M.V., Parfenchikova E.V., Ruchkin D.V., Sazhin A.V., Smirnov A.A., Storonova O.A., Trukhmanov A.S., Khorobrykh T.V., Cherkasov M.F., Shestakov A.L., Shishin K.V., Embutnieks Yu.V., Ivashkin V.T. Russian Consensus: Standardization of Indications for Surgical Treatment of GERD. Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology. 2025;35(1):74–93. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2025-35-1-74-93>

Хирургическое лечение гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (ГЭРБ) рассматривается как один из методов лечения наряду с мерами по немедикаментозной коррекции образа жизни с модификацией факторов риска и консервативной терапией. Вместе с тем отбор больных для оперативного вмешательства в реальной клинической практике представляет собой достаточно сложную задачу. В отечественных клинических рекомендациях [1] вопросам антирефлюксной хирургии посвящен небольшой раздел с акцентом на показания при осложненном течении заболевания (повторные кровотечения, пептические стриктуры пищевода, развитие пищевода Баррета с дисплазией эпителия высокой степени, частые аспирационные пневмонии), а также в случаях, когда пациент по тем или иным объективным или субъективным причинам не может получать консервативную терапию ГЭРБ. Особую проблему в определении места хирургического лечения представляют случаи неполного ответа на терапию ингибиторами протонной помпы (ИПП), со стойкой симптоматикой и внепищеводными проявлениями заболевания, а также определение объема предоперационного обследования пациента. Эти и многие другие вопросы были обсуждены 39 экспертами из числа ведущих гастроэнтерологов и хирургов из 7 городов России, представляющих 17 учреждений. Список вопросов для обсуждения был сформирован инициативной группой и разослан экспертам. Эксперты подготовили литературные справки на основе изучения и глубокого анализа соответствующих положений зарубежных консенсусов, публикаций высокого научного уровня, в которых изложены сведения, полученные в ходе исследований, соответствующих критериям медицины, основанной на доказательствах, позиции по данному вопросу

в Российской Федерации, предложили положения для голосования.

Полученные литературные справки были объединены в итоговый документ, который был разослан всем экспертам Консенсуса для обоснования их позиции при онлайн-голосовании. Голосование осуществлялось по Дельфийской системе с применением балльно-рейтинговой шкалы Лайкерта, где «1 балл» соответствовал тезису «полностью согласен» (A+), «2 балла» — «согласен с небольшими замечаниями» (A), «3 балла» — «согласен со значительными замечаниями» (A–), «4 балла» — «не согласен, но при этом со значительными замечаниями» (D–), «5 баллов» — «не согласен, но при этом с небольшими замечаниями» (D), «6 баллов» — «категорически не согласен» (D+). Соглашение считалось достигнутым при согласии с положением (A+, A, A–) более 80 % экспертов [2].

Вопросы и положения консенсуса

1. Необходимо ли перед определением показаний к выполнению антирефлюксной операции проведение 8-недельного курса консервативной терапии?

Перед рассмотрением показаний к антирефлюксной операции необходимо проведение 8-недельного курса консервативной терапии на фоне соблюдения рекомендаций по изменению образа жизни.

Уровень убедительности рекомендаций — С; уровень достоверности доказательств — 2.

Уровень достигнутого соглашения: «A+» — 79,5 %; «A» — 15,4 %; «A–» — 2,6 %; «D–» — 0 %; «D» — 2,6 %; «D+» — 0 %.

Большинство международных и отечественных рекомендаций не содержат информации о необходимости назначения консервативной терапии перед определением показаний к хирургическому лечению ГЭРБ ввиду отсутствия соответствующих рандомизированных клинических исследований [1, 3–5].

Вместе с тем применение ИПП перед фундопликацией логично и оправданно вследствие следующих причин:

- достижение контроля симптомов и заживление эзофагита, особенно тяжелого, улучшает периоперационный прогноз, в том числе за счет стабилизации психологического статуса пациента;
- отсутствие ответа на терапию ИПП в течение 8 недель, особенно при внепищеводных проявлениях ГЭРБ, ассоциировано с низкой эффективностью антирефлюксной хирургии.

2. Какова тактика ведения пациентов с сохранением типичных симптомов ГЭРБ и/или рефлюкс-эзофагита после 8 недель лечения стандартной дозой ИПП?

Сохранение типичных симптомов ГЭРБ и/или рефлюкс-эзофагита после 8 недель лечения стандартной дозой ИПП требует дополнительного обследования у гастроэнтеролога.

Уровень убедительности рекомендаций — В; уровень достоверности доказательств — 2.

Уровень достигнутого соглашения: «А+» — 82,1 %; «А» — 12,8 %; «А–» — 2,6 %; «D–» — 0 %; «D» — 2,6 %; «D+» — 0 %.

Около 40 % пациентов с симптомами ГЭРБ отмечают неполный ответ или отсутствие ответа на терапию ИПП, что может быть обусловлено, с одной стороны, наличием иной патологии с рефлюкс-подобными симптомами (ахалазия кардии, эозинофильный эзофагит, функциональная изжога и др.), а с другой стороны, при достоверном диагнозе ГЭРБ персистирование симптомов может быть связано с неадекватным режимом дозирования, низкой комплаентностью, индивидуальными особенностями метаболизма ИПП у данного пациента («быстрый метаболизатор»), некислотным характером рефлюксата и др. [1, 3–5].

Золотым стандартом диагностики ГЭРБ у пациентов с сохранением типичных симптомов и/или рефлюкс-эзофагита после 8 недель лечения стандартной дозой ИПП является суточная рН-импедансометрия (рН-импеданс-мониторинг) пищевода. Проведение рН-импеданс-мониторинга на фоне терапии ИПП выявляет истинную рефрактерность (время с $\text{pH} < 4$ в пищеводе превышает 4 %) к терапии ИПП, а также некислые рефлюксы (щелочные и слабокислые) [5].

Возможности лечения ГЭРБ, рефрактерной к терапии ИПП, включают назначение ИПП, метаболизм которых в меньшей степени зависит

от изофермента CYP2C19 цитохрома P450 в печени (рабепразол, эзомепразол) [6], при необходимости — применение более высоких доз и добавление эпителий-протективной терапии. В качестве перспективной стратегии у пациентов с рефрактерной ГЭРБ рассматривается терапия блокаторами калиевых каналов, однако в настоящее время этот класс препаратов в Российской Федерации недоступен.

Хирургическое лечение ГЭРБ наиболее эффективно в случаях доказанного объективными методами патологического рефлюкса, исключения ахалазии кардии и других нарушений моторики грудного отдела пищевода [7]. Отсутствие эффекта от лечения ИПП (сохранение симптомов на фоне приема ИПП) рассматривается как предиктор неудачного исхода операции [8].

3. Является ли пациент с наличием основных симптомов ГЭРБ (изжога и/или регургитация) кандидатом на антирефлюксную операцию без специализированного обследования (ЭГДС, манометрия пищевода, рН-мониторинг/рН-импеданс-мониторинг)?

Пациент с основными симптомами ГЭРБ (изжога и/или регургитация) может быть кандидатом на антирефлюксную операцию только после специализированного обследования, подтвердившего диагноз ГЭРБ (ЭГДС, манометрия пищевода, рН-мониторинг/рН-импеданс-мониторинг).

Уровень убедительности рекомендаций — А; уровень достоверности доказательств — 2.

Уровень достигнутого соглашения: «А+» — 79,5 %; «А» — 2,8 %; «А–» — 2,6 %; «D–» — 0 %; «D» — 2,6 %; «D+» — 2,6 %.

Типичные симптомы ГЭРБ (изжога и регургитация) не являются специфичными и могут встречаться при других заболеваниях пищевода (ахалазия кардии, эозинофильный эзофагит, функциональная изжога и др.). Объективным методом диагностики органических заболеваний пищевода является ЭГДС [9]. Патоморфологическое исследование биоптатов слизистой оболочки пищевода позволяет исключить осложненное течение (пищевод Баррета), эзофагиты другой этиологии (эозинофильный эзофагит, инфекционный и др.). Вместе с тем эозинофильный эзофагит и ГЭРБ могут протекать одновременно и не исключают друг друга [10].

Существуют противоречивые мнения по вопросу отмены ИПП перед обследованием. Американской коллегией гастроэнтерологов и авторами Лионского консенсуса 2-го пересмотра рекомендовано проводить ЭГДС на фоне 2-, а лучше 4-недельной отмены ИПП [11]. Авторы международных рекомендаций ICARUS [12] считают нецелесообразным отменять ИПП у пациентов, которым проводится предоперационное обследование. Отмена ИПП

также нецелесообразна пациентам с доказанным ранее диагнозом ГЭРБ (при пищеводе Баррета, стриктуре пищевода или эрозивном эзофагите В, С и D) [11].

pH-импеданс-мониторинг позволяет получить данные, подтверждающие диагноз ГЭРБ у пациентов без диагностически значимых эндоскопических признаков повреждения пищевода (эрозивный эзофагит в стадии В, С и D, пищевод Баррета, пептическая стриктура пищевода). Диагностическим критерием, подтверждающим ГЭРБ, является время закисления в дистальном отделе пищевода более 6 % вне терапии ИПП или более 4 % на фоне приема препаратов этой группы [11]. Кроме того, pH-импеданс-мониторинг позволяет выявить связь симптомов с рефлюксом и исключить функциональные заболевания пищевода, при которых проведение антирефлюксной операции не приносит удовлетворительного результата [11, 12].

Манометрия пищевода является вспомогательным методом диагностики ГЭРБ, основной задачей которого является исключение нарушений моторики пищевода (ахалазия кардии, диффузный эзофагоспазм, гиперконтрактивный пищевод) и представляет обязательный компонент предоперационного обследования согласно большинству международных рекомендаций [9, 12].

4. Является ли пациент с наличием внепищеводных проявлений ГЭРБ (кашель, ларингит, бронхиальная астма) кандидатом на антирефлюксную операцию без специализированного обследования (ЭГДС, манометрия, pH-импеданс-мониторинг)?

Пациент с внепищеводными проявлениями ГЭРБ может быть кандидатом на антирефлюксную операцию только после специализированного обследования (ЭГДС, манометрия, pH-импеданс-мониторинг), доказавшего связь внепищеводных проявлений с гастроэзофагеальным рефлюксом по данным pH-импеданс-мониторинга.

Уровень убедительности рекомендаций — С; уровень достоверности доказательств — 2.

Уровень достигнутого соглашения: «А+» — 89,7 %; «А» — 7,7 %; «А–» — 0 %; «D–» — 0 %; «D» — 0 %; «D+» — 2,6 %.

Связь хронического кашля, бронхиальной астмы, ларингофарингеальной патологии и ГЭРБ сложна [13, 14]. Не существует золотого стандарта диагностики ларингофарингеальных и пульмонологических проявлений ГЭРБ. Используемые в настоящее время методы (ЭГДС, ларингоскопия, бронхоскопия, pH-импеданс-мониторинг, манометрия пищевода и др.) обладают низкой чувствительностью и специфичностью [15]. Наличие внепищеводных симптомов при отсутствии типичных симптомов ГЭРБ возможно, но маловероятно. Результаты антирефлюксной терапии в отношении

внепищеводных симптомов неоднозначны [16, 17], а диапазон частоты эффективности лечения колеблется от 15 до 95 %. Очевидна меньшая эффективность антирефлюксной хирургии у пациентов с изолированными внепищеводными симптомами. В качестве предикторов хорошего ответа на хирургическое вмешательство следует рассматривать наличие типичных рефлюкс-симптомов, предшествующий ответ на ИПП и наличие кислотного рефлюкса (время pH в пищеводе менее 4 в течение > 6 % времени), подтвержденного pH-мониторингом [18–21].

При внепищеводных проявлениях ГЭРБ рассматривать вопрос об оперативном лечении следует в случае подтвержденного с помощью pH-импеданс-мониторинга патологического рефлюкса и исключении нарушений моторики пищевода по данным манометрии.

5. Является ли пациент с типичными симптомами ГЭРБ (изжога и/или регургитация), отвечающий на лечение ИПП, кандидатом на антирефлюксную операцию?

Пациент с типичными для ГЭРБ симптомами (изжога и/или регургитация), отвечающий на лечение ИПП, наряду с проведением лекарственной терапии может рассматриваться в качестве кандидата на антирефлюксную операцию. При этом диагноз ГЭРБ должен быть подтвержден по данным pH-мониторинга/pH-импеданс-мониторинга вне приема ИПП. У больных с типичными симптомами, отвечающих на лечение ИПП, наблюдается наибольший эффект от хирургического лечения.

Уровень убедительности рекомендаций — В; уровень достоверности доказательств — 2.

Уровень достигнутого соглашения: «А+» — 61,5 %; «А» — 17,9 %; «А–» — 7,7 %; «D–» — 7,7 %; «D» — 5,1 %; «D+» — 0 %.

ИПП являются золотым стандартом фармакотерапии ГЭРБ [22]. По данным метаанализа 59 исследований ($n = 26\,885$), терапия ИПП в течение 4 недель приводила к полному купированию изжоги как у пациентов с эрозивной (ОШ = 0,72; 95% ДИ: 0,69–0,74), так и неэрозивной формой заболевания (ОШ = 0,49; 95% ДИ: 0,44–0,55) [23]. С учетом этого приоритетными кандидатами на антирефлюксную операцию должны быть пациенты, которые по тем или иным объективным или субъективным причинам не могут получить консервативную терапию ГЭРБ, а также лица с казуистически редкими побочными явлениями на фоне антисекреторной терапии [24]. При этом диагноз ГЭРБ должен быть подтвержден по данным pH-мониторинга/pH-импеданс-мониторинга вне приема ИПП. Наибольший эффект от хирургического лечения наблюдается у больных с типичными симптомами ГЭРБ (изжога и/или регургитация), отвечающими на лечение ИПП, что должно

учитываться при потенциальном планировании операции [25].

6. Является ли пациент с эрозивным эзофагитом А по Лос-Анджелесской классификационной системе кандидатом на антирефлюксную операцию без специализированного обследования (манометрия, рН-мониторинг/рН-импеданс-мониторинг)?

Пациент с рефлюкс-эзофагитом степени А по Лос-Анджелесской классификационной системе может быть кандидатом на антирефлюксную операцию только после специализированного обследования (манометрия, рН-мониторинг/рН-импеданс-мониторинг), подтвердившего диагноз ГЭРБ.

Уровень убедительности рекомендаций — В; уровень достоверности доказательств — 2.

Уровень достигнутого соглашения: «А+» — 66,7 %; «А» — 20,5 %; «А–» — 10,3 %; «D–» — 0 %; «D» — 2,6 %; «D+» — 0 %.

Определение наличия и тяжести повреждений слизистой оболочки пищевода в ходе эндоскопического исследования позволяет заподозрить наличие ГЭРБ, но не всегда является надежным критерием постановки диагноза. Результаты недавних исследований свидетельствуют о том, что единичные и небольшие по размеру эрозии в пищеводе (степени А по Лос-Анджелесской классификации) могут выявляться в 5–7,5 % случаев у лиц без клинических проявлений и без признаков патологического рефлюкса [26], тогда как более тяжелые степени (В, С, D) эзофагита у здоровых лиц практически не встречаются [27].

В то же время у ряда пациентов, даже при наличии эрозивного эзофагита, клинические проявления могут быть обусловлены функциональными нарушениями пищевода, в связи с чем проведение функциональных методов исследований пищевода (рН-мониторинг, рН-импеданс-мониторинг, манометрия) является целесообразным перед проведением антирефлюксных операций для четкой верификации патологического гастроэзофагеального рефлюкса и исключения других причин, лежащих в основе симптомов [11]. Особое значение эти методы могут приобретать в случаях рефрактерного течения ГЭРБ, при наличии внепищеводных проявлений заболевания [28–32].

Манометрия пищевода высокого разрешения не является основным методом диагностики ГЭРБ, вместе с тем ее результаты могут использоваться в качестве дополнительных диагностических критериев в тех случаях, когда ЭГДС не выявляет убедительных признаков заболевания [33–35]. В соответствии с Лионским консенсусом 2-го пересмотра к таким критериям относят выявление грыжи пищеводного отверстия диафрагмы (ГПОД), снижение тонуса нижнего пищеводного сфинктера,

неэффективную моторику грудного отдела и отсутствие сокращений пищевода [11].

7. Является ли пациент с эрозивным эзофагитом В, С и D по Лос-Анджелесской классификационной системе кандидатом на антирефлюксную операцию без специализированного обследования (манометрия, рН-мониторинг/рН-импеданс-мониторинг)?

Рефлюкс-эзофагит степени В, С и D по Лос-Анджелесской классификационной системе является достоверным критерием ГЭРБ. Пациенту с данным диагнозом наряду с консервативной терапией может быть предложена антирефлюксная операция после проведения манометрии пищевода.

Уровень убедительности рекомендаций — В; уровень достоверности доказательств — 2.

Уровень достигнутого соглашения: «А+» — 76,9 %; «А» — 15,4 %; «А–» — 5,1 %; «D–» — 0 %; «D» — 2,6 %; «D+» — 0 %.

В соответствии с положениями Лионского консенсуса 2-го пересмотра в качестве надежных критериев ГЭРБ рассматривают обнаружение эзофагита В, С или D, что не требует подтверждения диагноза путем проведения рН-импеданс-мониторинга [11]. Однако в случае определения показаний к антирефлюксной хирургии проведение дополнительных инструментальных исследований (манометрия) является целесообразным.

8. Является ли пациент с пептической стриктурой пищевода, осложняющей течение ГЭРБ, кандидатом на антирефлюксную операцию без специализированного обследования (манометрия, рН-мониторинг/рН-импеданс-мониторинг)?

Пациент с пептической стриктурой пищевода, осложняющей течение ГЭРБ, является кандидатом на антирефлюксную операцию после проведения манометрии пищевода.

Уровень убедительности рекомендаций — В; уровень достоверности доказательств — 2.

Уровень достигнутого соглашения: «А+» — 69,2 %; «А» — 25,6 %; «А–» — 2,6 %; «D–» — 0 %; «D» — 2,6 %; «D+» — 0 %.

Стриктура пищевода относится к пищеводным проявлениям ГЭРБ [1, 9, 11, 12]. В соответствии с отечественными клиническими рекомендациями [1] пациентам с наличием осложнений ГЭРБ (стриктуры) рекомендовано проведение ЭГДС с биопсией пищевода и гистологическим исследованием биоптатов для исключения эозинофильного эзофагита, а также пищевода Баррета и аденокарциномы.

Согласно Лионскому консенсусу у пациентов с доказанной ГЭРБ (в том числе с пептической стриктурой) и персистирующими симптомами

на фоне приема ИПП выявление рефлюкса должно проводиться на фоне приема ИПП с использованием рН-импеданс-мониторинга [11]. Манометрия позволяет оценить тонус нижнего пищеводного сфинктера и выявляет нарушение моторики пищевода, что также имеет высокую прогностическую ценность и влияет на последующее лечение. Однако проведение рН-импеданс-мониторинга и манометрии технически может быть затруднено при наличии плотных стриктур [36].

9. Является ли пациент с пищеводом Баррета без дисплазии кандидатом на антирефлюксную операцию без специализированного обследования (манометрия, рН-мониторинг/рН-импеданс-мониторинг)?

Пищевод Баррета является достоверным критерием ГЭРБ. Пациенту с пищеводом Баррета без дисплазии, подтвержденным опытным морфологом, наряду с консервативной терапией может быть предложена антирефлюксная операция после проведения манометрии пищевода.

Уровень убедительности рекомендаций — В; уровень достоверности доказательств — 3.

Уровень достигнутого соглашения: «А+» — 74,4 %; «А» — 23,1 %; «А–» — 0 %; «D–» — 0 %; «D» — 2,6 %; «D+» — 0 %.

Согласно отечественным клиническим рекомендациям по пищеводу Баррета антирефлюксная хирургия не приводит к уменьшению протяженности сегмента пищевода Баррета, не обеспечивает снижения риска развития аденокарциномы и в большинстве случаев не приводит к полной отмене антисекреторных препаратов [37].

В клинических рекомендациях по диагностике и лечению ГЭРБ антирефлюксное хирургическое лечение показано при осложненном течении заболевания (пищевод Баррета с дисплазией эпителия высокой степени, доказанной двумя морфологами) [1].

10. Какой метод рефлюкс-мониторинга предпочтителен перед антирефлюксной операцией?

рН-импеданс-мониторинг обладает большей точностью в сравнении с рН-мониторингом для диагностики ГЭРБ и дифференциальной диагностики ГЭРБ и функциональной изжоги, поэтому в предоперационном обследовании следует отдавать предпочтение рН-импеданс-мониторингу, если он доступен.

Уровень убедительности рекомендаций — В; уровень достоверности доказательств — 3.

Уровень достигнутого соглашения: «А+» — 84,6 %; «А» — 15,4 %; «А–» — 0 %; «D–» — 0 %; «D» — 0 %; «D+» — 0 %.

Пациентам с ГЭРБ в рамках подготовки к оперативному лечению рекомендуется выполнить рН-мониторинг/рН-импеданс-мониторинг [1].

Данные, полученные при проведении рН-мониторинга (доля времени суток с рН менее 4 в дистальной части пищевода (или время экспозиции кислоты), количество ГЭР, их взаимосвязь с симптомами (изжогой)), позволяют подтвердить или исключить у пациента наличие ГЭРБ [38].

Пациенты с жалобами на изжогу и/или регургитацию, боль в груди, горле или жалобами респираторного характера (кашель, осиплость голоса, першение и т. д.), не отвечающие на терапию ИПП, перед антирефлюксной операцией должны пройти рН-импеданс-мониторинг, а не только рН-мониторинг, чтобы подтвердить избыточное воздействие соляной кислоты, персистенцию слабых и слабощелочных рефлюксов, их высоту и/или связь между симптомами и эпизодами кислого или некислого рефлюкса.

При непереносимости трансназального катетера допустимо выполнить капсульную рН-метрию, однако в таком случае большей информативностью обладает 96-часовое исследование (в настоящее время в России недоступно) [11].

11. Какова роль манометрии пищевода в предоперационном обследовании?

Манометрия пищевода позволяет установить отсутствие больших дефектов перистальтики грудного отдела пищевода, а также расположение и состояние нижнего пищеводного сфинктера. Манометрия пищевода позволяет точно расположить зонд при проведении рН-мониторинга/рН-импеданс-мониторинга.

Уровень убедительности рекомендаций — С; уровень достоверности доказательств — 3.

Уровень достигнутого соглашения: «А+» — 84,6 %; «А» — 10,3 %; «А–» — 2,6 %; «D–» — 2,6 %; «D» — 0 %; «D+» — 0 %.

Всем пациентам перед проведением антирефлюксного лечения рекомендуется выполнить манометрию пищевода высокого разрешения, которая совместно с импедансометрией позволяет исключить состояния, маскирующие ГЭРБ (синдром руминации, супрагастральная отрыжка и др.) [39].

Манометрия имеет высокую чувствительность, специфичность, положительную и отрицательную прогностическую ценность по сравнению с рентгенологическим исследованием и ЭГДС в диагностике аксиальной ГПОД [40].

Выявление таких нарушений перистальтики пищевода, как гиперконтрактивный пищевод, эзофагоспазм (первичный, не связанный с ГЭР), нарушение проходимости пищеводно-желудочного перехода и ахалазия кардии, служат противопоказанием к проведению антирефлюксного хирургического лечения. Больным с отсутствием

перистальтики пищевода, которое рассматривается как относительное противопоказание для проведения хирургического антирефлюксного лечения, необходимо выполнить дополнительный провокационный тест быстрых глотков для определения резерва сократительной способности пищевода [41–43].

Кроме того, результаты манометрии пищевода позволяют сделать выбор в пользу частичной или полной фундопликации, чтобы минимизировать риск возникновения послеоперационной дисфагии. Если у пациента выявлено отсутствие перистальтики, неэффективная моторика пищевода, а также отсутствие или снижение резерва его сократительной способности, то в случае необходимости хирургического лечения рекомендуется рассмотреть возможность проведения объема оперативного вмешательства в рамках частичной фундопликации по Toupet на 270° вместо полной по Nissen на 360° [44–46].

Во время проведения манометрии пищевода возможно точно определить уровень расположения нижнего пищеводного сфинктера (НПС) от крыла носа, что в дальнейшем служит ориентиром установки зонда для проведения рН- и рН-импеданс-мониторинга.

12. Обязательно ли выполнение классического рентгенологического полипозиционного исследования верхних отделов ЖКТ перед антирефлюксной операцией?

Выполнение классического рентгенологического полипозиционного исследования верхних отделов ЖКТ позволяет выявить наличие и тип грыжи пищеводного отверстия диафрагмы, задокументировать рефлюкс, заподозрить нарушение моторики пищевода и оценить проходимость привратника и двенадцатиперстной кишки, поэтому обязательно перед антирефлюксной операцией.

Уровень убедительности рекомендаций — С; уровень достоверности доказательств — 4.

Уровень достигнутого соглашения: «А+» — 89,7 %; «А» — 10,3 %; «А–» — 0 %; «D–» — 0 %; «D» — 0 %; «D+» — 0 %.

Выполнение классического рентгенологического полипозиционного исследования верхних отделов ЖКТ перед операцией является обязательным, поскольку остается одним из важнейших в диагностике ГПОД [47, 48]. Рентгенологическое исследование позволяет выявить наличие ГПОД, ее тип, размер и фиксированность [49], тип заворота желудка, ширину пищеводного отверстия диафрагмы [50–54], протяженность стриктур пищевода, степень укорочения пищевода, наличие дивертикулов. Также возможна оценка нарушения проходимости привратника и двенадцатиперстной кишки, особенно в послеоперационном периоде и перед повторным оперативным вмешательством [55–58].

13. Способны ли данные компьютерной томографии заменить классическое полипозиционное рентгенологическое исследование верхних отделов ЖКТ?

Компьютерная томография не способна заменить классическое полипозиционное рентгенологическое исследование верхних отделов ЖКТ.

Уровень убедительности рекомендаций — С; уровень достоверности доказательств — 4.

Уровень достигнутого соглашения: «А+» — 84,6 %; «А» — 10,3 %; «А–» — 0 %; «D–» — 0 %; «D» — 0 %; «D+» — 5,1 %.

В отличие от классического полипозиционного рентгенологического исследования при компьютерной томографии (КТ) не всегда можно выявить ГПОД, ее истинный размер, а иногда и тип грыжи, так как исследование выполняется только в горизонтальном положении на спине. Кроме того, КТ не позволяет оценить степень укорочения пищевода, наличие патологического рефлюкса и нарушений моторики верхних отделов пищеварительного тракта. При небольших ГПОД компьютерная томография может быть неинформативным методом.

Показанием к проведению КТ является дифференциальная диагностика кардиоэзофагеальных новообразований и ГПОД, определение распространенности опухолевидного образования на соседние анатомические структуры [59–61]. Помимо этого благодаря послойным срезам анатомических областей КТ позволяет визуализировать такие отдельные анатомические структуры, как пищеводное отверстие диафрагмы и ножки диафрагмы, что дает дополнительную информацию, помогает более объективно оценить их состояние [62], позволяет определить присутствующие в грыжевом выпячивании другие органы: тонкую или толстую кишку, сальник, поджелудочную железу, селезенку, левую долю печени [51, 52, 62].

14. Является ли антирефлюксная операция эффективным методом предотвращения прогрессии пищевода Баррета в аденокарциному?

Хирургическое лечение ГЭРБ не снижает частоты развития аденокарциномы и не может рассматриваться у больных с пищеводом Баррета как антинеопластическая мера.

Уровень убедительности рекомендаций — В; уровень достоверности доказательств — 3.

Уровень достигнутого соглашения: «А+» — 61,5 %; «А» — 23,1 %; «А–» — 2,6 %; «D–» — 5,1 %; «D» — 2,6 %; «D+» — 5,1 %.

Согласно проведенным ранее исследованиям антирефлюксные хирургические вмешательства снижают риск прогрессирования цилиндрической метаплазии и развития аденокарциномы пищевода,

однако не исключают полностью, и риск остается достоверно выше, чем средний популяционный [63]. Поэтому антирефлюксные операции не должны рассматриваться в качестве окончательного метода лечения пищевода Баррета у пациентов с ГЭРБ. Пациенты с цилиндроклеточной метаплазией, перенесшие антирефлюксное хирургическое вмешательство, требуют дальнейшего динамического наблюдения и терапии ИПП [63].

15. Какой порядок методов лечения целесообразно использовать при наличии пищевода Баррета и необходимости проведения эндоскопического и хирургического лечения?

При доказанной необходимости проведения эндоскопического и хирургического лечения пищевода Баррета эндоскопическое лечение целесообразно проводить до антирефлюксной операции.

Уровень убедительности рекомендаций — С; уровень достоверности доказательств — 5.

Уровень достигнутого соглашения: «А+» — 69,2 %; «А» — 15,4 %; «А–» — 2,6 %; «D–» — 7,7 %; «D» — 2,6 %; «D+» — 2,6 %.

Учитывая, что антирефлюксная хирургия не является стандартом лечения больных пищеводом Баррета, такой вопрос в специализированной литературе не рассматривается. Авторы настоящего консенсуса пришли к согласию, что оперативное вмешательство приводит к нарушению анатомии области пищеводно-желудочного перехода, которое является серьезным препятствием для полноценной визуализации и доступности слизистой сегмента метаплазии для эндоскопического воздействия и создает предпосылки для неэффективного лечения или увеличения числа этапных вмешательств.

16. Является ли пациент со скользящей грыжей пищеводного отверстия диафрагмы кандидатом на антирефлюксную операцию?

Скользящая грыжа пищеводного отверстия диафрагмы не является самостоятельным показанием к антирефлюксной операции.

Уровень убедительности рекомендаций — В; уровень достоверности доказательств — 3.

Уровень достигнутого соглашения: «А+» — 92,3 %; «А» — 5,1 %; «А–» — 0 %; «D–» — 0 %; «D» — 2,6 %; «D+» — 0 %.

Скользящая ГПОД, не сопровождающаяся проявлениями ГЭРБ, не требует хирургической реконструкции или выполнения антирефлюксной операции [64, 65]. Показанием для антирефлюксной операции является ГЭРБ, а не грыжа сама по себе, которая, тем не менее, требует реконструкции в процессе антирефлюксной операции, если она показана [66].

17. Влияет ли на лечебную тактику у пациента, которому планируется проведение антирефлюксной операции, наличие диффузного эзофагоспазма?

При выявлении у пациента диффузного эзофагоспазма выполнение антирефлюксной операции не показано.

Уровень убедительности рекомендаций — В; уровень достоверности доказательств — 4.

Уровень достигнутого соглашения: «А+» — 69,2 %; «А» — 17,9 %; «А–» — 5,1 %; «D–» — 0 %; «D» — 7,7 %; «D+» — 0 %.

Диффузный (также известный как дистальный) спазм пищевода диагностируется у пациентов с нормальным суммарным давлением расслабления НПС при наличии ≥ 20 % преждевременных сокращений (латентный период дистального сегмента менее 4,5 с) и интегральной сократимостью дистального сегмента > 450 мм рт. ст. $\times$ с $\times$ см по данным манометрии пищевода высокого разрешения [42]. Согласно рекомендациям Международного консенсуса по предоперационному обследованию и отбору взрослых пациентов для антирефлюксной операции 64 % экспертов согласились с тем, что пациенты с диффузным эзофагоспазмом не являются кандидатами на хирургическое вмешательство [12].

18. Влияет ли на лечебную тактику наличие неэффективной моторики пищевода?

Наличие неэффективной моторики пищевода в зависимости от степени выраженности может препятствовать проведению антирефлюксной операции. При этом критерии выбора способа фундопликации не до конца ясны.

Уровень убедительности рекомендаций — В; уровень достоверности доказательств — 4.

Уровень достигнутого соглашения: «А+» — 74,4 %; «А» — 17,9 %; «А–» — 2,6 %; «D–» — 5,1 %; «D» — 0 %; «D+» — 0 %.

Перистальтические (пропульсивные) сокращения обеспечивают пищеводный клиренс. Неперистальтические (непропульсивные) сокращения не являются эффективными, способствуют увеличению длительности контакта (экспозиции) кислого содержимого со слизистой оболочкой пищевода и ее повреждению [67]. Выявлена взаимосвязь между воздействием кислого содержимого на пищевод и нарушением его моторной функции [68].

Общепринятая позиция по данному вопросу сегодня заключается в том, что нарушение перистальтики пищевода первично в патогенезе ГЭРБ [69]. В связи с этим ряд авторов рекомендует выполнение неполной фундопликации у пациентов с неэффективной моторикой пищевода по причине высокого риска развития послеоперационной дисфагии.

Необходимо учитывать, что неэффективная моторика пищевода и ГЭРБ также могут быть вторичны при системных заболеваниях, воздействующих на иннервацию пищевода (например, склеродермия и сахарный диабет), а прогрессирующая дисфагия после антирефлюксной операции может быть связана с особенностями их течения [70].

19. Сравнимы ли результаты хирургического лечения ГЭРБ с медикаментозным лечением в случае правильного отбора пациентов после тщательного обследования?

Результаты хирургического и консервативного лечения ГЭРБ сопоставимы. Хирургическое лечение должно проводиться в специализированном стационаре только после совместного с гастроэнтерологом обследования, подтвердившего диагноз ГЭРБ.

Уровень убедительности рекомендаций — А; уровень достоверности доказательств — 2.

Уровень достигнутого соглашения: «А+» — 82,1 %; «А» — 12,8 %; «А-» — 5,1 %; «D-» — 0 %; «D» — 0 %; «D+» — 0 %.

В действующих клинических рекомендациях по диагностике и лечению ГЭРБ отмечается, что хирургическое лечение показано пациентам с осложненным течением заболевания или с неосложненным течением при невозможности приема медикаментозной терапии [1].

Американская коллегия гастроэнтерологов (ACG) рекомендует проводить хирургическое или эндоскопическое лечение опытным хирургом в референсном центре при выявлении истинно рефрактерной ГЭРБ, тщательно обследуя пациентов. Показаниями к хирургическому лечению являются: наличие тяжелой рефлюкс-эзофагита (степени С или D по Лос-Анджелесской классификации), большая ГПОД (более 2 см) и/или стойкие, беспокоящие симптомы ГЭРБ. Несмотря на то что антирефлюксная хирургия может иметь серьезные осложнения, большинство пациентов имеют положительный долгосрочный эффект от фундопликации, и удовлетворенность пациентов успешной операцией выше, чем при пожизненной медикаментозной терапии [9].

Учитывая акценты на персонализированный подход к лечению ГЭРБ, Американская гастроэнтерологическая ассоциация (AGA) разработала рекомендации для клиницистов. Перед инвазивными антирефлюксными вмешательствами требуется подтвердить диагноз ГЭРБ, исключить ахалазию кардии и оценить перистальтическую функцию пищевода. У пациентов с подтвержденной ГЭРБ лапароскопическая фундопликация и магнитная аугментация нижнего пищеводного сфинктера являются эффективными хирургическими вариантами, а трансоральная фундопликация без разреза является эффективным эндоскопическим вариантом у тщательно отобранных пациентов [5].

По данным систематического обзора и метаанализа, выполненного в 2021 г., часть пациентов (28 %), перенесших антирефлюксное оперативное лечение, продолжают терапию ИПП [71].

С учетом опыта антирефлюксных хирургических вмешательств и данных систематических обзоров и метаанализов в 2022 г. предложены рекомендации Европейской ассоциации эндоскопической хирургии (EAES) и Объединенного европейского общества гастроэнтерологии (UEG) по хирургическому лечению ГЭРБ. Эксперты пришли к выводу, что оптимальным вариантом антирефлюксной операции является частичная задняя фундопликация из-за меньшего риска краткосрочных осложнений и дисфагии. Кроме того, такой вариант лечения также может быть связан с меньшим риском серьезных осложнений и необходимости повторной операции по сравнению с наиболее часто выполняемой тотальной задней фундопликацией [72]. Такие эндоскопические методы, как магнитная аугментация сфинктера или трансоральная фундопликация без разреза (TIF 2.0), дают лучшие результаты, чем монотерапия ИПП [73].

На сегодня основная тактика ведения пациентов с ГЭРБ — изменение образа жизни и медикаментозная терапия. Если у пациента рефрактерная ГЭРБ, большая ГПОД, непереносимость препаратов, следует провести дообследование, чтобы определить, приведет ли хирургическая или эндоскопическая терапия к улучшению симптомов. Оптимальный вариант хирургической коррекции — минимально инвазивная фундопликация. Пациентам с индексом массы тела $< 35 \text{ кг/м}^2$, не большой хиатальной грыжей или ее отсутствием, нормальной моторикой и истинной ГЭРБ следует рассмотреть возможность магнитной аугментации сфинктера. Если пациент не согласен ни на фундопликацию, ни на магнитную аугментацию сфинктера, следует рассмотреть возможность эндоскопического лечения с помощью радиочастотного метода с применением трансорального катетера STRETTA или трансоральной фундопликации без разреза (TIF 2.0). Данные метаанализов демонстрируют, что эндоскопическое лечение лучше по сравнению с медикаментозной терапией, но в рамках долгосрочных перспектив хуже, чем хирургическое лечение [74].

Не все из описанных методов хирургической коррекции доступны в Российской Федерации. Наиболее распространенным методом остается фундопликация.

20. Возможны ли рецидив заболевания и потребность в длительном приеме ИПП после оперативного лечения ГЭРБ?

У части пациентов после оперативного лечения ГЭРБ возможны рецидив заболевания и потребность в длительном приеме ИПП.

Уровень убедительности рекомендаций — А; уровень достоверности доказательств — 1.

Уровень достигнутого соглашения: «А+» — 94,9 %; «А» — 2,6 %; «А–» — 2,6 %; «D–» — 0 %; «D» — 0 %; «D+» — 0 %.

Рецидив гастроэзофагеальной рефлюксной болезни после различных фундопликаций может возникать по ряду причин. Причинами развития осложнений и рецидива ГЭРБ могут послужить недиагностированное укорочение пищевода, избыточная масса тела, повышение внутрибрюшного давления (рвота, кашель, натуживание, травма живота и т. д.) [74, 75].

Проведенное тщательное изучение отдаленных результатов после наиболее распространенных операций типа Nissen и Toupet показало, что до 62 % оперированных больных продолжают принимать антисекреторные препараты для купирования симптомов рефлюкса [76]. Согласно литературным данным, частичные (неполные) фундопликации (типа Toupet) или операции типа эзофагофундографии хуже корректируют патологический рефлюкс по сравнению с полными (на 360°) [77, 78]. В то же время при формировании полных манжеток (на 360°) отмечается более высокая частота развития дисфагии [74].

Анализ послеоперационных осложнений позволил предположить, что предшествующие абдоминальные операции, женский пол, избыточная масса тела, низкий социально-экономический статус и нормальные показатели рН-мониторинга, проведенного до операции (т.е. признаки отсутствия патологического ГЭР) являются прогностическими факторами для рецидива симптомов ГЭРБ [79, 80].

Проведенные исследования отдаленных результатов лапароскопических операций по поводу ППОД позволили установить высокую частоту анатомических рецидивов, диагностируемых у 5–60 % оперированных больных [81–85]. Существует также зависимость частоты возникающих осложнений от вида ППОД: при кардиофундальных (3-й тип по классификации SAGES) — до 11,1 %, при гигантских (4-й тип) описана наивысшая частота осложнений — 23,3 % [86].

Антирефлюксная операция, проводимая опытным высококвалифицированным хирургом в специа-

лизированном стационаре при неосложненном рефлюкс-эзофагите, дает положительные результаты у 80–95 % больных [87–90]. В то же время положительные результаты малоопытного хирурга в условиях частного центра достигают всего 40–50 % в течение первого года после операции [7].

К наиболее распространенным осложнениям следует отнести: соскальзывание манжетки, миграцию манжетки в средостение (двухкамерный желудок); частичный или полный разворот манжетки из-за прорезывания швов; избыточно натянутая или слишком протяженная манжетка [85, 90–93].

Закключение

Высокая распространенность гастроэзофагеальной рефлюксной болезни в России [94] и мире [95] определяет актуальность определения оптимальной тактики ведения больных. К разработке Российского консенсуса по стандартизации показаний к хирургическому лечению ГЭРБ были привлечены ведущие отечественные эксперты разных специальностей, в сферу профессионального интереса которых входят вопросы лечения больных ГЭРБ, в том числе хирургического и с применением эндоскопических технологий. Основные положения консенсуса прошли публичное обсуждение в ходе юбилейной 50-й научной сессии ЦНИИГ «Консенсус — основа клинических рекомендаций» 1 марта 2024 г., а принятие итогового документа было реализовано с определением уровня согласия по Дельфийской системе.

Данный консенсус представляет собой документ, отражающий наиболее полный и всесторонний анализ имеющихся российских и международных данных с определением показаний и критериев отбора больных для хирургического лечения ГЭРБ, с рассмотрением как объема необходимого предоперационного обследования, так и наиболее сложных клинических ситуаций, в том числе внепещеводных проявлений заболевания, неполного ответа / отсутствия ответа на проводимую терапию ИПП. Внедрение результатов консенсуса будет способствовать своевременному и оптимальному отбору больных для повышения эффективности хирургического лечения ГЭРБ.

Литература / References

1. Ивашкин В.Т., Трухманов А.С., Маев И.В., Дранкина О.М., Ливзан М.А., Мартынов А.И. и др. Диагностика и лечение гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (Рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации, Российского научного медицинского общества терапевтов, Российского общества профилактики неинфекционных заболеваний, Научного сообщества по изучению микробиома человека). *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2024;34(5):111–35. [Ivashkin V.T., Trukhmanov A.S., Maev I.V., Drapkina O.M., Livzan M.A., Martynov A.I., et al. Diagnosis and treatment of gastroesophageal reflux disease (Clinical Guidelines of the Russian Gastroenterological Association, Russian Scientific Medical Society of Internal Medicine, Russian Society for the Prevention of Noncommunicable Diseases, Scientific Community for Human Microbiome Research). *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2024;34(5):111–35. (In Russ.). DOI: 10.22416/1382-4376-2024-34-5-111-135]
2. Linstone H., Turoff M. The Delphi method: Techniques and applications. URL: <http://www.is.njit.edu/pubs/delphibook>
3. Chen J.W., Vela M.F., Peterson K.A., Carlson D.A. AGA clinical practice update on the diagnosis and management of extraesophageal gastroesophageal reflux disease: Expert

- review. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2023;21(6):1414–21. e3. DOI: 10.1016/j.cgh.2023.01.040
4. Yadlapati R., Vaezi M.F., Vela M.F., Spechler S.J., Shaheen N.J., Richter J., et al. Management options for patients with GERD and persistent symptoms on proton pump inhibitors: Recommendations from an expert panel. *Am J Gastroenterol.* 2018;113(7):980–6. DOI: 10.1038/s41395-018-0045-4
 5. Yadlapati R., Gyawali C.P., Pandolfino J.E.; CGIT GERD Consensus Conference Participants. AGA clinical practice update on the personalized approach to the evaluation and management of GERD: Expert review. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2022;20(5):984–94.e1. DOI: 10.1016/j.cgh.2022.01.025
 6. Ranaldo N., Losurdo G., Iannone A., Principi M., Barone M., De Carne M., et al. Tailored therapy guided by multichannel intraluminal impedance pH monitoring for refractory non-erosive reflux disease. *Cell Death Dis.* 2017;8(9):e3040. DOI: 10.1038/cddis.2017.436
 7. Schwab M., Klotz U., Hofmann U., Schaeffeler E., Leodolter A., Malfertheiner P., et al. Esomeprazole-induced healing of gastroesophageal reflux disease is unrelated to the genotype of CYP2C19: Evidence from clinical and pharmacokinetic data. *Clin Pharmacol Ther.* 2005;78(6):627–34. DOI: 10.1016/j.clpt.2005.08.017
 8. Abbasiazari M., Panahi Y., Mortazavi S.A., Fahimi F., Valizadeqan G., Mohtashami R., et al. Effect of a combination of omeprazole plus sustained release baclofen versus omeprazole alone on symptoms of patients with gastroesophageal reflux disease (GERD). *Iran J Pharm Res.* 2014;13(4):1221–6.
 9. Katz P.O., Dunbar K.B., Schnoll-Sussman F.H., Greer K.B., Yadlapati R., Spechler S.J. ACG clinical guideline for the diagnosis and management of gastroesophageal reflux disease. *Am J Gastroenterol.* 2022;117(1):27–56. DOI: 10.14309/ajg.0000000000001538
 10. Dhar A., Haboubi H.N., Attwood S.E., Auth M.K.H., Dunn J.M., Sweis R., et al. British Society of Gastroenterology (BSG) and British Society of Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition (BSPGHAN) joint consensus guidelines on the diagnosis and management of eosinophilic oesophagitis in children and adults. *Gut.* 2022;71(8):1459–87. DOI: 10.1136/gutjnl-2022-327326
 11. Gyawali C.P., Yadlapati R., Fass R., Katzka D., Pandolfino J., Savarino E., et al. Updates to the modern diagnosis of GERD: Lyon consensus 2.0. *Gut.* 2024;73(5):361–71. DOI: 10.1136/gutjnl-2023-330616
 12. Pauwels A., Boecxstaens V., Andrews C.N., Attwood S.E., Berrisford R., Bisschops R., et al. How to select patients for antireflux surgery? The ICARUS guidelines (international consensus regarding preoperative examinations and clinical characteristics assessment to select adult patients for antireflux surgery). *Gut.* 2019;68(11):1928–41. DOI: 10.1136/gutjnl-2019-318260
 13. Durazzo M., Lupi G., Cicerchia F., Ferro A., Barutta F., Beccuti G., et al. Extra-esophageal presentation of gastroesophageal reflux disease: 2020 update. *J Clin Med.* 2020;9(8):2559. DOI: 10.3390/jcm9082559
 14. Cho J.H., Shin C.M., Yoon H., Park Y.S., Kim N., Lee D.H. Efficacy of a high-dose proton pump inhibitor in patients with gastroesophageal reflux disease: A single center, randomized, open-label trial. *BMC Gastroenterol.* 2020;20(1):275. DOI: 10.1186/s12876-020-01410-z
 15. Janiak M. Itopride in treatment of laryngopharyngeal symptoms of gastroesophageal reflux disease. *Otolaryngol Pol.* 2021;75(6):38–44. DOI: 10.5604/01.3001.0015.5165
 16. Sidwa F., Moore A.L., Alligood E., Fisichella P.M. Surgical treatment of extraesophageal manifestations of gastroesophageal reflux disease. *World J Surg.* 2017;41(10):2566–71. DOI: 10.1007/s00268-017-4058-8
 17. Lechien J.R., Dapri G., Dequanter D., Rodriguez Ruiz A., Marechal M.T., De Marrez L.G., et al. Surgical treatment for laryngopharyngeal reflux disease: A systematic review. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg.* 2019;145(7):655–66. DOI: 10.1001/jamaoto.2019.0315
 18. Salminen P., Karvonen J., Ovaska J. Long-term outcomes after laparoscopic Nissen fundoplication for reflux laryngitis. *Dig Surg.* 2010;27(6):509–14. DOI: 10.1159/000321883
 19. Krill J.T., Naik R.D., Higginbotham T., Slaughter J.C., Holzman M.D., Francis D.O., et al. Association between response to acid-suppression therapy and efficacy of antireflux surgery in patients with extraesophageal reflux. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2017;15(5):675–81. DOI: 10.1016/j.cgh.2016.10.031
 20. Bell R., Lipham J., Louie B., Williams V., Luketich J., Hill M., et al. Laparoscopic magnetic sphincter augmentation versus doubledose proton pump inhibitors for management of moderate-to-severe regurgitation in GERD: A randomized controlled trial. *Gastrointest Endosc.* 2019;89(1):14–22.e1. DOI: 10.1016/j.gie.2018.07.007
 21. Gawron A.J., Bell R., Abu Dayyeh B.K., Buckley F.P., Chang K., Dunst C.M., et al. Surgical and endoscopic management options for patients with GERD based on proton pump inhibitor symptom response: Recommendations from an expert U.S. panel. *Gastrointest Endosc.* 2020;92(1):78–87.e2. DOI: 10.1016/j.gie.2020.01.037
 22. Ratcliffe E.G., Jankowski J.A. Gastroesophageal reflux disease and Barrett esophagus: An overview of evidence-based guidelines. *Pol Arch Intern Med.* 2019;129(7–8):516–25. DOI: 10.20452/pamw.14828
 23. Bulsiewicz W.J., Madanick R.D. Antireflux surgery in the proton pump inhibitor era. *Cleve Clin J Med.* 2012;79(4):273–81. DOI: 10.3949/ccjm.79a.11097
 24. Lundell L., Bell M., Ruth M. Systematic review: Laparoscopic fundoplication for gastroesophageal reflux disease in partial responders to proton pump inhibitors. *World J Gastroenterol.* 2014;20(3):804–13. DOI: 10.3748/wjg.v20.i3.804
 25. Shukla R.N., Myers J.C., Thompson S.K. Choosing the right patient for laparoscopic fundoplication: A narrative review of preoperative predictors. *Ann Esophagus.* 2022;5:39.
 26. Rengarajan A., Pomarat M., Zerbib F., Gyawali C.P. Overlap of functional heartburn and reflux hypersensitivity with proven gastroesophageal reflux disease. *Neurogastroenterol Motil.* 2021;33(6):e14056. DOI: 10.1111/nmo.14056
 27. Rusu R.I., Fox M.R., Tucker E., Zeki S., Dunn J.M., Jafari J., et al. Validation of the Lyon classification for GORD diagnosis: Acid exposure time assessed by prolonged wireless pH-monitoring in healthy controls and patients with erosive oesophagitis. *Gut.* 2021;70(12):2230–7. DOI: 10.1136/gutjnl-2020-323798
 28. Andolfi C., Bonavina L., Kavitt R.T., Konda V.J., Asti E., Patti M.G. Importance of esophageal manometry and pH monitoring in the evaluation of patients with refractory gastroesophageal reflux disease: A multicenter study. *J Laparoendosc Adv Surg Tech A.* 2016;26(7):548–50. DOI: 10.1089/lap.2016.0189
 29. Gomez Cifuentes J., Lopez R., Thota P.N. Factors predictive of gastroesophageal reflux disease and esophageal motility disorders in patients with non-cardiac chest pain. *Scand J Gastroenterol.* 2018;53(6):643–9. DOI: 10.1080/00365521.2018.1452975
 30. Herregods T.V., Troelstra M., Weijenborg P.W., Bredenoord A.J., Smout A.J. Patients with refractory reflux symptoms often do not have GERD. *Neurogastroenterol Motil.* 2015;27(9):1267–73. DOI: 10.1111/nmo.12620
 31. Shi Y., Tan N., Zhang N., Xiong L., Peng S., Lin J., et al. Predictors of proton pump inhibitor failure in non-erosive reflux disease: A study with impedance-pH monitoring and high-resolution manometry. *Neurogastroenterol Motil.* 2016;28(5):674–9. DOI: 10.1111/nmo.12763
 32. Yadlapati R., Tye M., Roman S., Kahrilas P.J., Ritter K., Pandolfino J.E. Postprandial high-resolution impedance manometry identifies mechanisms of nonresponse to proton pump inhibitors. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2018;16(2):211–8.e1. DOI: 10.1016/j.cgh.2017.09.011
 33. Gyawali C.P., Roman S., Bredenoord A.J., Fox M., Keller J., Pandolfino J.E., et al.; International GERD

- Consensus Working Group. Classification of esophageal motor findings in gastro-esophageal reflux disease: Conclusions from an international consensus group. *Neurogastroenterol Motil.* 2017;29:e 13104. DOI: 10.1111/nmo.13104
34. Savarino E., Bredenoord A.J., Fox M., Pandolfino J.E., Roman S., Gyawali C.P.; International Working Group for Disorders of Gastrointestinal Motility and Function. Expert consensus document: Advances in the physiological assessment and diagnosis of GERD. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2017;14(11):665–76. DOI: 10.1038/nrgastro.2017.130
 35. Patel A., Posner S., Gyawali C.P. Esophageal high-resolution manometry in gastroesophageal reflux disease. *JAMA.* 2018;320(12):1279–80. DOI: 10.1001/jama.2018.8694
 36. Holzheimer R.G., Mannick J.A. (eds). Surgical treatment: Evidence-based and problem-oriented. Munich: Zuckschwerdt; 2001.
 37. Клинические рекомендации: Пищевод Баррета. М., 2014. [Clinical guidelines: Barrett's esophagus. Moscow, 2014. (In Russ.)]. URL: https://www.gastro.ru/userfiles/R_Barret_14.pdf
 38. Yodice M., Mignucci A., Shah V., Ashley C., Tadros M. Preoperative physiological esophageal assessment for anti-reflux surgery: A guide for surgeons on high-resolution manometry and pH testing. *World J Gastroenterol.* 2021;27(16):1751–69. DOI: 10.3748/wjg.v27.i16.1751
 39. Yadlapati R., Tye M., Roman S., Kahrilas P.J., Ritter K., Pandolfino J.E. Postprandial high-resolution impedance manometry identifies mechanisms of nonresponse to proton pump inhibitors. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2018;16(2):211–8.e1. DOI: 10.1016/j.cgh.2017.09.011
 40. Tolone S., Savarino E., Zaninotto G., Gyawali C.P., Frazzoni M., de Bortoli N., et al. High-resolution manometry is superior to endoscopy and radiology in assessing and grading sliding hiatal hernia: A comparison with surgical in vivo evaluation. *United European Gastroenterol J.* 2018;6(7):981–9. DOI: 10.1177/2050640618769160
 41. Jandee S., Keeratichananont S., Tack J., Vanuytsel T. Concise review: Applicability of high-resolution manometry in gastroesophageal reflux disease. *J Neurogastroenterol Motil.* 2022;28(4):531–9. DOI: 10.5056/jnm22082
 42. Ивашкин В.Т., Маев И.В., Трухманов А.С., Стороннова О.А., Абдулхаков С.Р., Андреев Д.Н. 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. [Ivashkin V.T., Maev I.V., Trukhmanov A.S., Storonova O.A., Abdulkhakov S.A., Andreev D.N., et al. Recommendations of the Russian Gastroenterological Association on clinical use of high-resolution manometry in diagnosis of esophageal disorders. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology.* 2020;30(3):61–88. (In Russ.)]. DOI: 10.22416/1382-4376-2020-30-3-61-88
 43. Carlson D.A., Roman S. Esophageal provocation tests: Are they useful to improve diagnostic yield of high resolution manometry? *Neurogastroenterol Motil.* 2018;30(4):e13321. DOI: 10.1111/nmo.13321
 44. Slater B.J., Collings A., Dirks R., Gould J.C., Qureshi A.P., Juza R., et al. Multi-society consensus conference and guideline on the treatment of gastroesophageal reflux disease (GERD). *Surg Endosc.* 2023;37(2):781–806. DOI: 10.1007/s00464-022-09817-3
 45. Garbarino S., Horton A., Patel A. The utility of esophageal motility testing in gastroesophageal reflux disease (GERD). *Curr Gastroenterol Rep.* 2019;21(8):37. DOI: 10.1007/s11894-019-0704-7
 46. Park S., Weg R., Enslin S., Kaul V. Ten things every gastroenterologist should know about antireflux surgery. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2020;18(9):1923–9. DOI: 10.1016/j.cgh.2020.02.041
 47. Allen B.C., Baker M.E., Falk G.W. Barium esophagography reply. *Cleve Clin J Med.* 2009;76(4):218.
 48. Peters J.H. SAGES guidelines for the management of hiatal hernia. *Surg Endosc.* 2013;27(12):4407–8. DOI: 10.1007/s00464-013-3212-0
 49. Gordon C., Kang J.Y., Neild P.J., Maxwell J.D. The role of the hiatus hernia in gastro-oesophageal reflux disease. *Aliment Pharmacol Ther.* 2004;20(7):719–32. DOI: 10.1111/j.1365-2036.2004.02149.x
 50. Mittal S.K., Awad Z.T., Tasset M., Filipi C.J., Dickason T.J., Shimmo Y., et al. The preoperative predictability of the short esophagus in patients with stricture or paraesophageal hernia. *Surg Endosc.* 2000;14:464–8. DOI: 10.1007/s004640020023
 51. Синайская Е.И., Ротар С.Р., Клименко Г.А. Возможности рентгеноскопии в диагностике грыжи пищеводного отверстия диафрагмы. *Бюллетень медицинских интернет-конференций.* 2013;3(11):1312. [Sinaiskaya E.I., Rotar S.R., Klimentko G.A. Possibilities of fluoroscopy in diagnostics of hernia of the esophageal opening of the diaphragm. *Bulletin of Medical Internet Conferences.* 2013;3(11):1312. (In Russ.)].
 52. Япарова Е.Д., Пантелеймонова И.Л., Романюха И.В. Некоторые особенности рентгенологической картины скользящих (аксиальных) грыж пищеводного отверстия диафрагмы и их диагностика у пациентов с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью. *Здоровье. Медицинская экология. Наука.* 2012;47(1–2):127–30. [Yaparova E.D., Panteleimonova I.L., Romanyukha I.V. Some moving X-ray picture (axial) hiatal hernia and diagnostic in patients with gastroesophageal reflux disease. *Health. Medical ecology. Science.* 2012;47(1–2):127–30. (In Russ.)].
 53. Абдулхакова Д.А., Абдулхаков Р.А. Диагностика грыж пищеводного отверстия диафрагмы. *Практическая медицина.* 2022;20(2):57–62. [Abdulkhakova D.A., Abdulkhakov R.A. Diagnostics of hernias of the diaphragm esophageal opening. *Practical Medicine.* 2022;20(2):57–62. (In Russ.)]. DOI: 10.32000/2072-1757-2022-2-57-62
 54. Багненко С.Ф., Василевский Д.И., Семенов Д.Ю., Корольков А.Ю., Лапшин А.С. Грыжи пищеводного отверстия диафрагмы. Клинические рекомендации по диагностике и лечению. М., 2018. [Bagnenko S.F., Vasilevsky D.I., Semenov D.Yu., Korolkov A.Yu., Lapshin A.S. Hernias of the esophageal opening of the diaphragm. *Clinical guidelines for diagnosis and treatment.* Moscow, 2018. (In Russ.)].
 55. Лишов Е.В., Перминов А.А. Анатомия пищеводно-желудочного перехода и диафрагмы как фактор выбора метода хирургического лечения грыжи пищеводного отверстия диафрагмы. *Бюллетень Восточно-Сибирского научного центра СО РАМН.* 2011;4(2):106–8. [Lishov E.V., Perminov A.A. Anatomy of the esophagogastric junction and diaphragm as a factor in choosing a method of surgical treatment of hernia of the esophageal opening of the diaphragm. *Bulletin of the East Siberian Scientific Center SB RAMS.* 2011;4(2):106–8. (In Russ.)].
 56. Черноусов Ф.А., Абдуллаев Б.А. Грыжи пищеводного отверстия диафрагмы, осложненные кровотечениями. *Анналы хирургии.* 2007;5:24–8. [Chernousov F.A., Abdullaev B.A. Hernias of the esophageal opening of the diaphragm, complicated by bleeding. *Annals of Surgery (Russia).* 2007;5:24–8. (In Russ.)].
 57. Черноусов Ф.А., Лишов Д.Е. Опыт хирургического лечения гигантских параэзофагеальных грыж пищеводного отверстия диафрагмы. *Грудная и сердечно-сосудистая хирургия.* 2007;2:43–6. [Chernousov F.A., Lishov D.E. Experience in surgical treatment of giant paraesophageal hernias of the esophageal opening of the diaphragm. *Grudnaya i Serdechno-Sosudistaya Khirurgiya.* 2007;2:43–6. (In Russ.)].
 58. Черноусов Ф.А., Лишов Д.Е. Хирургическое лечение скользящих гигантских грыж пищеводного отверстия диафрагмы. *Грудная и сердечно-сосудистая хирургия.* 2007;5:48–5. [Chernousov F.A., Lishov D.E. Surgical treatment of sliding giant hernias of the esophageal opening of the diaphragm. *Grudnaya i Serdechno-Sosudistaya Khirurgiya.* 2007;5:48–5. (In Russ.)].

59. Sfara A., Dumitrascu D.L. The management of hiatal hernia: An update on diagnosis and treatment. *Med Pharm Rep.* 2019;92(4):321–5. DOI: 10.15386/mpr-1323
60. Kavic S.M., Segan R.D., George I.M., Turner P.L., Roth J.S., Park A. Classification of hiatal hernias using dynamic three-dimensional reconstruction. *Surg Innov.* 2006;13(1):49–52. DOI: 10.1177/155333060601300108
61. Ayyildiz V.A., Özgökçe M., Türkoğlu S., Dündar I., Durmaz F., Özkaçmaz S., et al. Radiological appearance of hiatal hernias on computed tomography. *East J Med.* 2022;27(1):11–5. DOI: 10.5505/ejm.2022.33341
62. Ганцев Ш.Х., Камалетдинова Ю.Ю. Совершенствование диагностики грыж пищеводного отверстия диафрагмы в онкологической клинике. Уфа: Новый стиль, 2006. [Gantsev Sh.Kh., Kamaletdinova Yu.Yu. Improving the diagnostics of hernias of the esophageal opening of the diaphragm in an oncology clinic. Ufa: Novy Stil Publ., 2006. (In Russ.)].
63. Shaheen N., Falk G., Iyer P., Souza R.F., Yadlapati R.H., Sauer B.G., et al. Diagnosis and management of Barrett's esophagus: An updated ACG guideline. *Am J Gastroenterol.* 2022;117(4):559–87. DOI: 10.14309/ajg.0000000000001680
64. Roman S., Kahrilas P.J. The diagnosis and management of hiatus hernia. *BMJ.* 2014;349:g6154. DOI: 10.1136/bmj.g6154
65. Yu H.X., Han C.S., Xue J.R., Han Z.F., Xin H. Esophageal hiatal hernia: Risk, diagnosis and management. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol.* 2018;12(4):319–29. DOI: 10.1080/17474124.2018.1441711
66. Kohn G.P., Price R.R., DeMeester S.R., Zehetner J., Muensterer O.J., Awad Z., et al. Guidelines for the management of hiatal hernia. *Surg Endosc.* 2013;27(12):4409–28. DOI: 10.1007/s00464-013-3173-3
67. Zheng Z., Shang Y., Wang N., Liu X., Xin C., Yan X., et al. Current advancement on the dynamic mechanism of gastroesophageal reflux disease. *Int J Biol Sci.* 2021;17(15):4154–64. DOI: 10.7150/ijbs.65066
68. Jiang L.Q., Ye B.X., Wang M.F., Lin L. Acid exposure in patients with gastroesophageal reflux disease is associated with esophageal dysmotility. *J Dig Dis.* 2019;20(2):73–7. DOI: 10.1111/1751-2980.12703
69. Mittal R., Vaezi M.F. Esophageal motility disorders and gastroesophageal reflux disease. *N Engl J Med.* 2020;383(20):1961–72. DOI: 10.1056/NEJMr2000328
70. Bowers S.P. Approach to patients with esophageal dysphagia. In: D. Oleynikov, P. Fischella (eds). A mastery approach to complex esophageal diseases. *Springer, Cham*, 2018. DOI: 10.1007/978-3-319-75795-7_2
71. Tristão L.S., Tustumi F., Tavares G., Bernardo W.M. Fundoplication versus oral proton pump inhibitors for gastroesophageal reflux disease: A systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. *Esophagus.* 2021;18(2):173–80. DOI: 10.1007/s10388-020-00806-w
72. McKinley S.K., Dirks R.C., Walsh D., Hollands C., Arthur L.E., Rodriguez N., et al. Surgical treatment of GERD: Systematic review and meta-analysis. *Surg Endosc.* 2021;35:4095–123. DOI: 10.1007/s00464-021-08358-5
73. Markar S., Andreou A., Bonavina L., Florez I.D., Huo B., Kontouli K.-M., et al. UEG and EAES rapid guideline: Update systematic review, network meta-analysis, CINE-MA and GRADE assessment, and evidence-informed European recommendations on surgical management of GERD. *United European Gastroenterol J.* 2022;10(9):983–98. DOI: 10.1002/ueg2.12318
74. Slater B.J., Dirks R.C., McKinley S.K., Ansari M.T., Kohn G.P., Thosani N., et al. SAGES guidelines for the surgical treatment of gastroesophageal reflux (GERD). *Surg Endosc.* 2021;35(9):4903–17. DOI: 10.1007/s00464-021-08625-5
75. Armijo P.R., Pokala B., Misfeldt M., Pagkratis S., Oleynikov D. Predictors of hiatal hernia recurrence after laparoscopic anti-reflux surgery with hiatal hernia repair: A prospective database analysis. *J Gastrointest Surg.* 2019;23(4):696–701. DOI: 10.1007/s11605-018-04073-0
76. Spechler S.J., Lee E., Ahnen D., Goyal R.K., Hirano I., Ramirez F., et al. Long-term outcome of medical and surgical therapies for gastroesophageal reflux disease. Follow-up of a randomized controlled trial. *JAMA.* 2001;285(18):2331–8. DOI: 10.1001/jama.285.18.2331
77. Ferguson M.K., Fennerty B.M., et al. Managing failed anti-reflux therapy. Springer-Verlag/London; 2006.
78. Cao Z., Cai W., Qin M., Zhao H., Yue P., Li Y. Randomized clinical trial of laparoscopic anterior 180 degrees partial versus 360 degrees Nissen fundoplication: 5-year results. *Dis Esophagus.* 2012;25(2):114–20. DOI: 10.1111/j.1442-2050.2011.01235.x
79. Obeid N.R., Altieri M.S., Yang J., Park J., Price K., Bates A., et al. Patterns of reoperation after failed fundoplication: an analysis of 9462 patients. *Surg Endosc.* 2018;32(1):345–50. DOI: 10.1007/s00464-017-5682-y
80. Broeders J.A., Roks D.J., Draaisma W.A., Vlek A.L., Hazebroek E.J., Broeders I.A., et al. Predictors of objectively identified recurrent reflux after primary Nissen fundoplication. *Br J Surg.* 2011;98(5):673–9. DOI: 10.1002/bjs.7411
81. Carlson M.A., Frantzides C.T. Complications and results of primary minimally invasive antireflux procedures: A review of 10,735 reported cases. *J Am Coll Surg.* 2001;193(4):428–39. DOI: 10.1016/s1072-7515(01)00992-9
82. Laxague F., Sadava E.E., Herbell F., Schlottmann F. When should we use mesh in laparoscopic hiatal hernia repair? A systematic review. *Dis Esophagus.* 2021;34(6):doaa125. DOI: 10.1093/dote/doaa125
83. Degrandi O., Laurent E., Najah H., Aldajani N., Gronnier C., Collet D. Laparoscopic surgery for recurrent hiatal hernia. *J Laparoendosc Adv Surg Tech A.* 2020;30(8):883–6. DOI: 10.1089/lap.2020.0118
84. Dallemagne B., Kohlen L., Perretta S., Weerts J., Markiewicz S., Jehaes C. Laparoscopic repair of paraesophageal hernia: Long-term follow-up reveals good clinical outcome despite high radiological recurrence rate. *Ann Surg.* 2011;253(2):291–6. DOI: 10.1097/SLA.0b013e3181ff44c0
85. Imai T.A., Soukiasian H.J. Management of complications in paraesophageal hernia repair. *Thorac Surg Clin.* 2019;29(4):351–8. DOI: 10.1016/j.thorsurg.2019.07.009
86. Larusson H.J., Zingg U., Hahnloser D., Delpont K., Seifert B., Oertli D. Predictive factors for morbidity and mortality in patients undergoing laparoscopic paraesophageal hernia repair: Age, ASA score and operation type influence morbidity. *World J Surg.* 2009;33(5):980–5. DOI: 10.1007/s00268-009-9958-9
87. Khoursheed M.A., Al-Asfoor M., Al-Shamali M., et al. Effectiveness of laparoscopic fundoplication for gastroesophageal reflux. *Ann R Coll Surg Engl.* 2001;83(4):229–34.
88. Menon V.S., Manson J.M., Baxter J.N. Laparoscopic fundoplication: Learning curve and patient satisfaction. *Ann R Coll Surg Engl.* 2003;85(1):10–3. DOI: 10.1308/003588403321001345
89. Novitsky Y.W., Zawacki J.K., Irwin R.S., French C.T., Hussey V.M., Callery M.P. Chronic cough due to gastroesophageal reflux disease: Efficacy of anti-reflux surgery. *Surg Endosc.* 2002;16(4):567–71. DOI: 10.1007/s00464-001-8328-y
90. Черноусов А.Ф., Хоробрых Т.В., Ветшев Ф.П. Ошибки и осложнения антирефлюксной хирургии. *Вестник хирургической гастроэнтерологии.* 2014;1–2:5–16. [Chernousov A.F., Khorobrykh T.V., Vetshev F.P. Errors and complications of antireflux surgery. *Herald of Surgical Gastroenterology.* 2014;1–2:5–16. (In Russ.)].
91. Hinder R.A., Klingler P.J., Perdakis G., Smith S.L. Management of the failed anti-reflux operation. *Surg Clin North Am.* 1997;77(5):1083–98. DOI: 10.1016/s0039-6109(05)70606-x
92. Hunter J.G., Smith C.D., Branum G.D., Waring J.P., Trus T.L., Cornwell M., et al. Laparoscopic fundoplication failures: Patterns of failure and response to fundoplication revision. *Ann Surg.* 1999;230(4):595–606. DOI: 10.1097/0000658-199910000-00015
93. Beldi G., Glatzli A. Long-term gastrointestinal symptoms after laparoscopic Nissen fundoplication. *Surg*

- Laparosc Endosc Percutan Tech.* 2002;12(5):316–9. DOI: 10.1097/00129689-200210000-00002
94. Андреев Д.Н., Маев И.В., Бордин Д.С., Абдулхаков С.Р., Шабуров Р.И., Соколов Ф.С. Распространенность гастроэзофагеальной рефлюксной болезни в России: метаанализ популяционных исследований. *Терапевтический архив.* 2024;96(8):751–6. [Andreev D.N., Maev I.V., Bordin D.S., Abdulkhakov S.R., Shaburov R.I., Sokolov P.S. Prevalence of gastroesophageal reflux disease in Russia: A meta-analysis of population-based studies. *Terapevticheskiy arkhiv.* 2024;96(8):751–6. (In Russ.)]. DOI: 10.26442/00403660.2024.08.202807
95. Nirwan J.S., Hasan S.S., Babar Z.U., Conway B.R., Ghori M.U. Global prevalence and risk factors of gastro-oesophageal reflux disease (GORD): Systematic review with meta-analysis. *Sci Rep.* 2020;10(1):5814. DOI: 10.1038/s41598-020-62795-1

Сведения об авторах

Хатьков Игорь Евгеньевич — доктор медицинских наук, профессор, академик РАН, директор, ГБУЗ «Московский клинический научно-практический центр им. А.С. Логинова» Департамента здравоохранения города Москвы; заведующий кафедрой факультетской хирургии № 2, ФГБОУ ВО «Российский университет медицины» Министерства здравоохранения Российской Федерации
Контактная информация: ihatkov@gmail.com;
111123, г. Москва, ул. Новогиреевская, 1, корп. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3107-3731>

Бордин Дмитрий Станиславович* — доктор медицинских наук, заведующий отделом патологии поджелудочной железы, желчных путей и верхних отделов пищеварительного тракта, ГБУЗ «Московский клинический научно-практический центр им. А.С. Логинова» Департамента здравоохранения города Москвы; профессор кафедры пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии, ФГБОУ ВО «Российский университет медицины» Министерства здравоохранения Российской Федерации; профессор кафедры общей врачебной практики и семейной медицины факультета последипломного образования, ФГБОУ ВО «Тверской государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.
Контактная информация: dbordin@mail.ru;
111123, г. Москва, ул. Новогиреевская, 1, корп. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2815-3992>

Васнев Олег Сергеевич — доктор медицинских наук, заведующий отделением высокотехнологичной хирургии и хирургической эндоскопии, ГБУЗ «Московский клинический научно-практический центр им. А.С. Логинова» Департамента здравоохранения города Москвы.
Контактная информация: osvasnev@gmail.com;
111123, г. Москва, ул. Новогиреевская, 1, корп. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9116-9693>

Абдулхаков Сайяр Рустамович — кандидат медицинских наук, заведующий кафедрой внутренних болезней Института фундаментальной медицины и биологии, ФГАОУ ВО «Казанский (Приволжский) федеральный университет»; доцент кафедры поликлинической терапии и общей врачебной практики, ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.
Контактная информация: sayarabdul@yandex.ru;
420012, г. Казань, ул. Кремлевская, 18.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9542-3580>

Аллахвердян Александр Сергеевич — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой торакальной хирургии, ФГБОУ ВО «Российский университет медицины» Министерства здравоохранения Российской Федерации.
Контактная информация: allakhverdyan@rambler.ru;
127473, г. Москва, ул. Делегатская, 20, стр. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7314-0475>

Information about the authors

Igor Ye. Khatkov — Dr. Sci. (Med.), Professor, Academician of the Russian Academy of Sciences, Director, Loginov Moscow Clinical Scientific Center; Head of the Department of Intermediate Level Surgery, Russian University of Medicine. Contact information: ihatkov@gmail.com;
111123, Moscow, Novogireyevskaya str., 1, build. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3107-3731>

Dmitry S. Bordin* — Dr. Sci. (Med.), Head of the Department of Pathology of the Pancreas, Bile Tract and Upper Digestive Tract, Loginov Moscow Clinical Scientific Center; Professor of the Department of Propaedeutics of Internal Medicine and Gastroenterology, Russian University of Medicine; Professor of the Department of General Medical Practice and Family Medicine, Faculty of Postgraduate Education, Tver State Medical University.
Contact information: dbordin@mail.ru;
111123, Moscow, Novogireyevskaya str., 1, build. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2815-3992>

Oleg S. Vasnev — Dr. Sci. (Med.), Head of the Department of High-Tech Surgery and Surgical Endoscopy, Loginov Moscow Clinical Scientific Center.
Contact information: osvasnev@gmail.com;
111123, Moscow, Novogireyevskaya str., 1, build. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9116-9693>

Sayar R. Abdulkhakov — Cand. Sci. (Med.), Head of the Department of Internal Medicine, Institute of Fundamental Medicine and Biology, Kazan (Volga Region) Federal University; Associate Professor of the Department of Out-patient Therapy and General Medical Practice, Kazan State Medical University.
Contact information: sayarabdul@yandex.ru;
420012, Kazan, Kremlevskaya str., 18.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9542-3580>

Aleksandr S. Allakhverdyan — Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Thoracic Surgery, Russian University of Medicine.
Contact information: allakhverdyan@rambler.ru;
127473, Moscow, Delegatskaya str., 20, build. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7314-0475>

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

Андреев Дмитрий Николаевич — кандидат медицинских наук, доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии, ФГБОУ ВО «Российский университет медицины» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Контактная информация: dna-mit8@mail.ru;
127473, г. Москва, ул. Делегатская, 20, стр. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4007-7112>

Анищенко Владимир Владимирович — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой хирургии факультета повышения квалификации и профессиональной переподготовки, ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Контактная информация: avv1110@yandex.ru;
630099, г. Новосибирск, ул. Коммунистическая, 17/1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1178-5205>

Бакулин Игорь Геннадьевич — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и диетологии им. С.М. Рысса, ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Контактная информация: igbakulin@yandex.ru;
191015, г. Санкт-Петербург, ул. Кирочная, 41.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6151-2021>

Бакулина Наталья Валерьевна — доктор медицинских наук, заведующая кафедрой внутренних болезней, нефрологии, общей и клинической фармакологии с курсом фармакологии, ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Контактная информация: natalya.bakulina@szgmu.ru;
191015, г. Санкт-Петербург, ул. Кирочная, 41.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4075-4096>

Бурмистров Михаил Владимирович — доктор медицинских наук, заведующий кафедрой хирургических болезней постдипломного образования ИФМиБ Казанский Федеральный Университет, заместитель главного врача по медицинской части Республиканская клиническая Больница Министерства здравоохранения Республики Татарстан

Контактная информация: burma71@mail.ru;
420064, г. Казань, Оренбургский тракт, 138.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5334-6481>

Валитова Элен Робертовна — кандидат медицинских наук, заведующая лабораторией функциональной диагностики заболеваний пищевода и желудка, ГБУЗ «Московский клинический научно-практический центр им. А.С. Логинова» Департамента здравоохранения города Москвы.

Контактная информация: e.valitova@mknc.ru;
111123, г. Москва, ул. Новогиреевская, 1, корп. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3397-9748>

Василевский Дмитрий Игоревич — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой «Кафедра хирургических болезней стоматологического факультета им. проф. А.М. Ганичкина» и в англоязычной версии тоже, ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Контактная информация: vasilovsky1969@gmail.com;
197022, г. Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, 6–8.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7283-079X>

Dmitry N. Andreev — Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Propaedeutics of Internal Medicine and Gastroenterology, Russian University of Medicine.

Contact information: dna-mit8@mail.ru;
127473, Moscow, Delegatskaya str., 20, build. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4007-7112>

Vladimir V. Anishchenko — Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Surgery, Faculty of Advanced Training and Professional Retraining, Novosibirsk State Medical University.

Contact information: avv1110@yandex.ru;
630099, Novosibirsk, Kommunisticheskaya str., 17/1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1178-5205>

Igor G. Bakulin — Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Propaedeutics of Internal Medicine, Gastroenterology and Dietetics named after S.M. Ryss, North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov.

Contact information: igbakulin@yandex.ru;
191015, Saint Petersburg, Kirochnaya str., 41.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6151-2021>

Natalia V. Bakulina — Dr. Sci. (Med.), Head of the Department of Internal Medicine, Nephrology, General and Clinical Pharmacology with a Course in Pharmacy, North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov.

Contact information: natalya.bakulina@szgmu.ru;
191015, Saint Petersburg, Kirochnaya str., 41.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4075-4096>

Mikhail V. Burmistrov — Dr. Sci. (Med.), Head of the Department of Surgical Diseases of Postgraduate Education, IFMiB Kazan Federal University, Deputy Chief Medical Officer, Republican Clinical Hospital of the Ministry of Health of the Republic of Tatarstan.

Contact information: burma71@mail.ru;
420064, Kazan, Orenurgsky tract, 138.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5334-6481>

Elen R. Valitova — Cand. Sci. (Med.), Head of the Laboratory of Functional Diagnostics of Esophagus and Stomach Diseases, Loginov Moscow Clinical Scientific Center.

Contact information: e.valitova@mknc.ru;
111123, Moscow, Novogireyevskaya str., 1, build. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3397-9748>

Dmitry I. Vasilevsky — Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Surgical Diseases of the Faculty of Dentistry named after Prof. A.M. Ganichkin, Academician I.P. Pavlov First Saint Petersburg State Medical University.

Contact information: vasilovsky1969@gmail.com;
197022, Saint Petersburg, L'va Tolstogo str., 6-8.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7283-079X>

Ветшев Федор Петрович — доктор медицинских наук, заведующий кафедрой факультетской хирургии № 1, ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет). Контактная информация: fedor_vetshev@mail.ru; 119435, г. Москва, ул. Погодинская, 1, стр. 1. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6589-092X>

Галлямов Эдуард Абдулхаевич — доктор медицинских наук, профессор кафедры факультетской хирургии № 1, ФГБОУ ВО «Российский университет медицины» Министерства здравоохранения Российской Федерации. Контактная информация: gallyamove@gmail.com; 127473, г. Москва, ул. Делегатская, 20, стр. 1. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6359-0998>

Домрачев Сергей Анатольевич — доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры факультетской хирургии № 2, ФГБОУ ВО «Российский университет медицины» Министерства здравоохранения Российской Федерации. Контактная информация: domra53@list.ru; 127473, г. Москва, ул. Делегатская, 20, стр. 1. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5194-5416>

Израилов Роман Евгеньевич — доктор медицинских наук, заведующий отделом инновационной хирургии, ГБУЗ «Московский клинический научно-практический центр им. А.С. Логинова» Департамента здравоохранения города Москвы. Контактная информация: r.izrailov@mknc.ru; 111123, г. Москва, ул. Новогиреевская, 1, корп. 1. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7254-5411>

Исаков Василий Андреевич — доктор медицинских наук, профессор, заведующий отделением гастроэнтерологии, гепатологии и диетотерапии, ФГБУН «Федеральный исследовательский центр питания, биотехнологии и безопасности пищи». Контактная информация: vasily.isakov@gmail.com; 109240, г. Москва, Устьинский проезд, 2/14. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4417-8076>

Кайбышева Валерия Олеговна — кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник научно-исследовательской лаборатории хирургической гастроэнтерологии и эндоскопии, ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации. Контактная информация: valeriakai@mail.ru; 117513, г. Москва, ул. Островитянова, 1. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0114-3700>

Кошкин Михаил Анатольевич — кандидат медицинских наук, заведующий отделением, стационар кратковременного пребывания, ГБУЗ «Московский клинический научно-практический центр им. А.С. Логинова» Департамента здравоохранения города Москвы. Контактная информация: m.koshkin@mknc.ru; 111123, г. Москва, ул. Новогиреевская, 1, корп. 1. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0124-1589>

Кучерявый Юрий Александрович — кандидат медицинских наук, заведующий гастроэнтерологическим отделением, АО «Ильинская больница». Контактная информация: proped@mail.ru; 143421, Московская обл., г.о. Красногорск, д. Глухово, ул. Рублевское предместье, 2, корп. 2. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7760-2091>

Fedor P. Vetshev — Dr. Sci. (Med.), Head of the Department of Intermediate Level Surgery No. 1, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). Contact information: fedor_vetshev@mail.ru; 119435, Moscow, Pogodinskaya str., 1, build. 1. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6589-092X>

Eduard A. Gallyamov — Dr. Sci. (Med.), Professor of the Department of Intermediate Level Surgery No. 1, Russian University of Medicine. Contact information: gallyamove@gmail.com; 127473, Moscow, Delegatskaya str., 20, build. 1. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6359-0998>

Sergey A. Domrachev — Dr. Sci. (Med.), Professor, Professor of the Department of Intermediate Level Surgery No. 2, Russian University of Medicine. Contact information: domra53@list.ru; 127473, Moscow, Delegatskaya str., 20, build. 1. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5194-5416>

Roman Ye. Izrailov — Dr. Sci. (Med.), Head of the Department of Innovative Surgery, Loginov Moscow Clinical Scientific Center. Contact information: r.izrailov@mknc.ru; 111123, Moscow, Novogireyevskaya str., 1, build. 1. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7254-5411>

Vasily A. Isakov — Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Gastroenterology, Hepatology and Diet Therapy, Federal Research Center of Nutrition, Biotechnology and Food Safety. Contact information: vasily.isakov@gmail.com; 109240, Moscow, Ustyinsky lane, 2/14. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4417-8076>

Valeria O. Kaybysheva — Cand. Sci. (Med.), Senior Researcher, Research Laboratory of Surgical Gastroenterology and Endoscopy, N.I. Pirogov Russian National Research Medical University. Contact information: valeriakai@mail.ru; 117513, Moscow, Ostrovityanova str., 1. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0114-3700>

Mikhail A. Koshkin — Cand. Sci. (Med.), Head of Short-Stay Inpatient Department, Loginov Moscow Clinical Scientific Center. Contact information: m.koshkin@mknc.ru; 111123, Moscow, Novogireyevskaya str., 1, build. 1. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0124-1589>

Yury A. Kucheryavyy — Cand. Sci. (Med.), Head of the Gastroenterology Department, Ilyinskaya Hospital. Contact information: proped@mail.ru; 143421, Moscow Region, Krasnogorsk Okrug, Glukhovo village, Rublevskoe Predmestie str., 2, build 2. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7760-2091>

Ливзан Мария Анатольевна — доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент РАН, заведующий кафедрой факультетской терапии и гастроэнтерологии, ректор, ФГБОУ ВО «Омский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.
 Контактная информация: mlivzan@yandex.ru;
 644099, г. Омск, ул. Ленина, 12.
 ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6581-7017>

Луцевич Олег Эммануилович — доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент РАН, заведующий кафедрой факультетской хирургии № 1, ФГБОУ ВО «Российский университет медицины» Министерства здравоохранения Российской Федерации.
 Контактная информация: oleglutsevich@gmail.com;
 127473, г. Москва, ул. Делегатская, 20, стр. 1.
 ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8092-0573>

Маев Игорь Вениаминович — доктор медицинских наук, профессор, академик РАН, заведующий кафедрой пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии, ФГБОУ ВО «Российский университет медицины» Министерства здравоохранения Российской Федерации.
 Контактная информация: igormaev@rambler.ru;
 127473, г. Москва, ул. Делегатская, 20, стр. 1.
 ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6114-564X>

Морозов Сергей Владимирович — доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник отделения гастроэнтерологии, гепатологии и диетотерапии, ФГБУН «Федеральный исследовательский центр питания, биотехнологии и безопасности пищи»; профессор кафедры гастроэнтерологии, ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации.
 Контактная информация: morosoffsv@mail.ru;
 109240, г. Москва, Устьинский проезд, 2/14.
 ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6816-3058>

Морошек Антон Александрович — доктор медицинских наук, старший преподаватель кафедры хирургических болезней постдипломного образования, ФГАОУ ВО «Казанский (Приволжский) федеральный университет».
 Контактная информация: anton.moroshek@mail.ru;
 420008, г. Казань, ул. Кремлевская, 18.
 ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8338-2371>

Осипенко Марина Федоровна — доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой пропедевтики внутренних болезней, ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.
 Контактная информация: ngma@bk.ru;
 630091, г. Новосибирск, Красный просп., 52.
 ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5156-2842>

Павлов Михаил Владимирович — врач-рентгенолог, ГБУЗ «Московский клинический научно-практический центр им. А.С. Логинова» Департамента здравоохранения города Москвы.
 Контактная информация: m.pavlov@mknc.ru;
 111123, г. Москва, ул. Новогиреевская, 1, корп. 1.

Парфенчикова Елена Владимировна — доктор медицинских наук, заведующая отделением диагностической эндоскопии, ГБУЗ «Московский клинический научно-практический центр им. А.С. Логинова» Департамента здравоохранения города Москвы.
 Контактная информация: e.bystrovskaya@mknc.ru;
 111123, г. Москва, ул. Новогиреевская, 1, корп. 1.
 ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6972-8644>

Maria A. Livzan — Dr. Sci. (Med.), Professor, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Head of the Department of Intermediate Level Therapy and Gastroenterology, Rector, Omsk State Medical University.
 Contact information: mlivzan@yandex.ru;
 644099, Omsk, Lenina str., 12.
 ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6581-7017>

Oleg E. Lutsevich — Dr. Sci. (Med.), Professor, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Head of the Department of Intermediate Level Surgery No. 1, Russian University of Medicine.
 Contact information: leglutsevich@gmail.com;
 127473, Moscow, Delegatskaya str., 20, build. 1.
 ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8092-0573>

Igor V. Maev — Dr. Sci. (Med.), Professor, Academician of the Russian Academy of Sciences, Head of the Department of Propaedeutics of Internal Medicine and Gastroenterology, Russian University of Medicine.
 Contact information: igormaev@rambler.ru;
 127473, Moscow, Delegatskaya str., 20, build. 1.
 ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6114-564X>

Sergey V. Morozov — Dr. Sci. (Med.), Leading Researcher of the Department of Gastroenterology, Hepatology and Diet Therapy, Federal Research Center of Nutrition, Biotechnology and Food Safety; Professor of the Department of Gastroenterology, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education.
 Contact information: morosoffsv@mail.ru;
 109240, Moscow, Ustyinsky lane, 2/14.
 ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6816-3058>

Anton A. Moroshek — Dr. Sci. (Med.), Senior Lecturer of the Department of Surgical Diseases of Postgraduate Education, Kazan (Volga Region) Federal University.
 Contact information: anton.moroshek@mail.ru;
 420008, Kazan, Kremlevskaya str., 18.
 ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8338-2371>

Marina F. Osipenko — Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Propaedeutics of Internal Diseases, Novosibirsk State Medical University.
 Contact information: ngma@bk.ru;
 630091, Novosibirsk, Krasny Avenue, 52.
 ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5156-2842>

Mikhail V. Pavlov — Radiologist, Loginov Moscow Clinical Scientific Center.
 Contact information: m.pavlov@mknc.ru;
 111123, Moscow, Novogireyevskaya str. 1, build. 1.

Elena V. Parfenchikova — Dr. Sci. (Med.), Head of the Department of Diagnostic Endoscopy, Loginov Moscow Clinical Scientific Center.
 Contact information: e.bystrovskaya@mknc.ru;
 111123, Moscow, Novogireyevskaya str. 1, build. 1.
 ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6972-8644>

Ручкин Дмитрий Валерьевич — доктор медицинских наук, руководитель отделения реконструктивной хирургии пищевода и желудка, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр хирургии им. А.В. Вишневского» Министерства здравоохранения Российской Федерации. Контактная информация: ruchkindmitry@gmail.com; 117997, г. Москва, ул. Большая Серпуховская, 27. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9068-3922>

Сажин Александр Вячеславович — доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент РАН, заведующий кафедрой факультетской хирургии № 1, ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации. Контактная информация: sazhin-av@yandex.ru; 117513, г. Москва, ул. Островитянова, 1. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6188-6093>

Смирнов Александр Александрович — доктор медицинских наук, руководитель отдела эндоскопии, НИИ хирургии и неотложной медицины, доцент кафедры госпитальной хирургии № 2, ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации. Контактная информация: Smirnov-1959@yandex.ru; 197022, г. Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, 6-8. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6440-2370>

Сторонова Ольга Андреевна — кандидат медицинских наук, врач отделения функциональной диагностики Клиники пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии им. В.Х. Василенко, ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет). Контактная информация: storonova_o_a@staff.sechenov.ru; 119435, г. Москва, ул. Погодинская, 1, стр. 1. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0960-1166>

Трухманов Александр Сергеевич — доктор медицинских наук, профессор кафедры пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского, ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский университет). Контактная информация: alexander.trukhmanov@gmail.com; 119435, г. Москва, ул. Погодинская, 1, стр. 1. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3362-2968>

Хоробрых Татьяна Витальевна — доктор медицинских наук, профессор, профессор РАН, заведующий кафедрой факультетской хирургии № 2 им. Г.И. Лукомского Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского, ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский университет). Контактная информация: Horobryh68@list.ru; 119435, г. Москва, ул. Погодинская, 1, стр. 1. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5769-5091>

Черкасов Михаил Федорович — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой хирургии № 4, ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации. Контактная информация: Cherkasovmf@mail.ru; 344022, г. Ростов-на-Дону, пер. Нахичеванский, 29. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7587-8406>

Dmitry V. Ruchkin — Dr. Sci. (Med.), Head of the Department of Reconstructive Surgery of the Esophagus and Stomach, National Medical Research Center of Surgery named after A. Vishnevsky. Contact information: ruchkindmitry@gmail.com; 117997, Moscow, Bolshaya Serpukhovskaya str., 27. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9068-3922>

Alexander V. Sazhin — Dr. Sci. (Med.), Professor, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Head of the Department of Intermediate Level Surgery No. 1, N.I. Pirogov Russian National Research Medical University. Contact information: sazhin-av@yandex.ru; 117513, Moscow, Ostrovityanova str., 1. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6188-6093>

Alexander A. Smirnov — Dr. Sci. (Med.), Head of the Endoscopy Department, Research Institute of Surgery and Emergency Medicine, Associate Professor of the Department of Hospital Surgery No. 2, Academician I.P. Pavlov First Saint Petersburg State Medical University. Contact information: Smirnov-1959@yandex.ru; 197022, Saint Petersburg, L'va Tolstogo str., 6-8. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6440-2370>

Olga A. Storonova — Cand. Sci. (Med.), Physician of the Functional Diagnostics Department, V. Kh. Vasilenko Clinic of Propaedeutics of Internal Medicine, Gastroenterology and Hepatology, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). Contact information: storonova_o_a@staff.sechenov.ru; 119435, Moscow, Pogodinskaya str., 1, build. 1. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0960-1166>

Alexander S. Trukhmanov — Dr. Sci. (Med.), Professor of the Department of Propaedeutics of Internal Medicine, Gastroenterology and Hepatology of the N.V. Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). Contact information: alexander.trukhmanov@gmail.com; 119435, Moscow, Pogodinskaya str., 1, build. 1. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3362-2968>

Tatiana V. Khorobrykh — Dr. Sci. (Med.), Professor, Professor of the Russian Academy of Sciences, Head of the Department of Intermediate Level Surgery No. 2 named after G.I. Lukomsky of the N.V. Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). Contact information: Horobryh68@list.ru; 119435, Moscow, Pogodinskaya str., 1, build. 1. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5769-5091>

Mikhail F. Cherkasov — Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of Department of Surgery No. 4, Rostov State Medical University. Contact information: Cherkasovmf@mail.ru; 344022, Rostov-on-Don, Nakhichevansky Lane, 29. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7587-8406>

Шестаков Алексей Леонидович — доктор медицинских наук, заведующий отделением хирургии пищевода и желудка, ФГБНУ «Российский научный центр хирургии им. академика Б.В. Петровского» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Контактная информация: shestakov_a_l@staff.sechenov.ru;
119435, г. Москва, Абрикосовский пер., 2.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3387-7442>

Шিশин Кирилл Вячеславович — доктор медицинских наук, руководитель отдела эндоскопии, ГБУЗ «Московский клинический научно-практический центр им. А.С. Логинова» Департамента здравоохранения города Москвы.

Контактная информация: k.shishin@mknc.ru;
111123, г. Москва, ул. Новогиреевская, 1, корп. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0010-5294>

Эмбутникс Юлия Викторовна — доктор медицинских наук, заведующая отделением патологии верхних отделов пищеварительного тракта, ГБУЗ «Московский клинический научно-практический центр им. А.С. Логинова» Департамента здравоохранения города Москвы.

Контактная информация: y.embutnieks@mknc.ru;
111123, г. Москва, ул. Новогиреевская, 1, корп. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6479-9515>

Ивашкин Владимир Трофимович — доктор медицинских наук, профессор, академик РАН, заведующий кафедрой пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского, ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет); Главный внештатный специалист гастроэнтеролог Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Контактная информация: ivashkin_v_t@staff.sechenov.ru;
119048, г. Москва, ул. Погодинская, 1, стр. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6815-6015>

Aleksey L. Shestakov — Dr. Sci. (Med.), Head of the Department of Esophagus and Stomach Surgery, Petrovsky National Research Centre of Surgery.

Contact information: shestakov_a_l@staff.sechenov.ru;
119435, Moscow, Abrikosovsky lane, 2.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3387-7442>

Kirill V. Shishin — Dr. Sci. (Med.), Head of Endoscopy Department, Loginov Moscow Clinical Scientific Center.

Contact information: k.shishin@mknc.ru;
111123, Moscow, Novogireyevskaya str., 1, build. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0010-5294>

Yulia V. Embutnieks — Dr. Sci. (Med.), Head of the Department of Upper Gastrointestinal Tract Pathology, Loginov Moscow Clinical Scientific Center.

Contact information: y.embutnieks@mknc.ru;
111123, Moscow, Novogireyevskaya str., 1, build. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6479-9515>

Vladimir T. Ivashkin — Dr. Sci. (Med.), Professor, Academician of the Russian Academy of Sciences, Head of the Department of Propaedeutics of Internal Diseases, Gastroenterology and Hepatology of the N.V. Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).

Contact information: ivashkin_v_t@staff.sechenov.ru;
119435, Moscow, Pogodinskaya str., 1, build. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6815-6015>

Вклад авторов

Все авторы внесли равный вклад в сбор и анализ данных, написание документа, утверждение финальной версии и дали согласие на публикацию.

Authors' contributions

All the authors contributed with data collection and analysis, writing of the manuscript, approving final version and its publication.

Поступила: 11.11.2024 Принята: 06.01.2025 Опубликовано: 28.02.2025
Submitted: 11.11.2024 Accepted: 06.01.2025 Published: 28.02.2025



Russian Consensus: Standardization of Indications for Surgical Treatment of GERD

Igor Ye. Khatkov^{1,2}, Dmitry S. Bordin^{1,2,3*}, Oleg S. Vasnev¹, Sayar R. Abdulkhakov^{4,5}, Aleksandr S. Allakhverdyan², Dmitry N. Andreev², Vladimir V. Anishchenko⁶, Igor G. Bakulin⁷, Natalia V. Bakulina⁷, Mikhail V. Burmistrov⁴, Elen R. Valitova¹, Dmitry I. Vasilevsky⁸, Fedor P. Vetshev⁹, Eduard A. Gallyamov², Sergey A. Domrachev², Roman Ye. Izrailov¹, Vasily A. Isakov¹⁰, Valeria O. Kaybysheva¹¹, Mikhail A. Koshkin¹, Yury A. Kucheryavy¹², Maria A. Livzan¹³, Oleg E. Lutsevich², Igor V. Maev², Sergey V. Morozov^{10,14}, Anton A. Moroshek⁴, Marina F. Osipenko⁶, Mikhail V. Pavlov¹, Elena V. Parfenchikova¹, Dmitry V. Ruchkin¹⁵, Alexander V. Sazhin¹¹, Alexander A. Smirnov⁸, Olga A. Storonova⁹, Alexander S. Trukhmanov⁹, Tatiana V. Khorobrykh⁹, Mikhail F. Cherkasov¹⁶, Aleksey L. Shestakov¹⁷, Kirill V. Shishin¹, Yulia V. Embutnieks¹, Vladimir T. Ivashkin⁹

¹ Loginov Moscow Clinical Scientific Center, Moscow, Russian Federation

² Russian University of Medicine, Moscow, Russian Federation

³ Tver State Medical University, Tver, Russian Federation

⁴ Kazan (Volga Region) Federal University, Kazan, Russian Federation

⁵ Kazan State Medical University, Kazan, Russian Federation

⁶ Novosibirsk State Medical University, Novosibirsk, Russian Federation

⁷ North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, Saint Petersburg, Russian Federation

⁸ Academician I.P. Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, Saint Petersburg, Russian Federation

⁹ I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russian Federation

¹⁰ Federal Research Center of Nutrition, Biotechnology and Food Safety, Moscow, Russian Federation

¹¹ N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russian Federation

¹² Ilyinskaya Hospital, Krasnogorsk, Moscow Region, Russian Federation

¹³ Omsk State Medical University, Omsk, Russian Federation

¹⁴ Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russian Federation

¹⁵ National Medical Research Center of Surgery named after A. Vishnevsky, Moscow, Russian Federation

¹⁶ Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russian Federation

¹⁷ Petrovsky National Research Centre of Surgery, Moscow, Russian Federation

Aim: to present the results of an Expert Consensus on standardization of indications for surgical treatment of gastroesophageal reflux disease (GERD).

Materials and methods. The issues of standardization of indications for surgical treatment of GERD were discussed by 39 experts – leading gastroenterologists and surgeons from 7 cities of Russia, representing 17 institutions. The list of questions for discussion was formed by the initiative group and sent to the experts. The experts reviewed recent literature, including existing clinical guidelines and consensuses, assessed the evidence base and suggested statements for voting based on the analysis of relevant provisions of foreign consensuses, high-level scientific publications, which set out information obtained in the course of studies that meet the criteria of evidence-based medicine, positions on this issue in the Russian Federation, and suggested statements for voting. Delphi method was used to reach the consensus.

Results. GERD is the most common benign esophageal disorder. Surgery is considered one of the treatment methods for GERD. In real clinical practice, selection of patients who may benefit from surgery is challenging. The results of surgical and conservative treatment of GERD are comparable. Surgical treatment should be performed in a specialized hospital only after a joint examination with a gastroenterologist confirming the diagnosis of GERD. An appropriate volume of preoperative diagnostic workup, matters related to surgical interventions in case of incomplete response to proton pump inhibitors (PPIs) and when extraesophageal manifestations of GERD are present were discussed. The consensus reviews the indications, contraindications and possible results of antireflux operations in patients with GERD. The value of endoscopy, esophageal manometry, pH monitoring/pH-impedance monitoring and X-ray polypositional examination of the upper gastrointestinal tract as a preoperative examination of the patient is analysed.

Conclusions. The experts reached the consensus on 20 statements on standardization of indications for surgical treatment of GERD.

Keywords: gastroesophageal reflux disease, GERD, surgical treatment, esophageal manometry, esophageal pH monitoring, pH-impedance monitoring

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

For citation: Khatkov I.Ye., Bordin D.S., Vasnev O.S., Abdulkhakov S.R., Allakhverdyan A.S., Andreev D.N., Anishchenko V.V., Bakulina I.G., Bakulina N.V., Burmistrov M.V., Valitova E.R., Vasilevsky D.I., Vetshev F.P., Gallyamov E.A., Domrachev S.A., Izrailov R.Ye., Isakov V.A., Kaybysheva V.O., Koshkin M.A., Kucheryavyy Yu.A., Livzan M.A., Lutsevich O.E., Maev I.V., Morozov S.V., Moroshek A.A., Osipenko M.F., Pavlov M.V., Parfenchikova E.V., Ruchkin D.V., Sazhin A.V., Smirnov A.A., Storonova O.A., Trukhmanov A.S., Khorobrykh T.V., Cherkasov M.F., Shestakov A.L., Shishin K.V., Embutnieks Yu.V., Ivashkin V.T. Russian Consensus: Standardization of Indications for Surgical Treatment of GERD. Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology. 2025;35(1):74–93. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2025-35-1-74-93>

Российский консенсус: стандартизация показаний к хирургическому лечению ГЭРБ

И.Е. Хатьков^{1,2}, Д.С. Бордин^{1,2,3*}, О.С. Васнев¹, С.Р. Абдулхаков^{4,5}, А.С. Аллахвердян², Д.Н. Андреев², В.В. Анищенко⁶, И.Г. Бакулин⁷, Н.В. Бакулина⁷, М.В. Бурмистров⁴, Э.Р. Валитова¹, Д.И. Василевский⁸, Ф.П. Ветшев⁹, Э.А. Галлямов², С.А. Домрачев², Р.Е. Израйлов¹, В.А. Исаков¹⁰, В.О. Кайбышева¹¹, М.А. Кошкин¹, Ю.А. Кучерявый¹², М.А. Ливзан¹³, О.Э. Луцевич², И.В. Маев², С.В. Морозов^{10,14}, А.А. Морошек⁴, М.Ф. Осипенко⁶, М.В. Павлов¹, Е.В. Парфенчикова¹, Д.В. Ручкин¹⁵, А.В. Сажин¹¹, А.А. Смирнов⁸, О.А. Сторонова⁹, А.С. Трухманов⁹, Т.В. Хоробрых⁹, М.Ф. Черкасов¹⁶, А.Л. Шестаков¹⁷, К.В. Шишин¹, Ю.В. Эмбутниекс¹, В.Т. Ивашкин⁹

¹ ГБУЗ «Московский клинический научно-практический центр им. А.С. Логинова» Департамента здравоохранения города Москвы, Москва, Российская Федерация

² ФГБОУ ВО «Российский университет медицины» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Российская Федерация

³ ФГБОУ ВО «Тверской государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Тверь, Российская Федерация

⁴ ФГАОУ ВО «Казанский (Приволжский) федеральный университет», Казань, Российская Федерация

⁵ ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Казань, Российская Федерация

⁶ ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Новосибирск, Российская Федерация

⁷ ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова», Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Российская Федерация

⁸ ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Российская Федерация

⁹ ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), Москва, Российская Федерация

¹⁰ ФГБУН «Федеральный исследовательский центр питания, биотехнологии и безопасности пищи», Москва, Российская Федерация

¹¹ ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Российская Федерация

¹² АО «Ильинская больница», Красногорск, Московская область, Российская Федерация

¹³ ФГБОУ ВО «Омский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Омск, Российская Федерация

¹⁴ ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Российская Федерация

¹⁵ ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр хирургии им. А.В. Вишневского» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Российская Федерация

¹⁶ ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Ростов-на-Дону, Российская Федерация

¹⁷ ФГБНУ «Российский научный центр хирургии им. академика Б.В. Петровского» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Российская Федерация

Цель: представить результаты соглашения экспертов по стандартизации показаний к хирургическому лечению гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (ГЭРБ).

Материалы и методы. Вопросы стандартизации показаний к хирургическому лечению ГЭРБ были обсуждены 39 экспертами из числа ведущих гастроэнтерологов и хирургов из 7 городов России, представляющих 17 учреждений. Список вопросов для обсуждения был сформирован инициативной группой и разослан экспертам. Эксперты подготовили литературные справки на основе анализа соответствующих положений зарубежных консенсусов, публикаций высокого научного уровня, в которых изложены сведения, полученные в ходе исследований, соответствующих критериям медицины, основанной на доказательствах, позиции по данному вопросу в Российской Федерации, предложили положения для голосования. Голосование осуществлялось по Дельфийской системе.

Результаты. ГЭРБ — наиболее распространенное доброкачественное заболевание пищевода. Хирургическое лечение ГЭРБ рассматривается как один из методов лечения. Отбор пациентов для оперативного

вмешательства в реальной клинической практике представляет сложную задачу. Результаты хирургического и консервативного лечения ГЭРБ сопоставимы. Хирургическое лечение должно проводиться в специализированном стационаре только после совместного с гастроэнтерологом обследования, подтвердившего диагноз ГЭРБ. Обсуждается вопрос о месте хирургического лечения в случае неполного ответа на терапию ингибиторами протонной помпы, при наличии внепищеводных проявлений заболевания. Рассмотрены показания, противопоказания и возможные результаты антирефлюксной хирургии у пациентов с ГЭРБ. Проанализировано значение эзофагогастродуоденоскопии, манометрии пищевода, рН-мониторинга/рН-импеданс-мониторинга и рентгенологического полипозиционного исследования верхних отделов желудочно-кишечного тракта как предоперационного обследования пациента.

Выводы. Экспертами достигнуто согласие по 20 положениям по стандартизации показаний к хирургическому лечению ГЭРБ, представленным в настоящей публикации.

Ключевые слова: гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, ГЭРБ, хирургическое лечение, манометрия пищевода, рН-мониторинг пищевода, рН-импеданс-мониторинг

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования: Хатьков И.Е., Бордин Д.С., Васнев О.С., Абдулхаков С.Р., Аллахвердян А.С., Андреев Д.Н., Анищенко В.В., Бакулин И.Г., Бакулина Н.В., Бурмистров М.В., Валитова Э.Р., Василевский Д.И., Ветшев Ф.П., Галлямов Э.А., Домрачев С.А., Израйлов Р.Е., Исаков В.А., Кайбышева В.О., Кошкин М.А., Кучерявый Ю.А., Ливзан М.А., Луцевич О.Э., Маев И.В., Морозов С.В., Морошек А.А., Осипенко М.Ф., Павлов М.В., Парфенчикова Е.В., Ручкин Д.В., Сажин А.В., Смирнов А.А., Сторонова О.А., Трухманов А.С., Хоробрых Т.В., Черкасов М.Ф., Шестаков А.Л., Шишин К.В., Эмбутниекс Ю.В., Ивашкин В.Т. Российский консенсус: стандартизация показаний к хирургическому лечению ГЭРБ. Российский журнал гастро-

Surgery is one of the treatment options for gastroesophageal reflux disease (GERD), together with lifestyle measures, modification of risk factors and conservative therapy. In real clinical practice, selection of patients for surgical intervention is challenging. In Russian clinical guidelines [1], a relatively small chapter is devoted to the issues of anti-reflux surgery focused on the indications in case of disease complications (repeated hemorrhage, peptic esophageal strictures, Barrett's esophagus with high-grade epithelial dysplasia proved by two morphologists, and frequent aspiration pneumonia), as well as in cases when a patient with GERD cannot be treated conservatively for any reason. Particular problems associated with a decision for surgical treatment are related to the cases of incomplete response to proton pump inhibitors (PPIs) therapy with persistent symptoms, extraesophageal manifestations of the disease, as well as the volume of preoperative diagnostic workup. These and many other issues were discussed by thirty-nine leading gastroenterologists and surgeons from seven cities of Russia, representing seventeen institutions. The list of matters for discussion was compiled by the initiative group and sent to the experts. The experts conducted a sophisticated literature review based on scrutinizing study and in-depth analysis of the relevant proceedings of the foreign consensus and the top-ranking scientific publications, where presented information obtained from the studies met the criteria of evidence-based medicine and practical approaches eligible for the Russian Federation and suggested the statements for voting.

The Consensus statements were drawn up into a final document and circulated to all Consensus experts to justify their position by electronic voting. E-voting was carried out using the Delphi method with a Likert scale, where: "1 point" corresponded to "strongly agree" (A+); "2 points" — "agree with minor reservation" (A); "3 points" — "agree with major reservation" (A-); "4 points" — "disagree with major reservation" (D-); "5 points" — "disagree with minor reservation" (D); "6 points" — "strongly disagree" (D+). Consensus was considered to be reached if over 80 % of experts agreed with the statement (A+, A, A-) [2].

Consensus issues and statements

1. Is it necessary to conduct an 8-week course of conservative therapy prior to determination of the indications for anti-reflux surgery?

Prior to determination of the indications for anti-reflux surgery, an 8-week course of conservative therapy in combination with lifestyle modification is required.

**Grade of recommendation — C;
level of evidence — 2.**

Consensus level: "A+" — 79.5 %; "A" — 15.4 %; "A—" — 2.6 %; "D—" — 0 %; "D" — 2.6 %; "D+" — 0 %.

Most of the international and local guidelines do not require conservative therapy prior to determination of the indications for surgical

treatment of GERD due to the lack of relevant randomized clinical trials [1, 3–5].

Meanwhile, the use of PPIs prior to fundoplication is quite logical and justified due to the following reasons:

- achieving the control over the symptoms and healing of esophagitis, especially its severe forms, improves the perioperative prognosis, including the stabilization of the patient's psychological status;

- no response to PPIs therapy for 8 weeks, especially with extraesophageal manifestations of GERD, is associated with low efficacy of anti-reflux surgery.

2. What is the management strategy for patients with persistent typical symptoms of GERD and/or reflux esophagitis after an 8-week course of a standard dose PPIs therapy?

Persistence of typical symptoms of GERD and/or reflux esophagitis after 8 weeks of treatment with a standard dose of PPIs requires additional examination by a gastroenterologist.

**Grade of recommendation — B;
level of evidence — 2.**

Consensus level: “A+” — 82.1 %; “A” — 12.8 %; “A–” — 2.6 %; “D–” — 0 %; “D” — 2.6 %; “D+” — 0 %.

About 40 % of patients with symptoms of GERD have incomplete or no response to PPIs therapy, which may be caused either by the presence of another etiology of reflux-like symptoms (achalasia, eosinophilic esophagitis, functional heartburn, etc.), or in case of proven GERD, by inadequate PPI dose, low compliance, specific metabolism of PPIs in a subject (“rapid metabolizer”), presence of non-acid reflux, etc. [1, 3–5].

The gold standard for GERD diagnosis in patients with persistent typical symptoms and/or reflux esophagitis after an 8-week course of a standard dose of PPI therapy is 24-h esophageal pH monitoring (pH-impedance monitoring). Esophageal pH-impedance monitoring on PPIs treatment detects true refractoriness to PPI therapy (acid exposure time (AET, time with $\text{pH} < 4$) > 4 %), as well as non-acidic reflux (alkaline and weakly acidic) [5].

Treatment options for PPI-refractory GERD include switching to a less dependent on isoenzyme CYP2C19 cytochrome P450 representative of the same class (rabeprazole, esomeprazole) [6], and, if necessary, administration of the higher doses of the same PPI and the use of

epithelium-protective therapy. Potassium channel blocker therapy may be promising for refractory GERD, but these drugs are currently not available in the Russian Federation.

Surgical treatment for GERD is most effective in cases of pathological reflux proven by the objective methods, exclusion of achalasia and other motor disorders of the esophagus [7]. Presence of persistent symptoms despite PPI therapy is considered as a predictor of an unsuccessful surgical outcome [8].

3. May a patient with typical symptoms of GERD (heartburn and/or regurgitation) with no preoperative diagnostic workup (endoscopy, esophageal manometry, pH monitoring/pH-impedance monitoring) be considered a candidate for anti-reflux surgery?

A patient with typical symptoms of GERD (heartburn and/or regurgitation) may be considered as a candidate for anti-reflux surgery only when the results of preoperative diagnostic procedures proved GERD (EGD, esophageal manometry, pH monitoring/pH-impedance monitoring).

**Grade of recommendation — A;
level of evidence — 2.**

Consensus level: “A+” — 79.5 %; “A” — 2.8 %; “A–” — 2.6 %; “D–” — 0 %; “D” — 2.6 %; “D+” — 2.6 %.

Typical GERD symptoms (heartburn and regurgitation) are not specific and may be present in other esophageal diseases (achalasia, eosinophilic esophagitis, functional heartburn, etc.). EGD is an objective method for diagnosis of esophageal organic disorders [9]. Pathomorphological examination of the esophageal mucosa biopsies allows excluding complicated course of the disease (Barrett's esophagus), and esophagitis of other etiologies (eosinophilic and/or infectious esophagitis, etc.). Beyond that, eosinophilic esophagitis and GERD are not mutually exclusive and can coexist [10].

There have been conflicting opinions on the issue of PPI discontinuation before the investigation. The American College of Gastroenterology and the authors of the updated Lyon Consensus 2.0 recommend to perform endoscopy 2 to 4 weeks after PPI discontinuation [11]. In contrast, ICARUS guidelines [12] suppose that PPI discontinuation is unreasonable in patients undergoing preoperative evaluation. PPI discontinuation is also impractical in patients with a previously proven GERD

(Barrett's esophagus, esophageal stricture, or erosive esophagitis B, C, and D) [11].

pH-impedance monitoring can help to prove GERD in patients with no significant esophageal mucosa breaks (erosive esophagitis stages B, C and D, Barrett's esophagus, peptic esophageal stricture). Acid exposure time in the distal esophagus $> 6\%$ off PPI therapy or $> 4\%$ on PPI serve a diagnostic criterion for GERD [11]. Moreover, pH-impedance monitoring reveals the association of symptoms with reflux and excludes functional esophageal disorders, in which anti-reflux surgery has no satisfactory outcomes [11, 12].

Esophageal manometry is an optional diagnostic test for the diagnosis of GERD. However, it helps to exclude esophageal motility disorders (achalasia, diffuse esophageal spasm, hypercontractile esophagus) and is mandatory for preoperative examination, according to the most international guidelines [9, 12].

4. May a patient with extraesophageal manifestations of GERD (chronic cough, laryngitis, bronchial asthma) and no preoperative examination (endoscopy, manometry, pH-impedance monitoring) be considered a candidate for anti-reflux surgery?

A patient with extraesophageal manifestations of GERD can be considered as a candidate for anti-reflux surgery only after preoperative examination (endoscopy, manometry, pH-impedance monitoring), that proved association of extraesophageal manifestations with gastroesophageal reflux according to pH-impedance results.

**Grade of recommendation — C;
level of evidence — 2.**

Consensus level: "A+" — 89.7 %; "A" — 7.7 %; "A—" — 0 %; "D—" — 0 %; "D" — 0 %; "D+" — 2.6 %.

Interaction between chronic cough, bronchial asthma, laryngopharyngeal disorders and GERD is complex [13, 14]. There is no established diagnostic gold standard for laryngopharyngeal and pulmonary manifestations of GERD. Available methods (EGD, laryngoscopy, bronchoscopy, pH-impedance monitoring, esophageal manometry, etc.) are of low sensitivity and specificity [15]. The presence of extraesophageal manifestations in the lack of typical GERD symptoms has a low likelihood. The outcomes of antireflux therapy for extraesophageal symptoms are controversial [16, 17], and the success rates range from 15 to 95 %. Anti-reflux surgery shows low

efficacy in patients with isolated extraesophageal symptoms. The predictors for a favorable response to surgical treatment are the presence of typical reflux symptoms, prior response to PPI treatment, and confirmed acid reflux (AET $> 6\%$) by pH monitoring [18–21].

In extraesophageal manifestations of GERD, anti-reflux surgery should be considered if pathological reflux is proved by pH-impedance monitoring and esophageal motility disorders are excluded based on esophageal manometry data.

5. May a patient with typical GERD symptoms (heartburn and/or regurgitation) with a good response to PPIs be considered a candidate for anti-reflux surgery?

A patient with typical GERD symptoms (heartburn and/or regurgitation) who responds to PPIs therapy may be considered as a candidate for anti-reflux surgery. The diagnosis of GERD should be confirmed by pH monitoring/pH-impedance monitoring without PPI therapy. Patients with typical symptoms and good response to PPI therapy demonstrate the best surgical outcome.

**Grade of recommendation — B;
level of evidence — 2.**

Consensus level: "A+" — 61.5 %; "A" — 17.9 %; "A—" — 7.7 %; "D—" — 7.7 %; "D" — 5.1 %; "D+" — 0 %.

PPIs are the gold standard treatment for GERD [22]. According to a meta-analysis of 59 studies ($n = 26,885$), PPI therapy for 4 weeks resulted in complete relief of heartburn in patients with both erosive (OR = 0.72; 95% CI: 0.69–0.74) and non-erosive forms of the disease (OR = 0.49; 95% CI: 0.44–0.55) [23]. According to these data, the best candidates for anti-reflux surgery should be patients with GERD who cannot receive conservative therapy for any reason, as well as subjects with casuistically rare adverse events on antisecretory therapy [24]. In this case, GERD should be proved by pH monitoring/pH-impedance monitoring performed off PPIs therapy. The best response to surgery is observed in patients with typical GERD symptoms (heartburn and/or regurgitation) and a good response to PPIs therapy, which should be taken into account when surgical intervention is considered [25].

6. May a patient with erosive esophagitis (grade A) according to the Los Angeles (LA) classification considered as

a candidate for anti-reflux surgery with no preoperative examinations (manometry, pH monitoring/pH-impedance monitoring)?

A patient with reflux esophagitis (grade A) according to the LA classification may be considered as a candidate for anti-reflux surgery only after preoperative examinations (manometry, pH monitoring/pH-impedance monitoring) proved GERD.

**Grade of recommendation — B;
level of evidence — 2.**

Consensus level: “A+” — 66.7 %; “A” — 20.5 %; “A—” — 10.3 %; “D—” — 0 %; “D” — 2.6 %; “D+” — 0 %.

Identification of esophageal mucosal breaks on endoscopy allows suspecting GERD, but it is not always a reliable criterion for the diagnosis. Recent studies have demonstrated that single and small esophageal erosions (grade A according to LA classification) can be detected in 5–7.5 % of cases in patients without any clinical manifestations and any signs of pathological reflux [26], while more severe grades (B, C, D) of esophagitis in healthy individuals are almost never found [27].

At the same time, some patients with erosive esophagitis may have clinical manifestations caused by functional esophageal disorders, therefore it is reasonable to conduct functional examination (pH monitoring, pH-impedance monitoring, manometry) prior to anti-reflux surgery to verify the presence of pathological gastroesophageal reflux and exclude other causes underlying the symptoms [11]. These methods are essential in refractory GERD and when extraesophageal manifestations of the disease are present [28–32].

High-resolution esophageal manometry is not the primary diagnostic test for GERD but may be useful when no convincing features of the disease are detected on endoscopy [33–35]. According to the updated Lyon Consensus 2.0, such criteria include detection of a hiatal hernia (HH), hypotensive lower esophageal sphincter, ineffective esophageal motility, and absent contractility [11].

7. May a patient with erosive esophagitis of grades B, C and D according to LA classification be considered as a candidate for anti-reflux surgery with no preoperative examinations (manometry, pH monitoring/pH-impedance monitoring)?

Reflux esophagitis of grades B, C and D according to LA classification is a reliable criterion

for GERD. In such a case, anti-reflux surgery may be considered, as well as conservative therapy, after esophageal manometry.

**Grade of recommendation — B;
level of evidence — 2.**

Consensus level: “A+” — 76.9 %; “A” — 15.4 %; “A—” — 5.1 %; “D—” — 0 %; “D” — 2.6 %; “D+” — 0 %.

According to the updated Lyon Consensus 2.0 esophagitis of grades B, C or D serve as conclusive evidence of GERD and pH-impedance monitoring is not required [11]. However, when anti-reflux surgery is considered, additional examinations (manometry) are reasonable.

8. May a patient with peptic esophageal stricture complicating GERD be considered as a candidate for anti-reflux surgery with no preoperative examinations (manometry, pH monitoring/pH-impedance monitoring)?

A patient with peptic esophageal stricture complicating GERD is considered as a candidate for anti-reflux surgery after esophageal manometry.

**Grade of recommendation — B;
level of evidence — 2.**

Consensus level: “A+” — 69.2 %; “A” — 25.6 %; “A—” — 2.6 %; “D—” — 0 %; “D” — 2.6 %; “D+” — 0 %.

Esophageal stricture is an esophageal manifestation of GERD [1, 9, 11, 12]. National clinical guidelines [1], recommend endoscopic examination with biopsy for patients with complications of GERD (strictures) followed by histological examination to exclude eosinophilic esophagitis, Barrett's esophagus and adenocarcinoma.

According to the Lyon Consensus, in patients with proved GERD (including peptic stricture) and persistent symptoms on PPIs, reflux monitoring should be performed on PPI treatment [11]. Manometry helps to assess lower esophageal sphincter pressure and detect esophageal motility disorders, which has high prognostic value and impacts subsequent treatment. However, pH-impedance monitoring and esophageal manometry may be technically challenging in the presence of dense strictures [36].

9. May a patient with Barrett's esophagus without dysplasia be considered as a candidate for anti-reflux surgery with no preoperative examination (manometry, pH monitoring/pH-impedance monitoring)?

Barrett's esophagus is a reliable criterion for GERD. A patient with Barrett's esophagus without dysplasia, confirmed by an experienced morphologist along with the conservative therapy, may be offered anti-reflux surgery after esophageal manometry.

**Grade of recommendation — B;
level of evidence — 3.**

Consensus level: "A+" — 74.4 %; "A" — 23.1 %; "A—" — 0 %; "D—" — 0 %; "D" — 2.6 %; "D+" — 0 %.

According to the Russian clinical guidelines for Barrett's esophagus, anti-reflux surgery does not shorten the length of the Barrett's esophagus segment, does not reduce the risk of adenocarcinoma, and in most cases does not lead to the complete discontinuation of antisecretory therapy [37].

Clinical guidelines on GERD diagnosis and treatment consider complicated course of GERD (Barrett's esophagus with high-grade epithelial dysplasia proved by two morphologists) as an indication for anti-reflux surgery [1].

10. Which method of reflux monitoring is preferable prior to anti-reflux surgery?

The pH-impedance monitoring is more accurate than pH monitoring for GERD diagnosis and for differential diagnosis between GERD and functional heartburn, therefore the pH-impedance monitoring test is preferable in preoperative examination if available.

**Grade of recommendation — B;
level of evidence — 3.**

Consensus level: "A+" — 84.6 %; "A" — 15.4 %; "A—" — 0 %; "D—" — 0 %; "D" — 0 %; "D+" — 0 %.

In patients with GERD pH monitoring/pH-impedance monitoring are recommended prior to surgical treatment [1].

The data obtained during pH monitoring (acid exposure time in the distal esophagus, a number of GERs, association of symptoms (heartburn)) with gastroesophageal reflux, help to prove or exclude GERD [38].

Patients with heartburn and/or regurgitation, chest pain, sore throat, or respiratory manifestations (cough, hoarseness, tickle in the throat, etc.) with no response to PPI should undergo esophageal pH-impedance monitoring, not just pH monitoring, to confirm abnormal acid exposure, presence of weak-acid or non-acid refluxes, their proximal extent, and/or association of symptoms and refluxes prior to anti-reflux surgery.

If a patient poorly tolerates trans-nasal catheter, then capsule pH-metry may be an option; in this case, 96-hour monitoring test is more informative (currently, it is unavailable in Russia) [11].

11. What is the role of esophageal manometry in preoperative workup?

Esophageal manometry helps to exclude major disorders of peristalsis, accurately locate lower esophageal sphincter and assess its function. Esophageal manometry allows precise positioning of the catheter for pH- or pH-impedance monitoring.

**Grade of recommendation — C;
level of evidence — 3.**

Consensus level: "A+" — 84.6 %; "A" — 10.3 %; "A—" — 2.6 %; "D—" — 2.6 %; "D" — 0 %; "D+" — 0 %.

High-resolution esophageal manometry is recommended for all patients prior to anti-reflux surgery. This test, especially combined with impedance measurement (high-resolution esophageal impedance-manometry) plays a crucial role in exclusion of GERD-mimicking conditions, such as rumination syndrome, supragastric belch etc. [39].

Manometry demonstrates higher sensitivity, specificity, and both positive and negative predictive values compared to X-ray examination and endoscopy in diagnosis of axial HH [40].

Hypercontractile esophagus, esophageal spasm (primary, non-GERD-related), esophago-gastric junction outflow obstruction, and achalasia confirmed by high-resolution esophageal manometry are contraindications to anti-reflux surgical interventions. For patients with absent peristalsis, which is a relative contraindication for surgical treatment, multiple rapid swallows test is recommended to evaluate the esophageal contraction reserve [41–43].

Moreover, esophageal manometry provides valuable guidance in selecting between partial and complete fundoplication to minimize the risk of postoperative dysphagia. For patients with absent peristalsis, ineffective esophageal motility, or absent contraction reserve, 270-degrees partial fundoplication by Toupet is preferable to 360-degree complete fundoplication by Nissen [44–46].

Esophageal manometry facilitates accurate location of the upper border of lower esophageal sphincter (LES), which is critical for appropriate esophageal pH probe placement and enhancing the diagnostic accuracy and reliability of pH and pH-impedance monitoring.

12. Is classical multipositional radiographic evaluation of the upper gastrointestinal tract mandatory before anti-reflux surgery?

Classical multipositional radiographic evaluation of the upper gastrointestinal tract is deemed essential before surgery, as it enables the identification and classification of hiatal hernias, registration of reflux, detection of esophageal motility disorders, and assessment of pyloric and duodenal patency.

**Grade of recommendation — C;
level of evidence — 4.**

Consensus level: “A+” — 89.7 %; “A” — 10.3 %; “A–” — 0 %; “D–” — 0 %; “D” — 0 %; “D+” — 0 %.

Classical multipositional radiographic evaluation of the upper gastrointestinal tract is considered mandatory prior to surgery, as it remains one of the most crucial methods for diagnosing HH [47, 48]. This imaging technique allows for the detection and characterization of HH, including its type, size, and degree of fixation [49], as well as the identification of gastric volvulus, measurement of esophageal hiatus width [50–54], evaluation of esophageal strictures, assessment of esophageal shortening, and identification of diverticula. Additionally, it facilitates the evaluation of pyloric and duodenal patency, which is particularly critical in the postoperative period and before reoperation [55–58].

13. Can computed tomography data replace classical multipositional radiographic evaluation of the upper gastrointestinal tract?

Computed tomography cannot replace classical multipositional radiographic evaluation of the upper gastrointestinal tract.

**Grade of recommendation — C;
level of evidence — 4.**

Consensus level: “A+” — 84.6 %; “A” — 10.3 %; “A–” — 0 %; “D–” — 0 %; “D” — 0 %; “D+” — 5.1 %.

Compared to classical multipositional radiographic evaluation, computed tomography (CT) has limitations in identifying HH, determining their true size, and classifying their type, primarily because it is conducted exclusively in the supine horizontal position. Additionally, CT does not allow for the assessment of esophageal shortening, the presence of pathological reflux, or motility disorders in the upper

gastrointestinal tract. In cases of small HH, CT may lack diagnostic value.

CT is primarily indicated for the differential diagnosis of cardioesophageal neoplasms and HH, as well as assessing the extent of tumor-like lesions and their spread to adjacent anatomical structures [59–61]. Furthermore, CT's cross-sectional imaging capabilities provide detailed visualization of structures like the esophageal hiatus and diaphragmatic crura, offering essential insights for a more precise assessment of their condition [62], and enabling the identification of other organs within the hernial sac, such as the small or large intestine, omentum, pancreas, spleen, or the left lobe of the liver [51, 52, 62].

14. Is anti-reflux surgery an effective approach to prevent the progression of Barrett's esophagus to adenocarcinoma?

Surgical management of GERD does not reduce the incidence of adenocarcinoma and should not be considered an antineoplastic approach for patients with Barrett's esophagus.

**Grade of recommendation — B;
level of evidence — 3.**

Consensus level: “A+” — 61.5 %; “A” — 23.1 %; “A–” — 2.6 %; “D–” — 5.1 %; “D” — 2.6 %; “D+” — 5.1 %.

Evidence from prior studies suggests that while anti-reflux surgery reduces the risk of progression from columnar cell metaplasia to esophageal adenocarcinoma, it does not completely eliminate this risk, which remains significantly higher than in the general population [63]. As a result, anti-reflux surgery cannot be regarded as a definitive treatment for Barrett's esophagus in GERD patients. Ongoing monitoring and sustained PPI therapy are essential for patients with columnar cell metaplasia who have undergone anti-reflux surgery [63].

15. What is the appropriate sequence of treatment methods for Barrett's esophagus requiring both endoscopic and surgical interventions?

When both endoscopic and surgical interventions are indicated for Barrett's esophagus, the endoscopic intervention should be performed prior to anti-reflux surgery.

**Grade of recommendation — C;
level of evidence — 5.**

Consensus level: “A+” — 69.2 %; “A” — 15.4 %; “A–” — 2.6 %; “D–” — 7.7 %; “D” — 2.6 %; “D+” — 2.6 %.

Since anti-reflux surgery is not regarded as the standard treatment for patients with Barrett's esophagus, this topic is seldom addressed in specialized literature. The authors of this consensus concluded that surgical intervention modifies the anatomy of the esophago-gastric junction, significantly compromising the visualization and accessibility of the metaplastic mucosal segment during endoscopic procedures, which may result in reduced treatment efficacy or an increased need for staged interventions.

16. Is anti-reflux surgery indicated for patients with a sliding hiatal hernia?

A sliding hiatal hernia alone does not constitute an indication for anti-reflux surgery.

**Grade of recommendation — B;
level of evidence — 3.**

Consensus level: "A+" — 92.3 %; "A" — 5.1 %; "A—" — 0 %; "D—" — 0 %; "D" — 2.6 %; "D+" — 0 %.

Surgical reconstruction or anti-reflux surgery is not required for a sliding HH that is not associated with GERD symptoms [64, 65]. The presence of GERD, rather than the hernia itself, serves as the indication for anti-reflux surgery, but if surgery is indicated, hernia repair should be included as part of the procedure [66].

17. Does diffuse esophageal spasm affect the treatment approach in patients planned for anti-reflux surgery?

Anti-reflux surgery is not advised for patients with diffuse esophageal spasm.

**Grade of recommendation — B;
level of evidence — 4.**

Consensus level: "A+" — 69.2 %; "A" — 17.9 %; "A—" — 5.1 %; "D—" — 0 %; "D" — 7.7 %; "D+" — 0 %.

Diffuse esophageal spasm (or distal esophageal spasm) is defined as the presence of ≥ 20 % premature contractions (distal latency < 4.5 seconds), in the setting of a distal contractile integral > 450 mmHg $\times$ s $\times$ cm in patients with normal integrated relaxation pressure, based on high-resolution esophageal manometry data [42]. According to the International Consensus regarding preoperative examinations and clinical characteristics assessment to select adult patients for anti-reflux surgery, 64 % of experts agree that such patients are not suitable for surgical intervention [12].

18. Does ineffective esophageal motility affect the approach to treatment?

Depending on its severity, ineffective esophageal motility may present significant challenges to anti-reflux surgery, with the criteria for selecting the type of fundoplication remaining uncertain.

**Grade of recommendation — B;
level of evidence — 4.**

Consensus level: "A+" — 74.4 %; "A" — 17.9 %; "A—" — 2.6 %; "D—" — 5.1 %; "D" — 0 %; "D+" — 0 %.

Effective esophageal clearance relies on peristaltic (propulsive) contractions, while non-peristaltic (non-propulsive) contractions are ineffective, resulting in prolonged exposure of esophageal mucosa to acidic gastric content and subsequent mucosal injury [67]. Studies have established a relationship between acid exposure and disturbed esophageal motility [68].

The widely accepted perspective today is that impaired esophageal peristalsis plays a primary role in the pathogenesis of GERD [69]. Accordingly, some authors recommend partial fundoplication for patients with ineffective esophageal motility due to the high risk of post-operative dysphagia.

Ineffective esophageal motility and GERD may be secondary to systemic diseases affecting esophageal innervation, such as scleroderma and diabetes mellitus, with progressive dysphagia after anti-reflux surgery potentially reflecting the progression of these underlying conditions [70].

19. In carefully selected patients following thorough evaluation, are the outcomes of surgical treatment for GERD equivalent to those of medical therapy?

Surgical and conservative treatments for GERD demonstrate comparable effectiveness. Surgical intervention should be performed in specialized centers and only after a comprehensive evaluation with a gastroenterologist to confirm the GERD diagnosis.

**Grade of recommendation — A;
level of evidence — 2.**

Consensus level: "A+" — 82.1 %; "A" — 12.8 %; "A—" — 5.1 %; "D—" — 0 %; "D" — 0 %; "D+" — 0 %.

Current clinical guidelines for the diagnosis and treatment of GERD recommend surgery for patients experiencing a complicated disease

course or for those with uncomplicated GERD when medical treatment is not an option [1].

According to the American College of Gastroenterology (ACG), surgical or endoscopic intervention for refractory GERD should be carried out by skilled surgeons in specialized centers after thorough evaluation. Surgical indications include severe reflux esophagitis (Los Angeles grades C or D), large HH exceeding 2 cm, and/or persistent and troubling GERD symptoms. While anti-reflux surgery carries a risk of serious complications, most patients experience favorable long-term outcomes after fundoplication, with satisfaction levels surpassing those seen with lifelong medical therapy [9].

Reflecting the emphasis on personalized GERD management, the American Gastroenterological Association (AGA) has developed clinical guidelines. Invasive anti-reflux procedures require prior confirmation of GERD, exclusion of achalasia, and evaluation of esophageal peristaltic function. Laparoscopic fundoplication and magnetic augmentation of the lower esophageal sphincter are effective surgical treatments for patients with confirmed GERD, whereas transoral incisionless fundoplication is a viable endoscopic option for well-selected patients [5].

As reported in a 2021 systematic review and meta-analysis, 28 % of patients who underwent anti-reflux surgery required continued PPI therapy [71].

In 2022, the European Association for Endoscopic Surgery (EAES) and the United European Gastroenterology (UEG) society issued recommendations for the surgical management of GERD, based on accumulated expertise and systematic reviews of anti-reflux interventions. Experts recommended partial posterior fundoplication as the optimal anti-reflux surgical technique, given its lower risk of short-term complications and dysphagia. Additionally, it may reduce the chances of severe complications and reoperation relative to the commonly performed total posterior fundoplication [72]. Endoscopic techniques, including magnetic sphincter augmentation and transoral incisionless fundoplication (TIF 2.0), demonstrate superior outcomes compared to PPI monotherapy [73].

The current primary approach to GERD management involves lifestyle modifications and medical therapy. For cases of refractory GERD, large hiatal hernias, or medication intolerance, additional evaluation is necessary to determine whether surgical or endoscopic intervention could improve symptoms. Minimally invasive fundoplication is the preferred surgical option. In patients with a BMI < 35, a small or absent

hiatal hernia, normal esophageal motility, and confirmed GERD, magnetic sphincter augmentation is a viable consideration. Endoscopic approaches such as the STRETTA radiofrequency method or TIF 2.0 should be considered for patients unwilling to undergo fundoplication or magnetic sphincter augmentation. Meta-analyses suggest that while endoscopic therapy is superior to medical management in the short term, it is less effective than surgery in the long term [74].

Not all of the outlined surgical correction options are currently available in the Russian Federation. Fundoplication is the most prevalent technique.

20. Can disease recurrence and the need for long-term PPI therapy occur following surgical treatment of GERD?

Disease recurrence and the need for prolonged PPI therapy may affect some patients following surgical treatment for GERD.

Grade of recommendation — A;

level of evidence — 1.

Consensus level: “A+” — 94.9 %; “A” — 2.6 %; “A–” — 2.6 %; “D–” — 0 %; “D” — 0 %; “D+” — 0 %.

Recurrence of gastroesophageal reflux disease after different types of fundoplication can result from several factors. Key contributors include undiagnosed esophageal shortening, obesity, and increased intra-abdominal pressure due to vomiting, coughing, straining, or abdominal trauma [74, 75].

Analysis of long-term outcomes for the most commonly performed procedures, such as Nissen and Toupet fundoplication, indicates that as many as 62 % of patients continue using antisecretory drugs to control reflux symptoms [76]. According to the literature, partial fundoplication (e.g., Toupet) or procedures like esophagofundorraphy are less effective at correcting pathological reflux compared to complete 360° fundoplication [77, 78]. However, complete wraps (360°) are linked to a higher incidence of dysphagia [74].

Analysis of postoperative complications indicates that previous abdominal surgeries, female sex, obesity, low socioeconomic status, and normal preoperative pH monitoring results (suggesting no pathological GERD) are predictive factors for GERD symptom recurrence [79, 80].

Long-term studies on laparoscopic surgeries for hiatal hernia have demonstrated a high incidence of anatomical recurrences, observed in

5–60 % of patients who underwent the procedure [81–85]. The complication rate varies by the type of hernia: cardia-fundal hernias (type 3, according to the SAGES classification) show rates of up to 11.1 %, whereas giant hernias (type 4) report the highest complication rate at 23.3 % [86].

Anti-reflux surgery performed by an experienced and highly skilled surgeon in a specialized hospital for uncomplicated reflux esophagitis achieves positive outcomes in 80–95 % of patients [87–90]. By contrast, surgeries performed in private centers by less experienced surgeons result in success rates of only 40–50 % within the first postoperative year [7].

The most frequently observed complications include wrap slippage, migration of the wrap into the mediastinum (resulting in a double-chamber stomach), partial or complete unraveling of the wrap caused by suture failure and wraps that are either overly tight or excessively long [85, 90–93].

Conclusion

Gastroesophageal reflux disease is highly prevalent in Russia [94] and worldwide [95],

that makes development of optimal treatment approaches actual. Leading Russian experts of various specialties, whose professional interests are related to the treatment of patients with GERD, including surgery and endoscopic technologies, have been involved in the development of the current Consensus. The key statements of the Consensus were publicly discussed at the 50th Scientific Conference “Consensus is the basis for Clinical Guidelines” held by Central Research Institute of Gastroenterology on March 1, 2024, and the final version of Consensus was adopted taking into consideration the consensus level reached according to the Delphi method.

The Consensus is a document demonstrating the most complete and comprehensive analysis of available Russian and international data specifying the indications and criteria for the selection of patients with GERD for surgical treatment, considering both the extent of necessary pre-operative investigations and the most complex clinical cases, including extraesophageal manifestations of the disease, incomplete response/lack of response to PPI therapy. Implementation of the Consensus statements will facilitate proper and optimal selection of patients to improve the efficacy of surgical treatment of GERD.

References / Литература

- Ивашкин В.Т., Трухманов А.С., Маев И.В., Дранкина О.М., Ливзан М.А., Мартынов А.И. и др. Диагностика и лечение гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (Рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации, Российского научного медицинского общества терапевтов, Российского общества профилактики неинфекционных заболеваний, Научного сообщества по изучению микробиома человека). *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2024;34(5):111–35. [Ivashkin V.T., Trukhmanov A.S., Maev I.V., Drapkina O.M., Livzan M.A., Martynov A.I., et al. Diagnosis and treatment of gastroesophageal reflux disease (Clinical Guidelines of the Russian Gastroenterological Association, Russian Scientific Medical Society of Internal Medicine, Russian Society for the Prevention of Noncommunicable Diseases, Scientific Community for Human Microbiome Research). *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2024;34(5):111–35. (In Russ.)]. DOI: 10.22416/1382-4376-2024-34-5-111-135
- Linstone H., Turoff M. The Delphi method: Techniques and applications. URL: <http://www.is.njit.edu/pubs/delphibook>
- Chen J.W., Vela M.F., Peterson K.A., Carlson D.A. AGA clinical practice update on the diagnosis and management of extraesophageal gastroesophageal reflux disease: Expert review. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2023;21(6):1414–21. e3. DOI: 10.1016/j.cgh.2023.01.040
- Yadlapati R., Vaezi M.F., Vela M.F., Spechler S.J., Shaheen N.J., Richter J., et al. Management options for patients with GERD and persistent symptoms on proton pump inhibitors: Recommendations from an expert panel. *Am J Gastroenterol*. 2018;113(7):980–6. DOI: 10.1038/s41395-018-0045-4
- Yadlapati R., Gyawali C.P., Pandolfino J.E.; CGIT GERD Consensus Conference Participants. AGA clinical practice update on the personalized approach to the evaluation and management of GERD: Expert review. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2022;20(5):984–94.e1. DOI: 10.1016/j.cgh.2022.01.025
- Ranaldo N., Losurdo G., Iannone A., Principi M., Barone M., De Carne M., et al. Tailored therapy guided by multichannel intraluminal impedance pH monitoring for refractory non-erosive reflux disease. *Cell Death Dis*. 2017;8(9):e3040. DOI: 10.1038/cddis.2017.436
- Schwab M., Klotz U., Hofmann U., Schaeffeler E., Leodolter A., Malfertheiner P., et al. Esomeprazole-induced healing of gastroesophageal reflux disease is unrelated to the genotype of CYP2C19: Evidence from clinical and pharmacokinetic data. *Clin Pharmacol Ther*. 2005;78(6):627–34. DOI: 10.1016/j.clpt.2005.08.017
- Abbasinazari M., Panahi Y., Mortazavi S.A., Fakhimi F., Valizadegan G., Mohtashami R., et al. Effect of a combination of omeprazole plus sustained release baclofen versus omeprazole alone on symptoms of patients with gastroesophageal reflux disease (GERD). *Iran J Pharm Res*. 2014;13(4):1221–6.
- Katz P.O., Dunbar K.B., Schnoll-Sussman F.H., Greer K.B., Yadlapati R., Spechler S.J. ACG clinical guideline for the diagnosis and management of gastroesophageal reflux disease. *Am J Gastroenterol*. 2022;117(1):27–56. DOI: 10.14309/ajg.0000000000001538
- Dhar A., Haboubi H.N., Attwood S.E., Auth M.K.H., Dunn J.M., Sweis R., et al. British Society of Gastroenterology (BSG) and British Society of Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition (BSPGHAN) joint consensus guidelines on the diagnosis and management of eosinophilic oesophagitis in children and adults. *Gut*. 2022;71(8):1459–87. DOI: 10.1136/gutjnl-2022-327326
- Gyawali C.P., Yadlapati R., Fass R., Katzka D., Pandolfino J., Savarino E., et al. Updates to the modern diag-

- nosis of GERD: Lyon consensus 2.0. *Gut*. 2024;73(5):361–71. DOI: 10.1136/gutjnl-2023-330616
12. Pauwels A., Boecxstaens V., Andrews C.N., Attwood S.E., Berrisford R., Bisschops R., et al. How to select patients for antireflux surgery? The ICARUS guidelines (international consensus regarding preoperative examinations and clinical characteristics assessment to select adult patients for antireflux surgery). *Gut*. 2019;68(11):1928–41. DOI: 10.1136/gutjnl-2019-318260
 13. Durazzo M., Lupi G., Cicerchia F., Ferro A., Barutta F., Beccuti G., et al. Extra-esophageal presentation of gastroesophageal reflux disease: 2020 update. *J Clin Med*. 2020;9(8):2559. DOI: 10.3390/jcm9082559
 14. Cho J.H., Shin C.M., Yoon H., Park Y.S., Kim N., Lee D.H. Efficacy of a high-dose proton pump inhibitor in patients with gastroesophageal reflux disease: A single center, randomized, open-label trial. *BMC Gastroenterol*. 2020;20(1):275. DOI: 10.1186/s12876-020-01410-z
 15. Janiak M. Itopride in treatment of laryngopharyngeal symptoms of gastroesophageal reflux disease. *Otolaryngol Pol*. 2021;75(6):38–44. DOI: 10.5604/01.3001.0015.5165
 16. Sidwa F., Moore A.L., Alligood E., Fisichella P.M. Surgical treatment of extraesophageal manifestations of gastroesophageal reflux disease. *World J Surg*. 2017;41(10):2566–71. DOI: 10.1007/s00268-017-4058-8
 17. Lechien J.R., Dapri G., Dequanter D., Rodriguez Ruiz A., Marechal M.T., De Marrez L.G., et al. Surgical treatment for laryngopharyngeal reflux disease: A systematic review. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg*. 2019;145(7):655–66. DOI: 10.1001/jamaoto.2019.0315
 18. Salminen P., Karvonen J., Ovasa J. Long-term outcomes after laparoscopic Nissen fundoplication for reflux laryngitis. *Dig Surg*. 2010;27(6):509–14. DOI: 10.1159/000321883
 19. Krill J.T., Naik R.D., Higginbotham T., Slaughter J.C., Holzman M.D., Francis D.O., et al. Association between response to acid-suppression therapy and efficacy of antireflux surgery in patients with extraesophageal reflux. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2017;15(5):675–81. DOI: 10.1016/j.cgh.2016.10.031
 20. Bell R., Lipham J., Louie B., Williams V., Luketich J., Hill M., et al. Laparoscopic magnetic sphincter augmentation versus doubledose proton pump inhibitors for management of moderate-to-severe regurgitation in GERD: A randomized controlled trial. *Gastrointest Endosc*. 2019;89(1):14–22.e1. DOI: 10.1016/j.gie.2018.07.007
 21. Gawron A.J., Bell R., Abu Dayyeh B.K., Buckley F.P., Chang K., Dunst C.M., et al. Surgical and endoscopic management options for patients with GERD based on proton pump inhibitor symptom response: Recommendations from an expert U.S. panel. *Gastrointest Endosc*. 2020;92(1):78–87.e2. DOI: 10.1016/j.gie.2020.01.037
 22. Ratcliffe E.G., Jankowski J.A. Gastroesophageal reflux disease and Barrett esophagus: An overview of evidence-based guidelines. *Pol Arch Intern Med*. 2019;129(7–8):516–25. DOI: 10.20452/pamw.14828
 23. Bulsiewicz W.J., Madanick R.D. Antireflux surgery in the proton pump inhibitor era. *Cleve Clin J Med*. 2012;79(4):273–81. DOI: 10.3949/ccjm.79a.11097
 24. Lundell L., Bell M., Ruth M. Systematic review: Laparoscopic fundoplication for gastroesophageal reflux disease in partial responders to proton pump inhibitors. *World J Gastroenterol*. 2014;20(3):804–13. DOI: 10.3748/wjg.v20.i3.804
 25. Shukla R.N., Myers J.C., Thompson S.K. Choosing the right patient for laparoscopic fundoplication: A narrative review of preoperative predictors. *Ann Esophagus*. 2022;5:39.
 26. Rengarajan A., Pomarat M., Zerbib F., Gyawali C.P. Overlap of functional heartburn and reflux hypersensitivity with proven gastroesophageal reflux disease. *Neurogastroenterol Motil*. 2021;33(6):e14056. DOI: 10.1111/nmo.14056
 27. Rusu R.I., Fox M.R., Tucker E., Zeki S., Dunn J.M., Jafari J., et al. Validation of the Lyon classification for GORD diagnosis: Acid exposure time assessed by prolonged wireless pH-monitoring in healthy controls and patients with erosive oesophagitis. *Gut*. 2021;70(12):2230–7. DOI: 10.1136/gutjnl-2020-323798
 28. Andolfi C., Bonavina L., Kavitt R.T., Konda V.J., Asti E., Patti M.G. Importance of esophageal manometry and pH monitoring in the evaluation of patients with refractory gastroesophageal reflux disease: A multicenter study. *J Laparoendosc Adv Surg Tech A*. 2016;26(7):548–50. DOI: 10.1089/lap.2016.0189
 29. Gomez Cifuentes J., Lopez R., Thota P.N. Factors predictive of gastroesophageal reflux disease and esophageal motility disorders in patients with non-cardiac chest pain. *Scand J Gastroenterol*. 2018;53(6):643–9. DOI: 10.1080/00365521.2018.1452975
 30. Herregods T.V., Troelstra M., Weijenborg P.W., Bredenoord A.J., Smout A.J. Patients with refractory reflux symptoms often do not have GERD. *Neurogastroenterol Motil*. 2015;27(9):1267–73. DOI: 10.1111/nmo.12620
 31. Shi Y., Tan N., Zhang N., Xiong L., Peng S., Lin J., et al. Predictors of proton pump inhibitor failure in non-erosive reflux disease: A study with impedance-pH monitoring and high-resolution manometry. *Neurogastroenterol Motil*. 2016;28(5):674–9. DOI: 10.1111/nmo.12763
 32. Yadlapati R., Tye M., Roman S., Kahrilas P.J., Ritter K., Pandolfino J.E. Postprandial high-resolution impedance manometry identifies mechanisms of nonresponse to proton pump inhibitors. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2018;16(2):211–8.e1. DOI: 10.1016/j.cgh.2017.09.011
 33. Gyawali C.P., Roman S., Bredenoord A.J., Fox M., Keller J., Pandolfino J.E., et al.; International GERD Consensus Working Group. Classification of esophageal motor findings in gastro-esophageal reflux disease: Conclusions from an international consensus group. *Neurogastroenterol Motil*. 2017;29:e 13104. DOI: 10.1111/nmo.13104
 34. Savarino E., Bredenoord A.J., Fox M., Pandolfino J.E., Roman S., Gyawali C.P.; International Working Group for Disorders of Gastrointestinal Motility and Function. Expert consensus document: Advances in the physiological assessment and diagnosis of GERD. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2017;14(11):665–76. DOI: 10.1038/nrgastro.2017.130
 35. Patel A., Posner S., Gyawali C.P. Esophageal high-resolution manometry in gastroesophageal reflux disease. *JAMA*. 2018;320(12):1279–80. DOI: 10.1001/jama.2018.8694
 36. Holzheimer R.G., Mannick J.A. (eds). Surgical treatment: Evidence-based and problem-oriented. Munich: Zuckschwerdt; 2001.
 37. Клинические рекомендации: Пищевод Баррета. М., 2014. [Clinical guidelines: Barrett's esophagus. Moscow, 2014. (In Russ.)]. URL: https://www.gastro.ru/userfiles/R_Barret_14.pdf
 38. Yodice M., Mignucci A., Shah V., Ashley C., Tadros M. Preoperative physiological esophageal assessment for anti-reflux surgery: A guide for surgeons on high-resolution manometry and pH testing. *World J Gastroenterol*. 2021;27(16):1751–69. DOI: 10.3748/wjg.v27.i16.1751
 39. Yadlapati R., Tye M., Roman S., Kahrilas P.J., Ritter K., Pandolfino J.E. Postprandial high-resolution impedance manometry identifies mechanisms of nonresponse to proton pump inhibitors. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2018;16(2):211–8.e1. DOI: 10.1016/j.cgh.2017.09.011
 40. Tolone S., Savarino E., Zaninotto G., Gyawali C.P., Frazzoni M., de Bortoli N., et al. High-resolution manometry is superior to endoscopy and radiology in assessing and grading sliding hiatal hernia: A comparison with surgical *in vivo* evaluation. *United European Gastroenterol J*. 2018;6(7):981–9. DOI: 10.1177/2050640618769160
 41. Jandee S., Keeratichananont S., Tack J., Vanuytsel T. Concise review: Applicability of high-resolution manometry in gastroesophageal reflux disease. *J Neurogastroenterol Motil*. 2022;28(4):531–9. DOI: 10.5056/jnm22082
 42. Ивашкин В.Т., Маев И.В., Трухманов А.С., Сторонова О.А., Абдулхаков С.Р., Андреев Д.Н. и др. Рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации

- ции по клиническому применению манометрии высокого разрешения при заболеваниях пищевода. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2020;30(3):61–88. [Ivashkin V.T., Mayev I.V., Trukhmanov A.S., Storonova O.A., Abdulkhakov S.A., Andreev D.N., et al. Recommendations of the Russian Gastroenterological Association on clinical use of high-resolution manometry in diagnosis of esophageal disorders. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2020;30(3):61–88. (In Russ.)]. DOI: 10.22416/1382-4376-2020-30-3-61-88
43. Carlson D.A., Roman S. Esophageal provocation tests: Are they useful to improve diagnostic yield of high resolution manometry? *Neurogastroenterol Motil*. 2018;30(4):e13321. DOI: 10.1111/nmo.13321
 44. Slater B.J., Collings A., Dirks R., Gould J.C., Qureshi A.P., Juzi R., et al. Multi-society consensus conference and guideline on the treatment of gastroesophageal reflux disease (GERD). *Surg Endosc*. 2023;37(2):781–806. DOI: 10.1007/s00464-022-09817-3
 45. Garbarino S., Horton A., Patel A. The utility of esophageal motility testing in gastroesophageal reflux disease (GERD). *Curr Gastroenterol Rep*. 2019;21(8):37. DOI: 10.1007/s11894-019-0704-7
 46. Park S., Weg R., Enslin S., Kaul V. Ten things every gastroenterologist should know about antireflux surgery. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2020;18(9):1923–9. DOI: 10.1016/j.cgh.2020.02.041
 47. Allen B.C., Baker M.E., Falk G.W. Barium esophagography reply. *Cleve Clin J Med*. 2009;76(4):218.
 48. Peters J.H. SAGES guidelines for the management of hiatal hernia. *Surg Endosc*. 2013;27(12):4407–8. DOI: 10.1007/s00464-013-3212-0
 49. Gordon C., Kang J.Y., Neild P.J., Maxwell J.D. The role of the hiatus hernia in gastro-oesophageal reflux disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 2004;20(7):719–32. DOI: 10.1111/j.1365-2036.2004.02149.x
 50. Mittal S.K., Awad Z.T., Tasset M., Filipi C.J., Dickason T.J., Shinno Y., et al. The preoperative predictability of the short esophagus in patients with stricture or paraesophageal hernia. *Surg Endosc*. 2000;14:464–8. DOI: 10.1007/s004640020023
 51. Синайская Е.И., Ротар С.Р., Клименко Г.А. Возможности рентгеноскопии в диагностике грыжи пищеводного отверстия диафрагмы. *Бюллетень медицинских интернет-конференций*. 2013;3(11):1312. [Sinaiskaya E.I., Rotar S.R., Klimenko G.A. Possibilities of fluoroscopy in diagnostics of hernia of the esophageal opening of the diaphragm. *Bulletin of Medical Internet Conferences*. 2013;3(11):1312. (In Russ.)].
 52. Япарова Е.Д., Пантелеймонова И.Л., Романюха И.В. Некоторые особенности рентгенологической картины скользящих (аксиальных) грыж пищеводного отверстия диафрагмы и их диагностика у пациентов с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью. *Здоровье. Медицинская экология. Наука*. 2012;47(1–2):127–30. [Yaparova E.D., Panteleimonova I.L., Romanyukha I.V. Some moving X-ray picture (axial) hiatal hernia and diagnostic in patients with gastroesophageal reflux disease. *Health. Medical ecology. Science*. 2012;47(1–2):127–30. (In Russ.)].
 53. Абдулхакова Д.А., Абдулхаков Р.А. Диагностика грыж пищеводного отверстия диафрагмы. *Практическая медицина*. 2022;20(2):57–62. [Abdulkhakova D.A., Abdulkhakov R.A. Diagnostics of hernias of the diaphragm esophageal opening. *Practical Medicine*. 2022;20(2):57–62. (In Russ.)]. DOI: 10.32000/2072-1757-2022-2-57-62
 54. Базненко С.Ф., Василевский Д.И., Семенов Д.Ю., Корольков А.Ю., Лапшин А.С. Грыжи пищеводного отверстия диафрагмы. *Клинические рекомендации по диагностике и лечению*. М., 2018. [Bagnenko S.F., Vasilevsky D.I., Semenov D.Yu., Korolkov A.Yu., Lapshin A.S. Hernias of the esophageal opening of the diaphragm. *Clinical guidelines for diagnosis and treatment*. Moscow, 2018. (In Russ.)].
 55. Лишов Е.В., Перминов А.А. Анатомия пищеводно-желудочного перехода и диафрагмы как фактор выбора метода хирургического лечения грыжи пищеводного отверстия диафрагмы. *Бюллетень Восточно-Сибирского научного центра СО РАМН*. 2011;(4-2):106–8. [Lishov E.V., Perminov A.A. Anatomy of the esophagogastric junction and diaphragm as a factor in choosing a method of surgical treatment of hernia of the esophageal opening of the diaphragm. *Bulletin of the East Siberian Scientific Center SB RAMS*. 2011;(4-2):106–8. (In Russ.)].
 56. Черноусов Ф.А., Абдуллаев Б.А. Грыжи пищеводного отверстия диафрагмы, осложненные кровотечением. *Анналы хирургии*. 2007;5:24–8. [Chernousov F.A., Abdullaev B.A. Hernias of the esophageal opening of the diaphragm, complicated by bleeding. *Annals of Surgery (Russia)*. 2007;5:24–8. (In Russ.)].
 57. Черноусов Ф.А., Лишов Д.Е. Опыт хирургического лечения гигантских паразофагеальных грыж пищеводного отверстия диафрагмы. *Грудная и сердечно-сосудистая хирургия*. 2007;2:43–6. [Chernousov F.A., Lishov D.E. Experience in surgical treatment of giant paraesophageal hernias of the esophageal opening of the diaphragm. *Grudnaya i Serdechno-Sosudistaya Khirurgiya*. 2007;2:43–6. (In Russ.)].
 58. Черноусов Ф.А., Лишов Д.Е. Хирургическое лечение скользящих гигантских грыж пищеводного отверстия диафрагмы. *Грудная и сердечно-сосудистая хирургия*. 2007;5:48–5. [Chernousov F.A., Lishov D.E. Surgical treatment of sliding giant hernias of the esophageal opening of the diaphragm. *Grudnaya i Serdechno-Sosudistaya Khirurgiya*. 2007;5:48–5. (In Russ.)].
 59. Sfara A., Dumitrascu D.L. The management of hiatal hernia: An update on diagnosis and treatment. *Med Pharm Rep*. 2019;92(4):321–5. DOI: 10.15386/MPR-1323
 60. Kavic S.M., Segan R.D., George I.M., Turner P.L., Roth J.S., Park A. Classification of hiatal hernias using dynamic three-dimensional reconstruction. *Surg Innov*. 2006;13(1):49–52. DOI: 10.1177/155335060601300108
 61. Ayıldız V.A., Özgökçe M., Türkoglu S., Dındar I., Durmaz F., Özkaçmaz S., et al. Radiological appearance of hiatal hernias on computed tomography. *East J Med*. 2022;27(1):11–5. DOI: 10.5505/ejm.2022.33341
 62. Ганцев Ш.Х., Камалетдинова Ю.Ю. Совершенствование диагностики грыж пищеводного отверстия диафрагмы в онкологической клинике. Уфа: Новый стиль, 2006. [Gantsev Sh.Kh., Kamaletdinova Yu.Yu. Improving the diagnostics of hernias of the esophageal opening of the diaphragm in an oncology clinic. Ufa: Novy Stil Publ., 2006. (In Russ.)].
 63. Shaheen N., Falk G., Iyer P., Souza R.F., Yadlapati R.H., Sauer B.G., et al. Diagnosis and management of Barrett's esophagus: An updated ACG guideline. *Am J Gastroenterol*. 2022;117(4):559–87. DOI: 10.14309/ajg.0000000000001680
 64. Roman S., Kahrilas P.J. The diagnosis and management of hiatus hernia. *BMJ*. 2014;349:g6154. DOI: 10.1136/bmj.g6154
 65. Yu H.X., Han C.S., Xue J.R., Han Z.F., Xin H. Esophageal hiatal hernia: Risk, diagnosis and management. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol*. 2018;12(4):319–29. DOI: 10.1080/17474124.2018.1441711
 66. Kohn G.P., Price R.R., DeMeester S.R., Zehetner J., Munsterer O.J., Awad Z., et al. Guidelines for the management of hiatal hernia. *Surg Endosc*. 2013;27(12):4409–28. DOI: 10.1007/s00464-013-3173-3
 67. Zheng Z., Shang Y., Wang N., Liu X., Xin C., Yan X., et al. Current advancement on the dynamic mechanism of gastroesophageal reflux disease. *Int J Biol Sci*. 2021;17(15):4154–64. DOI: 10.7150/ijbs.65066
 68. Jiang L.Q., Ye B.X., Wang M.F., Lin L. Acid exposure in patients with gastroesophageal reflux disease is associated with esophageal dysmotility. *J Dig Dis*. 2019;20(2):73–7. DOI: 10.1111/1751-2980.12703
 69. Mittal R., Vaezi M.F. Esophageal motility disorders and gastroesophageal reflux disease. *N Engl J Med*. 2020;383(20):1961–72. DOI: 10.1056/NEJMra2000328
 70. Bowers S.P. Approach to patients with esophageal dysphagia. In: D. Oleynikov, P. Fisichella (eds). *A mastery*

- approach to complex esophageal diseases. *Springer, Cham*, 2018. DOI: 10.1007/978-3-319-75795-7_2
71. Tristão L.S., Tustumi F., Tavares G., Bernardo W.M. Fundoplication versus oral proton pump inhibitors for gastroesophageal reflux disease: A systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. *Esophagus*. 2021;18(2):173–80. DOI: 10.1007/s10388-020-00806-w
 72. McKinley S.K., Dirks R.C., Walsh D., Hollands C., Arthur L.E., Rodriguez N., et al. Surgical treatment of GERD: Systematic review and meta-analysis. *Surg Endosc*. 2021;35:4095–123. DOI: 10.1007/s00464-021-08358-5
 73. Markar S., Andreou A., Bonavina L., Florez I.D., Huo B., Kontouli K.M., et al. UEG and EAES rapid guideline: Update systematic review, network meta-analysis, CINE-MA and GRADE assessment, and evidence-informed European recommendations on surgical management of GERD. *United European Gastroenterol J*. 2022;10(9):983–98. DOI: 10.1002/ueg2.12318
 74. Slater B.J., Dirks R.C., McKinley S.K., Ansari M.T., Kohn G.P., Thosani N., et al. SAGES guidelines for the surgical treatment of gastroesophageal reflux (GERD). *Surg Endosc*. 2021;35(9):4903–17. DOI: 10.1007/s00464-021-08625-5
 75. Armijo P.R., Pokala B., Misfeldt M., Pagkratis S., Oleynikov D. Predictors of hiatal hernia recurrence after laparoscopic anti-reflux surgery with hiatal hernia repair: A prospective database analysis. *J Gastrointest Surg*. 2019;23(4):696–701. DOI: 10.1007/s11605-018-04073-0
 76. Spechler S.J., Lee E., Ahnen D., Goyal R.K., Hirano I., Ramirez F., et al. Long-term outcome of medical and surgical therapies for gastroesophageal reflux disease. Follow-up of a randomized controlled trial. *JAMA*. 2001;285(18):2331–8. DOI: 10.1001/jama.285.18.2331
 77. Ferguson M.K., Fennerty B.M., et al. Managing failed anti-reflux therapy. Springer-Verlag/London; 2006.
 78. Cao Z., Cai W., Qin M., Zhao H., Yue P., Li Y. Randomized clinical trial of laparoscopic anterior 180 degrees partial versus 360 degrees Nissen fundoplication: 5-year results. *Dis Esophagus*. 2012;25(2):114–20. DOI: 10.1111/j.1442-2050.2011.01235.x
 79. Obeid N.R., Altieri M.S., Yang J., Park J., Price K., Bates A., et al. Patterns of reoperation after failed fundoplication: an analysis of 9462 patients. *Surg Endosc*. 2018;32(1):345–50. DOI: 10.1007/s00464-017-5682-y
 80. Broeders J.A., Roks D.J., Draaisma W.A., Vlek A.L., Hazebroek E.J., Broeders I.A., et al. Predictors of objectively identified recurrent reflux after primary Nissen fundoplication. *Br J Surg*. 2011;98(5):673–9. DOI: 10.1002/bjs.7411
 81. Carlson M.A., Frantzides C.T. Complications and results of primary minimally invasive antireflux procedures: A review of 10,735 reported cases. *J Am Coll Surg*. 2001;193(4):428–39. DOI: 10.1016/s1072-7515(01)00992-9
 82. Laxague F., Sadava E.E., Herbelli F., Schlottmann F. When should we use mesh in laparoscopic hiatal hernia repair? A systematic review. *Dis Esophagus*. 2021;34(6):doaa125. DOI: 10.1093/dote/doaa125
 83. Degrandi O., Laurent E., Najah H., Aldajani N., Gronnier C., Collet D. Laparoscopic surgery for recurrent hiatal hernia. *J Laparoendosc Adv Surg Tech A*. 2020;30(8):883–6. DOI: 10.1089/lap.2020.0118
 84. Dallemagne B., Kohlen L., Perretta S., Weerts J., Markiewicz S., Jhaes C. Laparoscopic repair of paraesophageal hernia: Long-term follow-up reveals good clinical outcome despite high radiological recurrence rate. *Ann Surg*. 2011;253(2):291–6. DOI: 10.1097/SLA.0b013e3181ff44c0
 85. Imai T.A., Soukiasian H.J. Management of complications in paraesophageal hernia repair. *Thorac Surg Clin*. 2019;29(4):351–8. DOI: 10.1016/j.thorsurg.2019.07.009
 86. Larusson H.J., Zingg U., Hahnloser D., Delpont K., Seifert B., Oertli D. Predictive factors for morbidity and mortality in patients undergoing laparoscopic paraesophageal hernia repair: Age, ASA score and operation type influence morbidity. *World J Surg*. 2009;33(5):980–5. DOI: 10.1007/s00268-009-9958-9
 87. Khoursheed M.A., Al-Asfoor M., Al-Shamali M., et al. Effectiveness of laparoscopic fundoplication for gastroesophageal reflux. *Ann R Coll Surg Engl*. 2001;83(4):229–34.
 88. Menon V.S., Manson J.M., Baxter J.N. Laparoscopic fundoplication: Learning curve and patient satisfaction. *Ann R Coll Surg Engl*. 2003;85(1):10–3. DOI: 10.1308/003588403321001345
 89. Novitsky Y.W., Zawacki J.K., Irwin R.S., French C.T., Hussey V.M., Callery M.P. Chronic cough due to gastroesophageal reflux disease: Efficacy of anti-reflux surgery. *Surg Endosc*. 2002;16(4):567–71. DOI: 10.1007/s00464-001-8328-y
 90. Черноусов А.Ф., Хоробрых Т.В., Ветшев Ф.П. Ошибки и осложнения антирефлюксной хирургии. *Вестник хирургической гастроэнтерологии*. 2014;1–2:5–16. [Chernousov A.F., Khorobrykh T.V., Vetshev F.P. Errors and complications of antireflux surgery. *Herald of Surgical Gastroenterology*. 2014;1–2:5–16. (In Russ.)].
 91. Hinder R.A., Klingler P.J., Perdakis G., Smith S.L. Management of the failed anti-reflux operation. *Surg Clin North Am*. 1997;77(5):1083–98. DOI: 10.1016/s0039-6109(05)70606-x
 92. Hunter J.G., Smith C.D., Branum G.D., Waring J.P., Trus T.L., Cornwell M., et al. Laparoscopic fundoplication failures: Patterns of failure and response to fundoplication revision. *Ann Surg*. 1999;230(4):595–606. DOI: 10.1097/0000658-199910000-00015
 93. Beldi G., Glatli A. Long-term gastrointestinal symptoms after laparoscopic Nissen fundoplication. *Surg Laparosc Endosc Percutan Tech*. 2002;12(5):316–9. DOI: 10.1097/00129689-200210000-00002
 94. Андреев Д.Н., Маев И.В., Бордин Д.С., Абдулхаков С.Р., Шабуров Р.И., Соколов Ф.С. Распространенность гастроэзофагеальной рефлюксной болезни в России: метаанализ популяционных исследований. *Терапевтический архив*. 2024;96(8):751–6. [Andreev D.N., Maev I.V., Bordin D.S., Abdulkhakov S.R., Shaburov R.I., Sokolov P.S. Prevalence of gastroesophageal reflux disease in Russia: A meta-analysis of population-based studies. *Terapevticheskii arkhiv*. 2024;96(8):751–6. (In Russ.)]. DOI: 10.26442/00403660.2024.08.202807
 95. Nirwan J.S., Hasan S.S., Babar Z.U., Conway B.R., Ghori M.U. Global prevalence and risk factors of gastro-oesophageal reflux disease (GORD): Systematic review with meta-analysis. *Sci Rep*. 2020;10(1):5814. DOI: 10.1038/s41598-020-62795-1

Information about the authors

Igor Ye. Khatkov — Dr. Sci. (Med.), Professor, Academician of the Russian Academy of Sciences, Director, Loginov Moscow Clinical Scientific Center; Head of the Department of Intermediate Level Surgery, Russian University of Medicine. Contact information: ihatkov@gmail.com; 111123, Moscow, Novogireyevskaya str., 1, build. 1. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3107-3731>

Сведения об авторах

Хатьков Игорь Евгеньевич — доктор медицинских наук, профессор, академик РАН, директор, ГБУЗ «Московский клинический научно-практический центр им. А.С. Логинова» Департамента здравоохранения города Москвы; заведующий кафедрой факультетской хирургии № 2, ФГБОУ ВО «Российский университет медицины» Министерства здравоохранения Российской Федерации. Контактная информация: ihatkov@gmail.com; 111123, г. Москва, ул. Новогиреевская, 1, корп. 1. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3107-3731>

Dmitry S. Bordin* — Dr. Sci. (Med.), Head of the Department of Pathology of the Pancreas, Bile Tract and Upper Digestive Tract, Loginov Moscow Clinical Scientific Center; Professor of the Department of Propaedeutics of Internal Medicine and Gastroenterology, Russian University of Medicine; Professor of the Department of General Medical Practice and Family Medicine, Faculty of Postgraduate Education, Tver State Medical University.
Contact information: dbordin@mail.ru;
111123, Moscow, Novogireyevskaya str., 1, build. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2815-3992>

Oleg S. Vasnev — Dr. Sci. (Med.), Head of the Department of High-Tech Surgery and Surgical Endoscopy, Loginov Moscow Clinical Scientific Center.
Contact information: osvasnev@gmail.com;
111123, Moscow, Novogireyevskaya str., 1, build. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9116-9693>

Sayar R. Abdulkhakov — Cand. Sci. (Med.), Head of the Department of Internal Medicine, Institute of Fundamental Medicine and Biology, Kazan (Volga Region) Federal University; Associate Professor of the Department of Out-patient Therapy and General Medical Practice, Kazan State Medical University.
Contact information: sayarabdul@yandex.ru;
420012, Kazan, Kremlevskaya str., 18.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9542-3580>

Aleksandr S. Allakhverdyan — Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Thoracic Surgery, Russian University of Medicine.
Contact information: allakhverdyan@rambler.ru;
127473, Moscow, Delegatskaya str., 20, build. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7314-0475>

Dmitry N. Andreev — Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Propaedeutics of Internal Medicine and Gastroenterology, Russian University of Medicine.
Contact information: dna-mit8@mail.ru;
127473, Moscow, Delegatskaya str., 20, build. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4007-7112>

Vladimir V. Anishchenko — Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Surgery, Faculty of Advanced Training and Professional Retraining, Novosibirsk State Medical University.
Contact information: avv1110@yandex.ru;
630099, Novosibirsk, Kommunisticheskaya str., 17/1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1178-5205>

Бордин Дмитрий Станиславович* — доктор медицинских наук, заведующий отделом патологии поджелудочной железы, желчных путей и верхних отделов пищеварительного тракта, ГБУЗ «Московский клинический научно-практический центр им. А.С. Логинова» Департамента здравоохранения города Москвы; профессор кафедры пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии, ФГБОУ ВО «Российский университет медицины» Министерства здравоохранения Российской Федерации; профессор кафедры общей врачебной практики и семейной медицины факультета последилового образования, ФГБОУ ВО «Тверской государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.
Контактная информация: dbordin@mail.ru;
111123, г. Москва, ул. Новогиреевская, 1, корп. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2815-3992>

Васнев Олег Сергеевич — доктор медицинских наук, заведующий отделением высокотехнологичной хирургии и хирургической эндоскопии, ГБУЗ «Московский клинический научно-практический центр им. А.С. Логинова» Департамента здравоохранения города Москвы.
Контактная информация: osvasnev@gmail.com;
111123, г. Москва, ул. Новогиреевская, 1, корп. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9116-9693>

Абдулхакوف Сайяр Рустамович — кандидат медицинских наук, заведующий кафедрой внутренних болезней Института фундаментальной медицины и биологии, ФГАОУ ВО «Казанский (Приволжский) федеральный университет»; доцент кафедры поликлинической терапии и общей врачебной практики, ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.
Контактная информация: sayarabdul@yandex.ru;
420012, г. Казань, ул. Кремлевская, 18.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9542-3580>

Аллахвердян Александр Сергеевич — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой торакальной хирургии, ФГБОУ ВО «Российский университет медицины» Министерства здравоохранения Российской Федерации.
Контактная информация: allakhverdyan@rambler.ru;
127473, г. Москва, ул. Делегатская, 20, стр. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7314-0475>

Андреев Дмитрий Николаевич — кандидат медицинских наук, доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии, ФГБОУ ВО «Российский университет медицины» Министерства здравоохранения Российской Федерации.
Контактная информация: dna-mit8@mail.ru;
127473, г. Москва, ул. Делегатская, 20, стр. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4007-7112>

Анищенко Владимир Владимирович — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой хирургии факультета повышения квалификации и профессиональной переподготовки, ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.
Контактная информация: avv1110@yandex.ru;
630099, г. Новосибирск, ул. Коммунистическая, 17/1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1178-5205>

* Corresponding author / Автор, ответственный за переписку

Igor G. Bakulin — Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Propaedeutics of Internal Medicine, Gastroenterology and Dietetics named after S.M. Ryss, North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov.
Contact information: igbakulin@yandex.ru;
191015, Saint Petersburg, Kirochnaya str., 41.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6151-2021>

Natalia V. Bakulina — Dr. Sci. (Med.), Head of the Department of Internal Medicine, Nephrology, General and Clinical Pharmacology with a Course in Pharmacy, North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov.
Contact information: natalya.bakulina@szgmu.ru;
191015, Saint Petersburg, Kirochnaya str., 41.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4075-4096>

Mikhail V. Burmistrov — Dr. Sci. (Med.), Head of the Department of Surgical Diseases of Postgraduate Education, IFMiB Kazan Federal University, Deputy Chief Medical Officer, Republican Clinical Hospital of the Ministry of Health of the Republic of Tatarstan.
Contact information: burma71@mail.ru;
420064, Kazan, Orenburgsky tract, 138.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5334-6481>

Elen R. Valitova — Cand. Sci. (Med.), Head of the Laboratory of Functional Diagnostics of Esophagus and Stomach Diseases, Loginov Moscow Clinical Scientific Center.
Contact information: e.valitova@mknc.ru;
111123, Moscow, Novogireyevskaya str., 1, build. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3397-9748>

Dmitry I. Vasilevsky — Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Surgical Diseases of the Faculty of Dentistry named after Prof. A.M. Ganichkin, Academician I.P. Pavlov First Saint Petersburg State Medical University.
Contact information: vasilevsky1969@gmail.com;
197022, Saint Petersburg, L'va Tolstogo str., 6-8.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7283-079X>

Fedor P. Vetshev — Dr. Sci. (Med.), Head of the Department of Intermediate Level Surgery No. 1, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).
Contact information: fedor_vetshev@mail.ru;
119435, Moscow, Pogodinskaya str., 1, build. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6589-092X>

Eduard A. Gallyamov — Dr. Sci. (Med.), Professor of the Department of Intermediate Level Surgery No. 1, Russian University of Medicine.
Contact information: gallyamove@gmail.com;
127473, Moscow, Delegatskaya str., 20, build. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6359-0998>

Бакулин Игорь Геннадьевич — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и диетологии им. С.М. Рысса, ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.
Контактная информация: igbakulin@yandex.ru;
191015, г. Санкт-Петербург, ул. Кирочная, 41.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6151-2021>

Бакулина Наталья Валерьевна — доктор медицинских наук, заведующая кафедрой внутренних болезней, нефрологии, общей и клинической фармакологии с курсом фармации, ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.
Контактная информация: natalya.bakulina@szgmu.ru;
191015, г. Санкт-Петербург, ул. Кирочная, 41.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4075-4096>

Бурмистров Михаил Владимирович — доктор медицинских наук, Заведующий кафедрой хирургических болезней постдипломного образования ИФМиБ Казанский Федеральный Университет, заместитель главного врача по медицинской части Республиканская клиническая Больница Министерства здравоохранения Республики Татарстан
Контактная информация: burma71@mail.ru;
420064, г. Казань, Оренбургский тракт, 138.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5334-6481>

Валитова Элен Робертовна — кандидат медицинских наук, заведующая лабораторией функциональной диагностики заболеваний пищевода и желудка, ГБУЗ «Московский клинический научно-практический центр им. А.С. Логинова» Департамента здравоохранения города Москвы.
Контактная информация: e.valitova@mknc.ru;
111123, г. Москва, ул. Новогиреевская, 1, корп. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3397-9748>

Василевский Дмитрий Игоревич — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой «Кафедра хирургических болезней стоматологического факультета им. проф. А.М. Ганичкина» и в англоязычной версии тоже, ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.
Контактная информация: vasilevsky1969@gmail.com;
197022, г. Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, 6–8.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7283-079X>

Ветшев Федор Петрович — доктор медицинских наук, заведующий кафедрой факультетской хирургии № 1, ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет).
Контактная информация: fedor_vetshev@mail.ru;
119435, г. Москва, ул. Погодинская, 1, стр. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6589-092X>

Галлямов Эдуард Абдулхаевич — доктор медицинских наук, профессор кафедры факультетской хирургии № 1, ФГБОУ ВО «Российский университет медицины» Министерства здравоохранения Российской Федерации.
Контактная информация: gallyamove@gmail.com;
127473, г. Москва, ул. Делегатская, 20, стр. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6359-0998>

Sergey A. Domrachev — Dr. Sci. (Med.), Professor, Professor of the Department of Intermediate Level Surgery No. 2, Russian University of Medicine.
Contact information: domra53@list.ru;
127473, Moscow, Delegatskaya str., 20, build. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5194-5416>

Roman Ye. Izrailov — Dr. Sci. (Med.), Head of the Department of Innovative Surgery, Loginov Moscow Clinical Scientific Center.
Contact information: r.izrailov@mknc.ru;
111123, Moscow, Novogireyevskaya str., 1, build. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7254-5411>

Vasily A. Isakov — Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Gastroenterology, Hepatology and Diet Therapy, Federal Research Center of Nutrition, Biotechnology and Food Safety.
Contact information: vasily.isakov@gmail.com;
109240, Moscow, Ustyinsky lane, 2/14.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4417-8076>

Valeria O. Kaybysheva — Cand. Sci. (Med.), Senior Researcher, Research Laboratory of Surgical Gastroenterology and Endoscopy, N.I. Pirogov Russian National Research Medical University.
Contact information: valeriakai@mail.ru;
117513, Moscow, Ostrovityanova str., 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0114-3700>

Mikhail A. Koshkin — Cand. Sci. (Med.), Head of Short-Stay Inpatient Department, Loginov Moscow Clinical Scientific Center.
Contact information: m.koshkin@mknc.ru;
111123, Moscow, Novogireyevskaya str., 1, build. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0124-1589>

Yury A. Kucheryavyy — Cand. Sci. (Med.), Head of the Gastroenterology Department, Ilyinskaya Hospital.
Contact information: proped@mail.ru;
143421, Moscow Region, Krasnogorsk Okrug, Glukhovo village, Rublevskoe Predmestie str., 2, build 2.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7760-2091>

Maria A. Livzan — Dr. Sci. (Med.), Professor, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Head of the Department of Intermediate Level Therapy and Gastroenterology, Rector, Omsk State Medical University.
Contact information: mlivzan@yandex.ru;
644099, Omsk, Lenina str., 12.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6581-7017>

Oleg E. Lutsevich — Dr. Sci. (Med.), Professor, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Head of the Department of Intermediate Level Surgery No. 1, Russian University of Medicine.
Contact information: leglutsevich@gmail.com;
127473, Moscow, Delegatskaya str., 20, build. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8092-0573>

Домрачев Сергей Анатольевич — доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры факультетской хирургии № 2, ФГБОУ ВО «Российский университет медицины» Министерства здравоохранения Российской Федерации.
Контактная информация: domra53@list.ru;
127473, г. Москва, ул. Делегатская, 20, стр. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5194-5416>

Израилов Роман Евгеньевич — доктор медицинских наук, заведующий отделом инновационной хирургии, ГБУЗ «Московский клинический научно-практический центр им. А.С. Логинова» Департамента здравоохранения города Москвы.
Контактная информация: r.izrailov@mknc.ru;
111123, г. Москва, ул. Новогиреевская, 1, корп. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7254-5411>

Исаков Василий Андреевич — доктор медицинских наук, профессор, заведующий отделением гастроэнтерологии, гепатологии и диетотерапии, ФГБУН «Федеральный исследовательский центр питания, биотехнологии и безопасности пищи».
Контактная информация: vasily.isakov@gmail.com;
109240, г. Москва, Устьинский проезд, 2/14.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4417-8076>

Кайбышева Валерия Олеговна — кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник научно-исследовательской лаборатории хирургической гастроэнтерологии и эндоскопии, ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.
Контактная информация: valeriakai@mail.ru;
117513, г. Москва, ул. Островитянова, 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0114-3700>

Кошкин Михаил Анатольевич — кандидат медицинских наук, заведующий отделением, стационар кратковременного пребывания, ГБУЗ «Московский клинический научно-практический центр им. А.С. Логинова» Департамента здравоохранения города Москвы.
Контактная информация: m.koshkin@mknc.ru;
111123, г. Москва, ул. Новогиреевская, 1, корп. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0124-1589>

Кучерявый Юрий Александрович — кандидат медицинских наук, заведующий гастроэнтерологическим отделением, АО «Ильинская больница».
Контактная информация: proped@mail.ru;
143421, Московская обл., г.о. Красногорск, д. Глухово, ул. Рублевское предместье, 2, корп. 2.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7760-2091>

Ливзан Мария Анатольевна — доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент РАН, заведующий кафедрой факультетской терапии и гастроэнтерологии, ректор, ФГБОУ ВО «Омский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.
Контактная информация: mlivzan@yandex.ru;
644099, г. Омск, ул. Ленина, 12.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6581-7017>

Луцевич Олег Эммануилович — доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент РАН, заведующий кафедрой факультетской хирургии № 1, ФГБОУ ВО «Российский университет медицины» Министерства здравоохранения Российской Федерации.
Контактная информация: oleglutsevich@gmail.com;
127473, г. Москва, ул. Делегатская, 20, стр. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8092-0573>

Igor V. Maev — Dr. Sci. (Med.), Professor, Academician of the Russian Academy of Sciences, Head of the Department of Propaedeutics of Internal Medicine and Gastroenterology, Russian University of Medicine.

Contact information: igormae@rambler.ru;
127473, Moscow, Delegatskaya str., 20, build. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6114-564X>

Sergey V. Morozov — Dr. Sci. (Med.), Leading Researcher of the Department of Gastroenterology, Hepatology and Diet Therapy, Federal Research Center of Nutrition, Biotechnology and Food Safety; Professor of the Department of Gastroenterology, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education.

Contact information: morosoffsv@mail.ru;
109240, Moscow, Ustyinsky lane, 2/14.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6816-3058>

Anton A. Moroshek — Dr. Sci. (Med.), Senior Lecturer of the Department of Surgical Diseases of Postgraduate Education, Kazan (Volga Region) Federal University.

Contact information: anton.moroshek@mail.ru;
420008, Kazan, Kremlevskaya str., 18.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8338-2371>

Marina F. Osipenko — Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Propaedeutics of Internal Diseases, Novosibirsk State Medical University.

Contact information: ngma@bk.ru;
630091, Novosibirsk, Krasny Avenue, 52.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5156-2842>

Mikhail V. Pavlov — Radiologist, Loginov Moscow Clinical Scientific Center.

Contact information: m.pavlov@mknc.ru;
111123, Moscow, Novogireyevskaya str. 1, build. 1.

Elena V. Parfenchikova — Dr. Sci. (Med.), Head of the Department of Diagnostic Endoscopy, Loginov Moscow Clinical Scientific Center.

Contact information: e.bystrovskaya@mknc.ru;
111123, Moscow, Novogireyevskaya str. 1, build. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6972-8644>

Dmitry V. Ruchkin — Dr. Sci. (Med.), Head of the Department of Reconstructive Surgery of the Esophagus and Stomach, National Medical Research Center of Surgery named after A. Vishnevsky.

Contact information: ruchkindmitry@gmail.com;
117997, Moscow, Bolshaya Serpukhovskaya str., 27.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9068-3922>

Маев Игорь Вениаминович — доктор медицинских наук, профессор, академик РАН, заведующий кафедрой пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии, ФГБОУ ВО «Российский университет медицины» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Контактная информация: igormae@rambler.ru;
127473, г. Москва, ул. Делегатская, 20, стр. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6114-564X>

Морозов Сергей Владимирович — доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник отделения гастроэнтерологии, гепатологии и диетотерапии, ФГБУН «Федеральный исследовательский центр питания, биотехнологии и безопасности пищи»; профессор кафедры гастроэнтерологии, ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Контактная информация: morosoffsv@mail.ru;
109240, г. Москва, Устьинский проезд, 2/14.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6816-3058>

Морошек Антон Александрович — доктор медицинских наук, старший преподаватель кафедры хирургических болезней постдипломного образования, ФГАОУ ВО «Казанский (Приволжский) федеральный университет».

Контактная информация: anton.moroshek@mail.ru;
420008, г. Казань, ул. Кремлевская, 18.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8338-2371>

Осипенко Марина Федоровна — доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой пропедевтики внутренних болезней, ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Контактная информация: ngma@bk.ru;
630091, г. Новосибирск, Красный просп., 52.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5156-2842>

Павлов Михаил Владимирович — врач-рентгенолог, ГБУЗ «Московский клинический научно-практический центр им. А.С. Логинова» Департамента здравоохранения города Москвы.

Контактная информация: m.pavlov@mknc.ru;
111123, г. Москва, ул. Новогиреевская, 1, корп. 1.

Парфенчикова Елена Владимировна — доктор медицинских наук, заведующая отделением диагностической эндоскопии, ГБУЗ «Московский клинический научно-практический центр им. А.С. Логинова» Департамента здравоохранения города Москвы.

Контактная информация: e.bystrovskaya@mknc.ru;
111123, г. Москва, ул. Новогиреевская, 1, корп. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6972-8644>

Ручкин Дмитрий Валерьевич — доктор медицинских наук, руководитель отделения реконструктивной хирургии пищевода и желудка, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр хирургии им. А.В. Вишневского» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Контактная информация: ruchkindmitry@gmail.com;
117997, г. Москва, ул. Большая Серпуховская, 27.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9068-3922>

Alexander V. Sazhin — Dr. Sci. (Med.), Professor, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Head of the Department of Intermediate Level Surgery No. 1, N.I. Pirogov Russian National Research Medical University.
Contact information: sazhin-av@yandex.ru;
117513, Moscow, Ostrovityanova str., 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6188-6093>

Alexander A. Smirnov — Dr. Sci. (Med.), Head of the Endoscopy Department, Research Institute of Surgery and Emergency Medicine, Associate Professor of the Department of Hospital Surgery No. 2, Academician I.P. Pavlov First Saint Petersburg State Medical University.
Contact information: Smirnov-1959@yandex.ru;
197022, Saint Petersburg, L'va Tolstogo str., 6-8.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6440-2370>

Olga A. Storonova — Cand. Sci. (Med.), Physician of the Functional Diagnostics Department, V. Kh. Vasilenko Clinic of Propaedeutics of Internal Medicine, Gastroenterology and Hepatology, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).
Contact information: storonova_o_a@staff.sechenov.ru;
119435, Moscow, Pogodinskaya str., 1, build. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0960-1166>

Alexander S. Trukhmanov — Dr. Sci. (Med.), Professor of the Department of Propaedeutics of Internal Medicine, Gastroenterology and Hepatology of the N.V. Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).
Contact information: alexander.trukhmanov@gmail.com;
119435, Moscow, Pogodinskaya str., 1, build. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3362-2968>

Tatiana V. Khorobrykh — Dr. Sci. (Med.), Professor, Professor of the Russian Academy of Sciences, Head of the Department of Intermediate Level Surgery No. 2 named after G.I. Lukomsky of the N.V. Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).
Contact information: Horobryh68@list.ru;
119435, Moscow, Pogodinskaya str., 1, build. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5769-5091>

Mikhail F. Cherkasov — Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of Department of Surgery No. 4, Rostov State Medical University.
Contact information: Cherkasovmf@mail.ru;
344022, Rostov-on-Don, Nakhichevansky Lane, 29.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7587-8406>

Aleksey L. Shestakov — Dr. Sci. (Med.), Head of the Department of Esophagus and Stomach Surgery, Petrovsky National Research Centre of Surgery.
Contact information: shestakov_a_l@staff.sechenov.ru;
119435, Moscow, Abrikosovsky lane, 2.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3387-7442>

Сажин Александр Вячеславович — доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент РАН, заведующий кафедрой факультетской хирургии № 1, ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.
Контактная информация: sazhin-av@yandex.ru;
117513, г. Москва, ул. Островитянова, 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6188-6093>

Смирнов Александр Александрович — доктор медицинских наук, руководитель отдела эндоскопии, НИИ хирургии и неотложной медицины, доцент кафедры госпитальной хирургии № 2, ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.
Контактная информация: Smirnov-1959@yandex.ru;
197022, г. Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, 6-8.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6440-2370>

Сторонова Ольга Андреевна — кандидат медицинских наук, врач отделения функциональной диагностики Клиники пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии им. В.Х. Василенко, ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет).
Контактная информация: storonova_o_a@staff.sechenov.ru;
119435, г. Москва, ул. Погодинская, 1, стр. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0960-1166>

Трухманов Александр Сергеевич — доктор медицинских наук, профессор кафедры пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского, ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский университет).
Контактная информация: alexander.trukhmanov@gmail.com;
119435, г. Москва, ул. Погодинская, 1, стр. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3362-2968>

Хоробрых Татьяна Витальевна — доктор медицинских наук, профессор, профессор РАН, заведующий кафедрой факультетской хирургии № 2 им. Г.И. Лукомского Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского, ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский университет).
Контактная информация: Horobryh68@list.ru;
119435, г. Москва, ул. Погодинская, 1, стр. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5769-5091>

Черкасов Михаил Федорович — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой хирургии № 4, ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.
Контактная информация: Cherkasovmf@mail.ru;
344022, г. Ростов-на-Дону, пер. Нахичеванский, 29.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7587-8406>

Шестаков Алексей Леонидович — доктор медицинских наук, заведующий отделением хирургии пищевода и желудка, ФГБНУ «Российский научный центр хирургии им. академика Б.В. Петровского» Министерства здравоохранения Российской Федерации.
Контактная информация: shestakov_a_l@staff.sechenov.ru;
119435, г. Москва, Абрикосовский пер., 2.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3387-7442>

Kirill V. Shishin — Dr. Sci. (Med.), Head of Endoscopy Department, Loginov Moscow Clinical Scientific Center.
Contact information: k.shishin@mknc.ru;
111123, Moscow, Novogireyevskaya str., 1, build. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0010-5294>

Yulia V. Embutnieks — Dr. Sci. (Med.), Head of the Department of Upper Gastrointestinal Tract Pathology, Loginov Moscow Clinical Scientific Center.
Contact information: y.embutnieks@mknc.ru;
111123, Moscow, Novogireyevskaya str., 1, build. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6479-9515>

Vladimir T. Ivashkin — Dr. Sci. (Med.), Professor, Academician of the Russian Academy of Sciences, Head of the Department of Propaedeutics of Internal Diseases, Gastroenterology and Hepatology of the N.V. Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).
Contact information: ivashkin_v_t@staff.sechenov.ru;
119435, Moscow, Pogodinskaya str., 1, build. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6815-6015>

Шишин Кирилл Вячеславович — доктор медицинских наук, руководитель отдела эндоскопии, ГБУЗ «Московский клинический научно-практический центр им. А.С. Логинова» Департамента здравоохранения города Москвы.
Контактная информация: k.shishin@mknc.ru;
111123, г. Москва, ул. Новогиреевская, 1, корп. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0010-5294>

Эмбутниекс Юлия Викторовна — доктор медицинских наук, заведующая отделением патологии верхних отделов пищеварительного тракта, ГБУЗ «Московский клинический научно-практический центр им. А.С. Логинова» Департамента здравоохранения города Москвы.
Контактная информация: y.embutnieks@mknc.ru;
111123, г. Москва, ул. Новогиреевская, 1, корп. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6479-9515>

Ивашкин Владимир Трофимович — доктор медицинских наук, профессор, академик РАН, заведующий кафедрой пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского, ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет); Главный внештатный специалист гастроэнтеролог Министерства здравоохранения Российской Федерации.
Контактная информация: ivashkin_v_t@staff.sechenov.ru;
119048, г. Москва, ул. Погодинская, 1, стр. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6815-6015>

Authors' contributions

All the authors contributed with data collection and analysis, writing of the manuscript, approving final version and its publication.

Вклад авторов

Все авторы внесли равный вклад в сбор и анализ данных, написание документа, утверждение финальной версии и дали согласие на публикацию.

Submitted: 11.11.2024 Accepted: 06.01.2025 Published: 28.02.2025
Поступила: 11.11.2024 Принята: 06.01.2025 Опубликовано: 28.02.2025



Клинические рекомендации Российского общества по изучению печени, Российской гастроэнтерологической ассоциации, Российского общества профилактики неинфекционных заболеваний, Российской ассоциации эндокринологов, Российского научного медицинского общества терапевтов, Национального общества профилактической кардиологии, Российской ассоциации геронтологов и гериатров по неалкогольной жировой болезни печени

В.Т. Ивашкин¹, О.М. Драпкина², М.В. Маевская¹, К.Л. Райхельсон^{3,4}, С.В. Оковитый⁵, М.С. Жаркова¹, В.Р. Гречишникова^{1*}, Д.И. Абдулганиева⁶, С.А. Алексеев⁷, М.Д. Ардатская⁸, И.Г. Бакулин⁹, Н.В. Бакулина⁹, П.О. Богомолов^{10,11}, В.В. Бредер¹², Е.В. Винницкая¹³, Н.И. Гейвандова¹⁴, Е.В. Голованова¹⁰, В.Б. Гриневиц¹⁵, В.Л. Дошницин¹⁶, Е.Н. Дудинская¹⁶, Е.В. Ершова¹⁷, Х.Б. Кодзоева¹⁸, И.В. Козлова¹⁹, К.А. Комшилова¹⁷, Ю.В. Конев¹⁰, Н.В. Корочанская²⁰, Ю.В. Котовская¹⁶, Ю.А. Кравчук¹⁵, И.Д. Лоранская²¹, И.В. Маев¹⁰, А.И. Мартынов¹⁰, С.Н. Мехтиев⁴, Е.Е. Мишина¹⁷, М.Ю. Надинская¹, И.Г. Никитин^{16,22}, М.Ф. Осипенко²³, О.Д. Остроумова²¹, Ч.С. Павлов^{1,24}, Н.В. Погосова²⁵, В.Г. Радченко¹⁵, Г.Е. Ройтберг¹⁶, Р.Г. Сайфутдинов²⁶, А.А. Самсонов¹⁰, П.В. Селиверстов¹⁵, С.И. Ситкин^{9,27}, Л.В. Тарасова²⁸, А.И. Тарзимова¹, О.Н. Ткачева¹⁶, Е.И. Ткаченко¹⁵, Е.А. Трошина¹⁷, С.В. Туркина²⁹, Ю.П. Успенский^{4,30}, Ю.А. Фоминых^{27,30}, О.В. Хлынова³¹, Ю.В. Цыганова²⁸, М.Ш. Шамхалова¹⁷, О.О. Шархун¹⁶, М.В. Шестакова¹⁷

¹ ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), Москва, Российская Федерация

² ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Российская Федерация

³ ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет», Санкт-Петербург, Российская Федерация

⁴ ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Российская Федерация

⁵ ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Российская Федерация

⁶ ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Казань, Российская Федерация

⁷ ФГБОУ ВО «Дальневосточный государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Хабаровск, Российская Федерация

⁸ ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия» Управления делами Президента Российской Федерации, Москва, Российская Федерация

⁹ ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Российская Федерация

¹⁰ ФГБОУ ВО «Российский университет медицины» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Российская Федерация

- ¹¹ ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Российская Федерация
- ¹² ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Российская Федерация
- ¹³ ГБУЗ «Московский клинический научно-практический центр им. А.С. Логинова» Департамента здравоохранения города Москвы, Москва, Российская Федерация
- ¹⁴ ФГБОУ ВО «Ставропольский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Ставрополь, Российская Федерация
- ¹⁵ ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» Министерства обороны Российской Федерации, Санкт-Петербург, Российская Федерация
- ¹⁶ ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Российская Федерация
- ¹⁷ ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Российская Федерация
- ¹⁸ ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр трансплантологии и искусственных органов им. академика В.И. Шумакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Российская Федерация
- ¹⁹ ФГБОУ ВО «Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Саратов, Российская Федерация
- ²⁰ ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Краснодар, Российская Федерация
- ²¹ ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Российская Федерация
- ²² ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский центр «Лечебно-реабилитационный центр» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Российская Федерация
- ²³ ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Новосибирск, Российская Федерация
- ²⁴ ГБУЗ «Московский многопрофильный научно-клинический центр им. С.П. Боткина» Департамента здравоохранения города Москвы, Москва, Российская Федерация
- ²⁵ ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии им. академика Е.И. Чазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Российская Федерация
- ²⁶ Казанская государственная медицинская академия — филиал ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Казань, Российская Федерация
- ²⁷ ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Российская Федерация
- ²⁸ ФГБОУ ВО «Чувашский государственный университет им. И.Н. Ульянова» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации, Чебоксары, Российская Федерация
- ²⁹ ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Волгоград, Российская Федерация
- ³⁰ ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Российская Федерация
- ³¹ ФГБОУ ВО «Пермский государственный медицинский университет им. академика Е.А. Вагнера» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Пермь, Российская Федерация

Цель: представления клинических рекомендаций заключается в обеспечении информационной поддержки для принятия врачами-гастроэнтерологами, врачами общей практики и врачами-терапевтами решений, способствующих повышению качества оказания медицинской помощи пациенту с неалкогольной жировой болезнью печени с учетом новейших клинических данных и принципов доказательной медицины.

Основное содержание. Клинические рекомендации содержат информацию о современных представлениях об этиологии, факторах риска и патогенезе неалкогольной жировой болезни печени, особенностях ее клинического течения. Также в рекомендациях представлена информация об актуальных методах лабораторной и инструментальной, инвазивной и неинвазивной диагностики неалкогольной жировой болезни печени и ее клинических фенотипов, подходах к ее лечению с учетом наличия коморбидностей, особенностей диспансерного наблюдения и профилактики. Приведенная информация проиллюстрирована алгоритмами дифференциального диагноза, действий врача. Помимо этого, присутствует информация для пациента и критерии оценки качества оказания медицинской помощи.

Заключение. Осведомленность специалистов в вопросах диагностики, лечения и наблюдения пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени способствует своевременной постановке диагноза и инициации лечения, что в перспективе будет существенно влиять на их прогноз и качество жизни.

Ключевые слова: дислипидемии, жировая болезнь печени, кардиометаболические факторы риска, неалкогольный стеатогепатит, стеатоз печени, стеатогепатит

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования: Ивашкин В.Т., Драпкина О.М., Маевская М.В., Райхельсон К.Л., Оковитый С.В., Жаркова М.С., Гре-
чишникова В.Р., Абдулганиева Д.И., Алексеенко С.А., Ардатская М.Д., Бакулин И.Г., Бакулина Н.В., Богомолов П.О., Бре-
дер В.В., Винницкая Е.В., Гейвандова Н.И., Голованова Е.В., Гриневич В.Б., Дощичин В.Л., Дудинская Е.Н., Ершова Е.В.,
Кодзоева Х.Б., Козлова И.В., Комшилова К.А., Конев Ю.В., Корочанская Н.В., Котовская Ю.В., Кравчук Ю.А., Лоранская И.Д.,

Маев И.В., Мартынов А.И., Мехтиев С.Н., Мишина Е.Е., Надинская М.Ю., Никитин И.Г., Осипенко М.Ф., Остроумова О.Д., Павлов Ч.С., Погосова Н.В., Радченко В.Г., Ройтберг Г.Е., Сайфутдинов Р.Г., Самсонов А.А., Селиверстов П.В., Ситкин С.И., Тарасова Л.В., Тарзиманова А.И., Ткачева О.Н., Ткаченко Е.И., Трошина Е.А., Туркина С.В., Успенский Ю.П., Фоминых Ю.А., Хлынова О.В., Цыганова Ю.В., Шамхалова М.Ш., Шархун О.О., Шестакова М.В. Клинические рекомендации Российского общества по изучению печени, Российской гастроэнтерологической ассоциации, Российского общества профилактики неинфекционных заболеваний, Российской ассоциации эндокринологов, Российского научного медицинского общества терапевтов, Национального общества профилактической кардиологии, Российской ассоциации геронтологов и гериатров по неалкогольной жировой болезни печени. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2025;35(1):94–152. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2025-35-1-94-152>

Clinical Guidelines of the Russian Society for the Study of the Liver, Russian Gastroenterological Association, Russian Society for the Prevention of Non-Communicable Diseases, Russian Association of Endocrinologists, Russian Scientific Medical Society of Therapists, National Society of Preventive Cardiology, Russian Association of Gerontologists and Geriatricians on Non-Alcoholic Fatty Liver Disease

Vladimir T. Ivashkin¹, Oksana M. Drapkina², Marina V. Maevskaya¹, Karina L. Raikhelson^{3,4}, Sergey V. Okovity⁵, Maria S. Zharkova¹, Vasilisa R. Grechishnikova^{1*}, Diana I. Abdulganieva⁶, Sergei A. Alekseenko⁷, Maria D. Ardatskaya⁸, Igor G. Bakulin⁹, Natalia V. Bakulina⁹, Pavel O. Bogomolov^{10,11}, Valeriy V. Breder¹², Elena V. Vinnitskaya¹³, Natalia I. Geyvandova¹⁴, Elena V. Golovanova¹⁰, Vladimir B. Grinevich¹⁵, Vladimir L. Doshchitsin¹⁶, Ekaterina N. Dudinskaya¹⁶, Ekaterina V. Ershova¹⁷, Khava B. Kodzoeva¹⁸, Irina V. Kozlova¹⁹, Kseniya A. Komshilova¹⁷, Yuri V. Konev¹⁰, Natalia V. Korochanskaya²⁰, Yulia V. Kotovskaya¹⁶, Yuri A. Kravchuk¹⁵, Irina D. Loranskaya²¹, Igor V. Maev¹⁰, Anatoly I. Martynov¹⁰, Sabir N. Mekhtiev⁴, Ekaterina E. Mishina¹⁷, Maria Yu. Nadinskaia¹, Igor G. Nikitin^{16,22}, Marina F. Osipenko²³, Olga D. Ostroumova²¹, Chavdar S. Pavlov^{1,24}, Nana V. Pogossova²⁴, Valery G. Radchenko¹⁵, Grigory E. Roytberg¹⁶, Rafik G. Saifutdinov²⁵, Aleksey A. Samsonov¹⁰, Pavel V. Seliverstov¹⁵, Stanislav I. Sitkin^{9,26}, Larisa V. Tarasova²⁷, Aida I. Tarzimanova¹, Olga N. Tkacheva¹⁶, Evgeny I. Tkachenko¹⁵, Ekaterina A. Troshina¹⁷, Svetlana V. Turkina²⁸, Yuri P. Uspenskiy^{4,29}, Yulia A. Fominykh^{25,29}, Olga V. Khlynova³⁰, Yulia V. Tsyganova²⁷, Minara Sh. Shamkhalova¹⁷, Olga O. Sharkhun¹⁶, Marina V. Shestakova¹⁷, Vladimir T. Ivashkin¹, Oksana M. Drapkina², Marina V. Maevskaya¹, Karina L. Raikhelson^{3,4}, Sergey V. Okovity⁵, Maria S. Zharkova¹, Vasilisa R. Grechishnikova^{1*}, Diana I. Abdulganieva⁶, Sergei A. Alekseenko⁷, Maria D. Ardatskaya⁸, Igor G. Bakulin⁹, Natalia V. Bakulina⁹, Pavel O. Bogomolov^{10,11}, Valeriy V. Breder¹², Elena V. Vinnitskaya¹³, Natalia I. Geyvandova¹⁴, Elena V. Golovanova¹⁰, Vladimir B. Grinevich¹⁵, Vladimir L. Doshchitsin¹⁶, Ekaterina N. Dudinskaya¹⁶, Ekaterina V. Ershova¹⁷, Khava B. Kodzoeva¹⁸, Irina V. Kozlova¹⁹, Kseniya A. Komshilova¹⁷, Yuri V. Konev¹⁰, Natalia V. Korochanskaya²⁰, Yulia V. Kotovskaya¹⁶, Yuri A. Kravchuk¹⁵, Irina D. Loranskaya²¹, Igor V. Maev¹⁰, [Anatoly I. Martynov¹⁰], Sabir N. Mekhtiev⁴, Ekaterina E. Mishina¹⁷, Maria Yu. Nadinskaia¹, Igor G. Nikitin^{16,22}, Marina F. Osipenko²³, Olga D. Ostroumova²¹, Chavdar S. Pavlov^{1,24}, Nana V. Pogossova²⁵, Valery G. Radchenko¹⁵, Grigory E. Roytberg¹⁶, Rafik G. Saifutdinov²⁶, Aleksey A. Samsonov¹⁰, Pavel V. Seliverstov¹⁵, Stanislav I. Sitkin^{9,27}, Larisa V. Tarasova²⁸, Aida I. Tarzimanova¹, Olga N. Tkacheva¹⁶, Evgeny I. Tkachenko¹⁵, Ekaterina A. Troshina¹⁷, Svetlana V. Turkina²⁹, Yuri P. Uspenskiy^{4,30}, Yulia A. Fominykh^{27,30}, Olga V. Khlynova³¹, Yulia V. Tsyganova²⁸, Minara Sh. Shamkhalova¹⁷, Olga O. Sharkhun¹⁶, Marina V. Shestakova¹⁷

¹ I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russian Federation

² National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine, Moscow, Russian Federation

³ Saint Petersburg State University, Saint Petersburg, Russian Federation

⁴ Academician I.P. Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, Saint Petersburg, Russian Federation

⁵ Saint Petersburg State Chemical-Pharmaceutical University, Saint Petersburg, Russian Federation

⁶ Kazan State Medical University, Kazan, Russian Federation

⁷ Far Eastern State Medical University, Khabarovsk, Russian Federation

⁸ Central State Medical Academy of the Department of Presidential Affairs, Moscow, Russian Federation

⁹ North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, Saint Petersburg, Russian Federation

¹⁰ Russian University of Medicine, Moscow, Russian Federation

¹¹ Moscow Regional Research Clinical Institute, Moscow, Russian Federation

¹² National Medical Research Center of Oncology named after N.N. Blokhin, Moscow, Russian Federation

¹³ Loginov Moscow Clinical Scientific Center, Moscow, Russian Federation

¹⁴ Stavropol State Medical University, Stavropol, Russian Federation

¹⁵ Kirov Military Medical Academy, Saint Petersburg, Russian Federation

¹⁶ N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russian Federation

¹⁷ Endocrinology Research Center, Moscow, Russian Federation

¹⁸ National Medical Research Center for Transplantology and Artificial Organs named after Academician V.I. Shumakov, Moscow, Russian Federation

¹⁹ Saratov State Medical University named after V.I. Razumovsky, Saratov, Russian Federation

²⁰ Kuban State Medical University, Krasnodar, Russian Federation

²¹ Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russian Federation

²² National Medical Research Center "Treatment and Rehabilitation Center", Moscow, Russian Federation

²³ Novosibirsk State Medical University, Novosibirsk, Russian Federation

²⁴ Moscow Multidisciplinary Scientific and Clinical Center named after S.P. Botkin, Moscow, Russian Federation

²⁵ National Medical Research Center of Cardiology named after Academician E.I. Chazov, Moscow, Russian Federation

²⁶ Kazan State Medical Academy — Branch Campus of the Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Kazan, Russian Federation

²⁷ V.A. Almazov National Medical Research Center, Saint Petersburg, Russian Federation

²⁸ Chuvash State University named after I.N. Ulyanov, Cheboksary, Russian Federation

²⁹ Volgograd State Medical University, Volgograd, Russian Federation

³⁰ Saint Petersburg State Pediatric Medical University, Saint Petersburg, Russian Federation

³¹ Perm State Medical University named after Academician E.A. Wagner, Perm, Russian Federation

Aim. The clinical guidelines are intended to provide information support for making decisions by gastroenterologists, general practitioners and internists that will improve the quality of medical care for patients with non-alcoholic fatty liver disease, taking into account the latest clinical data and principles of evidence-based medicine.

Key points. Clinical guidelines contain information about current views on etiology, risk factors and pathogenesis of nonalcoholic fatty liver disease, peculiarities of its clinical course. Also given recommendations provide information on current methods of laboratory and instrumental diagnostics, invasive and non-invasive tools for nonalcoholic fatty liver disease and its clinical phenotypes assessment approaches to its treatment, considering the presence of comorbidities, features of dispensary monitoring and prophylaxis. The information is illustrated with algorithms of differential diagnosis and physician's actions. In addition, there is information for the patient and criteria for assessing the quality of medical care.

Conclusion. Awareness of specialists in the issues of diagnosis, treatment and follow-up of patients with nonalcoholic fatty liver disease contributes to the timely diagnosis and initiation of treatment, which in the long term will significantly affect their prognosis and quality of life.

Keywords: dyslipidemia, fatty liver disease, cardiometabolic risk factors, nonalcoholic steatohepatitis, liver steatosis, steatohepatitis

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

For citation: Ivashkin V.T., Drapkina O.M., Maevskaya M.V., Raikhelson K.L., Okovityi S.V., Zharkova M.S., Grechishnikova V.R., Abdulganieva D.I., Alekseenko S.A., Ardatskaya M.D., Bakulin I.G., Bakulina N.V., Bogomolov P.O., Breder V.V., Vinnitskaya E.V., Geyvandova N.I., Golovanova E.V., Grinevich V.B., Doshchitsin V.L., Dudinskaya E.N., Ershova E.V., Kodzoeva K.B., Kozlova I.V., Komshilova K.A., Konev Yu.V., Korochanskaya N.V., Kotovskaya Yu.V., Kravchuk Yu.A., Loranskaya I.D., Maev I.V., Martynov A.I., Mekhtiev S.N., Mishina E.E., Nadinskaia M.Yu., Nikitin I.G., Osipenko M.F., Ostroumova O.D., Pavlov Ch.S., Pogossova N.V., Radchenko V.G., Roytberg G.E., Saifutdinov R.G., Samsonov A.A., Seliverstov P.V., Sitkin S.I., Tarasova L.V., Tarzimanova A.I., Tkacheva O.N., Tkachenko E.I., Troshina E.A., Turkina S.V., Uspenskiy Yu.P., Fominykh Yu.A., Khlynova O.V., Tsyganova Yu.V., Shamkhalova M.Sh., Sharkhun O.O., Shestakova M.V. Clinical Guidelines of the Russian Society for the Study of the Liver, Russian Gastroenterological Association, Russian Society for the Prevention of Non-Communicable Diseases, Russian Association of Endocrinologists, Russian Scientific Medical Society of Therapists, National Society of Preventive Cardiology, Russian Association of Gerontologists and Geriatricians on Non-Alcoholic Fatty Liver Disease. Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology. 2025;35(1):94–152. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2025-35-1-94-152>

Термины и определения

Артериальная гипертензия (АГ) — синдром повышения клинического артериального давления (АД) при гипертонической болезни и симптоматических АГ выше пороговых значений, определенных в результате эпидемиологических и рандомизированных контролируемых исследований (систолическое АД ≥ 140 мм рт. ст. и (или) диастолическое АД ≥ 90 мм рт. ст.), продемонстрировавших связь с повышением сердечно-сосудистого риска и целесообразность и пользу лечения, направленного на снижение АД ниже этих уровней.

Дислипидемия — состояния, когда концентрации липидов и липопротеидов крови выходят за пределы референтных значений.

Жировая болезнь печени — наднозологическое понятие, объединяющее заболевания печени, протекающие со стеатозом и стеатогепатитом.

Доказательная медицина — надлежащее, последовательное и осмысленное использование совре-

менных наилучших доказательств (результатов клинических исследований) в сочетании с индивидуальным клиническим опытом и с учетом ценностей и предпочтений пациента в процессе принятия решений о состоянии здоровья и лечении пациента.

Заболевание — состояние, возникающее в связи с воздействием патогенных факторов, нарушение деятельности организма, работоспособности, способности адаптироваться к изменяющимся условиям внешней и внутренней среды при одновременном изменении защитно-компенсаторных и защитно-приспособительных реакций и механизмов организма.

Исход — любой возможный результат, возникающий от воздействия причинного фактора, профилактического или терапевтического вмешательства, все установленные изменения состояния здоровья, возникающие как следствие вмешательства.

Жировая болезнь печени специфической этиологии — наднозологическое понятие, включающее моногенные болезни, отдельные фенотипы лекарственного поражения печени, другие заболевания, при которых развитие стеатоза/стеатогепатита имеет доказанную причину, не связанную с метаболической дисфункцией и употреблением алкоголя.

Кардиометаболические факторы риска — факторы риска развития сердечно-сосудистых заболеваний, сахарного диабета 2-го типа и неалкогольной жировой болезни печени.

Конфликт интересов — ситуация, при которой у медицинского или фармацевтического работника при осуществлении ими профессиональной деятельности возникает личная заинтересованность в получении лично либо через представителя компании материальной выгоды или иного преимущества, которое влияет или может повлиять на надлежащее исполнение ими профессиональных обязанностей вследствие противоречия между личной заинтересованностью медицинского или фармацевтического работника и интересами пациента.

Лекарственные препараты — лекарственные средства в виде лекарственных форм, применяемые для профилактики, диагностики, лечения заболеваний, реабилитации, сохранения, предотвращения или прерывания беременности.

Медицинское вмешательство — выполняемые медицинским и иным работником, имеющим право на осуществление медицинской деятельности, по отношению к пациенту, затрагивающие физическое или психическое состояние человека и имеющие профилактическую, диагностическую, лечебную, реабилитационную или исследовательскую направленность виды медицинских обследований и (или) медицинских манипуляций, а также искусственное прерывание беременности.

Метаболически ассоциированная жировая болезнь печени в сочетании с употреблением избыточного употребления алкоголя (МетАБП) — хроническое заболевание печени, при котором неалкогольная (метаболически ассоциированная) жировая болезнь печени сочетается с употреблением алкоголя в среднем от 20 до 50 г/сут для женщин и от 30 до 60 г/сут для мужчин.

Неалкогольная (метаболически ассоциированная) жировая болезнь печени (НАЖБП) — хроническое заболевание печени, связанное с метаболической дисфункцией, при котором более чем в 5 % гепатоцитов определяется макровезикулярный стеатоз.

Неалкогольный стеатогепатит (НАСГ) — прогрессирующая форма (фенотип) НАЖБП, которая характеризуется стеатозом, внутридольковым воспалением, баллонной дегенерацией гепатоцитов и может протекать с развитием перипортального и перисинусоидального (реже — портального) фиброза.

Изменение образа жизни — мероприятия, направленные на нормализацию массы тела, характера

питания и двигательной активности, целью которых является профилактика и лечение заболеваний.

Индекс массы тела — показатель, который используется для диагностики избыточной массы тела и ожирения, а также оценки его степени (масса тела в килограммах, деленная на квадрат роста в метрах, кг/м²).

Клиническое исследование — любое исследование, проводимое с участием человека в качестве субъекта для выявления или подтверждения клинических и (или) фармакологических эффектов исследуемых продуктов и (или) выявления нежелательных реакций на исследуемые продукты и (или) изучения их всасывания, распределения, метаболизма и выведения с целью оценить их безопасность и (или) эффективность.

Ожирение — хроническое заболевание, характеризующееся избыточным накоплением жировой ткани в организме, представляющим угрозу здоровью, и являющееся основным фактором риска ряда других хронических заболеваний.

Окружность талии — показатель, используемый для диагностики висцерального накопления жира, абдоминального (висцерального) ожирения.

Пациент — физическое лицо, которому оказывается медицинская помощь или которое обратилось за оказанием медицинской помощи независимо от наличия у него заболевания и от его состояния.

Предиабет — нарушение углеводного обмена, при котором не достигаются критерии сахарного диабета, но превышены нормальные значения глюкозы крови (включает любое из нарушений: нарушенную гликемию натощак и нарушенную толерантность к глюкозе).

Рабочая группа по разработке/актуализации клинических рекомендаций — коллектив специалистов, работающих совместно и согласованно в целях разработки/актуализации клинических рекомендаций и несущих общую ответственность за результаты данной работы.

Синдром — устойчивая совокупность ряда симптомов с единым патогенезом.

Состояние — изменения организма, возникающие в связи с воздействием патогенных и (или) физиологических факторов и требующие оказания медицинской помощи.

Сахарный диабет 2-го типа — нарушение углеводного обмена, вызванное преимущественной инсулинорезистентностью и относительной инсулиновой недостаточностью или преимущественным нарушением секреции инсулина с инсулинорезистентностью или без нее.

Стеатоз печени — аккумуляция жира в печени, при которой накопление липидов происходит более чем в 5 % гепатоцитов.

Стеатогепатит — аккумуляция жира в печени, сопровождающаяся внутридольковым воспалением, баллонной дегенерацией гепатоцитов и возможным развитием фиброза.

Уровень достоверности доказательств — степень уверенности в том, что полученный эффект от применения медицинского вмешательства является истинным.

Уровень убедительности рекомендаций — степень уверенности в достоверности эффекта вмешательства и в том, что следование рекомендациям принесет больше пользы, чем вреда, в конкретной ситуации.

Хроническая болезнь почек — надпочечное понятие, объединяющее всех пациентов с признаками повреждения почек и (или) снижением функции, оцениваемой по величине скорости клубочковой фильтрации, которые сохраняются в течение 3 месяцев и более.

1. Краткая информация по заболеванию или состоянию (группе заболеваний или состояний)

1.1. Определение заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)

Неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) — хроническое заболевание печени, связанное с метаболической дисфункцией, при котором более чем в 5 % гепатоцитов определяется макровезикулярный стеатоз [1, 2]. НАЖБП охватывает патологический спектр от простого стеатоза до стеатогепатита и цирроза печени (ЦП). Согласно представлениям последних лет стеатоз (простой стеатоз) и неалкогольный стеатогепатит (НАСГ) представляют собой два отдельных патологических состояния (фенотипа или формы) с различным прогнозом [3]:

а) простой стеатоз — состояние, при котором отсутствуют воспаление и фиброз, при этом стеатоз — самостоятельный фактор риска развития сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) и их осложнений [3]. Простой стеатоз может иметь прогрессирующее течение с развитием фиброза, но скорость его прогрессирования значительно меньше, чем при исходном НАСГ [4];

б) НАСГ, который характеризуется стеатозом, внутридольковым воспалением, баллонной дегенерацией гепатоцитов и может протекать с развитием перипортального и перисинусоидального (реже — портального) фиброза. НАСГ является клинически прогрессирующей формой НАЖБП с риском развития ЦП, гепатоцеллюлярного рака (ГЦР), а также ССЗ и их осложнений [3].

В 2023 г. была опубликована новая номенклатура жировой болезни печени [2], над которой работала большая группа международных экспертов. Само понятие «жировая болезнь печени» стало объединяющим, или зонтичным, термином; в ее составе выделены различные нозологические формы, в том числе НАЖБП. Международные эксперты предложили новое название для НАЖБП — Metabolic Dysfunction Associated Steatotic Liver

Disease (метаболически ассоциированная жировая болезнь печени (МАЗБП)) и оптимизировали диагностические критерии этого заболевания. Российские эксперты обсудили все аспекты новой номенклатуры и возможности ее использования в РФ и пришли к следующим выводам и рекомендациям: использовать оптимизированные диагностические критерии НАЖБП в клинической практике российских врачей и включить их в данные рекомендации; для работы с официальной медицинской документацией использовать уже привычные термины «НАЖБП» и «НАСГ» ввиду необходимости применения МКБ-10; в научных целях можно применять новые термины с согласованным и утвержденным переводом на русский язык [5]. Например, МАЗБП — для НАЖБП, метаболически ассоциированный стеатогепатит (МАСГ) — для НАСГ.

1.2. Этиология и патогенез

Первоначальное представление о патогенезе НАЖБП как теории двух ударов [6] сменилось на понятие мультифакторного патогенеза, включающее параллельные процессы, такие как инсулинорезистентность (ИР), нарушение аутофагии, липотоксичность, воспаление, дисбаланс цитокинов и адипокинов, активация врожденного иммунитета и микробиоты, воздействие экологических и генетических факторов [7, 8]. Одним из ключевых моментов в развитии НАЖБП является нарушение системного энергетического баланса, характеризующееся избытком субстратов, преимущественно углеводов и жирных кислот. К основным источникам свободных (неэтерифицированных) жирных кислот (СЖК), поступающих в печень, относят их повышенное высвобождение из адипоцитов (около 60 %), конверсию углеводов в печени (липогенез *de novo*, 26 %) и избыточное потребление жиров в пищу (14 %) [9, 10].

Инсулинорезистентность. ИР характеризуется снижением чувствительности периферических тканей (мышц, жировой ткани, печени) к инсулину. Эпидемиологические исследования показывают корреляцию между высокоуглеводной диетой и НАЖБП. Чрезмерное потребление углеводов и повышенный уровень глюкозы в крови оказывают пагубное воздействие на клетки (глюкотоксичность). Формирование ИР в печени сопровождается повышением глюконеогенеза и снижением гликогенеза с развитием гипергликемии [11–13]. ИР приводит к снижению поглощения глюкозы адипоцитами и мышцами, а гепатоциты могут секретировать дипептидилпептидазу 4-го типа, которая способствует воспалению жировой ткани и формированию ИР [12, 13]. Метаболическая дисрегуляция адипоцитов создает условия для избыточного липолиза триглицеридов (ТГ), высвобождения СЖК в кровоток и их попадания в печень [14]. В гепатоцитах при НАЖБП избыток глюкозы и фруктозы усиливает липогенез *de novo*

[15]. При этом, в отличие от глюкозы, вовлечение фруктозы в этот процесс не регулируется гликолизом [16].

Жировая ткань является не только основным источником СЖК, но и эндокринным органом, секретирующим адипокины с системными регуляторными эффектами. Лептин и адипонектин, продуцируемые висцеральными адипоцитами, влияют на НАЖБП, регулируя аппетит, влияя на состав жира, чувствительность к инсулину и воспаление. При НАЖБП происходит снижение продукции адипонектина и увеличение синтеза лептина, а при НАСГ уровни сывороточного лептина повышены в сравнении со здоровыми [17, 18]. Гиперлептинемия и низкие уровни растворимого рецептора лептина (лептин-связывающего белка) свидетельствуют о лептинорезистентности периферических тканей и выявляются у пациентов с НАЖБП в большей степени, чем у лиц с ожирением без стеатоза печени [19].

Избыточная продукция провоспалительных цитокинов макрофагами висцеральной жировой ткани имеет решающее значение в развитии системного воспаления при ожирении. Активированные макрофаги секретируют цитокины и хемокины (фактор некроза опухоли — альфа (ФНО- α), интерлейкин (ИЛ) 1 β , ИЛ-6 и CCL2 (C-C Motif Ligand — цитокин, относящийся к группе C-C хемокинов)), способствуют развитию локальной ИР, ведущей к нарушению регуляции липидного обмена, и могут формировать системную ИР [20, 21]. Провоспалительные медиаторы активируют ключевые транскрипционные факторы, такие как JNK (Jun N-концевая киназа) и NF- κ B (ядерный фактор каппа-би), приводя к повреждению гепатоцитов, воспалению и стимуляции фиброгенеза [22].

Нарушения аутофагии и липотоксичность. Аутофагия — универсальный внутриклеточный катаболический процесс (включая липофагию, митофагию, ретикулофагию и пексофагию), при котором дисфункциональные или избыточные органеллы (например, митохондрии, пероксисомы и эндоплазматический ретикулум, липидные капли) идентифицируются, метятся, доставляются к лизосомам и поглощаются для деградации в строительные блоки с последующим использованием на нужды клетки. Специфичность селективной аутофагии делает ее важнейшим процессом в уменьшении повреждения гепатоцитов, вызванным аномальным накоплением дисфункциональных органелл в патогенезе НАЖБП, при этом никакая другая система не может ее заменить [23].

Непосредственная связь аутофагии с апоптозом делает ее важным игроком в регуляции клеточной жизни и смерти. Одна из ключевых ролей в этих процессах отводится белку беклин-1 (beclin-1), запускающему формирование и созревание фагофору. В комплексе с белком Bcl-2 (B-Cell Leukemia/Lymphoma 2 — внутриклеточный белковый фактор, регулятор апоптоза) он ингибирует аутофагию,

а нарушение этого взаимодействия вследствие конкурентного образования связи Bcl-2/Bax (BCL2 Associated X Protein — bcl-2-подобный белок 4) ведет к ее активации. Таким образом, беклин-1 в комплексе с Bcl-2 функционирует как молекулярный переключатель между аутофагией и апоптозом [24]. Клеточный стресс, в частности избыточное поступление в гепатоцит СЖК и накопление ТГ, первоначально стимулирует адаптационные способности гепатоцита, а затем приводит к их истощению [25]. В результате в клетке развивается дефицит аденозинтрифосфата (АТФ), накапливается аденозинмонофосфат (АМФ), что активирует работу аденозинмонофосфат-активируемой протеинкиназы (АМПК). Этот фермент запускает сложный процесс аутофагии, который при НАЖБП направлен на элиминацию липидных капель (липофагия), поврежденных митохондрий (митофагия), промежуточных продуктов синтеза ТГ (диацилглицерола и др.).

Кроме того, АМПК модулирует печеночный липогенез посредством нескольких механизмов: фосфорилирование (и инактивация) факторов транскрипции SREBP-1c (фактор транскрипции 1, связывающий регуляторный элемент стерола, индуцирует экспрессию семейства генов, участвующих в утилизации глюкозы и синтезе жирных кислот; играет роль в развитии стеатоза печени), SREBP-2 (фактор транскрипции 2 — ключевой регулятор обмена холестерина (ХС), активация его гена приводит к увеличению захвата и синтеза ХС), а также ChREBP (Carbohydrate-Responsive Element-Binding Protein — углевод-реагирующий элемент-связывающий белок, в жировой ткани он индуцирует липогенез de novo из глюкозы, а в печени его индукция глюкозой способствует гликолизу и липогенезу; играет роль в развитии сахарного диабета (СД) 2-го типа, дислипидемии, стеатоза печени). Активность АМПК снижена у пациентов с НАЖБП, а ее агонисты могут быть эффективны в лечении этого заболевания [26–30].

Большое влияние на АМПК-зависимую аутофагию оказывает гиперактивация серин-трениновой киназы mTOR (механической мишени рапамицина), которая ингибирует лизосомальный биогенез и процессы аутофагии. Это происходит под влиянием цитозольной перегрузки Ca^{2+} , оксидативного стресса, индуцируемого липотоксичностью СЖК, диацилглицеринов, церамидов, лизофосфатидилохолина и ХС. В результате развивается стресс эндоплазматического ретикула и лизосомальная дисфункция, усугубляются процессы перекисного окисления липидов (ПОЛ) и происходит повреждение или гибель гепатоцитов [31, 32].

Оксидативный стресс и митохондриальная дисфункция. Повышенное поступление СЖК в печень приводит к усилению их пероксисомного α - и β -окисления, а также ω -микросомального окисления с участием цитохрома P-450, что ведет к инициации ПОЛ. Кроме того, повышенная

утилизация СЖК в митохондриях сопровождается продукцией высокоактивных форм и соединений кислорода, повреждающих эти органеллы, формируя митохондриальную дисфункцию и прогрессирующий энергодефицит [33]. В результате подавляются основные энергозависимые процессы в гепатоцитах, нарушается работа ферментативных и неферментативных компонентов антиоксидантной защиты, происходит дальнейшее образование новых свободных радикалов и гидроперекисей липидов, которые под влиянием каталитической активности ионов железа образуют вторичные свободнорадикальные продукты. Такой оксидативный каскад характеризуется повреждением гепатоцитов и приводит к развитию воспаления, стимуляции звездчатых клеток (ЗК) и фиброгенезу [34].

Иммунные механизмы воспаления и фиброгенеза. При избыточном потоке СЖК или других патогенов (таких как эндотоксины) из кишечника в печень купферовские клетки фагоцитируют патогенные факторы и представляют их через рецепторы опознавания паттерна (PRRs) [35]. Эти рецепторы включают толл-подобные рецепторы (TLR) и нуклеотидные олигомеризационные доменоподобные рецепторы (NLRs) [36]. Инфламмосомы через белок NLR активируют каскад событий, в результате которых активируется фактор транскрипции NF-κB [37, 38]. Купферовские клетки в зависимости от внешнего индуктора дифференцируются в фенотипы M1 или M2. Фенотип M1 вырабатывает провоспалительные цитокины ФНО-α, ИЛ-1 и ИЛ-12, а M2 (второй тип макрофагов) способен стимулировать секрецию ИЛ-4, ИЛ-10 и трансформирующий фактор роста бета (TGF-β), обладающие противовоспалительным действием [39]. Продуцируемые активированными макрофагами ИЛ-6 и ФНО-α ответственны за прогрессирование НАСГ [40, 41].

В реализации воспаления в печени вовлечены также Т-хелперные лимфоциты. После иммунной активации Т-клетки дифференцируются в Th1-, Th2- и Th17-эффекторные клетки. НАСГ характеризуется избытком Th1-производных цитокинов, таких как интерферон (ИФН) γ, и дефицитом Th2-производимых цитокинов — ИЛ-4, ИЛ-5 и ИЛ-13 [42]. Th17-клетки, продуцирующие ИЛ-17, инфильтрируют печень при НАСГ и усиливают воспаление и фиброз, влияя на макрофаги и ЗК [9]. Цитотоксические CD8⁺ Т-клетки в печени при НАЖБП продуцируют ИФН-γ и ФНО-α, что приводит к увеличению стеатоза, ИР, воспаления и активации ЗК [43]. В свою очередь, ЗК превращаются в активированный фенотип (миофибробласты), интенсивно пролиферируют и продуцируют коллаген, фибронектин, ламинин, гиалуроновую кислоту, матричные металлопротеиназы и их тканевые ингибиторы [44]. Накопление фибриллообразующих коллагенов (I и III типов) в пространстве Диссе обуславливает капилляризацию синусоидов, нарушение архитектоники

печени, локальную гипоксию и прогрессирование фиброгенеза.

Ось «кишечник — печень». Среди комменсальных организмов, населяющих кишечник человека, доминируют четыре основных типа: Firmicutes, Bacteroidetes, Actinobacteria и Proteobacteria. Микробиота играет жизненно важную роль в поддержании целостности кишечного барьера и проницаемости кишечника. Также кишечная микробиота активно участвует в биокинетике желчных кислот с образованием их метаболитов, таким образом опосредованно влияя на развитие НАЖБП через рецепторы желчных кислот, такие как фарнезопидный X-рецептор (FXR), мембранный рецептор желчных кислот (TGR5, GPBAR1) и рецептор витамина D (VDR), которые модулируют метаболизм питательных веществ и чувствительность к инсулину [45]. Нарушение состава микробиоты может повреждать кишечный эпителий и разрушать белки плотных соединений, что приводит к попаданию из кишечника бактерий, продуцируемого бактериями этанола и эндотоксинов в порталный кровоток [46, 47]. Это индуцирует воспаление и фиброгенез в печени, способствуя ее повреждению [48, 49].

Генетические аспекты. В ходе масштабных генетических исследований (полногеномный поиск ассоциаций), выполненных в различных странах преимущественно среди европеоидов, были выявлены десятки генов, полиморфизмы в которых могут быть взаимосвязаны с развитием НАЖБП и НАСГ [50, 51].

Наиболее убедительные данные в большинстве популяций получены об ассоциации с неблагоприятным течением НАЖБП (развитием НАСГ, фиброза и ЦПР) полиморфизмов rs738409 в гене *PNPLA3* (пататин-подобный домен, содержащий 3-фосфолипазу, ген адипонутрина) и rs58542926 в гене *TM6SF2* (трансмембранный белок 6 суперсемейства-2). Предполагается, что эти мутации имеют значение для российской популяции, но исследования были проведены лишь в отдельных регионах РФ [52–55].

Тиреоидные гормоны и НАЖБП. Гормоны щитовидной железы модулируют печеночный метаболизм глюкозы и липидов. Обсуждается роль гипотиреоза в развитии и прогрессировании НАЖБП [56, 57], так как снижение активации рецепторов гормонов щитовидной железы (THR-β) способствует увеличению стеатоза через ряд механизмов, в том числе через митохондриальную дисфункцию [58].

Таким образом, патогенез НАЖБП включает в себя целый комплекс патологических процессов, протекающих параллельно. Это многообразие патологических механизмов характеризует НАЖБП как заболевание, требующее мультидисциплинарного подхода, а стратегия лечения должна быть направлена на коррекцию разных сторон патологических изменений у пациента.

1.3. Эпидемиология

НАЖБП в настоящее время представляет собой самое распространенное хроническое неинфекционное заболевание печени и поражает от 25 до 30 % взрослых жителей в большинстве стран [59, 60]. В России эпидемиология НАЖБП изучалась в нескольких исследованиях. Согласно мультицентровым исследованиям DIREG (2007) и DIREG-2 (2015) среди пациентов амбулаторного звена распространенность НАЖБП в РФ растет: 27 и 37,3 % соответственно [61, 62].

По данным эпидемиологического исследования ЭССЕ-РФ-2 (2022), распространенность НАЖБП в России составила 38,5 % для мужчин и 26,6 % для женщин [63]. Схожие данные о распространенности НАЖБП в РФ и тенденции к ее росту были продемонстрированы и в недавнем метаанализе пяти исследований с общей выборкой 96 680 пациентов [64].

Распространенность НАСГ корректно оценить сложно, поскольку для правильного диагноза требуется биопсия печени — дорогая и инвазивная, не всегда доступная процедура. Согласно данным литературы, НАСГ встречается у 3–5 % населения мира, большинство из которых страдает несколькими сопутствующими заболеваниями [65]. В то же время, согласно результатам проспективного исследования большой когорты людей среднего возраста, НАСГ встречается в 14 % случаев, а также значимо ассоциирован с наличием у пациентов СД 2-го типа и ожирения [66]. Развитие фиброза при НАСГ определяет его клинические исходы: примерно у 20 % пациентов развивается ЦП и (или) ГЦР, что служит основной причиной их смерти. Использование математической модели Маркова с учетом распространенности СД 2-го типа и ожирения показало, что распространенность НАСГ в мире к 2030 г. увеличится до 15–56 % [67]. Соответственно, повлиять на этот негативный сценарий могут и должны усилия работников здравоохранения, в том числе в РФ.

НАЖБП тесно ассоциирована с различными коморбидностями: ожирение встречается у 51,34 % (95%-ный доверительный интервал (95% ДИ): 41,38–61,20) и 81,83 % (95 % ДИ: 55,16–94,28) пациентов с НАЖБП и НАСГ соответственно, СД 2-го типа — у 22,51 % (95% ДИ: 17,92–27,89) и 43,63 % (95% ДИ: 30,28–57,98) пациентов с НАЖБП и НАСГ соответственно, распространенность гиперлипидемии/дислипидемии составляла 69,16 % (95% ДИ: 49,91–83,46) и 72,13 % (95% ДИ: 54,59–84,78) среди пациентов с НАЖБП и НАСГ соответственно, а артериальной гипертензии (АГ) — 39,34 % (95% ДИ: 33,15–45,88) и 67,97 % (95% ДИ: 56,31–77,74) среди пациентов с НАЖБП и НАСГ соответственно. Метаболический синдром (МетС) выявляется у 42,54 % (95% ДИ: 30,06–56,05) и 70,65 % (95% ДИ: 54,64–82,79) пациентов с НАЖБП и НАСГ соответственно [67].

Во всем мире в последние десятилетия отмечается тенденция к увеличению доли НАЖБП в структуре этиологических факторов ЦП [68], а также ГЦР, в том числе развивающегося без стадии цирроза [69].

1.4. Особенности кодирования заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний) по Международной статистической классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем

K75.8 — другие уточненные воспалительные болезни печени.

K76.0 — жировая печень (дегенерация печени), не классифицированная в других рубриках.

1.5. Классификация заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)

Выделяют два основных фенотипа (формы) НАЖБП:

- стеатоз;
- НАСГ.

Поскольку диагноз НАСГ требует гистологической верификации, в дальнейшем тексте рекомендаций при формулировке показаний к проведению диагностических и лечебных мероприятий используется преимущественно термин НАЖБП.

Вопросы ведения пациентов с ЦП при НАСГ рассматриваются в клинических рекомендациях (КР), посвященных ЦП [70], не имеют значительных особенностей при НАСГ, поэтому не обсуждаются в настоящих КР.

1.6. Клиническая картина заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)

Для НАЖБП характерно мало- и бессимптомное течение. К наиболее частым жалобам относят гепатогенную слабость/утомляемость, которая встречается более чем у 70 % пациентов, ощущение тяжести или дискомфорт в правом подреберье [71, 72]. Нередко жалобы пациентов с НАЖБП определяются коморбидными состояниями (ожирением и др.). Манифестная клиническая картина наблюдается при развитии НАСГ и ЦП с его осложнениями (см. КР «Цирроз и фиброз печени», ID 715 [70]).

2. Диагностика заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний), медицинские показания и противопоказания к применению методов диагностики

Диагноз НАЖБП устанавливается:

- 1) при подтверждении стеатоза печени (по данным визуализирующих исследований или гистологического исследования ткани печени);
- 2) наличии одного и более факторов кардиометаболического риска:

– индекс массы тела (ИМТ) > 25 кг/м² или окружность талии > 94 см у мужчин, > 80 см у женщин (либо выше верхней границы нормальных значений (ВГН), если пациент относится к этнической группе, для которой приняты другие нормы ИМТ и (или) окружности талии);

– глюкоза натощак $> 5,6$ ммоль/л, или постпрандиальная глюкоза $> 7,8$ ммоль/л, или гликированный гемоглобин (HbA1c) $> 5,7$ %, или уже диагностированный СД 2-го типа, или проводится лечение СД 2-го типа;

– артериальное давление $\geq 130/85$ мм рт. ст. или фармакотерапия уже диагностированной АГ;

– ТГ в плазме $\geq 1,70$ ммоль/л или липидоснижающее лечение;

– ХС липопротеидов высокой плотности (ЛПВП) в плазме $< 1,0$ ммоль/л у мужчин и $< 1,3$ ммоль/л у женщин или липидоснижающее лечение;

3) исключении других ведущих причин развития жировой болезни печени (табл. 1) [2, 73].

2.1. Жалобы и анамнез

Сбор жалоб и анамнеза должен быть направлен на выявление кардиометаболических факторов риска, необходимых для диагноза НАЖБП, ассоциированных с ней заболеваний и их осложнений

(избыточная масса тела / ожирение, АГ, СД 2-го типа, дислипидемия, атеросклеротические ССЗ (АССЗ), хроническая болезнь почек (ХБП); изучение особенностей образа жизни, питания, употребления алкоголя.

2.2. Физикальное обследование

• Рекомендуется при сборе анамнеза и физикальном осмотре пациента с НАЖБП выполнять определение окружности талии, массы тела, расчет ИМТ, а также оценку кардиометаболических факторов риска с целью выбора тактики лечения [74].

Уровень убедительности рекомендаций – С; уровень достоверности доказательств – 5.

Комментарии. При объективном осмотре, как правило, выявляют признаки избыточной массы тела или ожирения, распределение жира по мужскому (абдоминальному) типу. Необходимо оценить такие показатели, как ИМТ, окружность талии и бедер. При пальпации и перкуссии живота у пациентов с НАЖБП без признаков выраженного фиброза могут обнаружить умеренное увеличение печени, край ее закруглен, консистенция тестоватая. При выраженном фиброзе печень становится плотной, на стадии цирроза могут отмечаться печеночные знаки, спленомегалия, асцит [74].

Таблица 1. Причины жировой болезни печени

Вариант жировой болезни печени	Группа причин	Причины
НАЖБП (МАЖБП)	Метаболическая дисфункция	
Алкогольная болезнь печени	Избыточное употребление алкоголя	
Жировая болезнь печени специфической этиологии	Моногенные заболевания	Болезнь Вильсона, абетапопротеинемия, гипобетапопротеинемия, врожденная липодистрофия, семейная гиперлипидемия, дефицит лизосомной кислой липазы, цитруллинемия 2-го типа и др.
	Лекарственные поражения печени	Метотрексат**, тамоксифен**, амиодарон**, иринотекан** и др.
	Токсины окружающей среды	Металлы (свинец, мышьяк, ртуть, кадмий); гербициды, пестициды; полихлорированные дифенилы, хлороалкены (перхлорэтилен, трихлорэтилен, винилхлорид)
	Инфекция	Вирус гепатита С (генотип 3), ВИЧ-инфекция
	Причины, связанные с питанием / проблемами со стороны кишечника	Резкая потеря массы тела (бариатрическая хирургия, голодание), недоедание, полное парентеральное питание, синдром короткой кишки, избыточный бактериальный рост в тонкой кишке и изменения микробиома, целиакия, воспалительные заболевания кишечника, панкреатэктомия
	Заболевания, связанные с беременностью	Острая жировая дистрофия печени при беременности
	Эндокринные нарушения	Гипотиреоз, синдром поликистозных яичников, дисфункция гипоталамуса/гипофиза, дефицит гормона роста

2.3. Лабораторные диагностические исследования

• Рекомендовано проведение общего (клинического) анализа крови пациентам с НАЖБП для оценки уровня гемоглобина, тромбоцитов, лейкоцитов [74, 75].

Уровень убедительности рекомендаций — С; уровень достоверности доказательств — 5.

Комментарии. Чаще всего отклонения в общем анализе крови у пациентов с НАЖБП наблюдаются на стадии тяжелого фиброза / ЦП и проявляются цитопенией (в большей степени — тромбоцитопенией различной степени выраженности). Возможно наличие двух- и трехростковой цитопении, что отражает синдром гиперспленизма [74, 75]. Также показатели общего анализа крови используются для расчета неинвазивных индексов фиброза.

• Рекомендовано проведение анализа крови биохимического общетерапевтического, включающего такие показатели, как аланинаминотрансфераза (АЛТ), аспартатаминотрансфераза (АСТ), щелочная фосфатаза (ЩФ), γ -глутамилтрансфераза (ГГТ), общий билирубин, прямой билирубин, общий белок, альбумин, пациентам с НАЖБП для оценки состояния печени (выявления признаков воспаления, холестаза, снижения функции) [74–76].

Уровень убедительности рекомендаций — С; уровень достоверности доказательств — 5.

Комментарии. В биохимическом анализе крови может отмечаться повышение активности сывороточных трансаминаз (АЛТ и АСТ), ГГТ (повышение активности этого фермента может быть изолированным), ЩФ и уровня билирубина. В ряде крупных клинических исследований показано, что связь между повышением активности АЛТ и выраженностью воспалительной реакции и фиброза печени не всегда прослеживается [77]. При НАЖБП активность трансаминаз в сыворотке крови обычно не превышает ВГН более чем в 4–5 раз. Могут преобладать как АЛТ, так и АСТ, но соотношение АСТ/АЛТ не превышает 1,3 [78]. Учет этого соотношения может быть полезным при проведении дифференциального диагноза с алкогольной болезнью печени (соотношение АСТ/АЛТ при последней обычно выше 2). Активность ГГТ у пациентов может быть повышена, но, как правило, не более чем в 2–3 раза, а у некоторых из них это может быть единственным отклонением в биохимическом анализе. Активность ЩФ повышается реже и обычно не превышает нормальные значения более чем в 2 раза [75].

• Рекомендовано определение уровня глюкозы крови, и (или) гликозилированного гемоглобина крови (HbA1c), и (или) проведение глюкозотолерантного теста (ГТТ) пациентам с НАЖБП для оценки кардиометаболических факторов риска [2].

Уровень убедительности рекомендаций — С; уровень достоверности доказательств — 5.

• Рекомендовано исследование уровня инсулина плазмы крови натощак для расчета индекса ИР (НОМА-ИР), который служит уточняющим методом исследования у пациентов с подозрением на НАЖБП в отсутствие основных кардиометаболических факторов риска [2].

Уровень убедительности рекомендаций — С; уровень достоверности доказательств — 5.

Комментарии. Согласно правилам постановки диагноза НАЖБП к факторам кардиометаболического риска относят глюкозу крови (плазмы) натощак $\geq 5,6$ ммоль/л (100 мг/дл), или гликемию $\geq 7,8$ ммоль/л (≥ 140 мг/дл) при проведении теста толерантности к глюкозе, или HbA1c $\geq 5,7$ % (39 ммоль/л) [2]. Целесообразно скринировать пациентов с НАЖБП на наличие СД 2-го типа и других нарушений углеводного обмена путем определения глюкозы крови (плазмы) натощак или гликированного гемоглобина либо путем проведения ПГТТ с 75 г глюкозы согласно тем значениям и правилам, которые приводятся в КР «Сахарный диабет 2-го типа у взрослых» [79]. Для оценки ИР используется индекс НОМА-ИР, рассчитываемый по формуле: $\text{НОМА-ИР} = \text{инсулин плазмы натощак (мкЕд/мл)} \times \text{глюкоза плазмы натощак (ммоль/л)} / 22,5$. Значение НОМА-ИР $\geq 2,5$ указывает на наличие ИР. Следует помнить, что диагностическая ценность индекса у пациентов с явным СД снижена [2, 80].

• Рекомендован анализ крови по оценке нарушений липидного обмена: биохимический общий ХС, ХС липопротеидов низкой плотности (ЛПНП), ХС ЛПВП, ТГ пациентам с НАЖБП для оценки кардиометаболических факторов риска и стратификации риска сердечно-сосудистых осложнений [2, 81, 82].

Уровень убедительности рекомендаций — С; уровень достоверности доказательств — 4.

Комментарии. Согласно правилам постановки диагноза НАЖБП к факторам кардиометаболического риска относят: увеличение содержания ТГ $\geq 1,70$ ммоль/л или ≥ 150 мг/дл, снижение уровня ХС ЛПВП $\leq 1,0$ ммоль/л (≤ 40 мг/дл) у мужчин и $\leq 1,3$ ммоль/л (50 мг/дл) у женщин [2]. Пациентам с НАЖБП необходимо исследовать общий ХС, ХС ЛПНП, ХС ЛПВП для стратификации риска сердечно-сосудистых осложнений согласно КР «Нарушения липидного обмена» [83].

• Рекомендовано исследование коагулограммы (ориентировочное исследование системы гемостаза): международное нормализованное отношение, протромбиновый индекс, протромбиновое время, активированное частичное тромбопластиновое время, фибриноген для оценки коагуляционного статуса, функции печени пациентам с НАЖБП на стадии ЦП [84–89].

Уровень убедительности рекомендаций — С; уровень достоверности доказательств — 4.

• Рекомендовано исследование общего (клинического) анализа мочи пациентам с НАЖБП на любой стадии заболевания с полуколичественным определением альбумина/белка в моче в целях скрининга ХБП, для оценки наличия мочевого осадка — в целях исключения мочевого инфекции [90, 91].

Уровень убедительности рекомендаций — В; уровень достоверности доказательств — 2.

• Рекомендовано исследование уровня креатинина в крови пациентам с НАЖБП на любой стадии заболевания в целях скрининга ХБП [90, 91].

Уровень убедительности рекомендаций — В; уровень достоверности доказательств — 2.

Комментарии. Распространенность ХБП оценивается в 20–55 % у пациентов с НАЖБП по сравнению с 5–30 % у пациентов без НАЖБП. Накапливается все больше данных, указывающих на ассоциацию НАЖБП и ХБП ввиду общности факторов риска их развития, при этом имеются данные о независимой ассоциации между этими состояниями. При выявлении признаков ХБП, согласно скрининговым тестам, дальнейшее обследование пациентов проводится согласно КР «Хроническая болезнь почек у взрослых» [92]. Пациенты с НАЖБП и СД 2-го типа склонны к развитию мочевого инфекции [92, 93].

• Рекомендовано исследование уровня мочевого кислоты в сыворотке крови пациентам с НАЖБП на любой стадии заболевания для исключения / оценки степени выраженности гиперурикемии [94, 95].

Уровень убедительности рекомендаций — В; уровень достоверности доказательств — 2.

Комментарии. В качестве предикторов развития НАЖБП определенную роль играет мочевого кислота. Ее уровень имеет самостоятельную связь с НАЖБП. Также повышение уровня мочевого кислоты ассоциировано с ожирением, ИР, тяжестью поражения печени и риском более тяжелого течения НАЖБП. В качестве маркера гиперурикемии целесообразно рассматривать уровень мочевого кислоты выше 360 мкмоль/л [93].

• Рекомендовано исследование маркеров вирусов гепатита В и С: определение антигена (HBsAg) вируса гепатита В (Hepatitis B virus) в крови, качественное исследование; определение антител к вирусу гепатита С (Hepatitis C virus) в крови (anti-HCV IgG и anti-HCV IgM), исследование уровня иммуноглобулина G в крови (IgG), трансферрина сыворотки крови, церулоплазмينا в крови, в качестве скрининговых показателей пациентам с подозрением на НАЖБП для исключения других этиологических факторов заболевания печени [1, 75].

Уровень убедительности рекомендаций — С; уровень достоверности доказательств — 5.

Комментарии. В рамках клинической практики у пациентов всегда исключаются другие заболевания печени, которые встречаются наиболее часто в популяции взрослых. К ним относят

хронический гепатит В и С, скрининговыми тестами служат HBsAg и суммарные антитела к вирусу гепатита С (anti-HCV IgG и anti-HCV IgM) соответственно; аутоиммунный гепатит (скрининговые тесты — исследование иммуноглобулинов класса G или гамма-глобулинов в сыворотке крови, имеет значение повышение их значений); наследственный гемохроматоз (скрининговый тест — повышение доли насыщения трансферрина железом > 45 %); болезнь Вильсона (скрининговый тест — снижение сывороточного церулоплазмينا < 20 мг/дл) [96–98].

2.4. Инструментальные диагностические исследования

• Рекомендовано проведение ультразвукового исследования (УЗИ) органов брюшной полости (комплексное) пациентам с НАЖБП с целью определения размеров и ультразвуковых характеристик печени, в частности определения ее эхогенности для диагностики стеатоза, выявления признаков портальной гипертензии (обнаружение асцита, измерение диаметра воротной и селезеночной вен, размеров селезенки), исключения очаговых образований печени, оценки проходимости сосудов печени [99, 100].

Уровень убедительности рекомендаций — С; уровень достоверности доказательств — 5.

Диагностика стеатоза

• Рекомендовано проведение УЗИ органов брюшной полости (комплексное) пациентам с подозрением на НАЖБП как инструмента первой линии для выявления стеатоза в клинической практике [99–101].

Уровень убедительности рекомендаций — В; уровень достоверности доказательств — 2.

Комментарии. Ультразвуковыми признаками НАЖБП можно считать:

- диффузную гиперэхогенность паренхимы печени и неоднородность ее структуры;
- нечеткость и (или) подчеркнутость сосудистого рисунка;
- дистальное затухание эхосигнала [99, 100].

Чаще всего в диагностике стеатоза печени используется обычное трансабдоминальное УЗИ, поскольку оно широко доступно, безвредно, дешево и хорошо себя зарекомендовало. В метаанализе 34 исследований (2815 пациентов с подозрением на заболевание печени) совокупная чувствительность и специфичность УЗИ в выявлении стеатоза составили 85 % (95 % ДИ: 80–89 %) и 94 % (95 % ДИ: 87–97 %) соответственно (сравнение проводилось с результатами биопсии печени). Основные ограничения УЗИ заключаются в том, что оно может обнаруживать стеатоз только при накоплении жира выше 12,5–20 %, его точность снижена у пациентов с ожирением и в определенной мере зависит от опыта оператора [101]. Тем не менее УЗИ

остается наиболее широко используемым и приемлемым методом выявления стеатоза [102].

- Рекомендована оценка параметра контролируемого затухания (Controlled Attenuation Parameter, CAP) ультразвука в качестве инструмента второй линии для подтверждения стеатоза печени, а также его количественной оценки пациентам с подозрением на НАЖБП в специализированных лечебно-профилактических учреждениях (ЛПУ) при доступности данного метода [103, 104].

Уровень убедительности рекомендаций — А; уровень достоверности доказательств — 2.

Комментарии. Возможность количественной оценки стеатоза путем измерения затухания ультразвуковой эховолны была реализована на устройстве FibroScan («Фиброскан») и называется «параметр контролируемого затухания» (CAP). Метод обладает высокой чувствительностью и специфичностью, особенно при выявлении стеатоза минимальной и средней степени выраженности. При выраженной стеатозе результаты были более гетерогенными ввиду влияния возраста, повышенного ИМТ, различий в определении значения отсечки [104]. В метаанализе 16 исследований с индивидуальными данными 2346 пациентов сравнили результаты количественной оценки стеатоза методом CAP с гистологическими данными. Для пациентов с ожирением, избыточной подкожно-жировой клетчаткой при проведении исследования важно использование соответствующего зонда. Зонд M или XL выбирался согласно разработанным правилам. Зонд XL был рекомендован 1050 пациентам, 930 (89 %) из которых страдали НАЖБП; результат оказался хорошим для определения стеатоза любой степени в сравнении с его отсутствием (AUROC — 0,819; 95 % ДИ: 0,769–0,869), но неоптимальным для разграничения стеатоза легкой и более высокой степени выраженности (S0–S1 к S2–S3; AUROC — 0,754; 95% ДИ: 0,720–0,787). Согласно этому метаанализу оптимальное пороговое значение (по индексу Юдена) для выявления стеатоза как такового у пациентов с НАЖБП составляет 294 дБ/м (чувствительность — 0,790, специфичность — 0,740) [103]. CAP — многообещающий метод для быстрого и стандартизированного выявления стеатоза при использовании зонда XL. Однако для его количественной оценки уступает магнитно-резонансной томографии (MPT-PDFF).

- Рекомендовано проведение магнитно-резонансной томографии органов брюшной полости (с определением фракции жира в печени — MPT-PDFF) в качестве инструмента второй линии для подтверждения стеатоза печени, а также его количественной оценки пациентам с подозрением на НАЖБП в специализированных ЛПУ при доступности указанного метода [105].

Уровень убедительности рекомендаций — А; уровень достоверности доказательств — 1.

Комментарии. Метод количественной MPT-PDFF позволяет оценить количество жира в печени. Наиболее точный результат получают по значению протонной плотности фракции жира (Proton Density Fat Fraction, PDFF). Именно значение PDFF с высокой точностью соответствует количественному и объемному содержанию жира в печени. В недавнем метаанализе (6 исследований с участием 635 пациентов с гистологически подтвержденной НАЖБП) для MPT-PDFF сводные значения AUROC для стеатоза в количестве > 5 %, > 33 %, > 66 % составили 0,98; 0,91 и 0,90 соответственно. Суммарная чувствительность и специфичность составили 93 и 94 %, 74 и 90 %, 74 и 87 % соответственно [105]. Несмотря на высокую точность MPT-PDFF в количественном определении стеатоза, высокая стоимость и ограниченная доступность метода лимитируют его использование в широкой клинической практике.

Диагностика стеатогепатита

- Рекомендовано проведение биопсии печени (чрескожной пункционной или лапароскопической) пациентам с НАЖБП и подозрением на НАСГ с последующим патологоанатомическим исследованием биопсийного (операционного) материала биопсии печени с целью определения признаков воспаления (стеатоз, баллонная дистрофия, лобулярное воспаление), а также в диагностически неясных случаях. При морфологическом исследовании ткани печени также оценивается степень выраженности стеатоза и фиброза [75, 106].

Уровень убедительности рекомендаций — С; уровень достоверности доказательств — 5.

Комментарии. В настоящее время не разработано неинвазивных методов диагностики стеатогепатита (воспаления), биопсия печени служит золотым стандартом. Для установления диагноза НАСГ необходимо гистологическое исследование ткани печени и выявление стеатоза, баллонной дистрофии и лобулярного воспаления одновременно [107–110]. Возможны и другие гистологические изменения, но они не считаются необходимыми для постановки диагноза (портальное воспаление, полиморфноядерные инфильтраты, тельца Мэллори — Денка, апоптотические тельца, прозрачные вакуолизированные ядра, микро-везикулярный стеатоз и мегамитохондрии). Перисинусоидальный и периферальный фиброз также часто встречаются, но не являются частью диагностических критериев; что же касается термина «пограничный НАСГ», то он не вполне ясен и его лучше не применять. Понятие «затухающий (burned-out) НАСГ» описывает регрессию тяжелой формы заболевания (стеатоз, воспаление или баллонная

дистрофия) у пациентов с факторами риска МетС. Все другие методы, такие как СК-18 (цитокератин 18), комбинации клинических переменных, комбинация клинических переменных с вариантом PNPLA3 I148M и т. д., а также предложенные для неинвазивной диагностики НАСГ методы визуализации не отражают воспаление и не рекомендуются к применению в клинической практике с этой целью, так как имеют либо противоречивые результаты, либо недостаточное число подтверждающих исследований, либо сложность получения некоторых переменных для широкого и простого воспроизведения [106].

Таким образом, биопсия печени в настоящее время остается эталонным стандартом для диагностики НАСГ у больных НАЖБП. Помимо определения таких характеристик НАЖБП, как наличие стеатоза, стадия фиброза, выраженность лобулярного воспаления, биопсия печени в ряде случаев позволяет выявить/исключить другие причины поражения печени. В 2005 г. на основе консенсуса экспертов-морфологов (CRN) для оценки НАЖБП была предложена Шкала оценки активности НАЖБП (NAFLD activity score, NAS), которая является модификацией используемых ранее шкал Brunt и Matteoni 1999 г. и позволяет оценить степень морфологических изменений в баллах (от 0 до 8): выраженность стеатоза печени, внутридолькового (лобулярного) воспаления, баллонной дистрофии гепатоцитов и стадию фиброза [110] (Приложение Г1). Эта шкала может использоваться и для оценки эффективности лечения НАЖБП, поскольку позволяет определить достоверность динамики морфологических изменений на фоне терапии за относительно короткий период времени [77, 111].

В 2012 г. для гистологической оценки состояния печени при морбидном ожирении была предложена, а в дальнейшем (2014 г.) валидирована система SAF (Steatosis, Activity, and Fibrosis), которая включает такие характеристики, как выраженность стеатоза (S — steatosis), баллонную дистрофию и лобулярное воспаление (A — activity) и стадию фиброза печени (F — fibrosis) — см. Приложение Г2 (результат оценки записывается в виде индекса S1A2F3, S2A1F1 и т. п.) [109]. Система оценки SAF получила дальнейшее развитие и позволяет использовать алгоритм FLIP (Fatty liver inhibition of progression), направленный на стандартизацию и улучшение качества морфологической диагностики [109].

В отсутствие гистологического исследования ткани печени, но при убедительных неинвазивных данных о прогрессирующем течении заболевания (например, повышение суррогатных маркеров воспаления — трансаминаз, данные неинвазивных методов, свидетельствующих о фиброзе и т. п.) допустимо, по мнению экспертов, устанавливать диагноз «вероятный НАСГ».

Диагностика фиброза

- Рекомендовано применение неинвазивных незапатентованных тестов NFS (NAFLD Fibrosis Score — оценка фиброза при НАЖБП) и FIB-4 (Fibrosis-4 index — индекс фиброза-4) пациентам с НАЖБП с целью исключения выраженного фиброза и цирроза в широкой клинической практике [112].

Уровень убедительности рекомендаций — В; уровень достоверности доказательств — 2.

Комментарии. Наиболее проверенными и надежными среди незапатентованных тестов (находящихся в свободном доступе) являются NFS и FIB-4. В клинической практике используют следующие пороговые значения (точки отсечения) для решения вопроса о том, есть у пациента с НАЖБП тяжелый фиброз или нет: 1,3 для FIB-4 и –1,455 для NFS (высокая чувствительность) и 3,25 для FIB-4 и 0,676 для NFS (высокая специфичность).

NFS и FIB-4 имеют следующие преимущества: 1) оба теста основаны на простых переменных, широко доступных в клинической практике; 2) их результаты можно легко получить у постели больного с помощью бесплатных онлайн-калькуляторов; 3) у них хорошая общая диагностическая точность для тяжелого фиброза, о чем свидетельствует метаанализ (36 исследований с участием 9074 пациентов) — AUROC 0,80 для FIB-4 и 0,78 для NFS соответственно, NPV составляет $\geq 90\%$ [112]. К недостаткам NFS и FIB-4 относят: 1) риск получения ложноположительных критериев тяжелого фиброза — PPV $< 70\%$; 2) в 1/3 случаев — неопределенный результат (между верхним и нижним пороговыми значениями); 3) предположительно влияние пожилого возраста на диагностическую точность. Эта проблема была решена принятием более высокого порогового значения для лиц старше 65 лет — 2,0 для FIB-4 и 0,12 для NFS [113]. Информативность расчетных индексов у лиц старшего возраста и с СД, вероятно, ниже [114].

- Рекомендовано применение таких неинвазивных запатентованных тестов, как FibroTest®, пациентам с НАЖБП с целью исключения тяжелого фиброза при доступности данного метода [112, 115, 116].

Уровень убедительности рекомендаций — В; уровень достоверности доказательств — 2.

Комментарии. Среди запатентованных сывороточных маркеров фиброза наиболее распространены FibroMeterTM, FibroTest® и ELFTM. Среди перечисленных в настоящее время в РФ доступен только FibroTest®. В целом диагностическая точность запатентованных неинвазивных сывороточных тестов (FibroMeterTM, FibroTest® и ELFTM) для диагностики фиброза удовлетворительна, но их широкое применение в клинической практике ограничено высокой

стоимостью и ограниченной доступностью [102, 112, 115, 116].

- Рекомендовано проведение транзиентной эластографии печени пациентам с НАЖБП с целью оценки стадии фиброза и исключения выраженного фиброза/ЦП в специализированных ЛПУ при доступности указанного метода [112].

Уровень убедительности рекомендаций — В; уровень достоверности доказательств — 2.

Комментарии. Транзиентная эластография — наиболее широко применяемое исследование для определения жесткости печеночной ткани с самым большим объемом данных у пациентов с НАЖБП. В крупном метаанализе (17 исследований с применением М-датчика и включением 2642 пациентов; 3 исследования с применением XL-датчика и включением 318 пациентов) сообщается о хорошей диагностической точности этого метода для выявления тяжелого фиброза, т.е. фиброза 3-й стадии (AUC 0,87 для М-датчика и 0,86 — для XL-датчика) и цирроза (AUC 0,92 для М-датчика и 0,94 — для XL-датчика) [112]. В клинической практике нет полного согласия относительно пороговых значений жесткости ткани печени для диагностики тяжелого фиброза при НАЖБП. Согласно последним данным, предлагается значение ≥ 8 кПа, чувствительность — 93 % [117]. На результат транзиентной эластографии может влиять ряд факторов, таких как активность воспаления (результат недостоверен при высоком уровне АЛТ).

- Рекомендовано пациентам с НАЖБП с целью оценки жесткости ткани печени применять эластометрию печени в рамках ультразвукового исследования (ультразвуковая эластометрия сдвиговой волной) при недоступности транзиентной эластографии [102, 112].

Уровень убедительности рекомендаций — В; уровень достоверности доказательств — 2.

Комментарии. Измерение жесткости ткани печени посредством методик сдвиговой волны, которыми оснащены современные ультразвуковые аппараты, сопоставимо по своей точности с транзиентной эластографией, однако данные по пациентам с НАЖБП ограничены. Самые точные результаты определения жесткости ткани получают методом магниторезонансной эластографии, но этот метод имеет высокую стоимость, ограниченную доступность и используется преимущественно в клинических исследованиях.

- Рекомендовано проведение эзофагогастродуоденоскопии (ЭГДС) пациентам с НАЖБП при выраженном фиброзе/ЦП с целью определения признаков портальной гипертензии (варикозное расширение вен пищевода и желудка, признаки портальной гастропатии) [118].

Уровень убедительности рекомендаций — С; уровень достоверности доказательств — 5.

3. Лечение, включая медикаментозную и немедикаментозную терапию, диетотерапию, обезболивание, медицинские показания и противопоказания к применению методов лечения

Лечение НАЖБП должно включать две цели:

- 1) профилактика прогрессирования заболевания печени, регресс стеатоза, стеатогепатита и фиброза;
- 2) снижение кардиометаболических факторов риска.

Принципиально лечение НАЖБП делится на немедикаментозные меры (диета и физическая активность) и фармакотерапию.

3.1. Немедикаментозная терапия НАЖБП

3.1.1. Физическая активность

- Пациентам с НАЖБП для уменьшения содержания жира в печени рекомендуется регулярная физическая активность [119, 120].

Уровень убедительности рекомендаций — В; уровень достоверности доказательств — 2.

Комментарии. Всемирной организацией здравоохранения (ВОЗ) разработаны рекомендации по физической активности для взрослых лиц с целью профилактики ряда заболеваний, в том числе ассоциированных с НАЖБП [119]. Пациентам с НАЖБП для уменьшения содержания жира в печени рекомендовано уделять аэробной физической активности умеренной интенсивности не менее 150–300 мин в неделю или аэробной физической активности высокой интенсивности не менее 75–150 мин в неделю либо сочетать в течение недели физическую нагрузку средней и высокой интенсивности. Не менее двух раз в неделю аэробную нагрузку рекомендовано дополнять физической активностью средней или высокой интенсивности (силовые упражнения), направленной на все группы мышц [119, 120]. Интенсивность — это темп осуществления физической активности или величина усилий, которые необходимы для выполнения какого-либо вида деятельности или упражнения в единицу времени (например, скорость ходьбы 5 км/ч). Ее можно охарактеризовать следующим образом: насколько напряженно работает человек для выполнения определенного вида деятельности.

Физическая активность умеренной интенсивности увеличивает частоту сердечных сокращений, но во время ее выполнения можно комфортно вести беседу. Примеры: быстрая ходьба, танцы, работа в саду, работа по дому и хозяйству, активные игры и спортивные занятия с детьми, прогулки с домашними животными и т. п.

Физическая активность высокой интенсивности (например, бег, занятия аэробикой, плавание на дистанцию, быстрая езда на велосипеде, подъем в гору и т. п.) значительно повышает частоту

сердечных сокращений, частоту дыхательных движений и вызывает потоотделение [119].

- Рекомендации по физической активности должны учитывать индивидуальные особенности пациента по его физической подготовке и коморбидности. Поскольку 95 % пациентов с НАЖБП имеют избыточную массу тела или ожирение, то полезно учитывать положения КР «Ожирение» [121].

В систематических обзорах и метаанализах установлено, что физические упражнения уменьшают содержание жира в печени даже в отсутствие значительного снижения массы тела [120, 122–125]. В исследовании, включавшем 115 пациентов с НАЖБП и предиабетом, показано, что интенсивные аэробные нагрузки 2–3 раза в неделю по 30–60 мин на протяжении 6 месяцев и более приводят к уменьшению содержания жира в печени на 24,4 % [126]. В систематическом обзоре показана эффективность аэробных и силовых упражнений 3 раза в неделю в течение 12 недель в уменьшении жира в печени у пациентов с НАЖБП [122]. В исследовании пациентов с НАЖБП и оценкой содержания жира в печени методом МРТ и спектроскопии было показано, что аэробные нагрузки высокой интенсивности (велоэргометр 30–40 мин 3 раза в неделю) достоверно уменьшают содержание жира в печени в сравнении с контролем (лица с пассивным образом жизни) [127, 128].

- Пациентам, которые испытывают сложности в выполнении аэробных нагрузок (например, плохая кардиореспираторная подготовка), можно рекомендовать силовые упражнения (упражнения с отягощениями), которые также способствуют улучшению метаболизма липидов и более благоприятному течению НАЖБП [122]. В целом пациентам необходимо поощрять как можно больше внимания уделять физической активности. Оптимальную физическую активность по продолжительности и интенсивности необходимо подбирать на индивидуальной основе [129].

3.1.2. Диета

Диетические изменения остаются наиболее эффективным немедикаментозным средством как для лечения НАЖБП, так и для похудения.

- Пациентам с НАЖБП с целью снижения содержания жира в печени рекомендована сбалансированная диета с соблюдением принципов средиземноморского типа питания [130–132].

Уровень убедительности рекомендаций — В; уровень достоверности доказательств — 2.

Комментарии. Средиземноморский тип питания — научная концепция, которая предполагает в первую очередь состав макронутриентов (углеводы 50–60 %, жиры 30 %, белки 20 %) и сбалансированный подход. Данный тип питания содержит большое количество природных антиоксидантов, биологических компонентов с противовоспалительной активностью и имеет низкий гликемический индекс.

Средиземноморский тип питания в качестве основного источника жира предполагает использование оливкового масла, характеризующегося употреблением в пищу большого количества овощей, фруктов и орехов, бобовых культур, цельного зерна, рыбы и морепродуктов; напротив, низким потреблением молочных продуктов, мяса и мясных продуктов. Молекулярные механизмы благоприятного воздействия на здоровье человека доказаны для таких компонентов средиземноморского типа питания, как полифенолы, каротиноиды, олеиновая кислота, полиненасыщенные жирные кислоты (ПНЖК), пищевые волокна, кверцетин [130, 133]. В двух поперечных исследованиях показано, что приверженность средиземноморскому типу питания обратно коррелирует с риском развития НАЖБП и НАСГ [134, 135].

В рандомизированном перекрестном исследовании было показано, что на фоне 6 недель питания средиземноморского типа в сравнении со стандартной низкожировой высокоуглеводной диетой содержание жира в печени уменьшилось на 39 % против 7 % соответственно, также уменьшился НОМА-IR вне зависимости от изменения массы тела [136]. Приверженность средиземноморскому типу питания — один из независимых прогностических факторов, позитивно влияющих на тяжесть течения НАЖБП [137]. Преимуществом такого типа питания служит возможность следовать ему без ущерба здоровью на протяжении неограниченно длительного периода времени и адаптировать к любому географическому региону и личным пищевым предпочтениям пациента [129].

- Пациентам с НАЖБП рекомендовано избегать употребления продуктов, содержащих добавленную фруктозу, для уменьшения накопления жира в печени [138, 139].

Уровень убедительности рекомендаций — В; уровень достоверности доказательств — 2.

Комментарии. Употребление в пищу добавленной фруктозы (представлена преимущественно в подслащенных напитках) способствует развитию НАЖБП. Метаанализы контролируемых исследований показывают, что потребление добавленной фруктозы приводит к значительному увеличению количества жира в печени и повышению АЛТ. Негативный эффект добавленной фруктозы может быть частично связан с увеличением калорийности питания. Отрицательного влияния на НАЖБП естественных источников фруктозы (мед, фрукты, сухофрукты) при условии соблюдения адекватной энергоценности рациона не установлено [138, 139].

- Пациентам с НАЖБП без избыточной массы тела / ожирения для уменьшения ИР, профилактики ССЗ и саркопении, уменьшения висцерального жира рекомендуется регулярная физическая активность, согласно правилам ВОЗ [119],

и сбалансированная диета с соблюдением принципов средиземноморского типа питания [130, 140].

Уровень убедительности рекомендаций — В; уровень достоверности доказательств — 3.

Комментарии. Ведение пациентов с НАЖБП и нормальной массой тела представляет собой клиническую проблему. В этих случаях должен проводиться тщательный дифференциальный диагноз для исключения редких причин жировой болезни печени (моногенные болезни, лекарственное воздействие и т. п.). Общая рекомендация по снижению массы тела для них в большинстве случаев неприемлема, хотя в рандомизированном контролируемом исследовании (РКИ) показано, что изменение образа жизни обеспечило ремиссию НАЖБП у пациентов с нормальной массой тела на фоне ее снижения на 3–5 % [1, 141, 142]. Изменения в диете и физические упражнения в этой группе пациентов могут оказаться полезными в плане уменьшения ИР, увеличения мышечной массы и профилактики ССЗ и их осложнений. Этим пациентам рекомендуется уменьшить потребление алкоголя, добавленной фруктозы, насыщенных жиров, простых углеводов, ультраобработанных продуктов [143].

• Пациентам с НАЖБП рекомендуется воздерживаться от приема любого количества алкоголя для профилактики накопления жира и прогрессирования фиброза печени [144].

Уровень убедительности рекомендаций — В; уровень достоверности доказательств — 3.

Комментарии. В настоящее время общеизвестным фактом является то, что, помимо кардиометаболических факторов риска, к стеатозу, стеатогепатиту и фиброзу печени приводит и употребление алкоголя в дозах, превышающих 20 и 30 г этанола в сутки для женщин и мужчин соответственно. Причем прием алкоголя может как выступать в роли основного фактора, вызывающая развитие алкогольной жировой болезни печени, так и быть дополнительным звеном, потенцирующим прогрессирование заболевания [145, 146]. Это было убедительно продемонстрировано в систематическом обзоре, авторы которого также пришли к выводу, что на прогрессирование заболевания влияют любые дозы алкоголя, даже условно безопасные [144].

• Рекомендации по снижению массы тела у пациентов с ожирением представлены в разделе 3.3.2. «Лечение НАЖБП в сочетании с ожирением».

3.2. Медикаментозная терапия НАЖБП

В настоящее время, несмотря на прогресс, который достигнут в понимании патогенеза, клинического течения и прогноза НАЖБП, вопросы фармакотерапии этого заболевания все еще обсуждаются и проводятся исследования лекарственных средств, ориентированных на разные метаболические пути: регуляцию углеводного и липидного обмена, тиреоидный путь, аутофагию и апоптоз

и т. д. Основные мишени в лечении НАЖБП — стеатоз (служит независимым фактором кардиометаболического риска), воспаление и фиброз [147, 148]. Все фенотипы НАЖБП ассоциированы с повышенным риском развития ССЗ, эндокринной патологии и других метаболических нарушений [149]. Особенность НАЖБП — мультисистемность и коморбидность, что влияет на терапевтические подходы. Исходя из этого, можно сформулировать две основные цели терапии НАЖБП:

1) уменьшение содержания липидов в гепатоцитах, снижение активности воспаления, профилактика развития / замедление прогрессирования фиброза;

2) снижение кардиометаболических рисков пациента, связанных с избытком липидов в гепатоцитах и (или) воспалением и (или) фиброзом.

Соответственно, оптимальный лекарственный препарат должен способствовать одновременному достижению этих целей, обеспечивать оптимизацию экономических затрат и обладать высоким профилем безопасности.

Для лечения НАЖБП применяются различные лекарственные средства, которые можно условно разделить на две группы:

1) препараты с гепатотропным эффектом, в том числе с зарегистрированным показанием НАЖБП; некоторые из них обладают полипотентным действием и одновременно влияют на сердечно-сосудистую систему, липидный и углеводный обмен;

2) препараты, зарегистрированные для лечения типичных для НАЖБП коморбидных состояний с дополнительным гепатотропным эффектом. Например, статины — ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы — для лечения гиперхолестеринемии и дислипидемии; аналоги глюкагоноподобного пептида-1 (GLP-1) (лираглутид, семаглутид**) и ингибиторы натрийзависимого переносчика глюкозы 2-го типа (дапаглифлозин**, эмпаглифлозин**, ипраглифлозин**) — для лечения СД 2-го типа.

В этом разделе рассматриваются гепатотропные препараты (препараты 1-й группы). Применение препаратов 2-й группы описывается в разделе лечения коморбидных состояний. Эффективность применения гепатотропных препаратов оценивается прежде всего по динамике уровня АЛТ (суррогатный маркер воспаления), а также с помощью неинвазивных методов, полуколичественно или количественно оценивающих содержание жира в печени — CAP или MPT-PDFF (если они доступны), с применением неинвазивных методов оценки фиброза (расчетные индексы, эластография) (см. раздел 2 «Диагностика заболевания или состояния»).

Сывороточные трансаминазы (АЛТ и АСТ) служат простым и надежным лабораторным признаком гепатоцеллюлярного повреждения (воспаления), на их снижение ориентируются при оценке эффективности лечения пациентов с любой этиологией повреждения печени. АЛТ более специфична для повреждения гепатоцитов в сравнении с АСТ

[150]. Доказана положительная корреляция между уровнем сывороточных трансаминаз и смертностью от болезней пищеварительной системы (из них 89 % — болезни печени), онкологических и ССЗ [151, 152]. Повышение АЛТ > 30 Ед./л у мужчин и > 19 Ед./л у женщин коррелирует с увеличением смертности от заболеваний печени и СД [150, 153]. Лица с НАЖБП и увеличенной активностью АЛТ в сыворотке крови имеют повышенный расчетный риск развития ишемической болезни сердца (ИБС) согласно Фрамингемской шкале, особенно женщины [154].

В настоящее время по лечению НАЖБП имеются лишь единичные исследования, включающие анализ гистологических данных до и после лечения (парные биопсии), и почти нет работ, оценивающих долгосрочное течение заболевания на основании «твердых» конечных точек (продолжительность жизни, смертность и т. п.). В то же время проведено большое количество рандомизированных и наблюдательных исследований, а также их метаанализов, в которых эффективность фармакотерапии НАЖБП оценивалась по суррогатным маркерам воспаления (уровень сывороточных трансаминаз, ГГТ) и фиброза. Это объяснимо, поскольку биопсия печени — инвазивная, дорогая и не везде доступная процедура. В клинической практике эффективность терапии заболеваний печени оценивается по динамике уровня АЛТ (суррогатный маркер воспаления), а современные неинвазивные методики позволяют оценить динамику стеатоза и фиброза [1]. Выбор препарата для лечения НАЖБП зависит от клинических проявлений заболевания, его фенотипа и особенностей течения, определяется лечащим врачом для каждого пациента индивидуально.

• Медикаментозная терапия НАЖБП рекомендуется в сочетании с мероприятиями по изменению образа жизни (физическая активность и правильное питание), в особенности в случае их недостаточной эффективности, препятствий к выполнению и (или) прогрессирующего течения заболевания [155, 156].

Уровень убедительности рекомендаций — В; уровень достоверности доказательств — 1.

Комментарии. Изменение образа жизни (физическая активность и правильное питание) лежит в основе лечения НАЖБП. По данным исследований, < 10 % пациентов достигают снижения массы тела в течение года при структурированном подходе к физической активности, из них менее половины удерживают достигнутый результат в течение 5 лет [157]. Кроме того, метаанализы последних лет свидетельствуют о неопределенности влияния вмешательств в образ жизни пациентов с НАЖБП на долгосрочный прогноз и исходы заболевания в связи с ограниченностью короткими (не более 2 лет) сроками проведенных исследований и их неоднородностью [155, 156, 158].

• Рекомендовано назначение урсодезоксихолевой кислоты (УДХК)** в дозе 13–15 мг/кг/сут пациентам с НАЖБП с целью уменьшения содержания липидов в гепатоцитах, уменьшения воспаления и профилактики прогрессирования фиброза [159, 160].

Уровень убедительности рекомендаций — В; уровень достоверности доказательств — 1.

Комментарии. В клиническом исследовании у пациентов с гистологически доказанным НАСГ и парными биопсиями печени применение УДХК** в суточной дозе 13–15 мг/кг массы тела в течение 12 месяцев привело к статистически значимому относительно группы сравнения уменьшению выраженности стеатоза печени и снижению уровня АЛТ, АСТ, ГГТ и ЩФ [161]. Аналогичные данные продемонстрированы в другом исследовании при 6-месячном применении УДХК** [162].

В одном из исследований применение высоких доз УДХК** (#28–35 мг/кг/сут — доза, превышающая рекомендованную в инструкции) в течение 12 месяцев пациентами с подтвержденным биопсией НАСГ приводило к достоверному снижению уровня АЛТ: к концу исследования нормализация этого показателя отмечалась у каждого пятого пациента и только примерно у каждого двадцатого — в группе плацебо. При этом результаты не зависели от динамики массы тела пациентов. Также в группе УДХК** отмечено достоверное снижение показателей FibroTest® в сравнении с плацебо (потенциальный антифибротический эффект). Серьезных нежелательных явлений не наблюдалось [163].

По данным отечественного метаанализа, выполненного в 2018 г. на основании 4 исследований с общим размером выборки 510 человек, УДХК** при НАЖБП обладала высоким профилем безопасности, при этом влияние на гистологические и биохимические параметры заболевания не было доказано [164]. Однако в систематическом обзоре и двух более поздних метаанализах было показано, что применение УДХК** приводит к снижению сывороточных трансаминаз (АЛТ, АСТ) и ГГТ и уменьшает стеатоз печени [159, 165, 166]. В проспективном наблюдательном мультицентровом несравнительном исследовании «УСПЕХ», выполненном в условиях реальной клинической практики, показано, что лечение УДХК** в дозе 15 мг/кг массы тела в течение 6 месяцев пациентов с НАЖБП приводит к статистически значимому ($p < 0,001$) снижению активности АЛТ, АСТ, ГГТ, концентрации общего ХС, ТГ, ЛПНП в крови, индекса стеатоза печени FLI (Fatty Liver Index). Прогрессирование фиброза, оцененного по индексу NFS, не было отмечено [167].

Молекулярные исследования показали, что свой эффект по уменьшению стеатоза печени и воспаления УДХК** оказывает через модуляцию эффекта аутофагии, будучи

стимулятором одного из основных внутриклеточных сенсоров гомеостаза — АМПК [168], активность которого снижена при стеатозе печени [25]. У пациентов с НАЖБП стимуляция липофагии и митофагии посредством УДХК** приводит к уменьшению количества жира в печени, снижению липотоксичности и, соответственно, воспаления. Аутофагия тесно связана с апоптозом через белки Bcl-2/беклин-1, а антиапоптотический эффект УДХК** хорошо известен [169]. Уменьшение стеатоза и воспаления препятствует развитию и прогрессированию фиброза. В доклинических исследованиях было показано, что УДХК** уменьшает выраженность стеатоза печени еще и как лиганд TGR5 [170]. В экспериментальном исследовании на модели НАЖБП доказано, что УДХК** способна предупреждать развитие как стеатоза, так и фиброза, не оказывая существенного влияния на баллонную дегенерацию гепатоцитов. УДХК** способствует уменьшению липогенеза в печени, повышает чувствительность тканей к инсулину, восстанавливает синтез желчных кислот и участвует в положительной модуляции активности рецептора желчных кислот GPBAR1 [171].

Рекомендуемая длительность назначения УДХК** — не менее 6 месяцев; оптимальная доза, использовавшаяся в большинстве клинических исследований, — 13–15 мг/кг/сут.

- Рекомендовано назначение #Альфа-токоферола ацетата (витамина Е) в дозе 800 международных единиц (МЕ) в сутки пациентам с НАЖБП при доказанном прогрессирующем течении заболевания (фиброз F2 и более) для уменьшения выраженности стеатоза и воспаления, замедления прогрессирования заболевания [172–176].

Уровень убедительности рекомендаций — А; уровень достоверности доказательств — 1.

Комментарии. #Витамин Е используется для лечения НАЖБП у пациентов с гистологически подтвержденным прогрессирующим НАСГ и входит в ряд КР ведения пациентов с НАЖБП, которые основаны на результатах рандомизированного исследования PIVENS [1, 177–180]. #Витамин Е в дозе 800 МЕ/сут применялся на протяжении 22 месяцев и превышал по эффективности плацебо у пациентов с НАСГ по влиянию на стеатоз, воспаление и баллонную дистрофию, но не оказывал значимого воздействия на фиброз [172]. В тех случаях, когда НАСГ сочетался с СД 2-го типа, на гистологическую активность оказывала влияние только комбинация #витамина Е (800 МЕ/сут) с #тиоглитазоном (45 мг/сут) на протяжении 18 месяцев, влияние на фиброз также не было отмечено [173]. В крупном контролируемом исследовании было показано снижение риска смерти или трансплантации печени, декомпенсации заболевания при применении #витамина Е в дозе 800 МЕ/сут в течение более 2 лет у пациентов

с гистологически доказанным НАСГ и продвинутыми стадиями заболевания (мостовидный фиброз, цирроз). Средняя продолжительность наблюдения за пациентами составила 5,6 года [176]. По данным метаанализов, #витамин Е улучшает лабораторные показатели, снижает гистологические проявления стеатоза и воспаления [174, 175].

Потенциальная проблема безопасности применения высоких доз #витамина Е — повышение смертности от всех причин и геморрагического инсульта — была обозначена в метаанализах, опубликованных в 2005 и 2013 гг. [181, 182], но в более позднем метаанализе 2014 г. эти данные не были подтверждены [183]. Также обсуждается взаимосвязь приема #витамина Е с повышением риска развития рака простаты у мужчин [184]. Однако во всех этих исследованиях не оценивали безопасность #витамина Е именно у пациентов с НАЖБП.

Помимо этого, следует учитывать возможное взаимодействие высоких доз #витамина Е (> 300 мг/сут) с одновременно назначаемыми ацетилсалициловой кислотой**, варфарином**, тамоксифеном** и циклоспорином** с изменением их активности [185]. Соответственно, назначение высоких доз #витамина Е должно проводиться с осторожностью и с учетом лекарственного анамнеза пациента. Потенциальная польза назначения #витамина Е у пациентов с НАЖБП и СД обсуждается [56, 173]. Рекомендуемая продолжительность лечения — не менее 12 месяцев.

- Рекомендовано пероральное назначение адеметионина** в дозе 10–25 мг/кг/сут (но не более 1600 мг/сут) пациентам с НАЖБП и жалобами на слабость/утомляемость для ее коррекции [186, 187].

Уровень убедительности рекомендаций — В; уровень достоверности доказательств — 2.

Комментарии. Гепатогенная слабость/утомляемость служит симптомом, влияющим на качество жизни пациентов и ограничивающим выполнение ими рекомендаций по увеличению физической активности. Влияние адеметионина** на гепатогенную слабость/утомляемость при различных заболеваниях печени, в том числе НАЖБП, было показано в систематических обзорах и метаанализе [186, 187]. Уменьшение доли пациентов с гепатогенной слабостью/утомляемостью при применении препарата наблюдалось в одноцентровом сравнительном исследовании у пациентов с НАСГ и в многоцентровом проспективном несравнительном наблюдательном исследовании у пациентов с НАЖБП в рутинной практике [188, 189]. Уменьшение слабости/утомляемости наблюдается при краткосрочном (2–4-недельном) приеме адеметионина**, а увеличение продолжительности курса повышает долю пациентов со снижением этого симптома

[186, 187]. Рекомендуемая продолжительность лечения — не менее 4 недель.

- Рекомендовано назначение бициклола в дозе 75–150 мг/сут на протяжении 24 недель пациентам с НАЖБП (НАСГ) с умеренным и выраженным повышением уровня АЛТ (> 3 и > 5 ВГН соответственно) для уменьшения активности заболевания [190, 191].

Уровень убедительности рекомендаций — В; уровень достоверности доказательств — 1.

Комментарии. В доклинических исследованиях бициклом препятствовал повышению уровня трансаминаз, накоплению липидов в ткани печени и фиброгенезу, ингибируя сигнальные пути воспаления и оксидативного стресса при диете, содержащей большое количество жиров [192–194].

По данным метаанализа, который включал 12 исследований с НАЖБП и общий размер выборки 1008 человек, бициклом в качестве монотерапии и в комбинации с другими препаратами оказывал положительное влияние на лабораторные показатели воспалительной активности и липидного обмена, стимулируя снижение уровня АЛТ, АСТ, ТГ и ХС [190].

Схожие результаты были получены в когортном исследовании с участием 93 человек, когда при 24-недельном приеме бициклола, помимо улучшения лабораторной картины, отмечалось и уменьшение признаков фиброза и стеатоза по данным фиброзэластометрии [195]. В открытом несравнимом наблюдательном исследовании у 51 пациента с хроническими диффузными заболеваниями печени любой этиологии и повышенным уровнем сывороточных трансаминаз (из них 29 пациентов — с НАЖБП), применение бициклола приводило к уменьшению/нормализации уровня АЛТ, который статистически значимо снижался от исходного уже через 2 недели лечения [191]. По мнению экспертов, под умеренным повышением АЛТ понимается диапазон от 3- до 5-кратного увеличения выше ВГН, под выраженным — более чем 5-кратное увеличение ВГН. Рекомендуемая продолжительность лечения — не более 24 недель.

- Рекомендовано назначение фиксированной комбинации «инозин + меглутин + метионин + никотинамид + янтарная кислота**» в дозе 400 мл/сут пациентам с НАЖБП на стационарном этапе лечения, в том числе в режиме дневного стационара, для улучшения клинических симптомов и лабораторных показателей [196, 197].

Уровень убедительности рекомендаций — С; уровень достоверности доказательств — 3.

Комментарии. Фиксированная комбинация «инозин + меглутин + метионин + никотинамид + янтарная кислота**» в виде инфузионного раствора обладает гепатотропным действием, реализуемым за счет способности янтарной кислоты корректировать явления митохондриальной дисфункции, развивающейся

при НАЖБП, поддерживая активность сукцинатдегидрогеназы и увеличивая продукцию митохондрий. Метионин — незаменимая аминокислота, которая играет ключевую роль в качестве регулятора ряда клеточных функций. Инозин способен взаимодействовать с аденозиновыми A_{2a}- и A₃-рецепторами с их последующей активацией, что приводит к уменьшению повреждения гепатоцитов гипоксией и СЖК, а также оказывает системное противовоспалительное действие путем модуляции активности NF-κB. Никотинамид играет роль кофермента NAD-зависимых ферментных систем, акцептора и переносчика протонов в электронтранспортной цепи, тем самым косвенно стимулируя процессы клеточного дыхания, энергопродукции, клеточной регенерации, биосинтеза и обмена белков, углеводов и липидов. Кроме того, никотинамид участвует в обеспечении сиртуин-опосредуемых процессов (репарация ДНК, биогенез митохондрий, апоптоз, воспаление). Входящий в состав препарата меглутин обеспечивает лучшее проникновение янтарной кислоты через биомембраны [196].

В небольших РКИ этот комбинированный препарат (400 мл 1 раз в сутки в течение 10–11 дней) у пациентов с НАСГ приводил к улучшению лабораторных показателей цитолиза и холестаза [198, 199]. В сравнительном исследовании включение такой фиксированной комбинации в схему лечения пациентов с НАЖБП в форме стеатогепатита приводило к более быстрому купированию астеновегетативного и диспепсического синдромов и уменьшению выраженности биохимических проявлений цитолитического и холестатического синдромов [197].

Фиксированная комбинация «инозин + меглутин + метионин + никотинамид + янтарная кислота**» назначается по 400 мл внутривенно капельно 1 раз в сутки ежедневно в течение 10 дней на стационарном этапе лечения. Показания к стационарному лечению изложены в разделе 6 «Организация оказания медицинской помощи».

- Рекомендовано пероральное назначение адеметионина** в дозе 10–25 мг/кг/сут (но не более 1600 мг/сут) пациентам с НАЖБП в сочетании с вторичным холестазом для его коррекции [188].

Уровень убедительности рекомендаций — В; уровень достоверности доказательств — 3.

Комментарии. По данным работ, оценивающих морфологические особенности НАЖБП, гистологические признаки холестаза при этом заболевании встречаются в 27,0–30,1 % случаев, хотя гораздо реже находят отражение в лабораторном холестатическом профиле [200, 201]. Вторичный холестаз при НАЖБП указывает на более активное течение болезни, развитие его поздних стадий и ухудшение прогноза [201, 202].

Снижение синтеза эндогенного адеметионина при хронических заболеваниях печени и НАЖБП вносит вклад в развитие внутрипеченочного

холестаза посредством уменьшения активности транспортера желчных кислот (*Bile Salt Export Pump* (BSEP)) и нарушения целостности мембран гепатоцитов [203]. Длительность приема адеметионина** при прогрессирующей НАЖБП должна составлять от 4 месяцев, максимальная продолжительность курса не ограничена [188]. Возможна двухступенчатая схема терапии: перитеральное введение в дозе 5–12 мг/кг/сут с переходом на пероральный прием в дозе 10–25 мг/кг/сут, но не более 1600 мг/сут.

- Рекомендовано назначение орнитина в дозе 9 г/сут перорально пациентам с НАЖБП для коррекции гипераммониемии [204–207].

Уровень убедительности рекомендаций — С; уровень достоверности доказательств — 5.

Комментарии. В исследовании биоптатов печени пациентов с НАЖБП показано значительное снижение активности синтеза мочевины и глутамина по сравнению с контролем [208], а на экспериментальных моделях НАСГ установлена дисрегуляция генов и экспрессия белков орнитинового цикла [209]. У значительной части пациентов на доцирротических стадиях НАЖБП показано развитие гипераммониемии [206, 207, 210].

Из препаратов орнитина наибольшая доказательная база — у орнитина (L-орнитин-L-аспартат (LOLA)) в пероральной форме, который диссоциирует на составляющие его аминокислоты и стимулирует синтез мочевины в перипортальных гепатоцитах и образование глутамина в перивенозных гепатоцитах, скелетных мышцах и мозге. Предполагается, что LOLA, помимо гипоаммониемического действия при НАЖБП, может оказывать благоприятное действие через механизмы метаболической трансформации в L-глутамин, L-аргинин и глутатион, уменьшая ПОЛ, оказывая противовоспалительный эффект и улучшая портальную гемодинамику [204, 205].

В параллельном контролируемом клиническом исследовании 12-недельный курс лечения LOLA в пероральной форме приводил к дозозависимому улучшению лабораторных показателей состояния печени и ее томографических характеристик у пациентов с НАСГ [211]. Результаты экспериментальных исследований также предполагают прямое благотворное влияние LOLA на скелетные мышцы при моделировании НАСГ: препарат предотвращает развитие миостеатоза и качественного изменения мышц [212], а также позволяет повысить адаптацию к физическим нагрузкам при этой патологии [213]. Рекомендованная продолжительность лечения — не менее 12 недель.

Комбинированное применение гепатотропных препаратов

Существуют патогенетические обоснования для совместного использования ряда гепатотропных

препаратов в виде как нефиксированных, так и фиксированных комбинаций, позволяющих либо расширить спектр их гепатотропного действия, либо достичь однонаправленного увеличения (аддитивность, суммация, потенцирование) того или иного фармакологического эффекта. Несмотря на то что доказательность большинства проводившихся клинических исследований не очень высокая, тем не менее она может служить обоснованием для выбора сочетанного применения ряда препаратов в рутинной клинической практике [214]. При этом следует использовать только те комбинации, которые изучались при НАЖБП или НАСГ с учетом дополнительных показаний и противопоказаний.

- Рекомендовано добавление #Альфа-токоферола ацетата (витамина Е) к терапии УДХК** пациентам с НАЖБП в случае недостаточной эффективности УДХК** с целью уменьшения воспалительной активности заболевания, выраженности стеатоза [215, 216].

Уровень убедительности рекомендаций — В; уровень достоверности доказательств — 2.

Комментарии. В сравнительном исследовании у пациентов с НАСГ добавление к лечению УДХК** (12–15 мг/кг/сут), #витамина Е (800 МЕ/сут) в течение 2 лет позволило статистически значимо увеличить уровень адипонектина в крови, что коррелировало с уменьшением выраженности стеатоза печени [217]. В другом исследовании анализ повторных биопсий показал, что только на фоне комбинированной терапии УДХК** и #витамином Е произошло уменьшение индекса гистологической активности с регрессией стеатоза печени [215]. Длительное (4 года, диапазон — 1–12 лет) использование комбинации УДХК** (в среднем 16,6 мг/кг/сут) и #витамина Е (в среднем 555 МЕ/сут) у пациентов с НАСГ позволило снизить АЛТ, АСТ и ГГТ у 65–80 % пациентов и добиться у большинства улучшения гистологической картины печени при низком (5 %) числе побочных эффектов, потребовавших отмены препаратов [216]. Рекомендованная доза комбинации препаратов #витамина Е и УДХК** не должна превышать предельные дозы препаратов, назначаемых по отдельности: для #витамина Е — не более 800 МЕ/сут, УДХК** — 10–15 мг/кг/сут.

3.3. Лечение НАЖБП и ассоциированных состояний

3.3.1. Лечение НАЖБП в сочетании с сахарным диабетом 2-го типа

- Рекомендована нормализация массы тела за счет изменения образа жизни (изменения питания и расширения физической активности) пациентам с НАЖБП и сахарным диабетом 2-го типа с целью улучшения чувствительности тканей к инсулину и уменьшения содержания жира в печени [79, 218].

Уровень убедительности рекомендаций — А; уровень достоверности доказательств — 2.

Комментарии. Изменение образа жизни при сочетании СД 2-го типа и НАЖБП должно соответствовать КР «Сахарный диабет 2-го типа у взрослых» [79]. Принципы питания при НАЖБП и СД 2-го типа близки и не противоречат друг другу. Степень снижения массы тела ассоциирована с выраженностью улучшения гистологических параметров НАЖБП и НАСГ. В 12-месячном проспективном исследовании показано, что все пациенты, снизившие массу тела более чем на 10 %, имели улучшение гистологических показателей: шкалы NAS, у 90 % пациентов отмечалось разрешение НАСГ, у 45 % была регрессия фиброза [219].

Помимо простого снижения массы тела, соблюдение диеты (с ограниченным содержанием углеводов и повышенным содержанием белка) на протяжении 6 недель позволяет добиться лучшего контроля гликемии, приводит к снижению уровня ТГ сыворотки крови, уменьшает выраженность стеатоза печени (оцениваемого по данным МР-спектроскопии) у пациентов с СД 2-го типа [218].

Учитывая тот факт, что СД 2-го типа и НАЖБП имеют общие патогенетические черты, не удивительно, что некоторые методы, используемые для лечения СД 2-го типа, активно применяются и для лечения НАЖБП. В настоящее время проведены многочисленные исследования, нацеленные на поиск гипогликемического препарата, который мог бы повлиять на патологические изменения при НАЖБП и НАСГ. Такой препарат должен снижать массу тела, сокращать кардиоваскулярные события, предотвращать развитие поздних стадий НАЖБП, а также иметь низкую стоимость, долгосрочную безопасность и улучшать качество жизни.

- Рекомендовано применение аналогов глюкагоноподобного пептида-1 (GLP-1) (#лираглутида (1,8–3,0 мг/сут), #семаглутида** (2,4 мг/нед.) пациентам с НАЖБП и СД 2-го типа с целью снижения массы тела, уменьшения ИР, снижения лабораторных показателей воспаления [220–223].

Уровень убедительности рекомендаций — А; уровень достоверности доказательств — 2.

Комментарии. Инкретиномиметики, включая аналоги глюкагоноподобного пептида-1, используются для лечения СД 2-го типа и ожирения. Они стимулируют глюкозозависимую секрецию инсулина, уменьшают липогенез *de novo*, приводят к снижению массы тела, ИР и уровня сывороточных трансаминаз. Использование аналогов глюкагоноподобного пептида-1 — очень привлекательный и многообещающий метод лечения НАЖБП, однако пока неизвестно, оказывает ли данная группа препаратов прямой эффект на гепатоциты, напрямую уменьшая печеночный стеатоз и воспаление, или же эффект достигается за счет снижения массы тела.

Одним из наиболее изученных препаратов указанной группы для лечения пациентов с СД 2-го типа и НАЖБП выступает #лираглутид. По данным метаанализа 8 исследований, этот препарат приводил к уменьшению как ИМТ и объема талии, так и содержания жира в печени, что оценивалось неинвазивными методами, причем превосходил по выраженности эффектов другие гипогликемические препараты (#метформин**, инсулины и их аналоги, ингибиторы дипептидилпептидазы-4 (DPP-4)) [220]. Схожие результаты были получены в систематическом обзоре с метаанализом [221]. Кроме этого, прием #лираглутида способствовал уменьшению уровня сывороточных трансаминаз и билирубина, а также улучшению показателей неинвазивного индекса фиброза APRI (Aspartate Aminotransferase to Platelet Ratio Index — отношение аспартатаминотрансаминазы к количеству тромбоцитов) [220].

Также инициированы исследования другого препарата из группы аналогов глюкагоноподобного пептида-1 — #семаглутида**. В настоящее время завершена II фаза клинического исследования препарата #семаглутид** у пациентов с НАСГ и фиброзом. #Семаглутид** обеспечил статистически значимую регрессию НАСГ, однако статистически значимой разницы между препаратом и плацебо относительно уменьшения фиброза не было выявлено [222]. Несмотря на отсутствие убедительных данных об уменьшении фиброза печени по результатам гистологического исследования, в отдельных метаанализах сообщается об уменьшении жесткости ткани печени на фоне применения #семаглутида** [223–225].

В исследованиях эффективности #лираглутида и #семаглутида** у пациентов с СД 2-го типа отмечено снижение сердечно-сосудистых и цереброваскулярных событий [226, 227], что было ассоциировано в том числе со снижением массы тела [228]. Рекомендованная продолжительность применения #лираглутида (1,8–3,0 мг/сут) — не менее 48 недель, #семаглутида** (2,4 мг/нед.) — от 48 до 72 недель по данным исследований.

- Рекомендовано рассмотреть назначение #пиоглитазона в дозе 30–45 мг/сут у пациентов с НАЖБП и СД 2-го типа с целью уменьшения стеатоза и воспаления в печени при уровне АЛТ < 2,5 ВГН [179, 229–231].

Уровень убедительности рекомендаций — А; уровень достоверности доказательств — 1.

Комментарии. Тиазолидиндионы — класс антидиабетических препаратов, повышающих чувствительность тканей к инсулину, участвующих в регуляции метаболизма липидов. Один из представителей этого класса — #пиоглитазон в дозе 30–45 мг/сут по сравнению с плацебо в нескольких исследованиях и метаанализах

продемонстрировал эффективность при лечении НАСГ в отношении улучшения лабораторных тестов печеночной панели и гистологической картины (выраженности стеатоза и активности воспаления) у пациентов с НАСГ с СД 2-го типа и без него [179, 230, 232]. В систематическом обзоре исследований, посвященных эффектам терапии #пиоглитазоном, сообщалось об уменьшении признаков стеатоза печени у пациентов с НАЖБП и СД 2-го типа, что подтверждалось и гистологически [232]. Несмотря на отсутствие явного влияния на фиброз, в ряде исследований жесткость печени, оцениваемая по данным транзистентной и МР-эластометрий, снижалась, однако при этом не происходило уменьшения содержания коллагена IV типа 7S в сыворотке крови, что говорит о том, что снижение жесткости происходит преимущественно за счет фракции жира. Также в этой работе было отмечено значимое положительное влияние на лабораторные показатели воспаления (снижение активности АЛТ, АСТ, ГГТ) и дислипидемии (уменьшение уровня ЛПНП и повышение уровня ЛПВП) у пациентов с НАЖБП и СД 2-го типа при приеме #пиоглитазона [175].

Негативными сторонами лечения #пиоглитазоном служат прибавка массы тела, повышение риска развития рака мочевого пузыря в долгосрочном периоде и остеопороза. Препарат также не рекомендуется пациентам с хронической сердечной недостаточностью (ХСН) и получающим высокие дозы инсулинов и их аналогов или амлодипина** [233]. Как Европейская, так и Американская ассоциации по изучению печени рассматривают возможность использования #пиоглитазона для лечения НАСГ только у отдельных групп пациентов, учитывая риски развития вышеуказанных состояний. Рекомендуемая доза препарата — 30–45 мг в сутки, продолжительность приема — не менее 24 недель. Противопоказанием к назначению #пиоглитазона служит уровень АЛТ, превышающий ВГН в 2,5 раза [234].

- Рекомендовано применение ингибиторов натрийзависимого переносчика глюкозы 2-го типа пациентам с НАЖБП и СД 2-го типа с целью контроля гликемии, а также уменьшения содержания жира в печени [235, 236].

Уровень убедительности рекомендаций — А; уровень достоверности доказательств — 1.

Комментарии. Ингибиторы натрийзависимого переносчика глюкозы 2-го типа (ИНПГ-2) представляют собой относительно новый класс антидиабетических препаратов, подавляющих реабсорбцию глюкозы в проксимальных почечных канальцах по инсулинонезависимому механизму. Помимо своей основной функции, для этих препаратов установлено наличие целого ряда pleiotropic эффектов, включающих кардио- и нефропротекцию. В последнее время привлекает

внимание способность ИНПГ-2 оказывать положительное влияние на течение НАЖБП [237]. По данным метаанализа 10 РКИ, включавших 573 пациента с НАЖБП и СД 2-го типа, прием ИНПГ-2 (преимущественно #дапаглифлозина**, #ипраглифлозина**) на протяжении от 12 недель приводил к более существенному снижению уровня АЛТ, АСТ, уменьшению показателя FIB-4 в сравнении с другими пероральными гипогликемическими препаратами. Также отмечалось положительное влияние на снижение массы тела, уменьшение висцерального жира и содержания жира в печени, которое оценивалось по данным MPT-PDFF [236]. В крупном метаанализе были получены схожие результаты, однако при оценке фиброза по показателю коллагена IV типа 7S, а не индексу FIB-4, не было получено статистически значимой разницы между группой ИНПГ-2 и контрольной группой, которая включала другие гипогликемические препараты. В исследовании также отмечалось значимое положительное влияние на уровень ХС ЛПНП при приеме ИНПГ-2 более 24 недель в сравнении с группой контроля. Еще один важный вывод работы — подтверждение высокой безопасности ИНПГ-2. Несмотря на известные нежелательные лекарственные реакции в виде повышенного риска урогенитальных инфекций, авторы сообщают о наличии несущественной статистической разницы между исследуемыми группами [238].

По данным 2 метаанализов с включением 16 РКИ (699 пациентов) и 18 РКИ (1330 пациентов), применение ИНПГ-2 (#дапаглифлозин**, #эмпаглифлозин**, #ипраглифлозин**) в течение 12–24 недель приводило к статистически значимому уменьшению неинвазивных показателей стеатоза (по данным MPT) и фиброза (индекс FIB-4, жесткость печени, CAP-параметр, сывороточное содержание коллагена IV типа 7S) [239, 240]. Рекомендуемая доза #дапаглифлозина** — 5–10 мг в сутки, #эмпаглифлозина** — 10–25 мг/сут. Прием препаратов рассчитан на длительное время как в качестве монотерапии, так и в составе комбинированного лечения.

- Рекомендовано добавление УДХК** в дозе 13–15 мг/кг/сут в схемы гипогликемической терапии пациентам с НАЖБП и СД 2-го типа для улучшения контроля гликемии [241, 242].

Уровень убедительности рекомендаций — А; уровень достоверности доказательств — 1.

Комментарии. В крупном систематическом обзоре с метаанализом клинических исследований был показан эффект УДХК**, применяемой в различных дозах продолжительностью от 6 недель до 2 лет, на гликемические параметры [241]. Так, метаанализ 7 исследований с применением 8 групп лечения УДХК** продемонстрировал статистически значимое снижение уровня глюкозы натощак после такой терапии (взвешенная разность средних — –3,30 ммоль/л).

Метаанализ двух групп лечения показал статистически значимое снижение концентрации гликированного гемоглобина (взвешенная разность средних — $-0,41\%$). В дополнение к этому метаанализ четырех групп лечения также выявил статистически значимое снижение уровня инсулина в плазме без существенного влияния на HOMA-IR. Результаты этого метаанализа показали, что УДХК** значительно снижает концентрацию глюкозы в плазме натощак, гликированного гемоглобина и инсулина, что свидетельствует о ее положительном влиянии на гомеостаз глюкозы.

В 2021 г. было опубликовано РКИ с 240 участниками, в ходе которого оценивались эффекты применения #эмплаглифлозина** в дозе 25 мг и УДХК** в дозе 250 мг/сут на протяжении 6 месяцев. Так, в группе #эмплаглифлозина** отмечалось более значимое уменьшение стеатоза по данным MPT-PDFF, более выраженное снижение уровня ТГ, глюкозы в сравнении с группой приема УДХК**. При этом УДХК** превосходила #эмплаглифлозин** в аспекте уменьшения индексов фиброза печени и ИР. Влияние на ИМТ и уровень сывороточных трансаминаз в обеих группах было сопоставимо. Полученные результаты позволили авторам прийти к выводу, что оба препарата обладают достаточной безопасностью и эффективностью и могут быть использованы для лечения НАЖБП у пациентов с СД 2-го типа [242]. Рекомендуемая доза УДХК** — 13–15 мг/кг/сут. Длительность приема — не менее 6 недель.

3.3.2. Лечение НАЖБП в сочетании с ожирением

Немедикаментозная терапия

- Пациентам с НАЖБП и ожирением рекомендуется изменение образа жизни (коррекция питания, увеличение физической активности) как обязательная мера для снижения массы тела, уменьшения стеатоза, воспаления и фиброза печени [243].

Уровень убедительности рекомендаций — В; уровень достоверности доказательств — 1.

Комментарии. Изменение образа жизни (питания и физической активности) служит основой лечения как НАЖБП, так и ожирения и наиболее эффективно, когда проводится под врачебным контролем. В ведении пациентов с НАЖБП и ожирением следует руководствоваться также КР «Ожирение» [121]. Снижение массы тела при ожирении благоприятно влияет на выраженность стеатоза и активность стеатогепатита как в краткосрочных исследованиях, так и по данным метаанализов [243, 244], хотя результаты качественных пролонгированных наблюдений пока отсутствуют [158, 243, 244].

Аэробные упражнения и силовые тренировки эффективно снижают содержание жира в печени.

Упражнения подбирают индивидуально, с учетом предпочтений пациента, чтобы повысить его приверженность [177]. Упражнения с отягощениями могут быть более целесообразными, чем аэробные упражнения, для пациентов с НАЖБП с плохой кардиореспираторной подготовкой или для тех, кто не может переносить аэробные упражнения или участвовать в них. Как аэробные, так и силовые упражнения снижают стеатоз печени при НАЖБП при одинаковой частоте и продолжительности упражнений (40–45 мин/занятие 3 раза в неделю в течение 12 недель) [122].

Важным условием эффективного лечения пациентов с НАЖБП и ожирением является одновременное соблюдение диетических рекомендаций и увеличение физической нагрузки. Так, по результатам РКИ с участием 80 человек комбинация диеты с ограничением калорий и умеренной физической нагрузкой приводила к более значимому уменьшению стеатоза печени по данным MPT-PDFF, снижению массы тела, уменьшению содержания жира, объема талии и показателей липидного обмена, чем физическая нагрузка и диета по отдельности [245]. Вместе с этим резкое ограничение калорийности и быстрое снижение массы тела может привести к прогрессированию фиброза и повышению уровня сывороточных трансаминаз. Рекомендовано медленное снижение массы тела — на 0,5–1 кг в неделю [178, 246, 247].

Для достижения целевой потери массы тела, сохранения приверженности к ее снижению и контроля над достигнутой массой желательны применение ряда мер по усмотрению врача, таких как более быстрая потеря массы в начале лечения, персонализированная обратная связь, положительное отношение медицинского персонала, обеспечение поддержки окружающими (друзьями и членами семьи), участие в структурированных программах по снижению массы тела [248, 249].

Медикаментозная терапия

- Рекомендовано пациентам с НАЖБП и ожирением, не ответившим на изменение образа жизни, назначение препаратов, зарегистрированных в качестве лекарственных средств для лечения ожирения, с целью уменьшения массы тела и улучшения течения НАЖБП [177, 178, 250, 251].

Уровень убедительности рекомендаций — А; уровень достоверности доказательств — 1.

Комментарии. В отсутствие клинически значимого снижения массы тела на фоне немедикаментозных методов, а также для повышения эффективности лечения ожирения может применяться медикаментозная терапия: лираглутид (аналог глюкагоноподобного пептида-1 (GLP-1)) 0,6–1,8 мг/сут, или орлистат (препарат периферического действия для лечения ожирения) 120 мг/сут, или сибутрамин (препарат центрального действия для лечения ожирения)

10–15 мг/сут. Это позволяет добиться более эффективного снижения массы тела, облегчает выполнение рекомендаций по питанию, помогает в выработке новых привычек в питании, а также способствует длительному удержанию сниженной массы тела [177, 178, 250, 251]. Данные лекарственные средства рекомендуются для лечения ожирения согласно КР «Ожирение» [121].

• Рекомендовано назначение УДХК** в дозе 10–15 мг/кг/сут пациентам с НАЖБП в период снижения массы тела на фоне диетотерапии или бариатрических операций для профилактики образования конкрементов в желчном пузыре до достижения стабилизации массы тела [252–255].

Уровень убедительности рекомендаций — А; уровень достоверности доказательств — 1.

Комментарии. У пациентов с ожирением частота желчнокаменной болезни (ЖКБ) выше, чем в популяции, при этом быстрая потеря массы тела, в особенности при соблюдении диеты с резким ограничением жиров, увеличивает риск образования камней, развития симптомной ЖКБ и выполнения холецистэктомии [256, 257]. По данным метаанализов показано, что применение УДХК** во время диеты для похудения предотвращает риск образования камней в желчном пузыре [252], а лечение УДХК** после бариатрической хирургии уменьшает риск симптомной ЖКБ [253, 254, 258]. При этом в исследовании по профилактике ЖКБ на фоне снижения массы тела путем применения УДХК 84 % пациентов имели НАЖБП [255].

Хирургическое лечение

У пациентов с ожирением (ИМТ > 35 кг/м²) и НАЖБП, не достигших положительного результата на фоне изменения образа жизни и (или) фармакотерапии, возможно проведение хирургического бариатрического лечения (см. раздел 3.4 «Хирургическое лечение»).

3.3.3. Лечение НАЖБП в сочетании с дислипидемией и АССЗ

НАЖБП уже на стадии стеатоза является самостоятельным фактором риска развития ССЗ, независимым от СД 2-го типа, дислипидемии или ожирения. У пациентов с НАЖБП и дислипидемией целевые уровни показателей липидного обмена определяются сердечно-сосудистым риском. При назначении гиполипидемической терапии пациентам с НАЖБП целевые уровни липидов выбираются в соответствии с КР «Нарушения липидного обмена» [83].

• Рекомендовано назначение ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы (статинов) в дозах, необходимых для достижения целевого уровня ХС ЛПНП, пациентам с НАЖБП и дислипидемией/АССЗ для предотвращения риска развития осложнений и улучшения течения НАЖБП [83, 259, 260].

Уровень убедительности рекомендаций — А; уровень достоверности доказательств — 1.

Комментарии. Ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы (статины) подавляют синтез ХС в печени и широко используются в лечении дислипидемии, АССЗ для первичной и вторичной профилактики ССЗ и их осложнений. НАЖБП часто сочетается с дислипидемией и другими кардиометаболическими нарушениями, такими как АГ, ИБС, ХСН, нарушения ритма и проводимости [93, 261]. В связи с этим таким пациентам часто назначаются статины. Дозы статинов рассчитываются согласно КР «Нарушения липидного обмена» [83, 262].

Согласно проведенным систематическим обзорам и метаанализам, ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы имеют хороший профиль безопасности при НАЖБП и сами по себе способствуют снижению уровня АЛТ, АСТ и ГГТ [260, 263, 264]. Это особенно актуально для тех пациентов, которые имеют повышенный уровень печеночных ферментов перед началом приема ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы. В ряде исследований показано, что ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы у пациентов с НАСГ и дислипидемией приводят к уменьшению стеатоза, воспаления и фиброза [260, 263–266].

При назначении гиполипидемической терапии производится контроль трансаминаз через 8–12 недель от ее начала. В случае если АЛТ превышает 3 ВГН, производится отмена препарата. У пациентов с НАСГ и исходно повышенными показателями АЛТ вместо ВГН следует использовать исходный уровень АЛТ [267].

• Рекомендовано пациентам с НАЖБП и дислипидемией/АССЗ терапию ингибиторами ГМГ-КоА-редуктазы комбинировать с УДХК** в дозе 10–15 мг/кг для усиления их гиполипидемического эффекта при недостаточной эффективности стандартной тактики или непереносимости высоких доз ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы [268, 269].

Уровень убедительности рекомендаций — С; уровень достоверности доказательств — 4.

Комментарии. В рандомизированном проспективном клиническом исследовании пациентов с гиперхолестеринемией было показано, что при неэффективности терапии симвастином** (20 мг/сут) или аторвастатином** (20 мг/сут) их комбинация с УДХК** была статистически значимо более эффективна в сравнении с увеличением дозы ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы в 2 раза по влиянию на уровни общего ХС и ХС ЛПНП [270].

В мультицентровом наблюдательном исследовании РАКУРС оценивалась эффективность и безопасность сочетанного назначения статинов и УДХК** у пациентов с хроническими заболеваниями печени и ССЗ, которые нуждались в назначении статинов. По результатам исследования добавление УДХК** к терапии статинами приводило к статистически значимо лучшему эффекту в сравнении с монотерапией

ингибиторами ГМГ-КоА-редуктазы: целевые уровни ХС ЛПНП среди пациентов, принимавших ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы и УДХК**, к концу 6-месячного периода терапии были достигнуты у 37 % пациентов, а среди принимавших только ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы — у 20 %. Также было отмечено, что комбинация УДХК** с ингибиторами ГМГ-КоА-редуктазы препятствует статин-индуцированному росту сывороточных трансаминаз [268].

При вторичном анализе исследования РАКУРС из общей группы участников были выделены пациенты с НАЖБП (89 %). У них монотерапия статинами в течение первого месяца лечения характеризовалась положительной динамикой показателей липидного обмена в отсутствие неблагоприятного влияния на печеночные функциональные тесты. В свою очередь, комбинированная терапия ингибиторами ГМГ-КоА-редуктазы и УДХК** в течение 6 месяцев привела к достоверному снижению уровней общего ХС и ХС ЛПНП в сравнении с монотерапией ингибиторами ГМГ-КоА-редуктазы [269].

На экспериментальной модели НАЖБП было показано, что комбинация УДХК**, #розувастатина и #эзетимиба приводит к статистически значимому снижению уровня АЛТ, оказывает антиапоптотический и антифибротический эффект в сравнении с действием комбинации «#розувастатин + #эзетимиб» [271].

Результаты исследований показали, что УДХК** способна потенцировать действие ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы, что особенно актуально для пациентов с неэффективностью низких доз ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы и непереносимостью их высоких доз. Рекомендуемая доза УДХК** — 10–15 мг/кг/сут.

- Рекомендовано назначение пациентам с НАЖБП и дислипидемией/АССЗ #эзетимиба в дозе 10 мг/сут в режиме моно- или комбинированной терапии при непереносимости или недостаточной эффективности ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы в целях уменьшения риска сердечно-сосудистых осложнений и улучшения течения НАЖБП [83, 272].

Уровень убедительности рекомендаций — В; уровень достоверности доказательств — 2.

Комментарии. #Эзетимиб блокирует переносчик стеролов NPC1L1 (Niemann-Pick C1-Like 1) на апикальной мембране энтероцитов, что снижает всасывание пищевого ХС и может приводить к определенной положительной динамике гистологических признаков НАЖБП. У пациентов с НАЖБП сохраняются благоприятные сердечно-сосудистые эффекты ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы при монотерапии и в комбинации с #эзетимибом [272]. По данным метаанализа 6 клинических исследований, #эзетимиб снижал уровень трансаминаз и ГГТ, уменьшал стеатоз печени и баллонную дистрофию гепатоцитов, но не влиял на воспаление и фиброз [272].

В другом метаанализе #эзетимиб, напротив, снижал активность стеатогепатита, но не влиял на выраженность стеатоза [273]. Такие различия в выводах двух метаанализов могут быть продиктованы малым количеством исследований, в которых оценивалась гистологическая картина печени. В открытом РКИ ESSENTIAL комбинация #эзетимиба с ингибитором ГМГ-КоА-редуктазы уменьшала содержание жира в печени, оцененного методом MPT-PDFF [274].

При применении комбинации #эзетимиба с #ингибиторами ГМГ-КоА-редуктазы также требуется контроль лабораторных показателей (АЛТ, АСТ). В случае повышения трансаминаз дальнейшее решение об отмене терапии (всей комбинации или только ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы) и (или) коррекции доз препаратов осуществляется в соответствии с инструкцией, актуальной для статинов. При развитии ЦП следует воздержаться от применения #эзетимиба при появлении признаков декомпенсации функции печени (класс В—С по Чайлду — Пью).

- Рекомендовано пациентам с НАЖБП и гипертриглицеридемией/АССЗ назначение #омега-3 кислот этиловых эфиров в дозе 4 г/сут с целью уменьшения уровня ТГ и стеатоза печени [275].

Уровень убедительности рекомендаций — В; уровень достоверности доказательств — 1.

Комментарии. #Омега-3 триглицериды, включая другие эфиры и кислоты (омега-3 ПНЖК) — препараты, применяемые для снижения уровня ТГ. В доклинических исследованиях была продемонстрирована способность #омега-3 триглицеридов, включая другие эфиры и кислоты, уменьшать липогенез в печени и повышать чувствительность к инсулину [276]. В исследовании REDUCE-IT с участием 8179 пациентов было доказано положительное влияние эйкозапентаеновой кислоты (#омега-3 триглицериды, включая другие эфиры и кислоты) в сочетании со статином на «твердые» конечные точки — сердечно-сосудистые события [277]. В двойном слепом плацебо-контролируемом РКИ назначение эйкозапентаеновой кислоты (#омега-3 триглицериды, включая другие эфиры и кислоты) в дозе 2,4 г/сут у пациентов с НАЖБП хотя и не влияло на гистологические параметры НАСГ, но снижало уровень ТГ у пациентов по сравнению с плацебо без увеличения серьезных побочных эффектов [278]. В то же время в другом исследовании, в котором содержание жира в печени определялось с помощью магнитно-резонансной спектроскопии, позволяющей точнее оценить содержание жира в печени в целом, показано, что курс комбинацией #омега-3 кислот этиловых эфиров — докозагексаеновой и эйкозапентаеновой кислоты в дозе 4 г/сут уменьшал содержание жира в печени [270]. По данным метаанализов, #омега-3 триглицериды, включая другие эфиры и кислоты, могут снизить

содержание жира в печени, показатели печеночных ферментов и липидов крови [279–281].

Рекомендовать можно только лекарственный препарат #омега-3 кислот этиловые эфиры, так как биологически активные добавки, содержащие #омега-3 ПНЖК, не имеют утвержденных клинических показаний, доказанной терапевтической эффективности, фармацевтической и биологической эквивалентности и не могут быть использованы для замены рецептурных препаратов [282]. Доза и длительность применения препарата регулируется КР «Нарушения липидного обмена» [83].

- Рекомендуется назначение #фенофибрата** в дозе 145–200 мг/сут пациентам с НАЖБП и гипертриглицеридемией/АССЗ с целью снижения сердечно-сосудистого риска и уровня трансаминаз [83, 283].

Уровень убедительности рекомендаций — С; уровень достоверности доказательств — 5.

Комментарии. Фибраты используются в лечении дислипидемии, при этом только #фенофибрат** может использоваться в комбинации со статинами. Существуют теоретические предпосылки и данные экспериментальных работ, согласно которым #фенофибрат** может оказывать позитивное влияние на НАЖБП [284]. Крупных исследований по изучению влияния фибратов на НАЖБП не проводилось. В небольшом РКИ с парными биопсиями 48-недельная терапия #фенофибратом** приводила к снижению доли пациентов с повышенным уровнем аминотрансфераз, глюкозы, ЩФ и ГГТ и уменьшению баллонной дегенерации без влияния на степень стеатоза, лобулярного воспаления, фиброза [283]. Исследования, изучавшие эффективность фибратов при дислипидемии в сочетании с НАЖБП, не показали увеличения побочных эффектов, а в отдельных случаях, напротив, наблюдалось снижение трансаминаз [283–285].

При назначении #фенофибрата** в первый год терапии требуется контроль уровня трансаминаз и креатинина каждые 3 месяца, при совместном применении со статинами повышает риск рабдомиолиза.

- Рекомендуется рассмотреть дополнительное назначение фосфолипидов (эссенциальных фосфолипидов (ЭФЛ)) в дозе 1800 мг/сут пациентам с НАЖБП и наличием коморбидностей (дислипидемии, ожирения, СД 2-го типа) в составе комплексной терапии для повышения эффективности фармакотерапии [286, 287].

Уровень убедительности рекомендаций — С; уровень достоверности доказательств — 4.

Комментарии. В настоящее время накоплено большое количество исследований, посвященных применению ЭФЛ в лечении НАЖБП. Большинство из них — небольшого размера, тем не менее составляют научную базу применения указанного класса препаратов. ЭФЛ

в исследованиях главным образом применяются в составе комплексной терапии: в сочетании с гипогликемической, гиполипидемической терапией, совместно с УДХК** или пробиотиками. Это объясняется тем, что ЭФЛ не только обладают собственной фармакологической активностью, но и являются биоэнхансерами (биопотенциаторами). При использовании в виде комплекса или совместном введении с другими лекарственными веществами они могут потенциально обеспечивать их более высокую биодоступность (фармакокинетический энхансинг), а следовательно, увеличение биологического эффекта (фармакодинамический энхансинг) [288, 289]. Адьювантное действие ЭФЛ продемонстрировано в наблюдательном исследовании, включающем 2843 пациента со стеатозом печени и кардиометаболической коморбидностью (СД 2-го типа, гиперхолестеринемия, АГ, ожирение или повышенная масса тела). У 69,6 % пациентов после трехмесячного приема ЭФЛ и у 81,4 % пациентов через 6 месяцев терапии произошло улучшение ультразвуковых характеристик состояния печени на фоне базисной фармакотерапии с добавлением препарата (1800 мг/сут) [286]. По результатам систематического обзора с метаанализом применение ЭФЛ в сочетании с гипогликемической терапией приводило к более значительному снижению уровня АЛТ, ХС и ТГ, а также улучшению ультразвуковой картины печени у пациентов с НАЖБП в сочетании с ожирением и СД 2-го типа, однако данный метаанализ отличается методологическими погрешностями [287].

Другие гиполипидемические средства (#ингибиторы пропротеиновой конвертазы субтилизин-кексина типа 9 (PCSK)) представляются перспективным препаратом при НАЖБП. Они могут оказывать благоприятное воздействие на течение НАЖБП, но качественных исследований пока не выполнялось. В небольшом РКИ у 40 пациентов с гетерозиготной семейной гиперлипидемией показано разрешение ранее диагностированных НАЖБП и НАСГ после 1 года лечения другими гиполипидемическими средствами (#ингибиторы пропротеиновой конвертазы субтилизин-кексина типа 9 (PCSK)) — #эволюмабом** или #алирокумабом**. Признаков стеатоза, воспаления и фиброза не было выявлено [290]. Другие гиполипидемические средства (#ингибиторы пропротеиновой конвертазы субтилизин-кексина типа 9 (PCSK)) считаются безопасными препаратами при НАЖБП [291], но требуется дальнейшее проведение исследований, посвященных эффективности и безопасности препаратов указанного класса у пациентов с НАЖБП.

3.3.4. Лечение НАЖБП в сочетании с хронической болезнью почек

Накапливается все больше данных, указывающих на ассоциацию НАЖБП и ХБП ввиду общности факторов риска их развития, при этом имеются данные о независимой ассоциации между этими

состояниями. Наличие НАЖБП ассоциировано с увеличением частоты развития протеинурии, более значительным снижением расчетной скорости клубочковой фильтрации (pСКФ), а также развитием и прогрессированием ХБП [292, 293]. У пациентов с СД 2-го типа наличие НАЖБП связано с повышенной частотой формирования ХБП вне зависимости от возраста, пола и АГ [294].

Факторы риска ХБП у лиц с НАЖБП, не связанные с функцией печени, включают пожилой возраст, СД, АГ, исходно сниженную pСКФ, курение, нарушение функции щитовидной железы (гипотиреоз в связи с накоплением жира, гипертиреоз в связи с образованием активных форм кислорода), употребление алкоголя. В развитие ХБП у пациентов с НАЖБП вовлечен ряд факторов, ключевым из которых является системное низкоинтенсивное воспаление, которое запускается по нескольким воспалительным каскадам [295–299].

- Рекомендовано применение блокаторов ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) (ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ)) и антагонистов рецепторов ангиотензина II (АРА II) пациентам с НАЖБП и ХБП с целью замедления прогрессирования нарушений функции почек и предотвращения прогрессирования НАСГ [300, 301].

Уровень убедительности рекомендаций — С; уровень достоверности доказательств — 4.

Комментарии. В предварительных исследованиях было показано позитивное влияние #лозартана**, #телмисартана и #валсартана на гистологические показатели некровоспаления и лабораторные маркеры при НАСГ, при этом #телмисартан был эффективнее, чем #валсартан [302–304]. Влияние блокады РААС с использованием иАПФ и АРА II на течение НАЖБП оценивалось также в небольших РКИ. В частности, в небольшом открытом сравнительном исследовании с участием пациентов с НАЖБП, СД и АГ терапия АРА II #телмисартаном, обладающим также агонизмом в отношении рецепторов PPAR (Peroxisome Proliferator-Activated Receptor), приводила к снижению содержания жира в печени, оцененного по данным КТ, и снижению уровня СЖК в сыворотке крови по сравнению с #лозартаном** [301]. В другом исследовании длительное (более 1 года) применение иАПФ или АРА II у пациентов с ХБП СЗ стадии, терминальной ХБП и после трансплантации почки было ассоциировано с меньшей частотой НАЖБП и меньшей жесткостью печени по сравнению с пациентами, не принимавшими эти препараты [298]. На экспериментальных моделях была показана способность иАПФ и АРА II ингибировать фиброгенез печени [305]. В когортном исследовании, включавшем 12 327 пациентов с НАЖБП, получавших иАПФ или АРА II, с наблюдением в течение как минимум 5 лет, при приеме иАПФ, но не АРА II, наблюдалось снижение событий, связанных с печенью (рак

печени и осложнения цирроза), причем с большим снижением их количества у пациентов с ХБП, чем без него [300].

- Рекомендовано применение ингибиторов натрийзависимого переносчика глюкозы 2-го типа (ИНПГ-2) (#дапаглифлозина**, #эмпаглифлозина**) пациентам с НАЖБП и ХБП независимо от наличия СД 2-го типа с целью замедления прогрессирования нарушений функции почек, снижения риска сердечно-сосудистых осложнений и уменьшения содержания жира в печени [306].

Уровень убедительности рекомендаций — С; уровень достоверности доказательств — 5.

Комментарии. Ингибиторы натрийзависимого переносчика глюкозы 2-го типа уменьшают афферентную артериоларную вазоконстрикцию и могут обеспечивать нефропротекцию за счет уменьшения клубочковой гиперfiltrации, предотвращения окислительного стресса и воспаления в клетках проксимальных канальцев, а также других механизмов [307–309]. Оценка нефропротективного потенциала продемонстрировала, что у больных ХБП #дапаглифлозин** в сравнении с плацебо способен уменьшать комбинированный риск стойкого снижения pСКФ не менее чем на 50 %, развития терминальной стадии заболевания почек или смерти от почечных или сердечно-сосудистых причин независимо от состояния углеводного обмена и функции почек. Кроме того, лечение #дапаглифлозином** было ассоциировано со снижением кардиоваскулярной смертности и госпитализаций по поводу ХСН, а также смертности от всех причин [310].

Назначение #эмпаглифлозина** больным ХБП, в свою очередь, приводило к улучшению комбинированного исхода — риска прогрессирования заболевания почек или смерти от сердечно-сосудистых причин у пациентов как с СД, так и без него [311].

Рекомендации по лечению ХБП содержат включение ингибиторов натрийзависимого переносчика глюкозы 2-го типа у пациентов с ХБП и СД 2-го типа для снижения риска прогрессирования ХБП и кардиоваскулярных событий [92]. Влияние ингибиторов натрийзависимого переносчика глюкозы 2-го типа на течение НАЖБП подробно описано в разделе 3.3.1 «НАЖБП в сочетании с СД 2-го типа».

- Рекомендовано применение аналогов глюкагоноподобного пептида-1 (GLP-1) (#лираглутид, #дулаглутид, #семаглутид**) пациентам с НАЖБП и ХБП на фоне СД 2-го типа с целью замедления прогрессирования нарушений функции почек, снижения риска кардиоваскулярных событий и лабораторных показателей воспаления печени [92, 312].

Уровень убедительности рекомендаций — А; уровень достоверности доказательств — 1.

Комментарии. Нефропротекторное действие аналогов глюкагоноподобного пептида-1 (GLP-1)

(#лираглутид, #дулаглутид, #семаглутид**) реализуется за счет многочисленных прямых и непрямых механизмов, включающих стимуляцию натрийуреза в проксимальных каналах, активацию циклической аденозинмонофосфат-зависимой протеинкиназы A (сАМР/РКА), восстановление эндотелий-зависимого расслабления почечных сосудов, нормализацию тубулогломерулярной обратной связи (через снижение активности натрий-водородного переносчика (NHE3)), уменьшение выраженности ренальной гипоксии и др. [313]. Эти препараты способны в первую очередь предотвращать возникновение макроальбуминурии и в меньшей степени уменьшать снижение рСКФ у пациентов, страдающих СД 2-го типа.

В плацебо-контролируемых исследованиях лираглутида (LEADER) через 3,8 года лечения и #семаглутида** (SUSTAIN-6) через 2,1 года лечения удалось достигнуть значимого снижения конечной комбинированной почечной точки (развитие макроальбуминурии, удвоение креатинина, инициация заместительной почечной терапии или почечная смерть) у пациентов с СД 2-го типа, преимущественно страдающих АССЗ [314, 315]. Схожий эффект по снижению риска развития комбинированной конечной почечной точки (ренальные исходы как часть микроваскулярных исходов) продемонстрировал #дулаглутид (исследование REWIND с медианой наблюдения 5,4 года) в первую очередь за счет уменьшения развития макроальбуминурии [316]. Однако по способности предотвращать развитие почечных осложнений и снижать риск госпитализаций при ХСН эти препараты, по-видимому, уступают ингибиторам натрийзависимого переносчика глюкозы 2-го типа [317].

В КР по лечению ХБП предлагается включение аналогов глюкагоноподобного пептида-1 (GLP-1) у пациентов с ХБП и СД 2-го типа в схему лечения для снижения риска прогрессирования ХБП и кардиоваскулярных событий [92]. Влияние аналогов глюкагоноподобного пептида-1 (GLP-1) на течение НАЖБП подробно описано в разделе 3.3.1 «НАЖБП в сочетании с СД 2-го типа».

3.3.5. НАЖБП в сочетании с избыточным употреблением алкоголя

Предложенные в 1980-е гг. термины НАЖБП, НАСГ и их критерии подразумевали строгое исключение алкогольного фактора [318, 319]. В дальнейшем стало ясно, что возможен сочетанный генез жировой болезни печени, а избыточный прием алкоголя пациентом с кардиометаболическими факторами риска (метаболической дисфункцией) потенцирует прогрессирование стеатогепатита. В связи с этим в 2023 г. предложено выделить новую форму — МАЖБП в сочетании с употреблением избыточного употребления алкоголя (МетАБП) [2, 5].

• Рекомендовано пациентам с НАЖБП, употреблявшим избыточное количество алкоголя, полностью прекратить его прием с целью предотвращения прогрессирования фиброза и развития ГЦР [144, 320, 321].

Уровень убедительности рекомендаций — В; уровень достоверности доказательств — 3.

Комментарии. Употребление алкоголя негативно влияет на течение и прогноз стеатогепатита у лиц с метаболическим фоном, а злоупотребление им однозначно неблагоприятно влияет на течение НАЖБП. В крупном когортном исследовании с длительным периодом наблюдения общая смертность была значительно выше среди лиц с НАЖБП и чрезмерным потреблением алкоголя в сравнении с умеренно потреблявшими алкоголь [322]. В проспективном клиническом исследовании эпизодическое злоупотребление алкоголем хотя бы 1 раз в месяц было взаимосвязано со значительным прогрессированием фиброза при НАСГ [323].

Несмотря на то что ранее в отдельных метаанализах предполагалось протективное влияние умеренных и малых доз алкоголя на НАЖБП [324, 325], многие включенные в них работы были методологически несовершенны. Установлено, что как умеренное, так и малое употребление алкоголя неблагоприятно сказывается на развитии фиброза при НАСГ [326, 327]. Кроме того, у лиц, употреблявших алкоголь в умеренных дозах, отмечалась меньшая редукция степени стеатоза и более низкие шансы разрешения НАСГ по сравнению с вовсе не употребляющими [320]. Даже умеренное употребление алкоголя повышает риск развития ГЦР у пациентов с НАСГ [321]. Систематический обзор 6 продольных наблюдательных когортных исследований показал, что любой уровень употребления алкоголя связан с ухудшением состояния печени при НАЖБП [144].

• Рекомендовано рассмотреть назначение адеметионина** пациентам с НАЖБП в сочетании с алкогольным фактором повреждения печени для улучшения прогноза заболевания [328].

Уровень убедительности рекомендаций — С; уровень достоверности доказательств — 5.

Комментарии. Адеметионин** широко используется в лечении алкогольной болезни печени и в РКИ показал повышение выживаемости у пациентов с алкогольным ЦП классов А и В по Чайлду — Пью [329, 330]. По мнению экспертов, адеметионин** может применяться и для лечения пациентов с НАЖБП с таким сопутствующим фактором риска, как избыточное употребление алкоголя [328].

3.4. Хирургическое лечение

Хирургическое лечение ожирения рассматривается у пациентов с НАЖБП и ИМТ > 35 кг/м² при неэффективности консервативных методов лечения ожирения в сочетании с НАЖБП.

Кроме того, у пациентов с ЦП вследствие НАСГ может выполняться трансплантация печени, а также осуществляться хирургические вмешательства по поводу портальной гипертензии, но эти аспекты рассматриваются в КР «Фиброз и цирроз печени», и их проведение не имеет особенностей при данной этиологии ЦП.

- Рекомендовано рассмотреть хирургическое бариатрическое лечение для снижения массы тела, уменьшения стеатоза, воспаления и фиброза в печени, уменьшения метаболических осложнений у пациентов с ИМТ > 35 кг/м² и НАЖБП, которые не достигли положительного результата на фоне изменения образа жизни и (или) фармакотерапии [177, 178, 331, 332].

Уровень убедительности рекомендаций — В; уровень достоверности доказательств — 2.

Комментарии. Бариатрическая хирургия может уменьшить стеатоз, воспаление и фиброз печени, обеспечить устойчивое снижение массы тела до 30 %, лечение СД 2-го типа и снижение заболеваемости и смертности от всех причин. Бариатрическое лечение не противопоказано больным ожирением и НАЖБП или НАСГ (без верифицированного цирроза), однако данные о возможности проведения пациентам с ЦП ограничены [1, 177]. По данным метаанализа, включившего 32 когортных исследования и оценку 3093 биоптатов, бариатрическое хирургическое вмешательство привело к снижению активности воспаления в печени, а также разрешению стеатоза и фиброза (у 66 и 40 % пациентов соответственно). При этом у значительно меньшей части пациентов (12 %) после бариатрической операции наблюдалось ухудшение гистологических характеристик НАЖБП [333]. В другом метаанализе наблюдалось уменьшение стеатоза у 88 %, а фиброза — у 30 % пациентов [334]. Наиболее поздний метаанализ, включивший 37 клинических исследований, показывает подтвержденное биопсией печени уменьшение стеатоза у 56 % пациентов, воспаления — у 45 % и фиброза — у 25 % пациентов после бариатрической операции. При этом шунтирование желудка по Ру оказывает наибольшую эффективность в плане снижения стеатоза, а рукавная гастрэктомия — с точки зрения регрессии фиброза [335].

Показания и метод бариатрического вмешательства должны определяться в индивидуальном порядке мультидисциплинарной командой, включающей врача-хирурга.

4. Медицинская реабилитация и санаторно-курортное лечение, медицинские показания и противопоказания к применению методов реабилитации, в том числе основанных на использовании природных лечебных факторов

Специфические меры реабилитации пациентов с НАЖБП отсутствуют. Может быть рекомендовано

санаторно-курортное лечение по профилю гастроэнтерологии с применением физиотерапевтических процедур, регулярная физическая активность, прогулки на свежем воздухе, отказ от употребления алкоголя.

5. Профилактика и диспансерное наблюдение, медицинские показания и противопоказания к применению методов профилактики

В профилактических мероприятиях следует рассмотреть следующие направления:

- профилактика формирования НАЖБП;
- своевременное выявление НАЖБП и НАСГ;
- профилактика прогрессирования НАЖБП/НАСГ до ЦП;
- профилактика ГЦР.

Пациенты с НАЖБП должны находиться под наблюдением смежных специалистов в зависимости от профиля коморбидности (гастроэнтерологи, эндокринологи, кардиологи, диетологи). Врачебные усилия должны быть направлены на профилактику как самой НАЖБП, так и ассоциированных с ней кардиометаболических заболеваний.

- Рекомендуются при подозрении на НАЖБП осмотр врача-терапевта или врача общей практики или врача-гастроэнтеролога с целью установления диагноза, назначения обследования и лечения [1].

Уровень убедительности рекомендаций — С; уровень достоверности доказательств — 5.

- Для профилактики развития НАЖБП рекомендованы мероприятия, направленные на формирование здорового образа жизни, коррекцию пищевых привычек, физическую активность, отказ от приема алкоголя [336].

Уровень убедительности рекомендаций — С; уровень достоверности доказательств — 5.

- Пациентам с факторами кардиометаболического риска без диагноза НАЖБП рекомендуется скрининговое обследование (определение тромбоцитов, АЛТ, АСТ в сыворотке крови, УЗИ органов брюшной полости, расчет FIB-4) для своевременного выявления НАЖБП 1 раз в 3–5 лет [337].

Уровень убедительности рекомендаций — С; уровень достоверности доказательств — 5.

Комментарии. Диагноз НАЖБП предполагает наличие факторов кардиометаболического риска, в основе которых лежит метаболическая дисфункция. Соответственно, пациенты с ее любыми проявлениями (ожирение, дислипидемия, СД 2-го типа и т. п.) рассматриваются как группа риска развития НАЖБП. У большинства пациентов НАЖБП протекает бессимптомно или сопровождается неспецифическими симптомами. Это часто приводит к тому, что заболевание остается нераспознанным. Оптимальная частота диспансерного наблюдения не установлена, но, согласно мнению европейских экспертов, пациенты с метаболическими факторами риска без признаков НАЖБП должны наблюдаться 1 раз в 3–5 лет [337].

• Рекомендуется диспансерное наблюдение 1 раз в 2 года пациентам с НАЖБП без лабораторных или инструментальных признаков прогрессирующего течения / фиброза, без СД 2-го типа и с одним фактором кардиометаболического риска с оценкой неинвазивных индексов фиброза (FIB-4) для своевременного выявления прогрессии заболевания [337].

Уровень убедительности рекомендаций — С; уровень достоверности доказательств — 5.

Комментарии. По данным метаанализа клинических исследований, сопровождавшихся парными биопсиями, у 1/3 пациентов с НАЖБП наблюдается прогрессирование фиброза, при этом его прогрессирование от стадии F0 до F1 происходит в среднем за 14,3 года при исходно простом стеатозе и за 7,1 года — при НАСГ [4]. Оптимальная частота диспансерного наблюдения не установлена, но, согласно мнению европейских экспертов, пациенты с НАЖБП без лабораторных или инструментальных признаков прогрессирующего течения должны наблюдаться 1 раз в 2 года [337].

• Рекомендуется диспансерное наблюдение 1 раз в год пациентам с НАЖБП и предиабетом, СД 2-го типа и более чем двумя факторами кардиометаболического риска, а также при лабораторных или инструментальных признаках прогрессирующего течения (фиброза) с оценкой неинвазивных индексов фиброза (FIB-4) для своевременного выявления и оценки прогрессии заболевания [1].

Уровень убедительности рекомендаций — С; уровень достоверности доказательств — 5.

Комментарии. СД 2-го типа и другие факторы кардиометаболического риска способствуют прогрессирующему течению НАЖБП и развитию НАСГ. Примерно у 1/4 пациентов со сформировавшимся НАСГ заболевание прогрессирует до цирроза с риском развития ГЦР [65]. По мнению экспертов, у пациентов с СД 2-го типа или несколькими факторами кардиометаболического риска оценка возможного развития/прогрессирования фиброза должна выполняться 1 раз в 1–2 года [1].

• Пациентам с НАЖБП рекомендуется изменение образа жизни (коррекция питания, увеличение физической активности) для профилактики прогрессирования НАЖБП, развития и прогрессирования коморбидных состояний [132, 219, 338].

Уровень убедительности рекомендаций — В; уровень достоверности доказательств — 1.

Комментарии. Меры по изменению образа жизни, подробно рассмотренные в разделе 3.1 «Немедикаментозная терапия НАЖБП», не только служат для лечения НАЖБП, но и относятся к наиболее эффективной мере ее предотвращения и прогрессирования, а также позитивно влияют на большинство коморбидных состояний [131, 219].

Необходимо отметить, что отсутствие одностороннего мнения о возможности немедикамен-

тозной профилактики прогрессии НАЖБП связано с относительной краткосрочностью проводившихся рандомизированных исследований — 1–2 года, в то время как убедительные данные для выявления различий в смертности между людьми с НАЖБП и населением могут быть получены при наблюдении от 8 до 28 лет [155]. Тем не менее изменение образа жизни в настоящее время следует считать основным методом предотвращения неблагоприятного течения заболевания.

• Пациентам с НАЖБП рекомендуется медикаментозная и немедикаментозная коррекция коморбидных состояний для профилактики неблагоприятного течения НАЖБП [339].

Уровень убедительности рекомендаций — С; уровень достоверности доказательств — 5.

Комментарии. НАЖБП и многие коморбидные заболевания взаимоотягощают друг друга. Это позволяет считать, что коррекция коморбидных заболеваний может оказать положительное воздействие на предотвращение неблагоприятного течения НАЖБП [339]. Имеются данные, что отдельные лекарственные средства, используемые в лечении НАЖБП в сочетании с СД и дислипидемией, снижают риск развития ГЦР. Так, согласно данным нескольких метаанализов, #метформин** способен снижать риск развития ГЦР примерно на 50 % независимо от этиологии заболеваний печени [340–342]. В метаанализе 10 исследований, включавших 4298 пациентов с ГЦР в общей популяции из 1 459 417 пациентов, применение статинов было связано со значительным снижением риска развития данной опухоли, особенно в азиатских популяциях [343]. При интерпретации полученных данных следует учитывать, что большая часть этих исследований не была ориентирована на пациентов с НАЖБП/НАСГ.

• Пациентам с НАЖБП на стадии выраженного фиброза (F3) или цирроза рекомендовано проведение УЗИ органов брюшной полости 1 раз в 6 месяцев с целью скрининга ГЦР [344, 345].

Уровень убедительности рекомендаций — В; уровень достоверности доказательств — 2.

Комментарии. Доля ГЦР, обусловленного НАЖБП, в последние десятилетия растет и составляет уже 15 % всех случаев ГЦР с частотой выявления 0,44 на 1000 человеко-лет (0,29–0,66) в когорте больных НАЖБП [346–348]. Наиболее часто ГЦР развивается на стадии выраженного фиброза и ЦП вследствие НАСГ, но может возникать и при простом стеатозе [349–351].

Считается, что риск развития ГЦР при НАЖБП наиболее высок у пациентов с СД, в пожилом возрасте и при одновременном употреблении алкоголя, а также имеющих полиморфизм гена PNPLA3 I148M (rs738409) [345]. Пациенты с высоким риском развития ГЦР

должны быть включены в группы постоянно-го наблюдения [345]. Показано, что пациенты с НАСГ — ЦП, не участвовавшие в программе скрининга ГЦР, с большей вероятностью имели более продвинутой стадию рака, чем участвовавшие в скрининговой программе [352].

Пациенты с НАЖБП — ГЦР, как правило, имеют более низкие уровни альфа-фетопротеина, чем пациенты с вирусным ГЦР [353].

Наблюдение за пациентами должно включать регулярное проведение УЗИ брюшной полости — 1 раз в 6 месяцев [344, 345]. Эффективность УЗИ в выявлении ГЦР составляет 94 %, а в выявлении ранней ГЦР — 63 % [344].

Необходимость наблюдения за пациентами с НАЖБП без цирроза пока не определена [345].

- Пациентам с НАЖБП рекомендуется отказ от употребления алкоголя и табакокурения для снижения риска развития ГЦР [321, 354].

Уровень убедительности рекомендаций — С; уровень достоверности доказательств — 5.

Комментарии. В 2/3 случаев ГЦР выявляются несколько факторов риска его развития, при этом алкоголь и табакокурение служат доказанными факторами риска. Показано повышение риска развития ГЦР у пациентов с НАЖБП, употребляющих алкоголь [321], а также курящих [354]. Наиболее актуальна эта рекомендация для пациентов с выраженным фиброзом и циррозом, поскольку риск развития ГЦР у них наиболее высок [349–351].

- Рекомендуется скрининговое обследование родственников 1-й степени родства пациентов с выраженным фиброзом и ЦП вследствие НАСГ для своевременного выявления НАЖБП и прогрессирующего фиброза печени [1].

Уровень убедительности рекомендаций — С; уровень достоверности доказательств — 5.

Комментарии. У родственников 1-й степени родства пациентов с ЦП вследствие НАСГ в 12 раз повышен риск развития выраженного фиброза печени [355].

- Пациентам с НАЖБП в отсутствие противопоказаний рекомендуется регулярное употребление кофе для снижения риска развития фиброза и ГЦР [356–358].

Уровень убедительности рекомендаций — В; уровень достоверности доказательств — 2.

Комментарии. По данным ряда метаанализов, регулярное потребление кофе ассоциировано со снижением выраженности фиброза при НАЖБП [359–362]. По данным других метаанализов и крупных эпидемиологических исследований, кофе снижал риск не только развития фиброза при НАЖБП, но и возникновения собственно НАЖБП [356, 357, 363]. Кроме того, показано, что употребление кофе ассоциировано со снижением риска развития ГЦК [358].

Протективные свойства кофе по отношению к НАЖБП и ГЦР сохраняются независимо от наличия в нем кофеина. В ряде эпидемиологических исследований, проведенных в разных популяциях, и метаанализе «доза — реакция» был продемонстрирован дозозависимый эффект кофе для предотвращения ГЦК [364–367]. Однако неясно, какая ежедневная доза кофе является оптимальной.

6. Организация оказания медицинской помощи

Большинство пациентов с НАЖБП подлежат наблюдению и лечению в амбулаторных условиях.

Показания к экстренной госпитализации при НАЖБП отсутствуют.

Показаниями к плановой госпитализации пациентов с НАЖБП служат:

- отсутствие эффекта от лечения на амбулаторном этапе или нетипичное течение заболевания;
- необходимость проведения диагностических процедур, которые не могут быть выполнены в амбулаторном порядке (например, биопсии печени);
- необходимость проведения дифференциально-диагностических мероприятий для исключения других причин поражения печени, которые не могут быть выполнены в амбулаторном порядке (например, биопсии печени);
- сочетание НАЖБП с кардиометаболическими состояниями, осложняющими течение заболевания, требующее мультидисциплинарного ведения пациента и (или) круглосуточного наблюдения.

Критерии выписки из стационара: выполнение запланированных диагностических/дифференциально-диагностических мероприятий.

7. Дополнительная информация (в том числе факторы, влияющие на исход заболевания или состояния)

Дополнительная информация отсутствует.

Критерии оценки качества медицинской помощи

№	Критерий качества	Оценка выполнения
1	Выполнен прием (осмотр, консультация) врача-гастроэнтеролога или врача-терапевта первичный	Да/нет
2	Выполнена оценка кардиометаболических факторов риска	Да/нет
3	Выполнен общий (клинический) анализ крови	Да/нет
4	Выполнен биохимический общетерапевтический анализ крови (АЛТ, АСТ, ЩФ, ГГТ, глюкоза, общий билирубин, креатинин, общий ХС, ХС ЛПНП, ХС ЛПВП, ТГ)	Да/нет
5	Выполнено УЗИ органов брюшной полости (комплексное)	Да/нет
6	Выполнены расчет ИМТ, измерение окружности талии	Да/нет
7	Выполнен расчет FIB-4 или NFS	
8	Выполнено назначение рекомендаций по изменению образа жизни (питанию, физической активности)	Да/нет
9	Выполнено диспансерное наблюдение	Да/нет

Приложение А2.**Методология разработки клинических рекомендаций**

Предлагаемые рекомендации имеют своей целью довести до практических врачей современные представления об этиологии и патогенезе НАЖБП, познакомить с применяющимися в настоящее время алгоритмами диагностики, оценки прогноза и лечения.

Целевая аудитория данных клинических рекомендаций:

- 1) врачи-гастроэнтерологи;
- 2) врачи общей практики (семейные врачи);
- 3) врачи-терапевты;
- 4) врачи-кардиологи;
- 5) врачи-эндокринологи;
- 6) врачи-онкологи.

Таблица 1. Шкала оценки уровней достоверности доказательств (УДД) для методов диагностики (диагностических вмешательств)

УДД	Расшифровка
1	Систематические обзоры исследований с контролем референсным методом или систематический обзор рандомизированных клинических исследований с применением метаанализа
2	Отдельные исследования с контролем референсным методом или отдельные рандомизированные клинические исследования и систематические обзоры исследований любого дизайна, за исключением рандомизированных клинических исследований, с применением метаанализа
3	Исследования без последовательного контроля референсным методом, или исследования с референсным методом, не являющимся независимым от исследуемого метода, или нерандомизированные сравнительные исследования, в том числе когортные
4	Несравнимые исследования, описание клинического случая
5	Имеется лишь обоснование механизма действия или мнение экспертов

Таблица 2. Уровни достоверности доказательств с указанием использованной классификации уровней достоверности доказательств (УДД)

УДД	Расшифровка
1	Систематический обзор рандомизированных клинических исследований с применением метаанализа
2	Отдельные рандомизированные клинические исследования и систематические обзоры исследований любого дизайна, за исключением рандомизированных клинических исследований, с применением метаанализа
3	Нерандомизированные сравнительные исследования, в том числе когортные
4	Несравнимые исследования, описание клинического случая или серии случаев, исследование «случай — контроль»
5	Имеется лишь обоснование механизма действия вмешательства (доклинические исследования) или мнение эксперта

Таблица 3. Уровни убедительности рекомендаций с указанием использованной классификации уровней убедительности рекомендаций (УУР)

УУР	Расшифровка
A	Сильная рекомендация (все рассматриваемые критерии эффективности (исходы) являются важными, все исследования имеют высокое или удовлетворительное методологическое качество, их выводы по интересующим исходам являются согласованными)
B	Условная рекомендация (не все рассматриваемые критерии эффективности (исходы) являются важными, не все исследования имеют высокое или удовлетворительное методологическое качество и (или) их выводы по интересующим исходам не являются согласованными)
C	Слабая рекомендация (отсутствие доказательств надлежащего качества, все рассматриваемые критерии эффективности (исходы) являются неважными, все исследования имеют низкое методологическое качество и их выводы по интересующим исходам не являются согласованными)

Порядок обновления клинических рекомендаций

Механизм обновления КР предусматривает их систематическую актуализацию — не реже чем один раз в три года, а также при появлении новых данных с позиции доказательной медицины по вопросам диагностики, лечения, профилактики и реабилитации конкретных заболеваний, наличии обоснованных дополнений/замечаний к ранее утвержденным КР, но не чаще 1 раза в 6 месяцев.

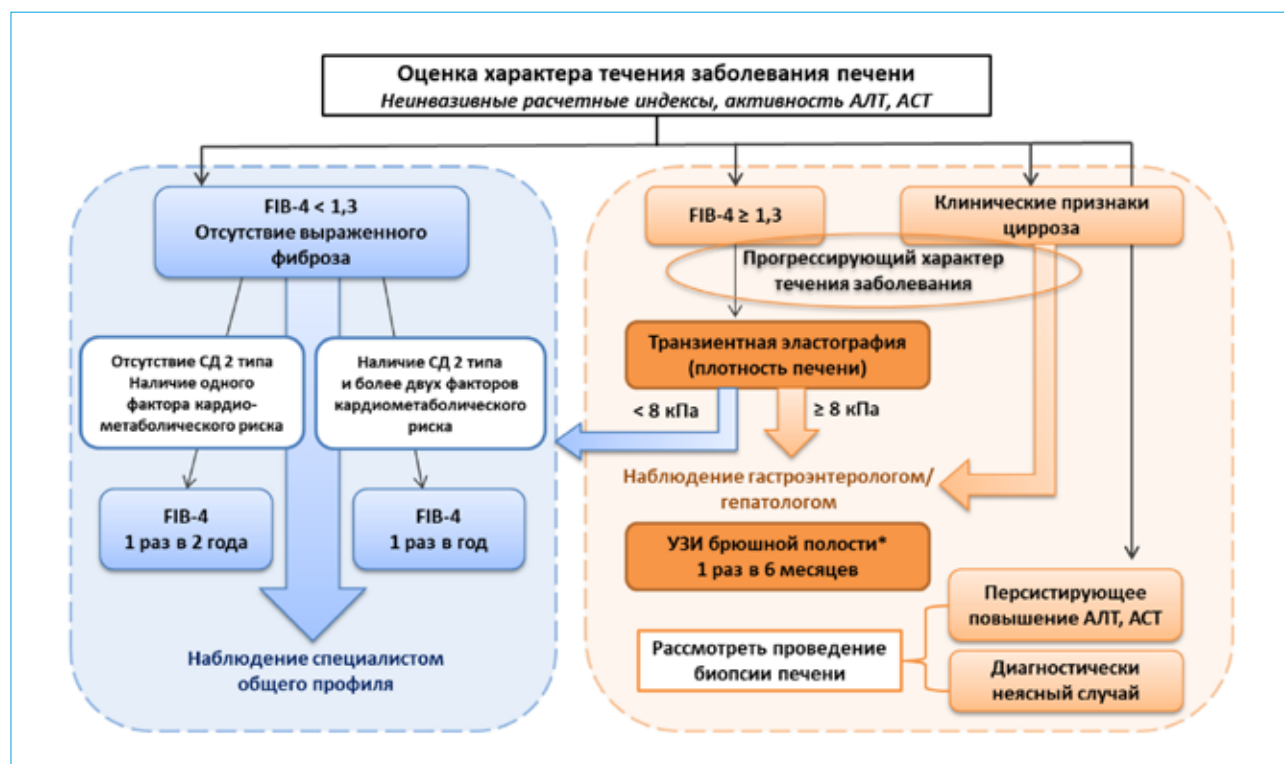
Приложение А3.

Справочные материалы, включая соответствие показаний к применению и противопоказаний, способов применения и доз лекарственных препаратов инструкции по применению лекарственного препарата

Данные КР разработаны с учетом следующих нормативно-правовых документов:

1. Приказ Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации от 12 ноября 2012 г. № 906н «Об утверждении порядка оказания медицинской помощи населению по профилю «Гастроэнтерология».
2. Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 10 мая 2017 г. № 203н «Об утверждении критериев оценки качества медицинской помощи».
3. Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 9 ноября 2012 г. № 772н «Об утверждении стандарта медицинской помощи при других заболеваниях печени».

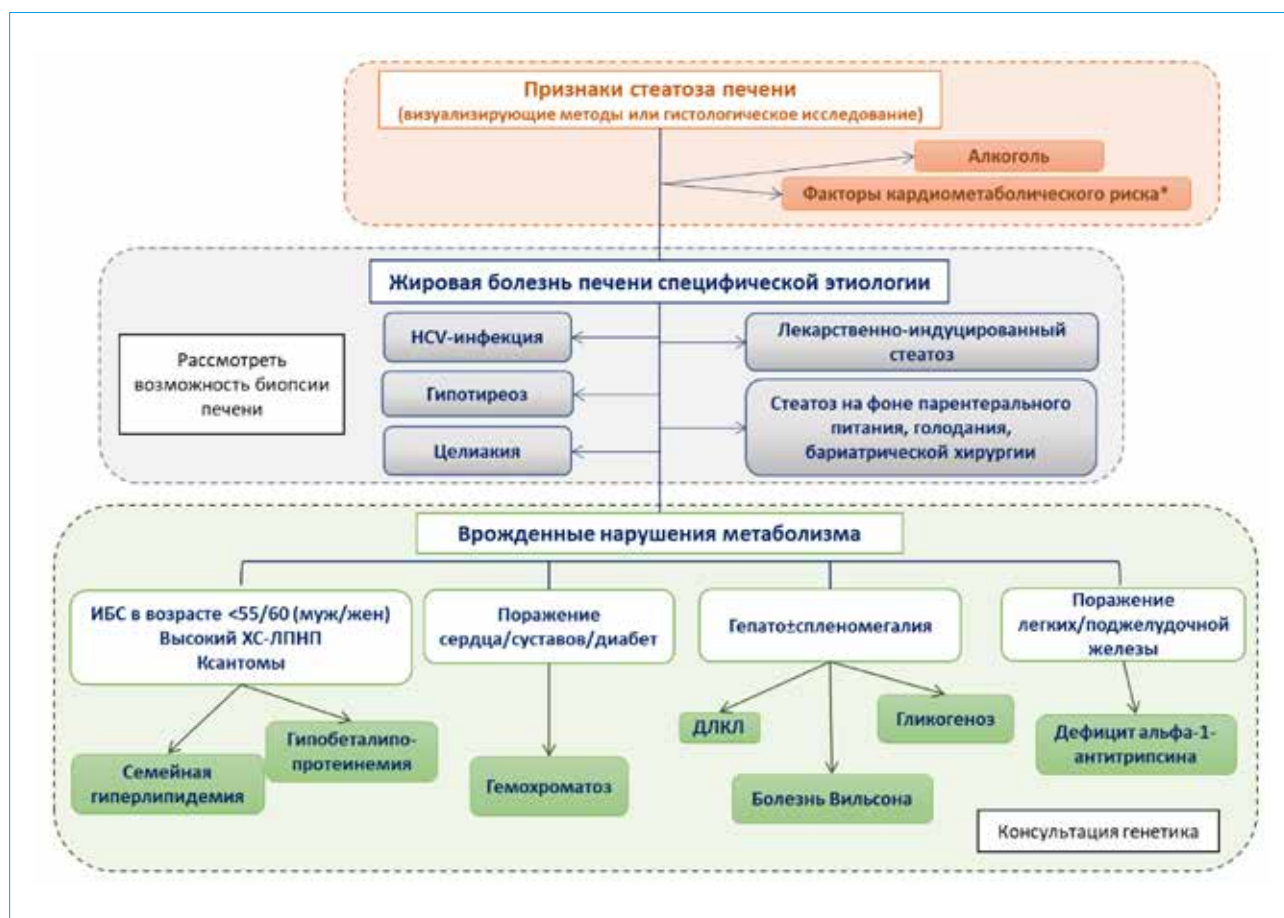
Приложение Б. Алгоритм наблюдения за пациентом с НАЖБП



Примечание: * — с целью своевременной диагностики ГЦР.

Алгоритмы действий врачей

Алгоритм дифференциального диагноза причин жировой болезни печени



Примечание: * — а) ИМТ > 25 кг/м² (европеоиды) или 23 кг/м² (азиаты) или окружность талии > 94 см у мужчин и > 80 см у женщин; б) глюкоза натощак > 5,6 ммоль/л, или постприандиальная глюкоза > 7,8 ммоль/л, или HbA1c > 5,7 %, или уже диагностированный СД 2-го типа, или проводимое лечение СД 2-го типа; в) артериальное давление > 130/85 мм рт. ст. или фармакотерапия уже диагностированной АГ; г) ТГ в плазме ≥ 1,70 ммоль/л или липидоснижающее лечение; д) ХС-ЛПВП в плазме < 1,0 ммоль/л у мужчин и < 1,3 ммоль/л у женщин или липидоснижающее лечение. ДЛКЛ — дефицит лизосомной кислой липазы.

Приложение В.

Информация для пациентов

Залог успеха в лечении НАЖБП:

- здоровое питание;
- физическая активность.
- Уменьшите размер съедаемых порций, питайтесь по возможности часто, но небольшими порциями.
- Исключите из регулярного питания продукты, богатые простыми углеводами (сладости, мучное), и старайтесь употреблять их изредка, в небольших количествах.
- Старайтесь несколько раз в день есть овощи и фрукты.
- Замените сладкие и газированные напитки водой или несладкими напитками.
- Ешьте продукты с высоким содержанием клетчатки, в том числе содержащие цельное зерно.
- Избегайте насыщенных жиров, используйте оливковое масло холодного отжима в качестве основного добавленного в блюда источника жира.
- Ешьте рыбу 2–3 раза в неделю.
- Избегайте обработанных продуктов и фастфуда.
- Читайте этикетки на пищевых продуктах, чтобы найти скрытый жир, сахар и натрий.
- Старайтесь заниматься какой-либо физической активностью не менее 60 минут в день. Это не обязательно должно быть одномоментно. Ходите больше, упражняйтесь, по возможности поднимайтесь по лестнице.

Приложение Г1–Г4. Шкалы оценки, вопросники и другие оценочные инструменты состояния пациента, приведенные в клинических рекомендациях

Приложение Г1. Шкала NAS (NAFLD activity score)

(Bedossa P. Current histological classification of NAFLD: Strength and limitations. *Hepatology*. 2013;7(Suppl. 2):765–70. DOI: 10.1007/s12072-013-9446-z)

Название на русском языке: Шкала оценки активности НАЖБП.

Источник: консенсус экспертов-морфологов CRN (Clinical Research Network, 2005).

Назначение: для полуколичественной оценки тяжести и стадии НАЖБП.

Содержание (шаблон): шкала оценивает степень морфологических изменений в баллах (от 0 до 8) выраженность стеатоза печени, внутридолькового (лобулярного) воспаления, баллонной дистрофии гепатоцитов и стадию фиброза.

Стеатоз (%)	Лобулярное воспаление*	Баллонная дистрофия
<5 (0 баллов)	Отсутствует (0 баллов)	Отсутствует (0 баллов)
5–33 (1 балл)	<2 фокусов в поле зрения (1 балл)	Слабая (1 балл)
34–66 (2 балла)	2–4 фокуса (2 балла)	Умеренная/выраженная (2 балла)
Фиброз печени (стадии)	1a, 1b — зона 3 ацинуса; 1c — портальный фиброз; 2 — зона 3 ацинуса + портальный/ перипортальный фиброз; 3 — фиброзные септы; 4 — ложные дольки, нарушение архитектоники ткани печени (цирроз)	

Примечание: * — наличие скоплений клеток воспалительного инфильтрата при увеличении 20.

Ключ (интерпретация):

- NAS 0–2 — диагноз НАСГ маловероятен;
- NAS 3–4 — «серая зона», возможно наличие НАСГ у пациента;
- NAS ≥ 5 — вероятный диагноз НАСГ.

Приложение Г2. Шкала SAF

(Bedossa P. Utility and appropriateness of the fatty liver inhibition of progression (FLIP) algorithm and steatosis, activity, and fibrosis (SAF) score in the evaluation of biopsies of nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology*. 2014;60(2):565–75. DOI: 10.1002/hep.27173)

Название на русском языке: Шкала для полуколичественной оценки тяжести НАЖБП.

Источник: FLIP Pathology Consortium (2014).

Назначение: для полуколичественной оценки тяжести НАЖБП.

Содержание (шаблон): шкала включает такие гистологические характеристики НАЖБП, как выраженность стеатоза (S — steatosis), баллонную дистрофию и лобулярное воспаление (A — activity) и стадию фиброза печени (F — fibrosis).

Параметр	Выраженность изменений	Оценка
S — стеатоз (0–3)	< 5	0
	5–33	1
	33–66	2
	> 66*	3
A — активность (0–4)	Баллонная дистрофия	
	Нет	0
	Скопления гепатоцитов нормального размера, но округлой формы и с бледной цитоплазмой	1
	То же, но встречаются и увеличенные клетки, и их, как минимум, в 2 раза больше, чем нормальных	2
	Лобулярное воспаление (≥2 воспалительных клеток при увеличении 20)	
	Нет	0
	< 2 фокусов в пределах 1 дольки	1
	> 2 фокусов в пределах 1 дольки	2
F — фиброз (0–4)	Нет	0
	Перисинусоидальный или портальный фиброз	1
	Перисинусоидальный и портальный фиброз без мостовидного	2
	То же и мостовидный фиброз	3
	Цирроз	4
Сумма баллов		0–11

Примечание: * — наличие (суб)тотального стеатоза печени у молодых пациентов, особенно без признаков метаболического синдрома, требует оценки активности лизосомальной кислой липазы для исключения болезни накопления эфиров ХС / болезни Вольмана или обследования пациента на предмет болезни Вильсона. Более редкой причиной может быть носительство рецессивных мутаций POLG (DNA Polymerase Subunit Gamma — ДНК-полимеразная субъединица гамма), DGUOK (Deoxyguanosine Kinase — митохондриальная дезоксигуанозин киназа) или MPV17 (Mitochondrial Inner Membrane Protein MPV17 — белок внутренней мембраны митохондрий MPV17), характерных для митохондриальных заболеваний.

Ключ (интерпретация): результат оценки записывается в виде индекса S1A2F3, S2A1F1 и т. п.

Приложение Г3. Fibrosis-4 index, FIB-4

(Sterling R.K., Lissen E., Clumeck N., Sola R., Correa M.C., Montaner J., et al. Development of a simple noninvasive index to predict significant fibrosis patients with HIV/HCV co-infection. *Hepatology*. 2006;43(6):1317–25. DOI: 10.1002/hep.21178)

Название на русском языке: Индекс фиброза-4.

Назначение: неинвазивная оценка возможного фиброза при НАЖБП.

Содержание (шаблон):

FIB-4 = возраст ([годы] × АСТ [Ед./л]) / ((тромбоциты [10⁹/л]) × (АЛТ [Ед./л])(1/2)).

Ключ (интерпретация):

- > 1,3 — риск выраженного фиброза;
- > 3,25 — высокий риск выраженного фиброза.

Приложение Г4. NAFLD Fibrosis Score, NFS

(Angulo P., Hui J.M., Marchesini G., Bugianesi E., George J., Farrell G.C., et al. The NAFLD fibrosis score: A noninvasive system that identifies liver fibrosis in patients with NAFLD. *Hepatology*. 2007;45(4):846–54. DOI: 10.1002/hep.21496)

Название на русском языке: оценка фиброза при неалкогольной жировой болезни печени.

Назначение: неинвазивная оценка возможного фиброза при НАЖБП.

Содержание (шаблон):

NFS = -1,675 + 0,037 × возраст (годы) + 0,094 × ИМТ (кг/м²) + 1,13 × (нарушение толерантности к глюкозе или сахарный диабет [да = 1, нет = 0]) + 0,99 × (отношение АСТ/АЛТ — 0,013 × тромбоциты (×10⁹/л) — 0,66 × альбумин (г/дл).

Ключ (интерпретация):

- <1,455 — низкий риск выраженного фиброза;
- 1,455–0,67 — неопределенный результат;
- >1,455 — высокий риск выраженного фиброза.

Литература / References

- Rinella M.E., Neuschwander-Tetri B.A., Siddiqui M.S., Abdelmalek M.F., Caldwell S., Barb D., et al. AASLD Practice Guidance on the clinical assessment and management of nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology*. 2023;77(5):1797–835. DOI: 10.1097/HEP.0000000000000323
- Rinella M.E., Lazarus J.V., Ratziu V., Francque S.M., Sanyal A.J., Kanwal F., et al. A multisociety Delphi consensus statement on new fatty liver disease nomenclature. *Hepatology*. 2023;78(6):1966–86. DOI: 10.1097/HEP.0000000000000520
- ICD-11. International Classification of Diseases 11th Revision. URL: <https://icd.who.int>
- Singh S., Allen A.M., Wang Z., Prokop L.J., Murad M.H., Loomba R. Fibrosis progression in nonalcoholic fatty liver vs nonalcoholic steatohepatitis: A systematic review and meta-analysis of paired-biopsy studies. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2015;13(4):643–54.e1–9. DOI: 10.1016/j.cgh.2014.04.014
- Райхельсон К.Л., Маевская М.В., Жаркова М.С., Грецишников В.Р., Оковитый С.В., Деева Т.А. и др. Жировая болезнь печени: новая номенклатура и ее адаптация в Российской Федерации. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2024;34(2):35–44. [Raikhelson K.L., Maevskaya M.V., Zharkova M.S., Grechishnikova V.R., Okovityi S.V., Deeva T.A., et al. Steatotic liver disease: New nomenclature and its localization in the Russian Federation. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2024;34(2):35–44. (In Russ.)]. DOI: 10.22416/1382-4376-2024-961
- Day C.P., James O.F. Steatohepatitis: A tale of two “hits”? *Gastroenterology*. 1998;114(4):842–5. DOI: 10.1016/s0016-5085(98)70599-2
- Byrne C.D., Targher G. NAFLD: A multisystem disease. *J Hepatol*. 2015;62(Suppl. 1):S47–64. DOI: 10.1016/j.jhep.2014.12.012
- Xian Y.X., Weng J.P., Xu F. MAFLD vs. NAFLD: Shared features and potential changes in epidemiology, pathophysiology, diagnosis, and pharmacotherapy. *Chin Med J (Engl)*. 2020;134(1):8–19. DOI: 10.1097/CM9.0000000000001263
- Parthasarathy G., Revelo X., Malhi H. Pathogenesis of nonalcoholic steatohepatitis: An overview. *Hepatol Commun*. 2020;4(4):478–92. DOI: 10.1002/hep4.1479
- Haas J.T., Francque S., Staels B. Pathophysiology and mechanisms of nonalcoholic fatty liver disease. *Annu Rev Physiol*. 2016;78:181–205. DOI: 10.1146/annurev-physiol-021115-105331
- Basaranoglu M., Basaranoglu G., Bugianesi E. Carbohydrate intake and nonalcoholic fatty liver disease: Fructose as a weapon of mass destruction. *Hepatobiliary Surg Nutr*. 2015;4(2):109–16. DOI: 10.3978/j.issn.2304-3881.2014.11.05
- Jensen T., Abdelmalek M.F., Sullivan S., Nadeau K.J., Green M., Roncal C., et al. Fructose and sugar: A major mediator of non-alcoholic fatty liver disease. *J Hepatol*. 2018;68(5):1063–75. DOI: 10.1016/j.jhep.2018.01.019
- Birkenfeld A.L., Shulman G.I. Nonalcoholic fatty liver disease, hepatic insulin resistance, and type 2 diabetes. *Hepatology*. 2014;59(2):713–23. DOI: 10.1002/hep.26672
- Ipsen D.H., Lykkesfeldt J., Tveden-Nyborg P. Molecular mechanisms of hepatic lipid accumulation in non-alcoholic fatty liver disease. *Cell Mol Life Sci*. 2018;75(18):3313–27. DOI: 10.1007/s00018-018-2860-6
- Lambert J.E., Ramos-Roman M.A., Browning J.D., Parks E.J. Increased de novo lipogenesis is a distinct characteristic of individuals with nonalcoholic fatty liver disease. *Gastroenterology*. 2014;146(3):726–35. DOI: 10.1053/j.gastro.2013.11.049
- Ter Horst K.W., Serlie M.J. Fructose consumption, lipogenesis, and non-alcoholic fatty liver disease. *Nutrients*. 2017;9(9):981. DOI: 10.3390/nu9090981
- Shen J., Sakaida I., Uchida K., Terai S., Okita K. Leptin enhances TNF-alpha production via p38 and JNK MAPK in LPS-stimulated Kupffer cells. *Life Sci*. 2005;77(13):1502–15. DOI: 10.1016/j.lfs.2005.04.004
- Subichin M., Clanton J., Makuszewski M., Bohon A., Zografakis J.G., Dan A. Liver disease in the morbidly obese: A review of 1000 consecutive patients undergoing weight loss surgery. *Surg Obes Relat Dis*. 2015;11(1):137–41. DOI: 10.1016/j.soard.2014.06.015
- Sasaki A., Nitta H., Otsuka K., Umemura A., Baba S., Obuchi T., et al. Bariatric surgery and non-alcoholic fatty liver disease: Current and potential future treatments. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2014;5:164. DOI: 10.3389/fendo.2014.00164
- Stojšavljević S., Gomerčić Palčić M., Virović Jukić L., Smirčić Duvnjak L., Duvnjak M. Adipokines and proinflammatory cytokines, the key mediators in the pathogenesis of nonalcoholic fatty liver disease. *World J Gastroenterol*. 2014;20(48):18070–91. DOI: 10.3748/wjg.v20.i48.18070
- Osborn O., Olefsky J.M. The cellular and signaling networks linking the immune system and metabolism in disease. *Nat Med*. 2012;18(3):363–74. DOI: 10.1038/nm.2627
- Yan F.J., Wang X., Wang S.E., Hong H.T., Lu J., Ye Q., et al. C-Jun/C7ORF41/NF-κB axis mediates hepatic inflammation and lipid accumulation in NAFLD. *Biochem J*. 2020;477(3):691–708. DOI: 10.1042/BCJ20190799
- Jin S., Li Y., Xia T., Liu Y., Zhang S., Hu H., et al. Mechanisms and therapeutic implications of selective autophagy in nonalcoholic fatty liver disease. *J Adv Res*. 2025;67:317–29. DOI: 10.1016/j.jare.2024.01.027
- Prerna K., Dubey V.K. Beclin1-mediated interplay between autophagy and apoptosis: New understanding. *Int J Biol Macromol*. 2022;204:258–73. DOI: 10.1016/j.ijbiomac.2022.02.005
- Fromenty B., Roden M. Mitochondrial alterations in fatty liver diseases. *J Hepatol*. 2023;78(2):415–29. DOI: 10.1016/j.jhep.2022.09.020
- Ferré P., Foufelle F. SREBP-1c transcription factor and lipid homeostasis: Clinical perspective. *Horm Res*. 2007;68(2):72–82. DOI: 10.1159/000100426
- Miserez A.R., Muller P.Y., Barella L., Barella S., Staehelin H.B., Leitersdorf E., et al. Sterol-regulatory element-binding protein (SREBP)-2 contributes to polygenic hypercholesterolaemia. *Atherosclerosis*. 2002;164(1):15–26. DOI: 10.1016/s0021-9150(01)00762-6
- Iizuka K., Takao K., Yabe D. ChREBP-mediated regulation of lipid metabolism: Involvement of the gut microbiota, liver, and adipose tissue. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2020;11:587189. DOI: 10.3389/fendo.2020.587189
- Ma M., Xie W., Li X. Identification of autophagy-related genes in the progression from non-alcoholic fatty liver to non-alcoholic steatohepatitis. *Int J Gen Med*. 2021;14:3163–76. DOI: 10.2147/IJGM.S317785
- Barrientos-Riosalido A., Real M., Bertran L., Aguilar C., Martinez S., Parada D., et al. Increased hepatic ATG7 mRNA and ATG7 protein expression in nonalcoholic steatohepatitis associated with obesity. *Int J Mol Sci*. 2023;24(2):1324. DOI: 10.3390/ijms24021324
- Syed-Abdul M.M. Lipid metabolism in metabolic-associated steatotic liver disease (MASLD). *Metabolites*. 2023;14(1):12. DOI: 10.3390/metabo14010012
- Branković M., Dukić M., Gmizić T., Popadić V., Nikolić N., Sekulić A., et al. New therapeutic approaches for the treatment of patients with metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease (MASLD) and increased cardiovascular risk. *Diagnostics (Basel)*. 2024;14(2):229. DOI: 10.3390/diagnostics14020229
- Zhao Y., Zhou Y., Wang D., Huang Z., Xiao X., Zheng Q., et al. Mitochondrial dysfunction in metabolic dysfunction fatty liver disease (MAFLD). *Int J Mol Sci*. 2023;24(24):17514. DOI: 10.3390/ijms242417514
- Chen Z., Tian R., She Z., Cai J., Li H. Role of oxidative stress in the pathogenesis of nonalcoholic fatty liver disease. *Free Radic Biol Med*. 2020;152:116–41. DOI: 10.1016/j.freeradbiomed.2020.02.025

35. Thomson A.W., Knolle P.A. Antigen-presenting cell function in the tolerogenic liver environment. *Nat Rev Immunol.* 2010;10(11):753–66. DOI: 10.1038/nri2858
36. Lotze M.T., Zeh H.J., Rubartelli A., Sparvero L.J., Amoscato A.A., Washburn N.R., et al. The grateful dead: Damage-associated molecular pattern molecules and reduction/oxidation regulate immunity. *Immunol Rev.* 2007;220:60–81. DOI: 10.1111/j.1600-065X.2007.00579.x
37. Szabo G., Csak T. Inflammasomes in liver diseases. *J Hepatol.* 2012;57(3):642–54. DOI: 10.1016/j.jhep.2012.03.035
38. Luedde T., Schwabe R.F. NF- κ B in the liver – linking injury, fibrosis and hepatocellular carcinoma. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2011;8(2):108–18. DOI: 10.1038/nrgastro.2010.213
39. Klein I., Cornejo J.C., Polakos N.K., John B., Wuensch S.A., Topham D.J., et al. Kupffer cell heterogeneity: Functional properties of bone marrow derived and sessile hepatic macrophages. *Blood.* 2007;110(12):4077–85. DOI: 10.1182/blood-2007-02-073841
40. Fang Y.L., Chen H., Wang C.L., Liang L. Pathogenesis of non-alcoholic fatty liver disease in children and adolescence: From “two hit theory” to “multiple hit model”. *World J Gastroenterol.* 2018;24(27):2974–83. DOI: 10.3748/wjg.v24.i27.2974
41. Tomita K., Tamiya G., Ando S., Ohsumi K., Chiyo T., Mizutani A., et al. Tumour necrosis factor alpha signalling through activation of Kupffer cells plays an essential role in liver fibrosis of non-alcoholic steatohepatitis in mice. *Gut.* 2006;55(3):415–24. DOI: 10.1136/gut.2005.071118
42. Kremer M., Hines I.N., Milton R.J., Wheeler M.D. Favored T helper 1 response in a mouse model of hepatosteatosis is associated with enhanced T cell-mediated hepatitis. *Hepatology.* 2006;44(1):216–27. DOI: 10.1002/hep.21221
43. Ghazarian M., Revelo X.S., Nøhr M.K., Luck H., Zeng K., Lei H., et al. Type I interferon Responses drive intrahepatic T cells to promote metabolic syndrome. *Sci Immunol.* 2017;2(10):eaai7616. DOI: 10.1126/sciimmunol.aai7616
44. Wang M., Li L., Xu Y., Du J., Ling C. Roles of hepatic stellate cells in NAFLD: From the perspective of inflammation and fibrosis. *Front Pharmacol.* 2022;13:958428. DOI: 10.3389/fphar.2022.958428
45. Li Z., Yuan H., Chu H., Yang L. The crosstalk between gut microbiota and bile acids promotes the development of non-alcoholic fatty liver disease. *Microorganisms.* 2023;11(8):2059. DOI: 10.3390/microorganisms11082059
46. Clemente M.G., Mandato C., Poeta M., Vajro P. Pediatric non-alcoholic fatty liver disease: Recent solutions, unresolved issues, and future research directions. *World J Gastroenterol.* 2016;22(36):8078–93. DOI: 10.3748/wjg.v22.i36.8078
47. Ulluwishewa D., Anderson R.C., McNabb W.C., Moughan P.J., Wells J.M., Roy N.C. Regulation of tight junction permeability by intestinal bacteria and dietary components. *J Nutr.* 2011;141(5):769–76. DOI: 10.3945/jn.110.135657
48. Paolella G., Mandato C., Pierri L., Poeta M., Di Stasi M., Vajro P. Gut-liver axis and probiotics: Their role in non-alcoholic fatty liver disease. *World J Gastroenterol.* 2014;20(42):15518–31. DOI: 10.3748/wjg.v20.i42.15518
49. Zorn A.M., Wells J.M. Vertebrate endoderm development and organ formation. *Annu Rev Cell Dev Biol.* 2009;25:221–51. DOI: 10.1146/annurev.cellbio.042308.113344
50. Fairfield C.J., Drake T.M., Pius R., Brethrick A.D., Campbell A., Clark D.W., et al. Genome-wide association study of NAFLD using electronic health records. *Hepatology Commun.* 2022;6(2):297–308. DOI: 10.1002/hep4.1805
51. Anstee Q.M., Darlay R., Cockell S., Meroni M., Govaere O., Tiniakos D., et al. Genome-wide association study of non-alcoholic fatty liver and steatohepatitis in a histologically characterised cohort. *J Hepatol.* 2020;73(3):505–15. DOI: 10.1016/j.jhep.2020.04.003
52. Куртанов Х.А., Сыдыкова Л.А., Павлова Н.И., Филиппова Н.П., Додохов В.В., Ансолихова Г.А. и др. Полиморфизм гена адипонутрина (PNPLA3) у коренных жителей Республики Саха (Якутия), страдающих сахарным диабетом 2-го типа. *Альманах клинической медицины.* 2018;46(3):258–63. [Kurtanov K.A., Sydykova L.A., Pavlova N.I., Filippova N.P., Dodokhov V.V., Ansolikhova G.A., et al. Polymorphism of the adiponutrin gene (PNPLA3) in the indigenous inhabitants of the Republic of Sakha (Yakutia) with type 2 diabetes mellitus. *Almanac of Clinical Medicine.* 2018;46(3):258–63 (In Russ.)]. DOI: 10.18786/2072-0505-2018-46-3-258-263
53. Кролевец Т.С., Ливзан М.А., Ахмедов В.А., Новиков Д.Г. Исследование полиморфизма гена PNPLA3 у пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени и различной стадией фиброза. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология.* 2018;11:24–32. [Krolevets T.S., Livzan M.A., Akhmedov V.A., Novikov D.G. Study of PNPLA3 gene polymorphism in patients with non-alcoholic fatty liver disease and various stages of fibrosis. *Experimental and Clinical Gastroenterology.* 2018;11:24–32. (In Russ.)].
54. Райхельсон К.Л., Ковязина В.П., Сидоренко Д.В., Назаров В.Д., Лапин С.В., Эмануэль В.Л. и др. Влияние полиморфизма гена PNPLA3 на течение неалкогольной жировой болезни печени. *РМЖ.* 2019;12:85–8. [Raikhelson K.L., Kovyzina V.P., Sidorenko D.V., Nazarov V.D., Lapin S.V., Emanuel V.L., et al. PNP- LA3 gene polymorphism impact on the nonalcoholic fatty liver disease course. *RMJ.* 2019;12:85–8. (In Russ.)].
55. Дьяконова А.Т., Куртанов Х.А., Павлова Н.И., Соловьева Н.А., Соловьева Ю.А., Филиппова Н.П. и др. Полиморфизм rs58542926 гена TM6SF2 при хронических неинфекционных болезнях печени в якутской популяции. *Современные проблемы науки и образования.* 2019;6:133. [Dyakonova A.T., Kurtanov K.A., Pavlova N.I., Soloveva N.A., Soloveva Yu.A., Filippova N.P., et al. Polymorphism rs58542926 of the TM6SF2 gene in chronic non-infectious liver diseases in the Yakut population. *Modern Problems of Science and Education.* 2019;6:133. (In Russ.)]. DOI: 10.17513/spno.29334
56. Cusi K., Isaacs S., Barb D., Basu R., Caprio S., Garvey W.T., et al. American Association of Clinical Endocrinology Clinical Practice Guideline for the diagnosis and management of nonalcoholic fatty liver disease in primary care and endocrinology clinical settings: Co-sponsored by the American Association for the Study of Liver Diseases (AASLD). *Endocr Pract.* 2022;28(5):528–62. DOI: 10.1016/j.eprac.2022.03.010
57. Lonardo A., Ballestri S., Mantovani A., Nascimbeni F., Lugari S., Targher G. Pathogenesis of hypothyroidism-induced NAFLD: Evidence for a distinct disease entity? *Dig Liver Dis.* 2019;51(4):462–70. DOI: 10.1016/j.dld.2018.12.014
58. Ramanathan R., Patwa S.A., Ali A.H., Ibdah J.A. Thyroid hormone and mitochondrial dysfunction: Therapeutic implications for metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease (MASLD). *Cells.* 2023;12(24):2806. DOI: 10.3390/cells12242806
59. Younossi Z.M., Henry L. Understanding the burden of nonalcoholic fatty liver disease: Time for action. *Diabetes Spectr.* 2024;37(1):9–19. DOI: 10.2337/dsi23-0010
60. Jichitu A., Bungau S., Stanescu A.M.A., Vesa C.M., Toma M.M., Bustea C., et al. Non-alcoholic fatty liver disease and cardiovascular comorbidities: Pathophysiological links, diagnosis, and therapeutic management. *Diagnostics (Basel).* 2021;11(4):689. DOI: 10.3390/diagnostics11040689
61. Дряпкина О.М., Ивашкин В.Т. Эпидемиологические особенности неалкогольной жировой болезни печени в России (результаты открытого многоцентрового проспективного исследования-наблюдения DIREG L 01903). *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии.* 2014;24(4):32–8. [Drapkina O.M., Ivashkin V.T. Epidemiological features of non-alcoholic fatty liver disease in Russia (results of an open multi-

- center prospective observational study DIREG L 01903). *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2014;24(4):32–8. (In Russ.).
62. Ивашкин В.Т., Дранкина О.М., Маев И.В., Трухманов А.С., Блинов Д.В., Палгова Л.К. и др. Распространенность неалкогольной жировой болезни печени у пациентов амбулаторно-поликлинической практики в Российской Федерации: результаты исследования DIREG 2. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2015;25(6):31–41. [Ivashkin V.T., Drapkina O.M., Maev I.V., Trukhmanov A.S., Blinov D.V., Palgova L.K., et al. Prevalence of non-alcoholic fatty liver disease in outpatients of the Russian Federation: DIREG 2 study results. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2015;25(6):31–41. (In Russ.).]
 63. Евстифеева С.Е., Шальнова С.А., Куценко В.А., Яровая Е.Б., Баланова Ю.А., Имаева А.Э. и др. Распространенность неалкогольной жировой болезни печени среди населения трудоспособного возраста: ассоциации с социально-демографическими показателями и поведенческими факторами риска (данные ЭССЕ-РФ-2). *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2022;21(9):3356. [Evstifeeva S.E., Shalnova S.A., Kutsenko V.A., Yarovaia E.V., Balanova Yu.A., Imaeva A.E., et al. Prevalence of non-alcoholic fatty liver disease among the working-age population: Associations with socio-demographic indicators and behavioral risk factors (ESSE RF-2 data). *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2022;21(9):3356. (In Russ.).] DOI: 10.15829/1728-8800-2022-3356
 64. Маев И.В., Андреев Д.Н., Кучерявый Ю.А. Распространенность неалкогольной жировой болезни печени в России: метаанализ. *Consilium Medicum*. 2023;25(5):313–19. [Maev I.V., Andreev D.N., Kucheryavyy Yu.A. Prevalence of non-alcoholic fat disease liver in Russian Federation: Meta-analysis. *Consilium Medicum*. 2023;25(5):313–19. (In Russ.).] DOI: 10.26442/20751753.2023.5.202155
 65. Povsic M., Wong O.Y., Perry R., Bottomley J. A structured literature review of the epidemiology and disease burden of non-alcoholic steatohepatitis (NASH). *Adv Ther*. 2019;36(7):1574–94. DOI: 10.1007/s12325-019-00960-3
 66. Harrison S.A., Gawrieh S., Roberts K., Lisanti C.J., Schwöpe R.B., Cebé K.M., et al. Prospective evaluation of the prevalence of non-alcoholic fatty liver disease and steatohepatitis in a large middle-aged US cohort. *J Hepatol*. 2021;75(2):284–91. DOI: 10.1016/j.jhep.2021.02.034
 67. Estes C., Anstee Q.M., Arias-Loste M.T., Bantel H., Bellentani S., Caballeria J., et al. Modeling NAFLD disease burden in China, France, Germany, Italy, Japan, Spain, United Kingdom, and United States for the period 2016–2030. *J Hepatol*. 2018;69(4):896–904. DOI: 10.1016/j.jhep.2018.05.036
 68. Huang D.Q., Terrault N.A., Tacke F., Gluud L.L., Arrese M., Bugianesi E., et al. Global epidemiology of cirrhosis – aetiology, trends and predictions. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2023;20(6):388–98. DOI: 10.1038/s41575-023-00759-2
 69. Huang D.Q., El-Serag H.B., Loomba R. Global epidemiology of NAFLD-related HCC: Trends, predictions, risk factors and prevention. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2021;18(4):223–38. DOI: 10.1038/s41575-020-00381-6
 70. Ивашкин В.Т., Маевская М.В., Жаркова М.С., Жигалова С.Б., Куценко Е.А., Манукьян Г.В. и др. Цирроз и фиброз печени: клинические рекомендации. М.; 2021. [Ivashkin V.T., Maevskaya M.V., Zharkova M.S., Zhigalova S.B., Kutsenko E.A., Manukyan G.V., et al. Liver cirrhosis and fibrosis: Clinical guidelines. Moscow; 2021. (In Russ.).]
 71. Muthiah M.D., Cheng Han N., Sanyal A.J. A clinical overview of non-alcoholic fatty liver disease: A guide to diagnosis, the clinical features, and complications – What the non-specialist needs to know. *Diabetes Obes Metab*. 2022;24(Suppl. 2):3–14. DOI: 10.1111/dom.14521
 72. Cook N., Geier A., Schmid A., Hirschfield G., Kautz A., Schattenberg J.M., et al. The patient perspectives on future therapeutic options in NASH and patient needs. *Front Med (Lausanne)*. 2019;6:61. DOI: 10.3389/fmed.2019.00061
 73. Liebe R., Esposito I., Bock H.H., Vom Dahl S., Stindt J., Baumann U., et al. Diagnosis and management of secondary causes of steatohepatitis. *J Hepatol*. 2021;74(6):1455–71. DOI: 10.1016/j.jhep.2021.01.045
 74. Ивашкин В.Т. Пропедевтика внутренних болезней: учебник. 2-е изд. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2023. [Ivashkin V.T. Propaedeutics of internal diseases: textbook. 2nd ed. Moscow: GEOTAR-Media Publ.; 2023. (In Russ.).]
 75. Ивашкин В.Т., Маевская М.В., Жаркова М.С., Котовская Ю.В., Ткачева О.Н., Трошина Е.А. и др. Клинические рекомендации Российского общества по изучению печени, Российской гастроэнтерологической ассоциации, Российской ассоциации эндокринологов, Российской ассоциации геронтологов и гериатров и Национального общества профилактической кардиологии по диагностике и лечению неалкогольной жировой болезни печени. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2022;32(4):104–40. [Ivashkin V.T., Maevskaya M.V., Zharkova M.S., Kotovskaya Yu.V., Tkacheva O.N., Troshina E.A., et al. Clinical Practice Guidelines of the Russian Scientific Liver Society, Russian Gastroenterological Association, Russian Association of Endocrinologists, Russian Association of Gerontologists and Geriatricians and National Society for Preventive Cardiology on Diagnosis and Treatment of Non-Alcoholic Liver Disease. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2022;32(4):104–40. (In Russ.).] DOI: 10.22416/1382-4376-2022-32-4-104-140
 76. Obika M., Noguchi H. Diagnosis and evaluation of nonalcoholic fatty liver disease. *Exp Diabetes Res*. 2012;2012:145754. DOI: 10.1155/2012/145754
 77. Павлов Ч.С., Глушенков Д.В., Коновалова О.Н., Ивашкин В.Т. Сфера клинического применения неинвазивных методов оценки фиброза печени: результаты собственных исследований в многопрофильном стационаре. *Клиническая медицина*. 2009;87(11):40–5. [Pavlov Ch.S., Glushenkov D.V., Konovalova O.N., Ivashkin V.T. The scope of clinical application of noninvasive methods for assessing liver fibrosis: Results of our own studies in a multidisciplinary hospital. *Clinical Medicine*. 2009;87(11):40–5. (In Russ.).]
 78. Sorbi D., Boynton J., Lindor K.D. The ratio of aspartate aminotransferase to alanine aminotransferase: Potential value in differentiating nonalcoholic steatohepatitis from alcoholic liver disease. *Am J Gastroenterol*. 1999;94(4):1018–22. DOI: 10.1111/j.1572-0241.1999.01006.x
 79. Дедов И.И., Шестакова М.В., Майоров А.Ю., Шамхалова М.Ш., Сухарева О.Ю., Галстян Г.Р. и др. Сахарный диабет 2-го типа у взрослых: клинические рекомендации. М.; 2022. [Dedov I.I., Shestakova M.V., Mayorov A.Yu., Shamkhalova M.Sh., Sukhareva O.Yu., Galstyan G.R., et al. Type 2 diabetes mellitus in adults: Clinical guidelines. Moscow; 2022. (In Russ.).]
 80. Fujii H., Kawada N.; Japan Study Group Of Nafld Jsg-Nafld. The role of insulin resistance and diabetes in nonalcoholic fatty liver disease. *Int J Mol Sci*. 2020;21(11):3863. DOI: 10.3390/ijms21113863
 81. Targher G., Day C.P., Bonora E. Risk of cardiovascular disease in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *N Engl J Med*. 2010;363(14):1341–50. DOI: 10.1056/NEJMr0912063
 82. Кутишенко Н.П., Марцевич С.Ю., Лерман О.В., Балашов И.С., Невзорова В.А., Резник И.И. и др. Повышение эффективности гиполипидемической терапии у пациентов высокого сердечно-сосудистого риска с сочетанной патологией печени (результаты дополнительного анализа исследования РАКУРС). *Рациональная фармакотерапия в кардиологии*. 2015;11(3):297–303. [Kutishenko N.P., Martsevich S.Yu., Lerman O.V., Balashov I.S., Nevzorova V.A., Reznik I.I., et al. The improvement of lipid-lowering therapy effectiveness in patients with high cardiovascular risk and concomitant

- liver disease (results of additional analysis of the RAK-URS study). *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2015;11(3):297–303. (In Russ.). DOI: 10.20996/1819-6446-2015-11-3-297-303
83. Ежов М.В., Кухарчук В.В., Сергиенко И.В., Алиева А.С., Анциферов М.Б., Аншелес А.А. и др. Нарушения липидного обмена: клинические рекомендации. М.; 2023. [Ezhov M.V., Kukharchuk V.V., Sergienko I.V., Alieva A.S., Antsiferov M.B., Ansheles A.A., et al. Lipid metabolism disorders: Clinical guidelines. Moscow; 2023. (In Russ.).]
 84. Spinosa M., Stine J.G. Nonalcoholic fatty liver disease — evidence for a thrombophilic state? *Curr Pharm Des*. 2020;26(10):1036–44. DOI: 10.2174/1381612826666200131101553
 85. Verrijken A., Francque S., Mertens I., Prawitt J., Caron S., Hubens G., et al. Prothrombotic factors in histologically proven nonalcoholic fatty liver disease and non-alcoholic steatohepatitis. *Hepatology*. 2014;59(1):121–9. DOI: 10.1002/hep.26510
 86. Balta G., Altay C., Gurgey A. PAI-1 gene 4G/5G genotype: A risk factor for thrombosis in vessels of internal organs. *Am J Hematol*. 2002;71(2):89–93. DOI: 10.1002/ajh.10192
 87. Northup P.G., Argo C.K., Shah N., Caldwell S.H. Hypercoagulation and thrombophilia in nonalcoholic fatty liver disease: Mechanisms, human evidence, therapeutic implications, and preventive implications. *Semin Liver Dis*. 2012;32(1):39–48. DOI: 10.1055/s-0032-1306425
 88. Skurk T., Hauner H. Obesity and impaired fibrinolysis: Role of adipose production of plasminogen activator inhibitor-1. *Int J Obes Relat Metab Disord*. 2004;28(11):1357–64. DOI: 10.1038/sj.ijo.0802778
 89. Kotronen A., Joutsu-Korhonen L., Sevastianova K., Bergholm R., Hakkarainen A., Pietiläinen K.H., et al. Increased coagulation factor VIII, IX, XI and XII activities in non-alcoholic fatty liver disease. *Liver Int*. 2011;31(2):176–83. DOI: 10.1111/j.1478-3231.2010.02375.x
 90. Ciardullo S., Ballabeni C., Trevisan R., Perseghin G. Liver stiffness, albuminuria and chronic kidney disease in patients with NAFLD: A systematic review and meta-analysis. *Biomolecules*. 2022;12(1):105. DOI: 10.3390/biom12010105
 91. Sun D.Q., Jin Y., Wang T.Y., Zheng K.I., Rios R.S., Zhang H.Y., et al. MAFLD and risk of CKD. *Metabolism*. 2021;115:154433. DOI: 10.1016/j.metabol.2020.154433
 92. Бобкова И.Н., Ватазин А.В., Ветчинникова О.Н., Волгина Г.В., Голубев Р.В., Горелова Е.А. и др. Хроническая болезнь почек (ХБП): клинические рекомендации. М.; 2021. [Bobkova I.N., Vatazin A.V., Vetchinnikova O.N., Volgina G.V., Golubev R.V., Gorelova E.A., et al. Chronic kidney disease (CKD): Clinical guidelines. Moscow; 2021. (In Russ.).]
 93. Маевская М.В., Котовская Ю.В., Ивашкин В.Т., Ткачева О.Н., Трошина Е.А., Шестакова М.В. и др. Национальный Консенсус для врачей по ведению взрослых пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени и ее основными коморбидными состояниями. *Терапевтический архив*. 2022;94(2):216–53. [Maevskaya M.V., Kotovskaya Yu.V., Ivashkin V.T., Tkacheva O.N., Troshina E.A., Shestakova M.V., et al. The National Consensus statement on the management of adult patients with non-alcoholic fatty liver disease and main comorbidities. *Terapevticheskiy Arkhiv*. 2022;94(2):216–53. (In Russ.).] DOI: 10.26442/00403660.2022.02.201363
 94. Darmawan G., Hamijoyo L., Hasan I. Association between serum uric acid and non-alcoholic fatty liver disease: A meta-analysis. *Acta Med Indones*. 2017;49(2):136–47.
 95. Lombardi R., Pisano G., Fargion S. Role of serum uric acid and ferritin in the development and progression of NAFLD. *Int J Mol Sci*. 2016;17(4):548. DOI: 10.3390/ijms17040548
 96. Аверкина Н.А., Багаева М.Э., Батышева Т.Т., Быкова О.В., Вашакмадзе Н.Д., Вольнец Г.В. и др. Нарушения обмена меди (болезнь Вильсона): клинические рекомендации. М.; 2021. [Averkina N.A., Bagaeva M.E., Batysheva T.T., Bykova O.V., Vashakmadze N.D., Volnec G.V., et al. Copper metabolism disorders (Wilson's disease): Clinical guidelines. Moscow; 2021. (In Russ.).]
 97. Ивашкин В.Т., Ющук Н.Д., Богомолов П.О., Волчкова Е.В., Дмитриев А.С., Жаркова М.С. и др. Хронический вирусный гепатит С: клинические рекомендации. М.; 2021. [Ivashkin V.T., Yushchuk N.D., Bogomolov P.O., Volchkova E.V., Dmitriev A.S., Zharkova M.S., et al. Chronic viral hepatitis C: Clinical recommendations. Moscow; 2021. (In Russ.).]
 98. Ивашкин В.Т., Маевская М.В., Жаркова М.С., Тухонов И.Н., Федосына Е.А., Павлов Ч.С. Алгоритмы диагностики и лечения в гепатологии: справочные материалы. М.: МЕДпресс-информ; 2016. [Ivashkin V.T., Maevskaya M.V., Zharkova M.S., Tikhonov I.N., Fedosina E.A., Pavlov Ch.S. Algorithms for diagnosis and treatment in hepatology: Reference materials. Moscow: MEDpress-inform Publ.; 2016. (In Russ.).]
 99. Petzold G. Role of ultrasound methods for the assessment of NAFLD. *J Clin Med*. 2022;11(15):4581. DOI: 10.3390/jcm11154581
 100. Ferraioli G., Soares Monteiro L.B. Ultrasound-based techniques for the diagnosis of liver steatosis. *World J Gastroenterol*. 2019;25(40):6053–62. DOI: 10.3748/wjg.v25.i40.6053
 101. Hernaez R., Lazo M., Bonekamp S., Kamel I., Brancati F.L., Guallar E., et al. Diagnostic accuracy and reliability of ultrasonography for the detection of fatty liver: A meta-analysis. *Hepatology*. 2011;54(3):1082–90. DOI: 10.1002/hep.24452
 102. European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines on non-invasive tests for evaluation of liver disease severity and prognosis — 2021 update. *J Hepatol*. 2021;75(3):659–89. DOI: 10.1016/j.jhep.2021.05.025
 103. Petroff D., Blank V., Newsome P.N., Shalimar, Voican C.S., Thiele M., et al. Assessment of hepatic steatosis by controlled attenuation parameter using the M and XL probes: An individual patient data meta-analysis. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2021;6(3):185–98. DOI: 10.1016/S2468-1253(20)30357-5
 104. Pu K., Wang Y., Bai S., Wei H., Zhou Y., Fan J., et al. Diagnostic accuracy of controlled attenuation parameter (CAP) as a non-invasive test for steatosis in suspected non-alcoholic fatty liver disease: A systematic review and meta-analysis. *BMC Gastroenterol*. 2019;19(1):51. DOI: 10.1186/s12876-019-0961-9
 105. Gu J., Liu S., Du S., Zhang Q., Xiao J., Dong Q., et al. Diagnostic value of MRI-PDFF for hepatic steatosis in patients with non-alcoholic fatty liver disease: A meta-analysis. *Eur Radiol*. 2019;29(7):3564–73. DOI: 10.1007/s00330-019-06072-4
 106. Verhaegh P., Bavalua R., Winkens B., Masclee A., Jonkers D., Koek G. Noninvasive tests do not accurately differentiate nonalcoholic steatohepatitis from simple steatosis: A systematic review and meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2018;16(6):837–61. DOI: 10.1016/j.cgh.2017.08.024
 107. Kleiner D.E., Brunt E.M. Nonalcoholic fatty liver disease: Pathologic patterns and biopsy evaluation in clinical research. *Semin Liver Dis*. 2012;32(1):3–13. DOI: 10.1055/s-0032-1306421
 108. Kleiner D.E., Brunt E.M., Van Natta M., Behling C., Contos M.J., Cummings O.W., et al. Design and validation of a histological scoring system for nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology*. 2005;41(6):1313–21. DOI: 10.1002/hep.20701
 109. Bedossa P. Utility and appropriateness of the fatty liver inhibition of progression (FLIP) algorithm and steatosis, activity, and fibrosis (SAF) score in the evaluation of biopsies of nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology*. 2014;60(2):565–75. DOI: 10.1002/hep.27173
 110. Bedossa P. Current histological classification of NAFLD: Strength and limitations. *Hepatol Int*. 2013;7(Suppl. 2):765–70. DOI: 10.1007/s12072-013-9446-z

111. Harrison S.A., Torgerson S., Hayashi P., Ward J., Schenker S. Vitamin E and vitamin C treatment improves fibrosis in patients with nonalcoholic steatohepatitis. *Am J Gastroenterol.* 2003;98(11):2485–90. DOI: 10.1111/j.1572-0241.2003.08699.x
112. Xiao G., Zhu S., Xiao X., Yan L., Yang J., Wu G. Comparison of laboratory tests, ultrasound, or magnetic resonance elastography to detect fibrosis in patients with nonalcoholic fatty liver disease: A meta-analysis. *Hepatology.* 2017;66(5):1486–501. DOI: 10.1002/hep.29302
113. McPherson S., Hardy T., Dufour J.F., Petta S., Romero-Gomez M., Allison M., et al. Age as a confounding factor for the accurate non-invasive diagnosis of advanced NAFLD fibrosis. *Am J Gastroenterol.* 2017;112(5):740–51. DOI: 10.1038/ajg.2016.453
114. Bril F., McPhaul M.J., Caulfield M.P., Clark V.C., Soldevilla-Pico C., Firpi-Morell R.J., et al. Performance of plasma biomarkers and diagnostic panels for nonalcoholic steatohepatitis and advanced fibrosis in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care.* 2020;43(2):290–7. DOI: 10.2337/dc19-1071
115. Ratziu V., Massard J., Charlotte F., Messous D., Imbert-Bismut F., Bonyhay L., et al. Diagnostic value of biochemical markers (FibroTest-FibroSURE) for the prediction of liver fibrosis in patients with non-alcoholic fatty liver disease. *BMC Gastroenterol.* 2006;6:6. DOI: 10.1186/1471-230X-6-6
116. Vali Y., Lee J., Boursier J., Spijker R., Verheij J., Brosnan M.J., et al. FibroTest for evaluating fibrosis in non-alcoholic fatty liver disease patients: A systematic review and meta-analysis. *J Clin Med.* 2021;10(11):2415. DOI: 10.3390/jcm10112415
117. Papatheodoridi M., Hiriart J.B., Lupsor-Platon M., Bronte F., Boursier J., Elshaarawy O., et al. Refining the Baveno VI elastography criteria for the definition of compensated advanced chronic liver disease. *J Hepatol.* 2021;74(5):1109–16. DOI: 10.1016/j.jhep.2020.11.050
118. De Franchis R., Bosch J., Garcia-Tsao G., Reiberger T., Ripoll C. Baveno VII – Renewing consensus in portal hypertension. *J Hepatol.* 2022;76(4):959–74. DOI: 10.1016/j.jhep.2021.12.022
119. World Health Organization. WHO guidelines on physical activity and sedentary behaviour. URL: <https://iris.who.int/bitstream/handle/10665/336656/9789240015128-eng.pdf>
120. Keating S.E., Hackett D.A., George J., Johnson N.A. Exercise and non-alcoholic fatty liver disease: A systematic review and meta-analysis. *J Hepatol.* 2012;57(1):157–66. DOI: 10.1016/j.jhep.2012.02.023
121. Дедов И.И., Мокрышева Н.Г., Мельниченко Г.А., Трошина Е.А., Мазурина Н.В., Ершова Е.В. и др. Ожирение: клинические рекомендации. М.; 2020. [Dedov I.I., Mokrysheva N.G., Melnichenko G.A., Troshina E.A., Mazurina N.V., Ershova E.V., et al. Obesity: Clinical guidelines. Moscow; 2020. (In Russ.)].
122. Hashida R., Kawaguchi T., Bekki M., Omoto M., Matsuse H., Nago T., et al. Aerobic vs. resistance exercise in non-alcoholic fatty liver disease: A systematic review. *J Hepatol.* 2017;66(1):142–52. DOI: 10.1016/j.jhep.2016.08.023
123. Katsagoni C.N., Georgoulis M., Papatheodoridis G.V., Panagiotakos D.B., Kontogianni M.D. Effects of lifestyle interventions on clinical characteristics of patients with non-alcoholic fatty liver disease: A meta-analysis. *Metabolism.* 2017;68:119–32. DOI: 10.1016/j.metabol.2016.12.006
124. Golabi P., Locklear C.T., Austin P., Afdhal S., Byrns M., Gerber L., et al. Effectiveness of exercise in hepatic fat mobilization in non-alcoholic fatty liver disease: Systematic review. *World J Gastroenterol.* 2016;22(27):6318–27. DOI: 10.3748/wjg.v22.i27.6318
125. Smart N.A., King N., McFarlane J.R., Graham P.L., Dieberg G. Effect of exercise training on liver function in adults who are overweight or exhibit fatty liver disease: A systematic review and meta-analysis. *Br J Sports Med.* 2018;52(13):834–43. DOI: 10.1136/bjsports-2016-096197
126. Cheng S., Ge J., Zhao C., Le S., Yang Y., Ke D., et al. Effect of aerobic exercise and diet on liver fat in pre-diabetic patients with non-alcoholic-fatty-liver-disease: A randomized controlled trial. *Sci Rep.* 2017;7(1):15952. DOI: 10.1038/s41598-017-16159-x
127. Hallsworth K., Thoma C., Hollingsworth K.G., Cassidy S., Anstee Q.M., Day C.P., et al. Modified high-intensity interval training reduces liver fat and improves cardiac function in non-alcoholic fatty liver disease: A randomized controlled trial. *Clin Sci (Lond).* 2015;129(12):1097–105. DOI: 10.1042/CS20150308
128. Rector R.S., Thyfault J.P., Morris R.T., Laye M.J., Borengasser S.J., Booth F.W., et al. Daily exercise increases hepatic fatty acid oxidation and prevents steatosis in Otsuka Long-Evans Tokushima Fatty rats. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol.* 2008;294(3):G619–26. DOI: 10.1152/ajpgi.00428.2007
129. Rinella M.E., Neuschwander-Tetri B.A., Siddiqui M.S., Abdelmalek M.F., Caldwell S., Barb D., et al. AASLD Practice Guidance on the clinical assessment and management of nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology.* 2023;77(5):1797–835. DOI: 10.1097/HEP.0000000000000323
130. Zelber-Sagi S., Salomone F., Mlynarsky L. The Mediterranean dietary pattern as the diet of choice for non-alcoholic fatty liver disease: Evidence and plausible mechanisms. *Liver Int.* 2017;37(7):936–49. DOI: 10.1111/liv.13435
131. Haigh L., Kirk C., El Gendy K., Gallacher J., Errington L., Mathers J.C., et al. The effectiveness and acceptability of Mediterranean diet and calorie restriction in non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD): A systematic review and meta-analysis. *Clin Nutr.* 2022;41(9):1913–31. DOI: 10.1016/j.clnu.2022.06.037
132. Younossi Z.M., Corey K.E., Lim J.K. AGA clinical practice update on lifestyle modification using diet and exercise to achieve weight loss in the management of nonalcoholic fatty liver disease: Expert review. *Gastroenterology.* 2021;160(3):912–8. DOI: 10.1053/j.gastro.2020.11.051
133. Panchal S.K., Poudyal H., Brown L. Quercetin ameliorates cardiovascular, hepatic, and metabolic changes in diet-induced metabolic syndrome in rats. *J Nutr.* 2012;142(6):1026–32. DOI: 10.3945/jn.111.157263
134. Aller R., Izaola O., de la Fuente B., De Luis Román D.A. Mediterranean diet is associated with liver histology in patients with non alcoholic fatty liver disease. *Nutr Hosp.* 2015;32(6):2518–24. DOI: 10.3305/nh.2015.32.6.10074
135. Abenavoli L., Greco M., Nazionale I., Peta V., Milic N., Accattato F., et al. Effects of Mediterranean diet supplemented with silybin-vitamin E-phospholipid complex in overweight patients with non-alcoholic fatty liver disease. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol.* 2015;9(4):519–27. DOI: 10.1586/17474124.2015.1004312
136. Ryan M.C., Itsiopoulos C., Thodis T., Ward G., Trost N., Hofferberth S., et al. The Mediterranean diet improves hepatic steatosis and insulin sensitivity in individuals with non-alcoholic fatty liver disease. *J Hepatol.* 2013;59(1):138–43. DOI: 10.1016/j.jhep.2013.02.012
137. Trovato F.M., Martines G.F., Brischetto D., Trovato G., Catalano D. Neglected features of lifestyle: Their relevance in non-alcoholic fatty liver disease. *World J Hepatol.* 2016;8(33):1459–65. DOI: 10.4254/wjh.v8.i33.1459
138. Lee D., Chiavaroli L., Ayoub-Charette S., Khan T.A., Zurbau A., Au-Yeung F., et al. Important food sources of fructose-containing sugars and non-alcoholic fatty liver disease: A systematic review and meta-analysis of controlled trials. *Nutrients.* 2022;14(14):2846. DOI: 10.3390/nu14142846
139. Liu W., Zhai D., Zhang T., Mudoti N.G., Chang Q., Liu Y., et al. Meta-analysis of the association between major foods with added fructose and non-alcoholic fatty liver disease. *Food Funct.* 2023;14(12):5551–61. DOI: 10.1039/d3fo00882g

140. Zhang X.L., Wang T.Y., Targher G., Byrne C.D., Zheng M.H. Lifestyle interventions for non-obese patients both with, and at risk, of non-alcoholic fatty liver disease. *Diabetes Metab J*. 2022;46(3):391–401. DOI: 10.4093/dmj.2022.0048
141. Wong V.W., Wong G.L., Chan R.S., Shu S.S., Cheung B.H., Li L.S., et al. Beneficial effects of lifestyle intervention in non-obese patients with non-alcoholic fatty liver disease. *J Hepatol*. 2018;69(6):1349–56. DOI: 10.1016/j.jhep.2018.08.011
142. Long M.T., Noureddin M., Lim J.K. AGA clinical practice update: Diagnosis and management of nonalcoholic fatty liver disease in lean individuals: Expert review. *Gastroenterology*. 2022;163(3):764–74.e1. DOI: 10.1053/j.gastro.2022.06.023
143. Francque S.M., Marchesini G., Kautz A., Walmsley M., Dörner R., Lazarus J.V., et al. Non-alcoholic fatty liver disease: A patient guideline. *JHEP Rep*. 2021;3(5):100322. DOI: 10.1016/j.jhepr.2021.100322
144. Jarvis H., O'Keefe H., Craig D., Stow D., Hanratty B., Anstee Q.M. Does moderate alcohol consumption accelerate the progression of liver disease in NAFLD? A systematic review and narrative synthesis. *BMJ Open*. 2022;12(1):e049767. DOI: 10.1136/bmjopen-2021-049767
145. Di Ciaula A., Bonfrate L., Krawczyk U., Frühbeck G., Portincasa P. Synergistic and detrimental effects of alcohol intake on progression of liver steatosis. *Int J Mol Sci*. 2022;23(5):2636. DOI: 10.3390/ijms23052636
146. Long M.T., Massaro J.M., Hoffmann U., Benjamin E.J., Naimi T.S. Alcohol use is associated with hepatic steatosis among persons with presumed nonalcoholic fatty liver disease. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2020;18(8):1831–41.e5. DOI: 10.1016/j.cgh.2019.11.022
147. El Hadi H., Di Vincenzo A., Vettor R., Rossato M. Cardio-metabolic disorders in non-alcoholic fatty liver disease. *Int J Mol Sci*. 2019;20(9):2215. DOI: 10.3390/ijms20092215
148. Lizardi-Cervera J., Aguilar-Zapata D. Nonalcoholic fatty liver disease and its association with cardiovascular disease. *Ann Hepatol*. 2009;8(Suppl. 1):S40–3. DOI: 10.1016/S1665-2681(19)31825-3
149. Angulo P., Kleiner D.E., Dam-Larsen S., Adams L.A., Björnsson E.S., Charatcharoenwitthaya P., et al. Liver fibrosis, but no other histologic features, is associated with long-term outcomes of patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Gastroenterology*. 2015;149(2):389–97.e10. DOI: 10.1053/j.gastro.2015.04.043
150. Kwo P.Y., Cohen S.M., Lim J.K. ACG clinical guideline: Evaluation of abnormal liver chemistries. *Am J Gastroenterol*. 2017;112(1):18–35. DOI: 10.1038/ajg.2016.517
151. Kim H.C., Nam C.M., Jee S.H., Han K.H., Oh D.K., Suh I. Normal serum aminotransferase concentration and risk of mortality from liver diseases: Prospective cohort study. *BMJ*. 2004;328(7446):983. DOI: 10.1136/bmj.38050.593634.63
152. Lee T.H., Kim W.R., Benson J.T., Therneau T.M., Melton L.J. 3rd. Serum aminotransferase activity and mortality risk in a United States community. *Hepatology*. 2008;47(3):880–7. DOI: 10.1002/hep.22090
153. Ruhl C.E., Everhart J.E. Elevated serum alanine aminotransferase and gamma-glutamyltransferase and mortality in the United States population. *Gastroenterology*. 2009;136(2):477–85.e11. DOI: 10.1053/j.gastro.2008.10.052
154. Ioannou G.N., Weiss N.S., Boyko E.J., Mozaffarian D., Lee S.P. Elevated serum alanine aminotransferase activity and calculated risk of coronary heart disease in the United States. *Hepatology*. 2006;43(5):1145–51. DOI: 10.1002/hep.21171
155. Buzzetti E., Linden A., Best L.M., Madden A.M., Roberts D., Chase T.J.G., et al. Lifestyle modifications for nonalcohol-related fatty liver disease: A network meta-analysis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2021;6(6):CD013156. DOI: 10.1002/14651858.CD013156.pub2
156. Komolafe O., Buzzetti E., Linden A., Best L.M., Madden A.M., Roberts D., et al. Nutritional supplementation for non-alcohol-related fatty liver disease: A network meta-analysis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2021;7(7):CD013157. DOI: 10.1002/14651858.CD013157.pub2
157. Romero-Gómez M., Zelber-Sagi S., Trenell M. Treatment of NAFLD with diet, physical activity and exercise. *J Hepatol*. 2017;67(4):829–46. DOI: 10.1016/j.jhep.2017.05.016
158. Peng L., Wang J., Li F. Weight reduction for non-alcoholic fatty liver disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2011;6:CD003619. DOI: 10.1002/14651858.CD003619.pub3
159. Xiang Z., Chen Y.P., Ma K.F., Ye Y.F., Zheng L., Yang Y.D., et al. The role of ursodeoxycholic acid in non-alcoholic steatohepatitis: A systematic review. *BMC Gastroenterol*. 2013;13:140. DOI: 10.1186/1471-230X-13-140
160. Simental-Mendia M., Sánchez-García A., Simental-Mendia L.E. Effect of ursodeoxycholic acid on liver markers: A systematic review and meta-analysis of randomized placebo-controlled clinical trials. *Br J Clin Pharmacol*. 2020;86(8):1476–88. DOI: 10.1111/bcp.14311
161. Laurin J., Lindor K.D., Crippin J.S., Gossard A., Gores G.J., Ludwig J., et al. Ursodeoxycholic acid or clofibrate in the treatment of non-alcohol-induced steatohepatitis: A pilot study. *Hepatology*. 1996;23(6):1464–7. DOI: 10.1002/hep.510230624
162. Ozel Coskun B.D., Yucesoy M., Gursoy S., Baskol M., Yurci A., Yagbasan A., et al. Effects of ursodeoxycholic acid therapy on carotid intima media thickness, apolipoprotein A1, apolipoprotein B, and apolipoprotein B/A1 ratio in nonalcoholic steatohepatitis. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2015;27(2):142–9. DOI: 10.1097/MEG.0000000000000264
163. Ratziu V., de Ledinghen V., Oberti F., Mathurin P., Wartelle-Bladou C., Renou C., et al. A randomized controlled trial of high-dose ursodeoxycholic acid for non-alcoholic steatohepatitis. *J Hepatol*. 2011;54(5):1011–9. DOI: 10.1016/j.jhep.2010.08.030
164. Павлов Ч.С., Варганова Д.Л., Семенистая М.Ч., Кузнецова Е.А., Усанова А.А., Свистунов А.А. Урсодезоксихолевая кислота: эффективность и безопасность в лечении неалкогольной жировой болезни печени (метаанализ). *Вестник Российской академии медицинских наук*. 2018;73(5):294–305. [Pavlov Ch.S., Varganova D.L., Semenistaya M.Ch., Kuznetsova E.A., Usanova A.A., Svistunov A.A. Ursodeoxycholic acid: Efficacy and safety in the treatment of nonalcoholic fatty liver disease (meta-analysis). *Annals of the Russian Academy of Medical Sciences*. 2018;73(5):294–305. (In Russ.)]. DOI: 10.15690/vramn975
165. Zhang W., Tang Y., Huang J., Hu H. Efficacy of ursodeoxycholic acid in nonalcoholic fatty liver disease: An updated meta-analysis of randomized controlled trials. *Asia Pac J Clin Nutr*. 2020;29(4):696–705. DOI: 10.6133/apjcn.202012_29(4).0004
166. Lin X., Mai M., He T., Huang H., Zhang P., Xia E., et al. Efficiency of ursodeoxycholic acid for the treatment of nonalcoholic steatohepatitis: A systematic review and meta-analysis. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol*. 2022;16(6):537–45. DOI: 10.1080/17474124.2022.2083605
167. Nadinskaia M., Maevskaya M., Ivashkin V., Kodzoeva K., Pirogova I., Chesnokov E., et al. Ursodeoxycholic acid as a means of preventing atherosclerosis, steatosis and liver fibrosis in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *World J Gastroenterol*. 2021;27(10):959–75. DOI: 10.3748/wjg.v27.i10.959
168. Byrnes K., Blessinger S., Bailey N.T., Scaife R., Liu G., Khambu B. Therapeutic regulation of autophagy in hepatic metabolism. *Acta Pharm Sin B*. 2022;12(1):33–49. DOI: 10.1016/j.apsb.2021.07.021
169. Decuypere J.P., Parys J.B., Bultynck G. Regulation of the autophagic bcl-2/beclin 1 interaction. *Cells*. 2012;1(3):284–312. DOI: 10.3390/cells1030284

170. Carino A., Biagioli M., Marchianò S., Fiorucci C., Zampella A., Monti M.C., et al. Ursodeoxycholic acid is a GPBAR1 agonist and resets liver/intestinal FXR signaling in a model of diet-induced dysbiosis and NASH. *Biochim Biophys Acta Mol Cell Biol Lipids*. 2019;1864(10):1422–37. DOI: 10.1016/j.bbalip.2019.07.006
171. Marchianò S., Biagioli M., Roselli R., Zampella A., Di Giorgio C., Bordini M., et al. Beneficial effects of UDCA and norUDCA in a rodent model of steatosis are linked to modulation of GPBAR1/FXR signaling. *Biochim Biophys Acta Mol Cell Biol Lipids*. 2022;1867(11):159218. DOI: 10.1016/j.bbalip.2022.159218
172. Karedath J., Javed H., Ahsan Talpur F., Lal B., Kumari A., Kivan H., et al. Effect of vitamin E on clinical outcomes in patients with non-alcoholic fatty liver disease: A meta-analysis. *Cureus*. 2022;14(12):e32764. DOI: 10.7759/cureus.32764
173. Bril F., Biernacki D.M., Kalavalapalli S., Lomonaco R., Subbarayan S.K., Lai J., et al. Role of vitamin E for nonalcoholic steatohepatitis in patients with type 2 diabetes: A randomized controlled trial. *Diabetes Care*. 2019;42(8):1481–8. DOI: 10.2337/dc19-0167
174. Xu R., Tao A., Zhang S., Deng Y., Chen G. Association between vitamin E and non-alcoholic steatohepatitis: A meta-analysis. *Int J Clin Exp Med*. 2015;8(3):3924–34.
175. Mazhar I.J., Yasir M., Sarfraz S., Shlaghya G., Narayana S.H., Mushtaq U., et al. Vitamin E and pioglitazone: A comprehensive systematic review of their efficacy in non-alcoholic fatty liver disease. *Cureus*. 2023;15(8):e43635. DOI: 10.7759/cureus.43635
176. Vilar-Gomez E., Vuppalanchi R., Gaweirih S., Ghabril M., Saxena R., Cummings O.W., et al. Vitamin E improves transplant-free survival and hepatic decompensation among patients with nonalcoholic steatohepatitis and advanced fibrosis. *Hepatology*. 2020;71(2):495–509. DOI: 10.1002/hep.30368
177. European Association for the Study of the Liver (EASL); European Association for the Study of Diabetes (EASD); European Association for the Study of Obesity (EASO). EASL-EASD-EASO Clinical Practice Guidelines for the management of non-alcoholic fatty liver disease. *J Hepatol*. 2016;64(6):1388–402. DOI: 10.1016/j.jhep.2015.11.004
178. Chalasani N., Younossi Z., Lavine J.E., Charlton M., Cusi K., Rinella M., et al. The diagnosis and management of nonalcoholic fatty liver disease: Practice guidance from the American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatology*. 2018;67(1):328–57. DOI: 10.1002/hep.29367
179. Sanyal A.J., Chalasani N., Kowdley K.V., McCullough A., Diehl A.M., Bass N.M., et al. Pioglitazone, vitamin E, or placebo for nonalcoholic steatohepatitis. *N Engl J Med*. 2010;362(18):1675–85. DOI: 10.1056/NEJMoa0907929
180. Ando Y., Jou J.H. Nonalcoholic fatty liver disease and recent guideline updates. *Clin Liver Dis (Hoboken)*. 2021;17(1):23–8. DOI: 10.1002/cld.1045
181. Bjelakovic G., Nikolova D., Gluud C. Meta-regression analyses, meta-analyses, and trial sequential analyses of the effects of supplementation with beta-carotene, vitamin A, and vitamin E singly or in different combinations on all-cause mortality: Do we have evidence for lack of harm? *PLoS One*. 2013;8(9):e74558. DOI: 10.1371/journal.pone.0074558
182. Miller E.R. 3rd, Pastor-Barriuso R., Dalal D., Riemersma R.A., Appel L.J., Guallar E. Meta-analysis: High-dosage vitamin E supplementation may increase all-cause mortality. *Ann Intern Med*. 2005;142(1):37–46. DOI: 10.7326/0003-4819-142-1-200501040-00110
183. Curtis A.J., Bullen M., Piccenna L., McNeil J.J. Vitamin E supplementation and mortality in healthy people: A meta-analysis of randomised controlled trials. *Cardiovasc Drugs Ther*. 2014;28(6):563–73. DOI: 10.1007/s10557-014-6560-7
184. Vivarelli F., Canistro D., Cirillo S., Papi A., Spisni E., Vornoli A., et al. Co-carcinogenic effects of vitamin E in prostate. *Sci Rep*. 2019;9(1):11636. DOI: 10.1038/s41598-019-48213-1
185. Podszun M., Frank J. Vitamin E-drug interactions: Molecular basis and clinical relevance. *Nutr Res Rev*. 2014;27(2):215–31. DOI: 10.1017/S0954422414000146
186. Nouredin M., Sander-Struckmeier S., Mato J.M. Early treatment efficacy of S-adenosylmethionine in patients with intrahepatic cholestasis: A systematic review. *World J Hepatol*. 2020;12(2):46–63. DOI: 10.4254/wjh.v12.i2.46
187. Райхельсон К.Л., Кондрашина Э.А. Адemetионин в лечении повышенной утомляемости/слабости при заболеваниях печени: систематический обзор. *Терапевтический архив*. 2019;91(2):134–42. [Raikhelson K.L., Kondrashina E.A. Ademetionine in the treatment of fatigue in liver diseases: A systematic review. *Terapecticheskii Arkhiv*. 2019;91(2):134–42. (In Russ.)]. DOI: 10.26442/00403660.2019.02.000130
188. Барановский А.Ю., Райхельсон К.Л., Марченко Н.В. Применение S-аденозилметионина (Гептрала®) в терапии больных неалкогольным стеатогепатитом. *Клинические перспективы гастроэнтерологии, гепатологии*. 2010;9(1):3–10. [Baranovsky A.Yu., Raykhelson K.L., Marchenko N.V. Application of S-adenosylmethionine (Heptral®) in treatment of patients with non-alcoholic steatohepatitis. *Clinical Perspectives of Gastroenterology, Hepatology*. 2010;9(1):3–10. (In Russ.)].
189. Shankar R., Virukalpattigopalratnam M.P., Singh T. Heptral® (Ademetionine) in intrahepatic cholestasis due to chronic non-alcoholic liver disease: Subgroup analysis of results of a multicentre observational study in India. *J Clin Exp Hepatol*. 2014;4(Suppl. 2):S33. DOI: 10.1016/j.jceh.2014.02.071
190. Li H., Liu N.N., Peng Z.G. Effect of bicyclol on blood biomarkers of NAFLD: A systematic review and meta-analysis. *BMJ Open*. 2020;10(12):e039700. DOI: 10.1136/bmjopen-2020-039700
191. Маевская М.В., Луньков В.Д., Гейвандова Н.И., Пальгова Л.К., Пирогова И.Ю., Прашнова М.К. и др. Бицикллол в лечении пациентов с хроническими диффузными заболеваниями печени. *Медицинский совет*. 2020;15(7):78–89. [Maevskaya M.V., Lunkov V.D., Geyvandova N.I., Palgova L.K., Pirogova I.Yu., Prashnova M.K., et al. Bicyclol in the treatment of patients with chronic diffuse liver diseases. *Medical Council*. 2020;15(7):78–89. (In Russ.)]. DOI: 10.21518/2079-701X-2020-15-78-89
192. Pan S.Y., Dong H., Yu Z.L., Zhao X.Y., Xiang C.J., Wang H., et al. Bicyclol, a synthetic dibenzocyclooctadiene derivative, decreases hepatic lipids but increases serum triglyceride level in normal and hypercholesterolaemic mice. *J Pharm Pharmacol*. 2007;59(12):1657–62. DOI: 10.1211/jpp.59.12.0007
193. Pan S.Y., Yu Z.L., Dong H., Xiang C.J., Fong W.F., Ko K.M. Ethanol extract of fructus schisandrae decreases hepatic triglyceride level in mice fed with a high fat/cholesterol diet, with attention to acute toxicity. *Evid Based Complement Alternat Med*. 2011;2011:729412. DOI: 10.1093/ecam/nep070
194. Zhao W., Yan Y., Xiao Z., Wang M., Xu M., Wang Z., et al. Bicyclol ameliorates nonalcoholic fatty liver disease in mice via inhibiting MAPKs and NF-κB signaling pathways. *Biomed Pharmacother*. 2021;141:111874. DOI: 10.1016/j.biopha.2021.111874
195. Пирогова И.Ю., Яковлева С.В., Нейуймина Т.В., Синицын С.П., Чулков В.С., Шамаева Т.Н. Эффективность и безопасность Бициклола при неалкогольной жировой болезни печени: результаты когортного исследования. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2018;28(4):66–75. [Pirogova I.Yu., Yakovleva S.V., Neuymina T.V., Sinitsyn S.P., Chulkov V.S., Shamaeva T.N. Efficacy and safety of bicyclol treatment for non-alcoholic fatty liver disease: Results of a cohort study. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2018;28(4):66–75. (In Russ.)]. DOI: 10.22416/1382-4376-2018-28-4-66-75

196. Оковитый С.В., Приходько В.А., Безбородкина Н.Н., Кудрявцев Б.Н. Гепатопротекторы: руководство для врачей. 2-е изд. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2022. [Okovity S.V., Prihodko V.A., Bezborodkina N.N., Kudryavtsev B.N. Hepatoprotectors: A guide for doctors. 2nd ed. Moscow: GEOTAR-Media Publ.; 2022. (In Russ.)]. DOI: 10.33029/9704-6689-6-LIV-1-240
197. Семисерин В.А., Каракозов А.Г., Малькута М.А., Золотарева Л.А., Левченко О.Б., Калягин И.Е. и др. Оценка эффективности гепатопротективной монотерапии неалкогольной жировой болезни печени в стадии стеатогепатита препаратом на основе янтарной кислоты и метионина. *Терапевтический архив*. 2016;88(2):58–63. [Semiserin V.A., Karakozov A.G., Malkuta M.A., Zolotareva L.A., Levchenko O.B., Kalyagin I.E., et al. Evaluation of the efficiency of hepatoprotective monotherapy using succinic acid and methionine for nonalcoholic fatty liver disease at the stage of steatohepatitis. *Terapevticheskii Arkhiv*. 2016;88(2):58–63. (In Russ.)]. DOI: 10.17116/terarkh201688258-63
198. Стельмах В.В., Козлов В.К., Баранов В.Л., Латария Э.Л., Некрасова А.С. Энерготропная патогенетически ориентированная терапия сукцинатсодержащими препаратами при неалкогольной жировой болезни печени: перспективы клинического применения. *Медицинский алфавит*. 2013;1(2):38–44. [Stelmakh V.V., Kozlov V.K., Baranov V.L., Latariya E.L., Nekrasova A.S. Energy-tropic pathogenetically oriented therapy with succinate-containing drugs in non-alcoholic fatty liver disease: Prospects for clinical use. *Medical Alphabet*. 2013;1(2):38–44. (In Russ.)].
199. Дударенко С.В., Коваленко А.Л., Прокопенко С.М., Белогурова Е.В. Применение ремаксола в терапии метаболического синдрома у пациентов с неалкогольным стеатогепатитом и сахарным диабетом 2 типа. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2016;6:89–94. [Dudarenko S.V., Kovalenko A.L., Prokopenko S.M., Belogurova E.V. The use of remaxol in the treatment of metabolic syndrome in patients with nonalcoholic steatohepatitis and diabetes mellitus 2 type. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2016;6:89–94. (In Russ.)].
200. Шиповская А.А., Дуданова О.П. Внутривнутрипеченочный холестаз при неалкогольной жировой болезни печени. *Терапевтический архив*. 2018;90(2):69–74. [Shipovskaya A.A., Dudanova O.P. Intrahepatic cholestasis in nonalcoholic fatty liver disease. *Terapevticheskii Arkhiv*. 2018;90(2):69–74. (In Russ.)]. DOI: 10.26442/terarkh201890269-74
201. Pennisi G., Pipitone R.M., Grimaudo S., Spatola F., Di Martino V., Cammà C., et al. A cholestatic pattern predicts liver outcomes in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Dig Liver Dis*. 2021;53(Suppl. 1):S27. DOI: 10.1016/j.dld.2020.12.069
202. Широкова Е.Н. Внутривнутрипеченочный холестаз при неалкогольной жировой болезни печени: патогенез и роль адеметионина в терапии. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2023;33(2):79–86. [Shirokova Ye.N. Intrahepatic cholestasis in non-alcoholic fatty liver disease: Pathogenesis and role of ademetionine in treatment. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2023;33(2):79–86. (In Russ.)]. DOI: 10.22416/1382-4376-2023-33-2-79-86
203. Anstee Q.M., Day C.P. S-adenosylmethionine (S-AdoMet) therapy in liver disease: A review of current evidence and clinical utility. *J Hepatol*. 2012;57(5):1097–109. DOI: 10.1016/j.jhep.2012.04.041
204. Butterworth R.F., Kircheis G., Hilger N., McPhail M.J.W. Efficacy of L-ornithine L-aspartate for the treatment of hepatic encephalopathy and hyperammonemia in cirrhosis: Systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Clin Exp Hepatol*. 2018;8(3):301–13. DOI: 10.1016/j.jceh.2018.05.004
205. Ермолова Т.В., Ермолов С.Ю., Сологуб Т.В., Карев В.Е., Добкес А.Л., Апресян А.Г. Нарушения портопеченочной гемодинамики при хронических заболеваниях печени на начальных стадиях фиброза и их коррекция. *Фарматека*. 2016;(15):58–66. [Ermolova T.V., Ermolov S.Yu., Sologub T.V., Karev V.E., Dobkes A.L., Apresyan A.G. Portohepatic hemodynamic disturbances in patients with chronic liver disease at the initial stages of fibrosis and their correction. *Farmateka*. 2016;(15):58–66. (In Russ.)].
206. Зыкина Е.Ю., Симонова Ж.Г. Гипераммониемия у пациентов со стабильной стенокардией и неалкогольной жировой болезнью печени на стадии стеатоза. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2023;8:57–65. [Zykina E.J., Simonova Zh.G. Hyperammonemia in patients with stable angina pectoris and nonalcoholic fatty liver disease at the steatosis stage. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2023;8:57–65. (In Russ.)]. DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-216-8-57-65
207. Гаранина Е.В. Влияние курсового приема L-орнитин-L-аспартата на фиброз и стеатоз печени у больных ассоциированной с нарушениями метаболизма жировой болезнью печени (неалкогольной жировой болезнью печени), имеющих гипераммониемию. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2021;31(4):31–6. [Garanina E.V. Effect of L-ornithine-L-aspartate on liver fibrosis and steatosis in patients with metabolic-associated fatty liver disease (non-alcoholic fatty liver disease) and hyperammonemia. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2021;31(4):31–6. (In Russ.)]. DOI: 10.22416/1382-4376-2021-31-4-31-36
208. Kaiser S., Gerok W., Häussinger D. Ammonia and glutamine metabolism in human liver slices: New aspects on the pathogenesis of hyperammonemia in chronic liver disease. *Eur J Clin Invest*. 1988;18(5):535–42. DOI: 10.1111/j.1365-2362.1988.tb01053.x
209. De Chiara F., Heeböhl S., Marrone G., Montoliu C., Hamilton-Dutoit S., Ferrandez A., et al. Urea cycle dysregulation in non-alcoholic fatty liver disease. *J Hepatol*. 2018;69(4):905–15. DOI: 10.1016/j.jhep.2018.06.023
210. Алексеенко С.А., Агеева Е.А., Полковникова О.П. Современные подходы к диагностике и лечению гипераммониемии у пациентов с хроническими заболеваниями печени на доцирротической стадии. *РМЖ. Медицинское обозрение*. 2018;2(7-1):19–23. [Aleksenko S.A., Ageeva E.A., Polkovnikova O.P. Modern approaches to diagnostics and treatment of hyperammonemia in patients with chronic liver disease at a precirrhotic stage. *RMJ. Medical Review*. 2018;2(7-1):19–23. (In Russ.)].
211. Tian L.Y., Lu L.G., Tang C.W., Xie Y., Luo H.S., Tan S.Y., et al. Aspartate-ornithine granules in the treatment of nonalcoholic steatohepatitis: A multiple-dose parallel controlled clinical trial. *Zhonghua Gan Zang Bing Za Zhi*. 2013;21(7):528–32. (In Chinese). DOI: 10.3760/cma.j.issn.1007-3418.2013.07.013
212. Pichon C., Nachit M., Gillard J., Vande Velde G., Lanthier N., Leclercq I.A. Impact of L-ornithine L-aspartate on non-alcoholic steatohepatitis-associated hyperammonemia and muscle alterations. *Front Nutr*. 2022;9:1051157. DOI: 10.3389/fnut.2022.1051157
213. Приходько В.А., Сысоев Ю.И., Поверьева М.А., Бунят А.В., Карев В.Е., Ивкин Д.Ю. и др. Влияние эмпаглифлозина и L-орнитина L-аспартата на поведенческо-когнитивные функции и физическую работоспособность при экспериментальном стеатогепатите. *Вестник РГМУ*. 2020;3:53–62. [Prihodko V.A., Sysoev Yu.I., Pover'yeva M.A., Bunyat A.V., Karev V.E., Ivkin D.Yu., et al. Effects of empagliflozin and L-ornithine L-aspartate on behavior, cognitive functions, and physical performance in mice with experimentally induced steatohepatitis. *Bulletin of Russian State Medical University*. 2020;3:49–57. (In Russ.)]. DOI: 10.24075/brsmu.2020.034
214. Оковитый С.В., Райхельсон К.Л., Приходько В.А. Комбинированная гепатопротекторная фармакотерапия заболеваний печени. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2022;7:5–20. [Okovityi S.V.,

- Raikhelson K.L., Prikhodko V.A. Combined hepatoprotective pharmacotherapy for liver disease. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2022;7:5–20. (In Russ.]. DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-203-7-5-20
215. Dufour J.F., Oneta C.M., Gonvers J.J., Bihl F., Cerny A., Cereda J.M., et al. Randomized placebo-controlled trial of ursodeoxycholic acid with vitamin E in non-alcoholic steatohepatitis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2006;4(12):1537–43. DOI: 10.1016/j.cgh.2006.09.025
 216. Pietu F., Guillaud O., Walter T., Vallin M., Hervey V., Scoazec J.Y., et al. Ursodeoxycholic acid with vitamin E in patients with nonalcoholic steatohepatitis: Long-term results. *Clin Res Hepatol Gastroenterol*. 2012;36(2):146–55. DOI: 10.1016/j.clinre.2011.10.011
 217. Balmer M.L., Siegrist K., Zimmermann A., Dufour J.F. Effects of ursodeoxycholic acid in combination with vitamin E on adipokines and apoptosis in patients with non-alcoholic steatohepatitis. *Liver Int*. 2009;29(8):1184–8. DOI: 10.1111/j.1478-3231.2009.02037.x
 218. Thomsen M.N., Skytte M.J., Samkani A., Carl M.H., Weber P., Astrup A., et al. Dietary carbohydrate restriction augments weight loss-induced improvements in glycaemic control and liver fat in individuals with type 2 diabetes: A randomised controlled trial. *Diabetologia*. 2022;65(3):506–17. DOI: 10.1007/s00125-021-05628-8
 219. Vilar-Gomez E., Martinez-Perez Y., Calzadilla-Bertot L., Torres-Gonzalez A., Gra-Oramas B., Gonzalez-Fabian L., et al. Weight loss through lifestyle modification significantly reduces features of nonalcoholic steatohepatitis. *Gastroenterology*. 2015;149(2):367–78.e5. DOI: 10.1053/j.gastro.2015.04.005
 220. Wong C., Lee M.H., Yaow C.Y.L., Chin Y.H., Goh X.L., Ng C.H., et al. Glucagon-like peptide-1 receptor agonists for non-alcoholic fatty liver disease in type 2 diabetes: A meta-analysis. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2021;12:609110. DOI: 10.3389/fendo.2021.609110
 221. Fan S., Shi X., Yao J., Zhong M., Feng P. The efficacy of glucagon-like peptide 1 receptor agonists in patients with non-alcoholic fatty liver disease: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Rev Esp Enferm Dig*. 2020;112(8):627–35. DOI: 10.17235/reed.2020.6392/2019
 222. Newsome P.N., Buchholtz K., Cusi K., Linder M., Okanoue T., Ratziu V., et al. A placebo-controlled trial of subcutaneous semaglutide in nonalcoholic steatohepatitis. *N Engl J Med*. 2021;384(12):1113–24. DOI: 10.1056/NEJMoa2028395
 223. Zhu K., Kakkar R., Chahal D., Yoshida E.M., Husaini T. Efficacy and safety of semaglutide in non-alcoholic fatty liver disease. *World J Gastroenterol*. 2023;29(37):5327–38. DOI: 10.3748/wjg.v29.i37.5327
 224. Bandyopadhyay S., Das S., Samajdar S.S., Joshi S.R. Role of semaglutide in the treatment of nonalcoholic fatty liver disease or non-alcoholic steatohepatitis: A systematic review and meta-analysis. *Diabetes Metab Syndr*. 2023;17(10):102849. DOI: 10.1016/j.dsx.2023.102849
 225. Gu Y., Sun L., Zhang W., Kong T., Zhou R., He Y., et al. Comparative efficacy of 5 sodium-glucose cotransporter protein-2 (SGLT-2) inhibitor and 4 glucagon-like peptide-1 (GLP-1) receptor agonist drugs in non-alcoholic fatty liver disease: A GRADE-assessed systematic review and network meta-analysis of randomized controlled trials. *Front Pharmacol*. 2023;14:1102792. DOI: 10.3389/fphar.2023.1102792
 226. Parab P., Chaudhary P., Mukhtar S., Moradi A., Kodali A., Okoye C., et al. Role of glucagon-like peptide-1 (GLP-1) receptor agonists in cardiovascular risk management in patients with type 2 diabetes mellitus: A systematic review. *Cureus*. 2023;15(9):e45487. DOI: 10.7759/cureus.45487
 227. Banerjee M., Pal R., Mukhopadhyay S., Nair K. GLP-1 receptor agonists and risk of adverse cerebrovascular outcomes in type 2 diabetes: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Clin Endocrinol Metab*. 2023;108(7):1806–12. DOI: 10.1210/clinem/dgad076
 228. Gomes D.A., Presume J., de Araújo Gonçalves P., Almeida M.S., Mendes M., Ferreira J. Association between the magnitude of glycemic control and body weight loss with GLP-1 receptor agonists and risk of atherosclerotic cardiovascular disease: A systematic review and meta-analyses of randomized diabetes cardiovascular outcomes trials. *Cardiovasc Drugs Ther*. 2024. DOI: 10.1007/s10557-024-07547-3
 229. Cusi K., Orsak B., Bril F., Lomonaco R., Hecht J., Ortiz-Lopez C., et al. Long-term pioglitazone treatment for patients with nonalcoholic steatohepatitis and prediabetes or type 2 diabetes mellitus: A randomized trial. *Ann Intern Med*. 2016;165(5):305–15. DOI: 10.7326/M15-1774
 230. Musso G., Cassader M., Paschetta E., Gambino R. Thiazolidinediones and advanced liver fibrosis in non-alcoholic steatohepatitis: A meta-analysis. *JAMA Intern Med*. 2017;177(5):633–40. DOI: 10.1001/jamainternmed.2016.9607
 231. Zhao Y., Zhao W., Wang H., Zhao Y., Bu H., Takahashi H. Pioglitazone on nonalcoholic steatohepatitis: A systematic review and meta-analysis of 15 RCTs. *Medicine (Baltimore)*. 2022;101(46):e31508. DOI: 10.1097/MD.00000000000031508
 232. Ndaokotsu A., Vivekanandan G. The role of thiazolidinediones in the amelioration of nonalcoholic fatty liver disease: A systematic review. *Cureus*. 2022;14(5):e25380. DOI: 10.7759/cureus.25380
 233. Budd J., Cusi K. Role of agents for the treatment of diabetes in the management of nonalcoholic fatty liver disease. *Curr Diab Rep*. 2020;20(11):59. DOI: 10.1007/s11892-020-01349-1
 234. Государственный реестр лекарственных средств. Пиоглар. Номер ЛС-001671, дата регистрации 16.07.2011. [State Register of Medicines. Pioglar. Number LS-001671, registration date 16.07.2011. (In Russ.]. URL: https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=66ecaf50-2ba6-41a8-848f-de7e5b8c9220
 235. Gautam A., Agrawal P.K., Doneria J., Nigam A. Effects of canagliflozin on abnormal liver function tests in patients of type 2 diabetes with non-alcoholic fatty liver disease. *J Assoc Physicians India*. 2018;66(8):62–6.
 236. Wei Q., Xu X., Guo L., Li J., Li L. Effect of SGLT2 inhibitors on type 2 diabetes mellitus with non-alcoholic fatty liver disease: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2021;12:635556. DOI: 10.3389/fendo.2021.635556
 237. Приходько В.А., Оковитый С.В., Куликов А.Н. Глифлозины при неалкогольной жировой болезни печени: перспективы применения за пределами диабета, кардио- и нефропротекции. *Терапия*. 2023;9(7):130–41. [Prikhodko V.A., Okovity S.V., Kulikov A.N. Gliflozins in non-alcoholic fatty liver disease: Perspectives of use outside diabetes, cardiac and nephroprotection. *Therapy*. 2023;9(7):130–41. (In Russ.]. DOI: 10.18565/therapy.2023.7.130-141
 238. Mo M., Huang Z., Liang Y., Liao Y., Xia N. The safety and efficacy evaluation of sodium-glucose co-transporter 2 inhibitors for patients with non-alcoholic fatty liver disease: An updated meta-analysis. *Dig Liver Dis*. 2022;54(4):461–8. DOI: 10.1016/j.dld.2021.08.017
 239. Jin Z., Yuan Y., Zheng C., Liu S., Weng H. Effects of sodium-glucose co-transporter 2 inhibitors on liver fibrosis in non-alcoholic fatty liver disease patients with type 2 diabetes mellitus: An updated meta-analysis of randomized controlled trials. *J Diabetes Complications*. 2023;37(8):108558. DOI: 10.1016/j.jdiacomp.2023.108558
 240. Ong Lopez A.M.C., Pajimna J.A.T. Efficacy of sodium glucose cotransporter 2 inhibitors on hepatic fibrosis and steatosis in non-alcoholic fatty liver disease: An updated systematic review and meta-analysis. *Sci Rep*. 2024;14(1):2122. DOI: 10.1038/s41598-024-52603-5
 241. Sánchez-García A., Sahebkar A., Simental-Mendía M., Simental-Mendía L.E. Effect of ursodeoxycholic acid on glycemic markers: A systematic review and meta-analysis.

- lysis of clinical trials. *Pharmacol Res.* 2018;135:144–9. DOI: 10.1016/j.phrs.2018.08.008
242. Elhini S.H., Wahsh E.A., Elberry A.A., El Ameen N.F., Abdelfadil Saedii A., Refaie S.M., et al. The impact of an SGLT2 inhibitor versus ursodeoxycholic acid on liver steatosis in diabetic patients. *Pharmaceuticals (Basel)*. 2022;15(12):1516. DOI: 10.3390/ph15121516
 243. Houttu V., Csader S., Nieuwdorp M., Holleboom A.G., Schwab U. Dietary interventions in patients with non-alcoholic fatty liver disease: A systematic review and meta-analysis. *Front Nutr.* 2021;8:716783. DOI: 10.3389/fnut.2021.716783
 244. Koutoukidis D.A., Astbury N.M., Tudor K.E., Morris E., Henry J.A., Noreik M., et al. Association of weight loss interventions with changes in biomarkers of nonalcoholic fatty liver disease: A systematic review and meta-analysis. *JAMA Intern Med.* 2019;179(9):1262–71. DOI: 10.1001/jamainternmed.2019.2248
 245. Ezpeleta M., Gabel K., Cienfuegos S., Kalam F., Lin S., Pavlou V., et al. Effect of alternate day fasting combined with aerobic exercise on non-alcoholic fatty liver disease: A randomized controlled trial. *Cell Metab.* 2023;35(1):56–70.e3. DOI: 10.1016/j.cmet.2022.12.001
 246. Haufe S., Engeli S., Kast P., Böhnke J., Utz W., Haas V., et al. Randomized comparison of reduced fat and reduced carbohydrate hypocaloric diets on intrahepatic fat in overweight and obese human subjects. *Hepatology*. 2011;53(5):1504–14. DOI: 10.1002/hep.24242
 247. Asrih M., Jorjanyaz F.R. Diets and nonalcoholic fatty liver disease: The good and the bad. *Clin Nutr.* 2014;33(2):186–90. DOI: 10.1016/j.clnu.2013.11.003
 248. Lemstra M., Bird Y., Nwankwo C., Rogers M., Moraros J. Weight loss intervention adherence and factors promoting adherence: A meta-analysis. *Patient Prefer Adherence.* 2016;10:1547–59. DOI: 10.2147/PPA.S103649
 249. Scragg J., Hallsworth K., Taylor G., Cassidy S., Haigh L., Boyle M., et al. Factors associated with engagement and adherence to a low-energy diet to promote 10 % weight loss in patients with clinically significant non-alcoholic fatty liver disease. *BMJ Open Gastroenterol.* 2021;8(1):e000678. DOI: 10.1136/bmj-gast-2021-000678
 250. Armstrong M.J., Gaunt P., Aithal G.P., Barton D., Hull D., Parker R., et al. Liraglutide safety and efficacy in patients with non-alcoholic steatohepatitis (LEAN): A multicentre, double-blind, randomised, placebo-controlled phase 2 study. *Lancet.* 2016;387(10019):679–90. DOI: 10.1016/S0140-6736(15)00803-X
 251. Vilsbøll T., Christensen M., Junker A.E., Knop F.K., Gluud L.L. Effects of glucagon-like peptide-1 receptor agonists on weight loss: Systematic review and meta-analyses of randomised controlled trials. *BMJ.* 2012;344:d7771. DOI: 10.1136/bmj.d7771
 252. Stokes C.S., Gluud L.L., Casper M., Lammert F. Ursodeoxycholic acid and diets higher in fat prevent gallbladder stones during weight loss: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2014;12(7):1090–100.e2. DOI: 10.1016/j.cgh.2013.11.031
 253. Fearon N.M., Kearns E.C., Kennedy C.A., Conneely J.B., Heneghan H.M. The impact of ursodeoxycholic acid on gallstone disease after bariatric surgery: A meta-analysis of randomized control trials. *Surg Obes Relat Dis.* 2022;18(1):77–84. DOI: 10.1016/j.soard.2021.10.004
 254. Mulliri A., Menahem B., Alves A., Dupont B. Ursodeoxycholic acid for the prevention of gallstones and subsequent cholecystectomy after bariatric surgery: A meta-analysis of randomized controlled trials. *J Gastroenterol.* 2022;57(8):529–39. DOI: 10.1007/s00535-022-01886-4
 255. Machado F.H.F., Castro Filho H.F., Babadopolos R.F.A.L., Rocha H.A.L., Rocha J.L.C., Moraes Filho M.O. Ursodeoxycholic acid in the prevention of gallstones in patients subjected to Roux-en-Y gastric bypass1. *Acta Cir Bras.* 2019;34(1):e20190010000009. DOI: 10.1590/s0102-865020190010000009
 256. Johansson K., Sundström J., Marcus C., Hemmingsson E., Neovius M. Risk of symptomatic gallstones and cholecystectomy after a very-low-calorie diet or low-calorie diet in a commercial weight loss program: 1-year matched cohort study. *Int J Obes (Lond).* 2014;38(2):279–84. DOI: 10.1038/ijo.2013.83
 257. European Association for the Study of the Liver (EASL). EASL Clinical Practice Guidelines on the prevention, diagnosis and treatment of gallstones. *J Hepatol.* 2016;65(1):146–81. DOI: 10.1016/j.jhep.2016.03.005
 258. Uy M.C., Talingdan-Te M.C., Espinosa W.Z., Daez M.L., Ong J.P. Ursodeoxycholic acid in the prevention of gallstone formation after bariatric surgery: A meta-analysis. *Obes Surg.* 2008;18(12):1532–8. DOI: 10.1007/s11695-008-9587-7
 259. Dongiovanni P., Petta S., Mannisto V., Mancina R.M., Pipitone R., Karja V., et al. Statin use and non-alcoholic steatohepatitis in at risk individuals. *J Hepatol.* 2015;63(3):705–12. DOI: 10.1016/j.jhep.2015.05.006
 260. Zhou H., Toshiyoshi M., Zhao W., Zhao Y., Zhao Y. Statins on nonalcoholic fatty liver disease: A systematic review and meta-analysis of 14 RCTs. *Medicine (Baltimore)*. 2023;102(26):e33981. DOI: 10.1097/MD.00000000000033981
 261. Pastori D., Sciacqua A., Marcucci R., Del Ben M., Baratta F., Violi F., et al. Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD), metabolic syndrome and cardiovascular events in atrial fibrillation. A prospective multicenter cohort study. *Intern Emerg Med.* 2021;16(8):2063–8. DOI: 10.1007/s11739-021-02682-3
 262. Mach F., Baigent C., Catapano A.L., Koskinas K.C., Casula M., Badimon L., et al. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: Lipid modification to reduce cardiovascular risk. *Eur Heart J.* 2020;41(1):111–88. DOI: 10.1093/eurheartj/ehz455
 263. Pastori D., Pani A., Di Rocco A., Menichelli D., Gazzaniga G., Farcomeni A., et al. Statin liver safety in non-alcoholic fatty liver disease: A systematic review and metanalysis. *Br J Clin Pharmacol.* 2022;88(2):441–51. DOI: 10.1111/bcp.14943
 264. Abdallah M., Brown L., Provenza J., Tariq R., Gowda S., Singal A.K. Safety and efficacy of dyslipidemia treatment in NAFLD patients: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Ann Hepatol.* 2022;27(6):100738. DOI: 10.1016/j.aohp.2022.100738
 265. Athyros V.G., Boutari C., Stavropoulos K., Anagnostis P., Imprialos K.P., Doumas M., et al. Statins: An under-appreciated asset for the prevention and the treatment of NAFLD or NASH and the related cardiovascular risk. *Curr Vasc Pharmacol.* 2018;16(3):246–53. DOI: 10.2174/157016115666170621082910
 266. Torres-Peña J.D., Martín-Piedra L., Fuentes-Jiménez F. Statins in non-alcoholic steatohepatitis. *Front Cardiovasc Med.* 2021;8:777131. DOI: 10.3389/fcvm.2021.777131
 267. Aithal G.P., Watkins P.B., Andrade R.J., Larrey D., Molokhia M., Takikawa H., et al. Case definition and phenotype standardization in drug-induced liver injury. *Clin Pharmacol Ther.* 2011;89(6):806–15. DOI: 10.1038/clpt.2011.58
 268. Марцевич С.Ю., Кутишенко Н.П., Дроздова Л.Ю., Лерман О.В., Невзорова В.А., Резник И.И. и др. Исследование РАКУРС: повышение эффективности и безопасности терапии статинами у больных с заболеваниями печени, желчного пузыря и (или) желчевыводящих путей с помощью урсodeоксихолевой кислоты. *Терапевтический архив.* 2014;86(12):48–52. [Martsevich S.Yu., Kutishenko N.P., Drozdova L.Yu., Lerman O.V., Nevzorova V.A., Reznik I.I., et al. Ursodeoxycholic acid-enhanced efficiency and safety of statin therapy in patients with liver, gallbladder, and/or biliary tract diseases: The RACURS study. *Terapevticheskii Arkhiv.* 2014;86(12):48–52. (In Russ.)]. DOI: 10.17116/terarkh2014861248-52
 269. Nadinskaya M., Martsevich S., Kutishenko N., Balashov I., Lerman O. P0624 Ursodeoxycholic acid influence on efficacy and safety of statin therapy in patients with high risk of cardiovascular events and nonalcoholic

- fatty liver disease: The RACURS study (post-hoc analysis). *United European Gastroenterol J.* 2015;3(Suppl. 5):P0624. DOI: 10.1177/2050640615601623
270. Cabezas Gelabert R. Effect of ursodeoxycholic acid combined with statins in hypercholesterolemia treatment: A prospective clinical trial. *Rev Clin Esp.* 2004;204(12):632–5. (In Spanish). DOI: 10.1016/s0014-2565(04)71566-0
 271. Seo S.H., Lee D.H., Lee Y.S., Cho K.J., Park H.J., Lee H.W., et al. Co-administration of ursodeoxycholic acid with rosuvastatin/ezetimibe in a non-alcoholic fatty liver disease model. *Gastroenterol Rep (Oxf).* 2022;10:goac037. DOI: 10.1093/gastro/goac037
 272. Nakade Y., Murotani K., Inoue T., Kobayashi Y., Yamamoto T., Ishii N., et al. Ezetimibe for the treatment of non-alcoholic fatty liver disease: A meta-analysis. *Hepatol Res.* 2017;47(13):1417–28. DOI: 10.1111/hepr.12887
 273. Lee H.Y., Jun D.W., Kim H.J., Oh H., Saeed W.K., Ahn H., et al. Ezetimibe decreased nonalcoholic fatty liver disease activity score but not hepatic steatosis. *Korean J Intern Med.* 2019;34(2):296–304. DOI: 10.3904/kjim.2017.194
 274. Cho Y., Rhee H., Kim Y.E., Lee M., Lee B.W., Kang E.S., et al. Ezetimibe combination therapy with statin for non-alcoholic fatty liver disease: An open-label randomized controlled trial (ESSENTIAL study). *BMC Med.* 2022;20(1):93. DOI: 10.1186/s12916-022-02288-2
 275. Scorletti E., Bhatia L., McCormick K.G., Clough G.F., Nash K., Hodson L., et al. Effects of purified eicosapentaenoic and docosahexaenoic acids in nonalcoholic fatty liver disease: Results from the Welcome* study. *Hepatology.* 2014;60(4):1211–21. DOI: 10.1002/hep.27289
 276. Maciejewska-Markiewicz D., Stachowska E., Hawrylikowicz V., Stachowska L., Prowans P. The role of resolvins, protectins and maresins in non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD). *Biomolecules.* 2021;11(7):937. DOI: 10.3390/biom11070937
 277. Bhatt D.L., Steg P.G., Miller M., Brinton E.A., Jacobson T.A., Ketchum S.B., et al. Cardiovascular risk reduction with icosapent ethyl for hypertriglyceridemia. *N Engl J Med.* 2019;380(1):11–22. DOI: 10.1056/NEJMoa1812792
 278. Sanyal A.J., Abdelmalek M.F., Suzuki A., Cummings O.W., Chojkier M. No significant effects of ethyl-eicosapentaenoic acid on histologic features of nonalcoholic steatohepatitis in a phase 2 trial. *Gastroenterology.* 2014;147(2):377–84.e1. DOI: 10.1053/j.gastro.2014.04.046
 279. Lee C.H., Fu Y., Yang S.J., Chi C.C. Effects of omega-3 polyunsaturated fatty acid supplementation on non-alcoholic fatty liver: A systematic review and meta-analysis. *Nutrients.* 2020;12(9):2769. DOI: 10.3390/nu12092769
 280. Musazadeh V., Karimi A., Malekhamadi M., Ahrahi S.S., Dehghan P. Omega-3 polyunsaturated fatty acids in the treatment of non-alcoholic fatty liver disease: An umbrella systematic review and meta-analysis. *Clin Exp Pharmacol Physiol.* 2023;50(5):327–34. DOI: 10.1111/1440-1681.13750
 281. Yan J.H., Guan B.J., Gao H.Y., Peng X.E. Omega-3 polyunsaturated fatty acid supplementation and non-alcoholic fatty liver disease: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Medicine (Baltimore).* 2018;97(37):e12271. DOI: 10.1097/MD.00000000000012271
 282. Hilleman D.E., Wiggins B.S., Bottorff M.B. Critical differences between dietary supplement and prescription omega-3 fatty acids: A narrative review. *Adv Ther.* 2020;37(2):656–70. DOI: 10.1007/s12325-019-01211-1
 283. Fernández-Miranda C., Pérez-Carreras M., Colina F., López-Alonso G., Vargas C., Solís-Herruzo J.A. A pilot trial of fenofibrate for the treatment of non-alcoholic fatty liver disease. *Dig Liver Dis.* 2008;40(3):200–5. DOI: 10.1016/j.dld.2007.10.002
 284. Mahmoudi A., Moallem S.A., Johnston T.P., Sahebkar A. Liver protective effect of fenofibrate in NASH/NAFLD animal models. *PPAR Res.* 2022;2022:5805398. DOI: 10.1155/2022/5805398
 285. Lawitz E.J., Bhandari B.R., Ruane P.J., Kohli A., Harting E., Ding D., et al. Fenofibrate mitigates hypertriglyceridemia in nonalcoholic steatohepatitis patients treated with cilofexor/firsocostat. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2023;21(1):143–52.e3. DOI: 10.1016/j.cgh.2021.12.044
 286. Maev I.V., Samsonov A.A., Palgova L.K., Pavlov C.S., Shirokova E.N., Vovk E.I., et al. Effectiveness of phosphatidylcholine as adjunctive therapy in improving liver function tests in patients with non-alcoholic fatty liver disease and metabolic comorbidities: Real-life observational study from Russia. *BMJ Open Gastroenterol.* 2020;7(1):e000368. DOI: 10.1136/bmjgast-2019-000368
 287. Dajani A.I., Popovic B. Essential phospholipids for non-alcoholic fatty liver disease associated with metabolic syndrome: A systematic review and network meta-analysis. *World J Clin Cases.* 2020;8(21):5235–49. DOI: 10.12998/wjcc.v8.i21.5235
 288. Kuche K., Bhargavi N., Dora C.P., Jain S. Drug-phospholipid complex – a go through strategy for enhanced oral bioavailability. *AAPS PharmSciTech.* 2019;20(2):43. DOI: 10.1208/s12249-018-1252-4
 289. Оковитый С.В., Болотова В.Ц., Анисимова Н.А., Ивкин Д.Ю., Титович И.А., Сысоев Ю.И. и др. Перспективы применения растительных извлечений для коррекции нарушений жирового и углеводного обмена. *Фармация.* 2020;69(2):17–22. [Okovityi S.V., Bolotova V.Ts., Anisimova N.A., Ivkin D.Yu., Titovich I.A., Sysoev Yu.I., et al. Prospects for using plant extracts to correct fat and carbohydrate metabolism disorders. *Pharmacy.* 2020;69(2):17–22. (In Russ.)]. DOI: 10.29296/25419218-2020-02-03
 290. Dimakopoulou A., Sfikas G., Athyros V. PCSK9 administration ameliorates non alcoholic fatty disease in patients with heterozygous familial hyperlipidemia. *Hell J Atheroscler.* 2018;9(2):12. DOI: 10.23803/HJA.V9I2.175.G150
 291. Rimbart A., Smati S., Dijk W., Le May C., Cariou B. Genetic inhibition of PCSK9 and liver function. *JAMA Cardiol.* 2021;6(3):353–4. DOI: 10.1001/jamacardio.2020.5341
 292. Jang H.R., Kang D., Sinn D.H., Gu S., Cho S.J., Lee J.E., et al. Nonalcoholic fatty liver disease accelerates kidney function decline in patients with chronic kidney disease: A cohort study. *Sci Rep.* 2018;8(1):4718. DOI: 10.1038/s41598-018-23014-0
 293. Musso G., Gambino R., Tabibian J.H., Ekstedt M., Kechagias S., Hamaguchi M., et al. Association of non-alcoholic fatty liver disease with chronic kidney disease: A systematic review and meta-analysis. *PLoS Med.* 2014;11(7):e1001680. DOI: 10.1371/journal.pmed.1001680
 294. Targher G., Chonchol M., Bertolini L., Rodella S., Zenari L., Lippi G., et al. Increased risk of CKD among type 2 diabetics with nonalcoholic fatty liver disease. *J Am Soc Nephrol.* 2008;19(8):1564–70. DOI: 10.1681/ASN.2007101155
 295. Heda R., Yazawa M., Shi M., Bhaskaran M., Aloor F.Z., Thuluvath P.J., et al. Non-alcoholic fatty liver and chronic kidney disease: Retrospect, introspect, and prospect. *World J Gastroenterol.* 2021;27(17):1864–82. DOI: 10.3748/wjg.v27.i17.1864
 296. Monteillet L., Gjorgjieva M., Silva M., Verzieux V., Imikirene L., Duchamp A., et al. Intracellular lipids are an independent cause of liver injury and chronic kidney disease in non alcoholic fatty liver disease-like context. *Mol Metab.* 2018;16:100–15. DOI: 10.1016/j.molmet.2018.07.006
 297. Shimano H., Sato R. SREBP-regulated lipid metabolism: Convergent physiology – divergent pathophysiology. *Nat Rev Endocrinol.* 2017;13(12):710–30. DOI: 10.1038/nrendo.2017.91
 298. Marcuccilli M., Chonchol M. NAFLD and chronic kidney disease. *Int J Mol Sci.* 2016;17(4):562. DOI: 10.3390/ijms17040562
 299. Kwon S.Y., Park J., Park S.H., Lee Y.B., Kim G., Hur K.Y., et al. MAFLD and NAFLD in the pre-

- diction of incident chronic kidney disease. *Sci Rep*. 2023;13(1):1796. DOI: 10.1038/s41598-023-27762-6
300. Zhang X., Wong G.L., Yip T.C., Tse Y.K., Liang L.Y., Hui V.W., et al. Angiotensin-converting enzyme inhibitors prevent liver-related events in nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology*. 2022;76(2):469–82. DOI: 10.1002/hep.32294
 301. Hirata T., Tomita K., Kawai T., Yokoyama H., Shimada A., Kikuchi M., et al. Effect of telmisartan or losartan for treatment of nonalcoholic fatty liver disease: Fatty Liver Protection Trial by Telmisartan or Losartan Study (FANTASY). *Int J Endocrinol*. 2013;587140. DOI: 10.1155/2013/587140
 302. Georgescu E.F., Georgescu M. Therapeutic options in non-alcoholic steatohepatitis (NASH). Are all agents alike? Results of a preliminary study. *J Gastrointest Liver Dis*. 2007;16(1):39–46.
 303. Georgescu E.F., Ionescu R., Niculescu M., Mogoanta L., Vancica L. Angiotensin-receptor blockers as therapy for mild-to-moderate hypertension-associated non-alcoholic steatohepatitis. *World J Gastroenterol*. 2009;15(8):942–54. DOI: 10.3748/wjg.15.942
 304. Yokohama S., Yoneda M., Haneda M., Okamoto S., Okada M., Aso K., et al. Therapeutic efficacy of an angiotensin II receptor antagonist in patients with nonalcoholic steatohepatitis. *Hepatology*. 2004;40(5):1222–5. DOI: 10.1002/hep.20420
 305. Osterreicher C.H., Taura K., De Minicis S., Seki E., Penz-Osterreicher M., Kodama Y., et al. Angiotensin-converting-enzyme 2 inhibits liver fibrosis in mice. *Hepatology*. 2009;50(3):929–38. DOI: 10.1002/hep.23104
 306. Ala M. SGLT2 inhibition for cardiovascular diseases, chronic kidney disease, and NAFLD. *Endocrinology*. 2021;162(12):bqab157. DOI: 10.1210/endo/bqab157
 307. Toyama T., Neuen B.L., Jun M., Ohkuma T., Neal B., Jardine M.J., et al. Effect of SGLT2 inhibitors on cardiovascular, renal and safety outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus and chronic kidney disease: A systematic review and meta-analysis. *Diabetes Obes Metab*. 2019;21(5):1237–50. DOI: 10.1111/dom.13648
 308. Sarafidis P., Ferro C.J., Morales E., Ortiz A., Malyszko J., Hojs R., et al. SGLT-2 inhibitors and GLP-1 receptor agonists for nephroprotection and cardioprotection in patients with diabetes mellitus and chronic kidney disease. A consensus statement by the EURECA-m and the DIABESITY working groups of the ERA-EDTA. *Nephrol Dial Transplant*. 2019;34(2):208–30. DOI: 10.1093/ndt/gfy407
 309. Musso G., Cassader M., Cohnen S., De Michieli F., Pinach S., Saba F., et al. Fatty liver and chronic kidney disease: Novel mechanistic insights and therapeutic opportunities. *Diabetes Care*. 2016;39(10):1830–45. DOI: 10.2337/dc15-1182
 310. Heerspink H.J.L., Stefánsson B.V., Correa-Rotter R., Chertow G.M., Greene T., Hou F.F., et al. Dapagliflozin in patients with chronic kidney disease. *N Engl J Med*. 2020;383(15):1436–46. DOI: 10.1056/NEJMoa2024816
 311. Herrington W.G., Staplin N., Wanner C., Green J.B., Hauske S.J., Emberson J.R., et al. Empagliflozin in patients with chronic kidney disease. *N Engl J Med*. 2023;388(2):117–27. DOI: 10.1056/NEJMoa2204233
 312. Palmer S.C., Tendal B., Mustafa R.A., Vandvik P.O., Li S., Hao Q., et al. Sodium-glucose cotransporter protein-2 (SGLT-2) inhibitors and glucagon-like peptide-1 (GLP-1) receptor agonists for type 2 diabetes: Systematic review and network meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ*. 2021;372:m4573. DOI: 10.1136/bmj.m4573
 313. Greco E.V., Russo G., Giandalia A., Viazzi F., Pontremoli R., De Cosmo S. GLP-1 receptor agonists and kidney protection. *Medicina (Kaunas)*. 2019;55(6):233. DOI: 10.3390/medicina55060233
 314. Marso S.P., Daniels G.H., Brown-Frandsen K., Kristensen P., Mann J.F., Nauck M.A., et al. Liraglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2016;375(4):311–22. DOI: 10.1056/NEJMoa1603827
 315. Marso S.P., Bain S.C., Consoli A., Eliaschewitz F.G., Jódar E., Leiter L.A., et al. Semaglutide and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2016;375(19):1834–44. DOI: 10.1056/NEJMoa1607141
 316. Gerstein H.C., Colhoun H.M., Dagenais G.R., Diaz R., Lakshmanan M., Pais P., et al. Dulaglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes (REWIND): A double-blind, randomised placebo-controlled trial. *Lancet*. 2019;394(10193):121–30. DOI: 10.1016/S0140-6736(19)31149-3
 317. Zhang Y., Jiang L., Wang J., Wang T., Chien C., Huang W., et al. Network meta-analysis on the effects of finerenone versus SGLT2 inhibitors and GLP-1 receptor agonists on cardiovascular and renal outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus and chronic kidney disease. *Cardiovasc Diabetol*. 2022;21(1):232. DOI: 10.1186/s12933-022-01676-5
 318. Ludwig J., Viggiano T.R., McGill D.B., Oh B.J. Nonalcoholic steatohepatitis: Mayo Clinic experiences with a hitherto unnamed disease. *Mayo Clin Proc*. 1980;55(7):434–8.
 319. Powell E.E., Cooksley W.G., Hanson R., Searle J., Halliday J.W., Powell L.W. The natural history of non-alcoholic steatohepatitis: A follow-up study of forty-two patients for up to 21 years. *Hepatology*. 1990;11(1):74–80. DOI: 10.1002/hep.1840110114
 320. Ajmera V., Belt P., Wilson L.A., Gill R.M., Loomba R., Kleiner D.E., et al. Among patients with nonalcoholic fatty liver disease, modest alcohol use is associated with less improvement in histologic steatosis and steatohepatitis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2018;16(9):1511–20.e5. DOI: 10.1016/j.cgh.2018.01.026
 321. Kimura T., Tanaka N., Fujimori N., Sugiura A., Yamazaki T., Joshita S., et al. Mild drinking habit is a risk factor for hepatocarcinogenesis in non-alcoholic fatty liver disease with advanced fibrosis. *World J Gastroenterol*. 2018;24(13):1440–50. DOI: 10.3748/wjg.v24.i13.1440
 322. Younossi Z.M., Stepanova M., Ong J., Yilmaz Y., Duseja A., Eguchi Y., et al. Effects of alcohol consumption and metabolic syndrome on mortality in patients with nonalcoholic and alcohol-related fatty liver disease. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2019;17(8):1625–33.e1. DOI: 10.1016/j.cgh.2018.11.033
 323. Ekstedt M., Franzén L.E., Holmqvist M., Bendtsen P., Mathiesen U.L., Bodemar G., et al. Alcohol consumption is associated with progression of hepatic fibrosis in non-alcoholic fatty liver disease. *Scand J Gastroenterol*. 2009;44(3):366–74. DOI: 10.1080/00365520802555991
 324. Sookoian S., Castaño G.O., Pirola C.J. Modest alcohol consumption decreases the risk of non-alcoholic fatty liver disease: A meta-analysis of 43,175 individuals. *Gut*. 2014;63(3):530–2. DOI: 10.1136/gutjnl-2013-305718
 325. Cao G., Yi T., Liu Q., Wang M., Tang S. Alcohol consumption and risk of fatty liver disease: A meta-analysis. *PeerJ*. 2016;4:e2633. DOI: 10.7717/peerj.2633
 326. Chang Y., Cho Y.K., Kim Y., Sung E., Ahn J., Jung H.S., et al. Nonheavy drinking and worsening of noninvasive fibrosis markers in nonalcoholic fatty liver disease: A cohort study. *Hepatology*. 2019;69(1):64–75. DOI: 10.1002/hep.30170
 327. Blomdahl J., Nasr P., Ekstedt M., Kechagias S. Moderate alcohol consumption is associated with significant fibrosis progression in NAFLD. *Hepatol Commun*. 2023;7(1):e0003. DOI: 10.1097/HC9.000000000000003
 328. Ивашкин В.Т., Жаркова М.С., Корочанская Н.В., Хлынов И.Б., Успенский Ю.П. Фенотипы неалкогольной жировой болезни печени в различных регионах Российской Федерации, диагностические и лечебные подходы в клинической практике. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2023;33(2):7–18. [Ivashkin V.T., Zharkova M.S., Korochanskaya N.V., Khlynov I.B., Uspensky Yu.P. Phenotypes of non-alcoholic fatty liver disease in different regions of the Russian Federation, diagnostic and therapeutic

- approach in clinical practice. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2023;33(2):7–18. (In Russ.)). DOI: 10.22416/1382-4376-2023-33-2-7-18
329. Mato J.M., Cámara J., Fernández de Paz J., Caballero L., Coll S., Caballero A., et al. S-adenosylmethionine in alcoholic liver cirrhosis: A randomized, placebo-controlled, double-blind, multicenter clinical trial. *J Hepatol*. 1999;30(6):1081–9. DOI: 10.1016/s0168-8278(99)80263-3
 330. Rambaldi A., Gluud C. S-adenosyl-L-methionine for alcoholic liver diseases. *Cochrane Database Syst Rev*. 2006;2:CD002235. DOI: 10.1002/14651858.CD002235.pub2
 331. Lassailly G., Caiazzo R., Buob D., Pigeire M., Verkindt H., Labreuche J., et al. Bariatric surgery reduces features of nonalcoholic steatohepatitis in morbidly obese patients. *Gastroenterology*. 2015;149(2):379–88. DOI: 10.1053/j.gastro.2015.04.014
 332. Bower G., Toma T., Harling L., Jiao L.R., Efthimiou E., Darzi A., et al. Bariatric surgery and non-alcoholic fatty liver disease: A systematic review of liver biochemistry and histology. *Obes Surg*. 2015;25(12):2280–9. DOI: 10.1007/s11695-015-1691-x
 333. Lee Y., Doumouras A.G., Yu J., Brar K., Banfield L., Gmora S., et al. Complete resolution of nonalcoholic fatty liver disease after bariatric surgery: A systematic review and meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2019;17(6):1040–60.e11. DOI: 10.1016/j.cgh.2018.10.017
 334. Fakhry T.K., Mhaskar R., Schwaitalla T., Muradova E., Gonzalvo J.P., Murr M.M. Bariatric surgery improves nonalcoholic fatty liver disease: A contemporary systematic review and meta-analysis. *Surg Obes Relat Dis*. 2019;15(3):502–11. DOI: 10.1016/j.soard.2018.12.002
 335. Zhou H., Luo P., Li P., Wang G., Yi X., Fu Z., et al. Bariatric surgery improves nonalcoholic fatty liver disease: Systematic review and meta-analysis. *Obes Surg*. 2022;32(6):1872–83. DOI: 10.1007/s11695-022-06011-1
 336. Lazarus J.V., Mark H.E., Anstee Q.M., Arab J.P., Batterham R.L., Castera L., et al. Advancing the global public health agenda for NAFLD: A consensus statement. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2022;19(1):60–78. DOI: 10.1038/s41575-021-00523-4
 337. European Association for the Study of the Liver (EASL); European Association for the Study of Diabetes (EASD); European Association for the Study of Obesity (EASO). EASL-EASD-EASO clinical practice guidelines for the management of non-alcoholic fatty liver disease. *Obes Facts*. 2016;9(2):65–90. DOI: 10.1159/000443344
 338. Fernández T., Viñuela M., Vidal C., Barrera F. Life-style changes in patients with non-alcoholic fatty liver disease: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2022;17(2):e0263931. DOI: 10.1371/journal.pone.0263931
 339. Glass L.M., Hunt C.M., Fuchs M., Su G.L. Comorbidities and nonalcoholic fatty liver disease: The chicken, the egg, or both? *Fed Pract*. 2019;36(2):64–71.
 340. Singh S., Singh P.P., Singh A.G., Murad M.H., Sanchez W. Anti-diabetic medications and the risk of hepatocellular cancer: A systematic review and meta-analysis. *Am J Gastroenterol*. 2013;108(6):881–91. DOI: 10.1038/ajg.2013.5
 341. Ma S., Zheng Y., Xiao Y., Zhou P., Tan H. Meta-analysis of studies using metformin as a reducer for liver cancer risk in diabetic patients. *Medicine (Baltimore)*. 2017;96(19):e6888. DOI: 10.1097/MD.00000000000006888
 342. Zhou Y.Y., Zhu G.Q., Liu T., Zheng J.N., Cheng Z., Zou T.T., et al. Systematic review with network meta-analysis: Antidiabetic medication and risk of hepatocellular carcinoma. *Sci Rep*. 2016;6:33743. DOI: 10.1038/srep33743
 343. Singh S., Singh P.P., Singh A.G., Murad M.H., Sanchez W. Statins are associated with a reduced risk of hepatocellular cancer: A systematic review and meta-analysis. *Gastroenterology*. 2013;144(2):323–32. DOI: 10.1053/j.gastro.2012.10.005
 344. Singal A., Volk M.L., Waljee A., Salgia R., Higgins P., Rogers M.A., et al. Meta-analysis: Surveillance with ultrasound for early-stage hepatocellular carcinoma in patients with cirrhosis. *Aliment Pharmacol Ther*. 2009;30(1):37–47. DOI: 10.1111/j.1365-2036.2009.04014.x
 345. European Association for the Study of the Liver. EASL clinical practice guidelines: Management of hepatocellular carcinoma. *J Hepatol*. 2018;69(1):182–236. DOI: 10.1016/j.jhep.2018.03.019
 346. Machado M.V. The growing landscape of NAFLD-associated hepatocellular carcinoma and its impact in surveillance. *GE Port J Gastroenterol*. 2023;31(1):14–23. DOI: 10.1159/000531397
 347. Youmossi Z., Stepanova M., Ong J.P., Jacobson I.M., Bugianesi E., Duseja A., et al. Nonalcoholic steatohepatitis is the fastest growing cause of hepatocellular carcinoma in liver transplant candidates. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2019;17(4):748–55.e3. DOI: 10.1016/j.cgh.2018.05.057
 348. Ducreux M., Abou-Alfa G.K., Bekaii-Saab T., Berlin J., Cervantes A., de Baere T., et al. The management of hepatocellular carcinoma. Current expert opinion and recommendations derived from the 24th ESMO/World Congress on Gastrointestinal Cancer, Barcelona, 2022. *ESMO Open*. 2023;8(3):101567. DOI: 10.1016/j.esmoop.2023.101567
 349. Adams L.A., Lymp J.F., St Sauver J., Sanderson S.O., Lindor K.D., Feldstein A., et al. The natural history of nonalcoholic fatty liver disease: A population-based cohort study. *Gastroenterology*. 2005;129(1):113–21. DOI: 10.1053/j.gastro.2005.04.014
 350. Hashimoto E., Yatsuji S., Tobari M., Tani M., Torii N., Tokushige K., et al. Hepatocellular carcinoma in patients with nonalcoholic steatohepatitis. *J Gastroenterol*. 2009;44(Suppl. 19):89–95. DOI: 10.1007/s00535-008-2262-x
 351. Ascha M.S., Hanouneh I.A., Lopez R., Tamimi T.A., Feldstein A.F., Zein N.N. The incidence and risk factors of hepatocellular carcinoma in patients with nonalcoholic steatohepatitis. *Hepatology*. 2010;51(6):1972–8. DOI: 10.1002/hep.23527
 352. Bertot L.C., Jeffrey G.P., Wallace M., MacQuillan G., Garas G., Ching H.L., et al. Nonalcoholic fatty liver disease-related cirrhosis is commonly unrecognized and associated with hepatocellular carcinoma. *Hepatol Commun*. 2017;1(1):53–60. DOI: 10.1002/hep4.1018
 353. Than N.N., Ghazanfar A., Hodson J., Tehami N., Coldham C., Mergental H., et al. Comparing clinical presentations, treatments and outcomes of hepatocellular carcinoma due to hepatitis C and non-alcoholic fatty liver disease. *QJM*. 2017;110(2):73–81. DOI: 10.1093/qjmed/hcw151
 354. Yoo J.J., Park M.Y., Cho E.J., Yu S.J., Kim S.G., Kim Y.J., et al. Smoking increases the risk of hepatocellular carcinoma and cardiovascular disease in patients with metabolic-associated fatty liver disease. *J Clin Med*. 2023;12(9):3336. DOI: 10.3390/jcm12093336
 355. Caussy C., Soni M., Cui J., Bettencourt R., Schork N., Chen C.H., et al. Nonalcoholic fatty liver disease with cirrhosis increases familial risk for advanced fibrosis. *J Clin Invest*. 2017;127(7):2697–704. DOI: 10.1172/JCI93465
 356. Wijarnpreecha K., Thongprayoon C., Ungprasert P. Coffee consumption and risk of nonalcoholic fatty liver disease: A systematic review and meta-analysis. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2017;29(2):e8–12. DOI: 10.1097/MEG.0000000000000776
 357. Hayat U., Siddiqui A.A., Okut H., Afroz S., Tasleem S., Haris A. The effect of coffee consumption on the non-alcoholic fatty liver disease and liver fibrosis: A meta-analysis of 11 epidemiological studies. *Ann Hepatol*. 2021;20:100254. DOI: 10.1016/j.aohpe.2020.08.071
 358. Kennedy O.J., Roderick P., Buchanan R., Fallowfield J.A., Hayes P.C., Parkes J. Coffee, including caffeinated and decaffeinated coffee, and the risk of hepatocellular carcinoma: A systematic review and dose-response meta-analysis. *BMJ Open*. 2017;7(5):e013739. DOI: 10.1136/bmjopen-2016-013739
 359. Shen H., Rodriguez A.C., Shiani A., Lipka S., Shahzad G., Kumar A., et al. Association between caffeine consumption and nonalcoholic fatty liver disease: A systematic review and meta-analysis. *Therap Adv Gastroenterol*. 2016;9(1):113–20. DOI: 10.1177/1756283X15593700

360. Chen Y.P., Lu F.B., Hu Y.B., Xu L.M., Zheng M.H., Hu E.D. A systematic review and a dose-response meta-analysis of coffee dose and nonalcoholic fatty liver disease. *Clin Nutr.* 2019;38(6):2552–7. DOI: 10.1016/j.clnu.2018.11.030
361. Marventano S., Salomone F., Godos J., Pluchinotta F., Del Rio D., Mistretta A., et al. Coffee and tea consumption in relation with non-alcoholic fatty liver and metabolic syndrome: A systematic review and meta-analysis of observational studies. *Clin Nutr.* 2016;35(6):1269–81. DOI: 10.1016/j.clnu.2016.03.012
362. Ebadi M., Ip S., Bhanji R.A., Montano-Loza A.J. Effect of coffee consumption on non-alcoholic fatty liver disease incidence, prevalence and risk of significant liver fibrosis: Systematic review with meta-analysis of observational studies. *Nutrients.* 2021;13(9):3042. DOI: 10.3390/nu13093042
363. Bicerdinc A., Stepanova M., Pawloski L., Younossi Z.M. Caffeine is protective in patients with non-alcoholic fatty liver disease. *Aliment Pharmacol Ther.* 2012;35(1):76–82. DOI: 10.1111/j.1365-2036.2011.04916.x
364. Inoue M., Yoshimi I., Sobue T., Tsugane S. Influence of coffee drinking on subsequent risk of hepatocellular carcinoma: A prospective study in Japan. *J Natl Cancer Inst.* 2005;97(4):293–300. DOI: 10.1093/jnci/dji040
365. Johnson S., Koh W.P., Wang R., Govindarajan S., Yu M.C., Yuan J.M. Coffee consumption and reduced risk of hepatocellular carcinoma: Findings from the Singapore Chinese Health Study. *Cancer Causes Control.* 2011;22(3):503–10. DOI: 10.1007/s10552-010-9725-0
366. Hu G., Tuomilehto J., Pukkala E., Hakulinen T., Antikainen R., Vartiainen E., et al. Joint effects of coffee consumption and serum gamma-glutamyltransferase on the risk of liver cancer. *Hepatology.* 2008;48(1):129–36. DOI: 10.1002/hep.22320
367. Tanaka K., Hara M., Sakamoto T., Higaki Y., Mizuta T., Eguchi Y., et al. Inverse association between coffee drinking and the risk of hepatocellular carcinoma: A case-control study in Japan. *Cancer Sci.* 2007;98(2):214–8. DOI: 10.1111/j.1349-7006.2006.00368.x

Сведения об авторах

Ивашкин Владимир Трофимович — доктор медицинских наук, профессор, академик РАН, заведующий кафедрой пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии, ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет).
Контактная информация: ivashkin_v_t@staff.sechenov.ru; 119435, г. Москва, ул. Погодинская, 1, стр. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6815-6015>

Драпкина Оксана Михайловна — доктор медицинских наук, профессор, академик РАН, директор, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины» Министерства здравоохранения Российской Федерации.
Контактная информация: drapkina@bk.ru; 101000, г. Москва, Петроверигский пер., 10, стр. 3.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4453-8430>

Маевская Марина Викторовна — доктор медицинских наук, профессор, ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет).
Контактная информация: maevskaya_m_v@staff.sechenov.ru; 119435, г. Москва, ул. Погодинская, 1, стр. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8913-140X>

Райхельсон Карина Леонидовна — доктор медицинских наук, профессор Научно-клинического и образовательного центра гастроэнтерологии и гепатологии, ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет»; ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.
Контактная информация: kraikhelson@mail.ru; 199034, г. Санкт-Петербург, Университетская наб., 7/9.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8821-6142>

Оковитый Сергей Владимирович — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой фармакологии и клинической фармакологии, ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Information about the authors

Vladimir T. Ivashkin — Dr. Sci. (Med.), Professor, Academician of the Russian Academy of Sciences, Head of the Department of Propaedeutics of Internal Diseases, Gastroenterology and Hepatology, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).
Contact information: ivashkin_v_t@staff.sechenov.ru; 119435, Moscow, Pogodinskaya str., 1, build. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6815-6015>

Oksana M. Drapkina — Dr. Sci. (Med.), Professor, Academician of the Russian Academy of Sciences, Director, National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine.
Contact information: drapkina@bk.ru; 101000, Moscow, Petroverginский lane, 10, build. 3.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4453-8430>

Marina V. Maevskaya — Dr. Sci. (Med.), Professor, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).
Contact information: maevskaya_m_v@staff.sechenov.ru; 119435, Moscow, Pogodinskaya str., 1, build. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8913-140X>

Karina L. Raikhelson — Dr. Sci. (Med.), Professor of the Scientific, Clinical and Educational Centre of Gastroenterology and Hepatology, Saint Petersburg State University; Academician I.P. Pavlov First Saint Petersburg State Medical University.
Contact information: kraikhelson@mail.ru; 199034, Saint Petersburg, Universitetskaya embankment, 7/9.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8821-6142>

Sergey V. Okovityi — Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Pharmacology and Clinical Pharmacology, Saint Petersburg State Chemical Pharmaceutical University.

Контактная информация: sergey.okovity@pharminnotech.com;
197022, г. Санкт-Петербург, ул. Профессора Попова, 14а.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4294-5531>

Жаркова Мария Сергеевна — кандидат медицинских наук, заведующая отделением гепатологии Клиники пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии, гепатологии им. В.Х. Василенко, ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет).

Контактная информация: zharkova_m_s@staff.sechenov.ru;
119048, г. Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5939-1032>

Гречишников Василий Романович* — аспирант, ассистент кафедры пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского, ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет).

Контактная информация: korneeva_v_r@staff.sechenov.ru;
119435, г. Москва, ул. Погодинская, 1, стр. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3851-626X>

Абдулганиева Диана Ильдаровна — доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой госпитальной терапии, ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Контактная информация: diana_s@mail.ru;
420012, г. Казань, ул. Бултерова, 49.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7069-2725>

Алексеев Сергей Алексеевич — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой госпитальной терапии, ФГБОУ ВО «Дальневосточный государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Контактная информация: sa.alexeenko@gmail.com;
680000, г. Хабаровск, ул. Муравьева-Амурского, 35.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1724-9980>

Ардатская Мария Дмитриевна — доктор медицинских наук, профессор, ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия» Управления делами Президента Российской Федерации.

Контактная информация: ma@uni-med.ru;
121359, г. Москва, ул. Маршала Тимошенко, 19, стр. 1А.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8069-0368>

Бакулин Игорь Геннадьевич — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и диетологии им. С.М. Рысса, ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Контактная информация: igbakulin@yandex.ru;
191015, г. Санкт-Петербург, ул. Кирочная, 41.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6151-2021>

Бакулина Наталья Валерьевна — доктор медицинских наук, профессор, проректор по науке и инновационной деятельности, заведующая кафедрой внутренних болезней, клинической фармакологии и нефрологии, ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Министерства здравоохранения

Contact information: sergey.okovity@pharminnotech.com;
197022, Saint Petersburg, Professora Popova str., 14A.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4294-5531>

Maria S. Zharkova — Cand. Sci. (Med.), Head of the Hepatology Department, V.Kh. Vasilenko Clinic of Internal Disease Propaedeutics, Gastroenterology and Hepatology, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).
Contact information: zharkova_m_s@staff.sechenov.ru;
119048, Moscow, Trubetskaya str., 8/2.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5939-1032>

Vasilisa R. Grechishnikova* — Postgraduate, Teaching Assistant of the Department of Internal Disease Propaedeutics, Gastroenterology and Hepatology, N.V. Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).

Contact information: korneeva_v_r@staff.sechenov.ru;
119435, Moscow, Pogodinskaya str., 1, build. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3851-626X>

Diana I. Abduganieva — Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Hospital Therapy, Kazan State Medical University.

Contact information: diana_s@mail.ru;
420012, Kazan, Butlerova str., 49.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7069-2725>

Sergei A. Alekseenko — Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Hospital Therapy, Far-Eastern State Medical University.

Contact information: sa.alexeenko@gmail.com;
680000, Khabarovsk, Muravyova-Amurskogo str., 35.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1724-9980>

Maria D. Ardatskaya — Dr. Sci. (Med.), Professor, Central State Medical Academy of the Department of Presidential Affairs.

Contact information: ma@uni-med.ru;
121359, Moscow, Marshala Timoshenko str., 19, build. 1A.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8069-0368>

Igor G. Bakulin — Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Propaedeutics of Internal Medicine, Gastroenterology and Dietetics named after S.M. Ryss, North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov.

Contact information: igbakulin@yandex.ru;
191015, Saint Petersburg, Kirochnaya str., 41.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6151-2021>

Natalia V. Bakulina — Dr. Sci. (Med.), Head of the Department of Internal Medicine, Nephrology, General and Clinical Pharmacology with a course in Pharmacy, North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov.

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

Российской Федерации.

Контактная информация: natalya.bakulina@szgmu.ru;
191015, г. Санкт-Петербург, ул. Кирочная, 41.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4075-4096>

Богомолов Павел Олегович — кандидат медицинских наук, доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии, ФГБОУ ВО «Российский университет медицины» Министерства здравоохранения Российской Федерации; руководитель отделения и ведущий научный сотрудник гепатологического отделения, ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Контактная информация: Bpo73@list.ru;
129110, г. Москва, ул. Щепкина, 61/2.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2346-1216>

Бредер Валерий Владимирович — доктор медицинских наук, заведующий отделом лекарственного лечения, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Контактная информация: vbreder@yandex.ru;
115478, г. Москва, Каширское шоссе, 24.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6244-4294>

Винницкая Елена Владимировна — доктор медицинских наук, заведующая отделом гепатологии, ГБУЗ «Московский клинический научно-практический центр им. А.С. Логинова» Департамента здравоохранения города Москвы.

Контактная информация: evinn@mail.ru;
111123, г. Москва, шоссе Энтузиастов, 86.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0344-8375>

Гейвандова Наталья Иогановна — доктор медицинских наук, профессор, ФГБОУ ВО «Ставропольский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Контактная информация: ngeyvandova@yandex.ru;
355017, г. Ставрополь, ул. Мира, 310.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5920-5703>

Голованова Елена Владимировна — доктор медицинских наук, профессор кафедры терапии и профилактической медицины, ФГБОУ ВО «Российский университет медицины» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Контактная информация: golovanovaev@mail.ru;
127473, г. Москва, ул. Делегатская, 20, стр. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8034-5329>

Гриневиц Владимир Борисович — доктор медицинских наук, профессор, заведующий 2-й кафедрой (терапии усовершенствования врачей), ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» Министерства обороны Российской Федерации.

Контактная информация: vb_grinevich@mail.ru;
194044, г. Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, 6.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1095-8787>

Дощицин Владимир Леонидович — доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры кардиологии, ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Контактная информация: vlad.dos@mail.ru;
117997, г. Москва, ул. Островитянова, 1.

Contact information: natalya.bakulina@szgmu.ru;
191015, Saint Petersburg, Kirochnaya str., 41.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4075-4096>

Pavel O. Bogomolov — Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Propaedeutics of Internal Medicine and Gastroenterology, Russian University of Medicine; Head of the Department of Hepatology, Moscow Regional Research Clinical Institute.

Contact information: Bpo73@list.ru;
129110, Moscow, Shchepkina str., 61/2.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2346-1216>

Valeriy V. Breder — Dr. Sci. (Med.), Head of the Department of Drug Treatment, National Medical Research Center of Oncology named after N.N. Blokhin.

Contact information: vbreder@yandex.ru;
115478, Moscow, Kashirskoe highway, 24.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6244-4294>

Elena V. Vinnitskaya — Dr. Sci. (Med.), Head of the Department of Hepatology, Loginov Moscow Clinical Scientific Center.

Contact information: evinn@mail.ru;
111123, Moscow, Entuziastov highway, 86.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0344-8375>

Natalia I. Geyvandova — Dr. Sci. (Med.), Professor of the Department of Hospital Therapy, Stavropol State Medical University.

Contact information: ngeyvandova@yandex.ru;
355017, Stavropol, Mira str., 310.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5920-5703>

Elena V. Golovanova — Dr. Sci. (Med.), Professor of the Department of Therapy and Preventive Medicine, Russian University of Medicine.

Contact information: golovanovaev@mail.ru;
127473, Moscow, Delegatskaya str., 20, build. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8034-5329>

Vladimir B. Grinevich — Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the 2nd Department of Therapy, Kirov Military Medical Academy.

Contact information: vb_grinevich@mail.ru;
194044, Saint Petersburg, Akademika Lebedeva str., 6.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1095-8787>

Vladimir L. Doshchitsin — Dr. Sci. (Med.), Professor, Professor of the Department of Cardiology, N.I. Pirogov Russian National Research Medical University.

Contact information: vlad.dos@mail.ru;
117997, Moscow, Ostrovityanova str., 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8874-4108>

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8874-4108>

Дудинская Екатерина Наильевна — доктор медицинских наук, заведующая лабораторией возрастных метаболических и эндокринных нарушений, обособленное структурное подразделение «Российский геронтологический научно-клинический центр», профессор кафедры болезней старения факультета дополнительного профессионального образования, ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации. Контактная информация: katharina.gin@gmail.com; 129226, г. Москва, ул. 1-я Леонова, 16. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7891-6850>

Ершова Екатерина Владимировна — кандидат медицинских наук, ведущий научный сотрудник отдела терапевтической эндокринологии, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации. Контактная информация: yu99pol06@rambler.ru; 117292, г. Москва, ул. Дмитрия Ульянова, 11. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6220-4397>

Кодзоева Хава Багаудиновна — врач-терапевт терапевтического отделения, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр трансплантологии и искусственных органов им. академика В.И. Шумакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации. Контактная информация: kod_eva@bk.ru; 119435, г. Москва, ул. Погодинская, 1, стр. 1. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7510-6553>

Козлова Ирина Вадимовна — доктор медицинских наук, профессор, ФГБОУ ВО «Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского» Министерства здравоохранения Российской Федерации. Контактная информация: kozlova@inbox.ru; 410012, г. Саратов, ул. Большая Казачья, 112. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5056-4504>

Компилова Ксения Андреевна — кандидат медицинских наук, врач-эндокринолог отделения терапии заболеваний щитовидной железы, надпочечников и ожирения отдела терапевтической эндокринологии, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации. Контактная информация: kom-ksusha@rambler.ru; 117292, г. Москва, ул. Дмитрия Ульянова, 11. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6624-2374>

Конев Юрий Владимирович — доктор медицинских наук, профессор кафедры поликлинической терапии, ФГБОУ ВО «Российский университет медицины» Министерства здравоохранения Российской Федерации. Контактная информация: ukonev@rambler.ru; 127473, г. Москва, ул. Десятая, 20, стр. 1. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4786-2041>

Корочанская Наталья Всеволодовна — доктор медицинских наук, профессор, ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации. Контактная информация: nvk-gastro@mail.ru; 350063, г. Краснодар, ул. Митрофана Седина, 4. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5538-9418>

Котовская Юлия Викторовна — доктор медицинских наук, профессор, заместитель директора по научной работе, обособленное структурное подразделение «Российский геронтологический научно-клинический центр», ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Ekaterina N. Dudinskaya — Dr. Sci. (Med.), Head of the Laboratory of Age-Related Metabolic Endocrinological Disorders, Russian Gerontological Scientific and Clinical Center, Professor of the Department of Aging Diseases of the Faculty of Continuing Professional Education, N.I. Pirogov Russian National Research Medical University. Contact information: katharina.gin@gmail.com; 129226, Moscow, 1-ya Leonova str., 16. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7891-6850>

Ekaterina V. Ershova — Cand. Sci. (Med.), Leading Researcher of the Department of Therapeutic Endocrinology, Endocrinology Research Centre. Contact information: yu99pol06@rambler.ru; 117292, Moscow, Dmitriya Ulyanova str., 11. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6220-4397>

Khava B. Kodzoeva — Physician of the Therapeutic Department, National Medical Research Center for Transplantation and Artificial Organs named after Academician V.I. Shumakov. Contact information: kod_eva@bk.ru; 119435, Moscow, Pogodinskaya str., 1, build. 1. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7510-6553>

Irina V. Kozlova — Dr. Sci. (Med.), Professor, Saratov State Medical University named after V.I. Razumovsky. Contact information: kozlova@inbox.ru; 410012, Saratov, Bolshaya Kazachya str., 112. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5056-4504>

Kseniya A. Komshilova — Cand. Sci. (Med.), Endocrinologist at the Department of Therapy of Thyroid Gland Diseases, Adrenal Glands and Obesity, Department of Therapeutic Endocrinology, Endocrinology Research Centre. Contact information: kom-ksusha@rambler.ru; 117292, Moscow, Dmitriya Ulyanova str., 11. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6624-2374>

Yuri V. Konev — Dr. Sci. (Med.), Professor of the Department of Outpatient Therapy, Russian University of Medicine. Contact information: ukonev@rambler.ru; 127473, Moscow, Delegatskaya str., 20, build. 1. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4786-2041>

Natalia V. Korochanskaya — Dr. Sci. (Med.), Professor, Kuban State Medical University. Contact information: nvk-gastro@mail.ru; 350063, Krasnodar, Mitrofana Sedina str., 4. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5538-9418>

Yulia V. Kotovskaya — Dr. Sci. (Med.), Professor, Deputy Director for Research, Russian Gerontological Scientific and Clinical Center, N.I. Pirogov Russian National Research

нения Российской Федерации.

Контактная информация: kotovskaya_yv@rgnkc.ru;
129226, г. Москва, ул. 1-я Леонова, 16.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1628-5093>

Кравчук Юрий Алексеевич — доктор медицинских наук, профессор, ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» Министерства обороны Российской Федерации.

Контактная информация: kravchuk2003@mail.ru;
194044, г. Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, 6.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8347-0531>

Лоранская Ирина Дмитриевна — доктор медицинских наук, профессор, декан терапевтического факультета, заведующая кафедрой гастроэнтерологии, ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Контактная информация: gastrormapo@yandex.ru;
123242, г. Москва, Баррикадная ул., 2/1, корп. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3681-4132>

Маев Игорь Вениаминович — доктор медицинских наук, профессор, академик РАН, заведующий кафедрой пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии, ФГБОУ ВО «Российский университет медицины» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Контактная информация: igormae@rambler.ru;
127473, г. Москва, ул. Делегатская, 20, стр. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6114-564X>

Мартынов Анатолий Иванович — доктор медицинских наук, академик РАН, профессор кафедры госпитальной терапии № 1 лечебного факультета, ФГБОУ ВО «Российский университет медицины» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Контактная информация: anatmartynov@mail.ru;
127473, г. Москва, ул. Делегатская, 20, стр. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2839-7292>

Мехтиев Сабир Насрединович — доктор медицинских наук, профессор, ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Контактная информация: sabirm@mail.ru;
197022, г. Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, 6-8.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7367-9219>

Мишина Екатерина Евгеньевна — кандидат медицинских наук, научный сотрудник, врач-эндокринолог, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Контактная информация: eka-mi@rambler.ru;
117292, г. Москва, ул. Дмитрия Ульянова, 11.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5371-8708>

Надинская Мария Юрьевна — кандидат медицинских наук, доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии, ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет).

Контактная информация: nadinskaya_m_yu@staff.sechenov.ru;
119048, г. Москва, ул. Трубная, 8, стр. 2.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1210-2528>

Medical University.

Contact information: kotovskaya_yv@rgnkc.ru;
129226, Moscow, 1-ya Leonova str., 16.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1628-5093>

Yuri A. Kravchuk — Dr. Sci. (Med.), Professor, Kirov Military Medical Academy.

Contact information: kravchuk2003@mail.ru;
194044, Saint Petersburg, Akademika Lebedeva str., 6.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8347-0531>

Irina D. Loranskaya — Dr. Sci. (Med.), Professor, Dean of the Faculty of Therapy, Head of the Department of Gastroenterology of the Faculty of Therapy, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education.

Contact information: gastrormapo@yandex.ru;
123242, Moscow, Barrikadnaya str., 2/1, build. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3681-4132>

Igor V. Maev — Dr. Sci. (Med.), Professor, Academician of the Russian Academy of Sciences, Head of the Department of Internal Disease Propaedeutics and Gastroenterology, Russian University of Medicine.

Contact information: igormae@rambler.ru;
127473, Moscow, Delegatskaya str., 20, build. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6114-564X>

Anatoliy I. Martynov — Dr. Sci. (Med.), Academician of the Russian Academy of Sciences, Professor of the Department of Hospital Therapy No. 1 of the Faculty of Medicine, Russian University of Medicine.

Contact information: anatmartynov@mail.ru;
127473, Moscow, Delegatskaya str., 20, build. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2839-7292>

Sabir N. Mekhtiev — Dr. Sci. (Med.), Professor, Academician I.P. Pavlov First Saint Petersburg State Medical University.

Contact information: sabirm@mail.ru;
197022, Saint Petersburg, L'va Tolstogo str., 6-8.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7367-9219>

Ekaterina E. Mishina — Cand. Sci. (Med.), Researcher, Endocrinologist, Endocrinology Research Centre.

Contact information: eka-mi@rambler.ru;
117292, Moscow, Dmitriya Ulyanova str., 11.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5371-8708>

Maria Yu. Nadinskaia — Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Propaedeutics of Internal Diseases, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).

Contact information: nadinskaya_m_yu@staff.sechenov.ru;
119048, Moscow, Trubetskaya str., 8/2.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1210-2528>

Никитин Игорь Геннадьевич — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой госпитальной терапии им. академика Г.И. Сторожакова Института клинической медицины, ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский центр «Лечебно-реабилитационный центр» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Контактная информация: igor.nikitin.64@mail.ru;
117997, г. Москва, ул. Островитянова, 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1699-0881>

Осипенко Марина Федоровна — доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой пропедевтики внутренних болезней, ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Контактная информация: ngma@bk.ru;
630091, г. Новосибирск, Красный просп., 52.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5156-2842>

Остроумова Ольга Дмитриевна — доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой терапии и полиморбидной патологии им. академика М.С. Вовси, ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Контактная информация: ostroumova.olga@mail.ru;
123242, г. Москва, Баррикадная ул., 2/1, корп. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0795-8225>

Павлов Чавдар Савов — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой терапии Института профессионального образования, заместитель директора по научно-организационной работе Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского, ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет); руководитель клиники терапии, ГБУЗ «Московский многопрофильный научно-клинический центр им. С.П. Боткина» Департамента здравоохранения города Москвы.

Контактная информация: chpavlov@mail.ru;
252844, г. Москва, 2-й Боткинский проезд, 5.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5031-9798>

Погосова Нана Вачиковна — доктор медицинских наук, профессор, заместитель генерального директора по научно-аналитической работе и профилактической кардиологии, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии им. академика Е.И. Чазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Контактная информация: nanapogosova@gmail.com;
121552, г. Москва, ул. Академика Чазова, 15а, стр. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4165-804X>

Радченко Валерий Григорьевич — доктор медицинских наук, профессор, профессор 2-й кафедры (терапии усовершенствования врачей), ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» Министерства обороны Российской Федерации.

Контактная информация: radchenkovalery@mail.ru;
194044, г. Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, 6.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2964-9167>

Igor G. Nikitin — Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Hospital Therapy named after Academician G.I. Storozhakov, Institute of Clinical Medicine, N.I. Pirogov Russian National Research Medical University; National Medical Research Center “Treatment and Rehabilitation Center”.

Contact information: igor.nikitin.64@mail.ru;
117997, Moscow, Ostrovityanova str., 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1699-0881>

Marina F. Osipenko — Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Internal Diseases Propedeutics, Novosibirsk State Medical University.

Contact information: ngma@bk.ru;
630091, Novosibirsk, Krasnyi ave., 52.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5156-2842>

Olga D. Ostroumova — Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Therapy and Polymorbid Pathology named after Academician M.S. Vovsi, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education.

Contact information: ostroumova.olga@mail.ru;
123242, Moscow, Barrikadnaya str., 2/1, build. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0795-8225>

Chavdar S. Pavlov — Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Therapy at the Institute of Professional Education, Deputy Director for Scientific and Organizational Work at the N.V. Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); Head of the Therapy Clinic, Moscow Multidisciplinary Scientific and Clinical Center named after S.P. Botkin.

Contact information: chpavlov@mail.ru;
252844, Moscow, 2-y Botkinsky lane, 5.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5031-9798>

Nana V. Pogossova — Dr. Sci. (Med.), Professor, Deputy Director General for Scientific and Analytical Work and Preventive Cardiology, National Medical Research Center of Cardiology named after Academician E.I. Chazov.

Contact information: nanapogosova@gmail.com;
121552, Moscow, Akademika Chazova str., 15a, build. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4165-804X>

Valery G. Radchenko — Dr. Sci. (Med.), Professor, Professor of the 2nd Department of Therapy, Kirov Military Medical Academy.

Contact information: radchenkovalery@mail.ru;
194044, Saint Petersburg, Akademika Lebedeva str., 6.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2964-9167>

Ройтберг Григорий Ефимович — доктор медицинских наук, профессор, академик РАН, ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Контактная информация: contact@medicina.ru;
117997, г. Москва, ул. Островитянова, 1.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0514-9114>

Сайфутдинов Рафик Галимзянович — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой госпитальной и поликлинической терапии, Казанская государственная медицинская академия — филиал ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Контактная информация: rgsbancorp@mail.ru;

420012, г. Казань, ул. Бутлерова, 36.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2839-100X>

Самсонов Алексей Андреевич — доктор медицинских наук, профессор кафедры пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии, ФГБОУ ВО «Российский университет медицины» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Контактная информация: aleksey.samsonov@gmail.com;

127473, г. Москва, ул. Десятская, 20, стр. 1.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5617-7110>

Селиверстов Павел Васильевич — кандидат медицинских наук, доцент 2-й кафедры (терапии усовершенствования врачей), ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» Министерства обороны Российской Федерации.

Контактная информация: seliverstov-pv@yandex.ru;

194044, г. Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, 6.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5623-4226>

Ситкин Станислав Игоревич — кандидат медицинских наук, доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и диетологии им. С.М. Рысса, ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; заведующий научно-исследовательской группой эпигенетики и метабеномики Института перинатологии и педиатрии, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Контактная информация: sitkins@mail.ru;

197341, г. Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, 2.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0331-0963>

Тарасова Лариса Владимировна — доктор медицинских наук, профессор, ФГБОУ ВО «Чувашский государственный университет им. И.Н. Ульянова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Контактная информация: Tlarisagast18@mail.ru;

428015, г. Чебоксары, Московский просп., 15.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1496-0689>

Тарзиманова Аида Ильгизовна — доктор медицинских наук, профессор кафедры факультетской терапии № 2, ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет).

Контактная информация: tarzimanova@mail.ru;

119048, г. Москва, ул. Ефремова, 24.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9536-8307>

Grigory E. Roytberg — Dr. Sci. (Med.), Professor, Academician of the Russian Academy of Sciences, N.I. Pirogov Russian National Research Medical University.

Contact information: contact@medicina.ru;

117997, Moscow, Ostrovityanova str., 1.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0514-9114>

Rafik G. Saifutdinov — Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Hospital and Polyclinic Therapy, Kazan State Medical Academy — Branch Campus of the Russian Medical Academy of Continuous Professional Education.

Contact information: rgsbancorp@mail.ru;

420012, Kazan, Butlerova str., 36.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2839-100X>

Aleksey A. Samsonov — Dr. Sci. (Med.), Professor of the Department of Propaedeutics of Internal Medicine and Gastroenterology, Russian University of Medicine.

Contact information: aleksey.samsonov@gmail.com;

127473, Moscow, Delegatskaya str., 20, build. 1.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5617-7110>

Pavel V. Seliverstov — Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the 2nd Department of Therapy, Kirov Military Medical Academy.

Contact information: seliverstov-pv@yandex.ru;

194044, Saint Petersburg, Akademika Lebedeva str., 6.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5623-4226>

Stanislav I. Sitkin — Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Propaedeutics of Internal Medicine, Gastroenterology and Dietetics named after S.M. Ryss, North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov; Head of the Research Group of Epigenetics and Metagenomics of the Institute of Perinatology and Pediatrics, V.A. Almazov National Medical Research Center.

Contact information: sitkins@mail.ru;

197341, Saint Petersburg, Akkuratova str., 2.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0331-0963>

Larisa V. Tarasova — Dr. Sci. (Med.), Professor, Chuvash State University named after I.N. Ulyanov.

Contact information: Tlarisagast18@mail.ru;

428015, Cheboksary, Moskovsky ave., 15.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1496-0689>

Aida I. Tarzimanova — Dr. Sci. (Med.), Professor of the Department of Faculty Therapy No. 2, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).

Contact information: tarzimanova@mail.ru;

119048, Moscow, Efremova str., 24.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9536-8307>

Ткачева Ольга Николаевна — доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент РАН, директор Российского геронтологического научно-клинического центра, ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; главный внештатный гериатр Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Контактная информация: tkacheva@rgnkc.ru;
129226, г. Москва, ул. 1-я Леонова, 16.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4193-688X>

Ткаченко Евгений Иванович — доктор медицинских наук, профессор, профессор 2-й кафедры (терапии усовершенствования врачей), ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова» Министерства обороны Российской Федерации.

Контактная информация: tkachenkoe@mail.ru;
194044, г. Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, 6.
ORCID: <https://orcid.org/0009-0006-4123-4649>

Трошина Екатерина Анатольевна — доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент РАН, директор Института клинической эндокринологии, заместитель директора, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Контактная информация: troshina@inbox.com;
117292, г. Москва, ул. Дмитрия Ульянова, 11.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8520-8702>

Туркина Светлана Владимировна — доктор медицинских наук, профессор, ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Контактная информация: turkinasv@rambler.ru;
400131, г. Волгоград, пл. Павших борцов, 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8844-2465>

Успенский Юрий Павлович — доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры внутренних болезней стоматологического факультета, ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; заведующий кафедрой факультетской терапии им. профессора В.А. Вальдмана, ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Контактная информация: uspenskiy65@mail.ru;
194100, г. Санкт-Петербург, Литовская ул., 2.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6434-1267>

Фоминых Юлия Александровна — доктор медицинских наук, доцент, заведующая кафедрой пропедевтики внутренних болезней с клиникой, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; доцент кафедры внутренних болезней стоматологического факультета, ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Контактная информация: jaf@mail.ru;
194100, г. Санкт-Петербург, Литовская ул., 2.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2436-3813>

Olga N. Tkacheva — Dr. Sci. (Med.), Professor, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Director of the Russian Gerontological Scientific and Clinical Center, N.I. Pirogov Russian National Research Medical University; Chief Freelance Geriatrician of the Ministry of Health of the Russian Federation.

Contact information: tkacheva@rgnkc.ru;
129226, Moscow, 1-ya Leonova str., 16.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4193-688X>

Evgeny I. Tkachenko — Dr. Sci. (Med.), Professor of the 2nd Department of Therapy, Kirov Military Medical Academy.

Contact information: tkachenkoe@mail.ru;
194044, Saint Petersburg, Akademika Lebedeva str., 6.
ORCID: <https://orcid.org/0009-0006-4123-4649>

Ekaterina A. Troshina — Dr. Sci. (Med.), Professor, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Head of the Institute of Clinical Endocrinology, Deputy Director, Endocrinology Research Centre.

Contact information: troshina@inbox.com;
17292, Moscow, Dmitriya Ulyanova str., 11.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8520-8702>

Svetlana V. Turkina — Dr. Sci. (Med.), Professor, Volgograd State Medical University.

Contact information: turkinasv@rambler.ru;
400131, Volgograd, Pavshikh Bortsov square, 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8844-2465>

Yury P. Uspenskiy — Dr. Sci. (Med.), Professor, Professor of the Department of Internal Diseases, Faculty of Dentistry, Academician I.P. Pavlov First Saint Petersburg State Medical University; Head of the Department of Faculty Therapy named after Professor V.A. Valdman, Saint Petersburg State Pediatric Medical University.

Contact information: uspenskiy65@mail.ru;
194100, Saint Petersburg, Litovskaya str., 2.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6434-1267>

Yulia A. Fominykh — Dr. Sci. (Med.), Docent, Head of the Department of Propaedeutics of Internal Medicine with a Clinic, V.A. Almazov National Medical Research Center; Associate Professor of the Department of Internal Diseases of Dentistry Faculty, Academician I.P. Pavlov First Saint Petersburg State Medical University.

Contact information: jaf@mail.ru;
194100, Saint Petersburg, Litovskaya str., 2.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2436-3813>

Хлынова Ольга Витальевна — доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент РАН, заведующая кафедрой госпитальной терапии и кардиологии, ФГБОУ ВО «Пермский государственный медицинский университет им. академика Е.А. Вагнера» Министерства здравоохранения Российской Федерации.
Контактная информация: olgakhlynova@mail.ru;
614990, г. Пермь, ул. Петropавловская, 26.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4860-0112>

Цыганова Юлия Вадимовна — кандидат медицинских наук, доцент кафедры госпитальной терапии, ФГБОУ ВО «Чувашский государственный университет им. И.Н. Ульянова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.
Контактная информация: aj_00001@mail.ru;
428015, г. Чебоксары, Московский просп., 15.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8339-9496>

Шамхалова Минара Шамхаловна — доктор медицинских наук, профессор, заведующая отделением диабетической болезни почек и посттрансплантационной реабилитации, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации.
Контактная информация: shamkhalova@mail.ru;
117292, г. Москва, ул. Дмитрия Ульянова, 11.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3433-0142>

Шархун Ольга Олеговна — доктор медицинских наук, профессор, ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.
Контактная информация: olga_sharkhun@mail.ru;
117997, г. Москва, ул. Островитянова, 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8527-4681>

Шестакова Марина Владимировна — доктор медицинских наук, профессор, академик РАН, заместитель директора, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации.
Контактная информация: shestakova.mv@gmail.com;
117292, г. Москва, ул. Дмитрия Ульянова, 11.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5057-127X>

Вклад авторов

Руководители рабочей группы: Ивашкин В.Т., Драпкина О.М.
Подготовка вопросов для обсуждения, формулировка положений рекомендаций, предварительного варианта документа, он-лайн согласование: Маевская М.В., Райхельсон К.Л., Оковитый С.В., Жаркова М.С., Гречишникова В.Р.
Он-лайн голосование с применением метода Дельфи, обсуждение и критическая оценка положений рекомендаций: все авторы в равной степени.

Написание финального варианта документа: Маевская М.В., Райхельсон К.Л., Оковитый С.В., Жаркова М.С., Гречишникова В.Р.

Редактирование финального документа: Маевская М.В., Райхельсон К.Л., Оковитый С.В., Жаркова М.С., Гречишникова В.Р.

Проверка и согласование верстки с авторским коллективом: Гречишникова В.Р.

Olga V. Khlynova — Dr. Sci. (Med.), Professor, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Head of the Department of Hospital Therapy and Cardiology, Perm State Medical University named after Academician E.A. Wagner.
Contact information: olgakhlynova@mail.ru;
614990, Perm, Petropavlovskaya str., 26.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4860-0112>

Yulia V. Tsyganova — Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Hospital Therapy, Chuvash State University named after I.N. Ulyanov.
Contact information: aj_00001@mail.ru;
428015, Cheboksary, Moskovsky ave., 15.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8339-9496>

Minara Sh. Shamkhalova — Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Diabetic Kidney Disease and Post-Transplant Rehabilitation, Endocrinology Research Centre.
Contact information: shamkhalova@mail.ru;
117292, Moscow, Dmitriya Ulyanova str., 11.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3433-0142>

Olga O. Sharkhun — Dr. Sci. (Med.), Professor, N.I. Pirogov Russian National Research Medical University.
Contact information: olga_sharkhun@mail.ru;
117997, Moscow, Ostrovityanova str., 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8527-4681>

Marina V. Shestakova — Dr. Sci. (Med.), Professor, Academician of the Russian Academy of Sciences, Deputy Director, Endocrinology Research Centre.
Contact information: shestakova.mv@gmail.com;
117292, Moscow, Dmitriya Ulyanova str., 11.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5057-127X>

Authors' contributions

Working group leaders: Ivashkin V.T., Drapkina O.M.
Preparation of questions for discussion, formulation of the provisions of the recommendations, preliminary version of the document, online approval: Maevskaya M.V., Raikhelson K.L., Okovity S.V., Zharkova M.S., Grechishnikova V.R.
Online voting using the Delphi method, discussion and critical assessment of the provisions of the recommendations: all authors equally.

Writing the final version of the document: Maevskaya M.V., Raikhelson K.L., Okovity S.V., Zharkova M.S., Grechishnikova V.R.

Final editing: Maevskaya M.V., Raikhelson K.L., Okovity S.V., Zharkova M.S., Grechishnikova V.R.

Proof checking and approval with authors: Grechishnikova V.R.

Поступила: 17.09.2024 Принята: 30.10.2024 Опубликовано: 28.02.2025
Submitted: 17.09.2024 Accepted: 30.10.2024 Published: 28.02.2025



Clinical Guidelines of the Russian Society for the Study of the Liver, Russian Gastroenterological Association, Russian Society for the Prevention of Non-Communicable Diseases, Russian Association of Endocrinologists, Russian Scientific Medical Society of Therapists, National Society of Preventive Cardiology, Russian Association of Gerontologists and Geriatricians on Non-Alcoholic Fatty Liver Disease

Vladimir T. Ivashkin¹, Oksana M. Drapkina², Marina V. Maevskaya¹, Karina L. Raikhelson^{3,4}, Sergey V. Okovityi⁵, Maria S. Zharkova¹, Vasilisa R. Grechishnikova^{1*}, Diana I. Abdulganieva⁶, Sergei A. Alekseenko⁷, Maria D. Ardatskaya⁸, Igor G. Bakulin⁹, Natalia V. Bakulina⁹, Pavel O. Bogomolov^{10,11}, Valeriy V. Breder¹², Elena V. Vinnitskaya¹³, Natalia I. Geyvandova¹⁴, Elena V. Golovanova¹⁰, Vladimir B. Grinevich¹⁵, Vladimir L. Doshchitsin¹⁶, Ekaterina N. Dudinskaya¹⁶, Ekaterina V. Ershova¹⁷, Khava B. Kodzoeva¹⁸, Irina V. Kozlova¹⁹, Kseniya A. Komshilova¹⁷, Yuri V. Konev¹⁰, Natalia V. Korochanskaya²⁰, Yulia V. Kotovskaya¹⁶, Yuri A. Kravchuk¹⁵, Irina D. Loranskaya²¹, Igor V. Maev¹⁰, Anatoly I. Martynov¹⁰, Sabir N. Mekhtiev⁴, Ekaterina E. Mishina¹⁷, Maria Yu. Nadinskaia¹, Igor G. Nikitin^{16,22}, Marina F. Osipenko²³, Olga D. Ostroumova²¹, Chavdar S. Pavlov^{1,24}, Nana V. Pogosova²⁵, Valery G. Radchenko¹⁵, Grigory E. Roytberg¹⁶, Rafik G. Saifutdinov²⁶, Aleksey A. Samsonov¹⁰, Pavel V. Seliverstov¹⁵, Stanislav I. Sitkin^{9,27}, Larisa V. Tarasova²⁸, Aida I. Tarzimanova¹, Olga N. Tkacheva¹⁶, Evgeny I. Tkachenko¹⁵, Ekaterina A. Troshina¹⁷, Svetlana V. Turkina²⁹, Yury P. Uspenskiy^{4,30}, Yulia A. Fominykh^{27,30}, Olga V. Khlynova³¹, Yulia V. Tsyganova²⁸, Minara Sh. Shamkhalova¹⁷, Olga O. Sharkhun¹⁶, Marina V. Shestakova¹⁷

¹ I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russian Federation

² National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine, Moscow, Russian Federation

³ Saint Petersburg State University, Saint Petersburg, Russian Federation

⁴ Academician I.P. Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, Saint Petersburg, Russian Federation

⁵ Saint Petersburg State Chemical-Pharmaceutical University, Saint Petersburg, Russian Federation

⁶ Kazan State Medical University, Kazan, Russian Federation

⁷ Far Eastern State Medical University, Khabarovsk, Russian Federation

⁸ Central State Medical Academy of the Department of Presidential Affairs, Moscow, Russian Federation

⁹ North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, Saint Petersburg, Russian Federation

¹⁰ Russian University of Medicine, Moscow, Russian Federation

¹¹ Moscow Regional Research Clinical Institute, Moscow, Russian Federation

¹² National Medical Research Center of Oncology named after N.N. Blokhin, Moscow, Russian Federation

¹³ Loginov Moscow Clinical Scientific Center, Moscow, Russian Federation

¹⁴ Stavropol State Medical University, Stavropol, Russian Federation

¹⁵ Kirov Military Medical Academy, Saint Petersburg, Russian Federation

¹⁶ N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russian Federation

¹⁷ Endocrinology Research Center, Moscow, Russian Federation

¹⁸ National Medical Research Center for Transplantation and Artificial Organs named after Academician V.I. Shumakov, Moscow, Russian Federation

¹⁹ Saratov State Medical University named after V.I. Razumovsky, Saratov, Russian Federation

²⁰ Kuban State Medical University, Krasnodar, Russian Federation

²¹ Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russian Federation

²² National Medical Research Center "Treatment and Rehabilitation Center", Moscow, Russian Federation

²³ Novosibirsk State Medical University, Novosibirsk, Russian Federation

²⁴ Moscow Multidisciplinary Scientific and Clinical Center named after S.P. Botkin, Moscow, Russian Federation

²⁵ National Medical Research Center of Cardiology named after Academician E.I. Chazov, Moscow, Russian Federation

²⁶ Kazan State Medical Academy — Branch Campus of the Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Kazan, Russian Federation

²⁷ V.A. Almazov National Medical Research Center, Saint Petersburg, Russian Federation

²⁸ Chuvash State University named after I.N. Ulyanov, Cheboksary, Russian Federation

²⁹ Volgograd State Medical University, Volgograd, Russian Federation

³⁰ Saint Petersburg State Pediatric Medical University, Saint Petersburg, Russian Federation

³¹ Perm State Medical University named after Academician E.A. Wagner, Perm, Russian Federation

Aim. The clinical guidelines are intended to provide information support for making decisions by gastroenterologists, general practitioners and internists that will improve the quality of medical care for patients with non-alcoholic fatty liver disease, taking into account the latest clinical data and principles of evidence-based medicine.

Key points. Clinical guidelines contain information about current views on etiology, risk factors and pathogenesis of nonalcoholic fatty liver disease, peculiarities of its clinical course. Also given recommendations provide information on current methods of laboratory and instrumental diagnostics, invasive and non-invasive tools for nonalcoholic fatty liver disease and its clinical phenotypes assessment approaches to its treatment, considering the presence of comorbidities, features of dispensary monitoring and prophylaxis. The information is illustrated with algorithms of differential diagnosis and physician's actions. In addition, there is information for the patient and criteria for assessing the quality of medical care.

Conclusion. Awareness of specialists in the issues of diagnosis, treatment and follow-up of patients with nonalcoholic fatty liver disease contributes to the timely diagnosis and initiation of treatment, which in the long term will significantly affect their prognosis and quality of life.

Keywords: dyslipidemia, fatty liver disease, cardiometabolic risk factors, nonalcoholic steatohepatitis, liver steatosis, steatohepatitis

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

For citation: Ivashkin V.T., Drapkina O.M., Maevskaya M.V., Raikhelson K.L., Okovityi S.V., Zharkova M.S., Grechishnikova V.R., Abdulganieva D.I., Alekseenko S.A., Ardatskaya M.D., Bakulin I.G., Bakulina N.V., Bogomolov P.O., Breder V.V., Vinnitskaya E.V., Geyvandova N.I., Golovanova E.V., Grinevich V.B., Doshchitsin V.L., Dudinskaya E.N., Ershova E.V., Kodzoeva K.B., Kozlova I.V., Komshilova K.A., Konev Yu.V., Korochanskaya N.V., Kotovskaya Yu.V., Kravchuk Yu.A., Loranskaya I.D., Maev I.V., Martynov A.I., Mekhtiev S.N., Mishina E.E., Nadinskaia M.Yu., Nikitin I.G., Osipenko M.F., Ostroumova O.D., Pavlov Ch.S., Pogossova N.V., Radchenko V.G., Roytberg G.E., Saifutdinov R.G., Samsonov A.A., Seliverstov P.V., Sitkin S.I., Tarasova L.V., Tarzimanova A.I., Tkacheva O.N., Tkachenko E.I., Troshina E.A., Turkina S.V., Uspenskiy Yu.P., Fominykh Yu.A., Khlynova O.V., Tsyganova Yu.V., Shamkhalova M.Sh., Sharkhun O.O., Shestakova M.V. Clinical Guidelines of the Russian Society for the Study of the Liver, Russian Gastroenterological Association, Russian Society for the Prevention of Non-Communicable Diseases, Russian Association of Endocrinologists, Russian Scientific Medical Society of Therapists, National Society of Preventive Cardiology, Russian Association of Gerontologists and Geriatricians on Non-Alcoholic Fatty Liver Disease. Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology. 2025;35(1):94–152. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2025-35-1-94-152>

Клинические рекомендации Российского общества по изучению печени, Российской гастроэнтерологической ассоциации, Российского общества профилактики неинфекционных заболеваний, Российской ассоциации эндокринологов, Российского научного медицинского общества терапевтов, Национального общества профилактической кардиологии, Российской ассоциации геронтологов и гериатров по неалкогольной жировой болезни печени

В.Т. Ивашкин¹, О.М. Драпкина², М.В. Маевская¹, К.Л. Райхельсон^{3,4}, С.В. Оковитый⁵, М.С. Жаркова¹, В.Р. Грецишников^{1*}, Д.И. Абдулганиева⁶, С.А. Алексеенко⁷, М.Д. Ардатская⁸, И.Г. Бакулин⁹, Н.В. Бакулина⁹, П.О. Богомолов^{10,11}, В.В. Бредер¹², Е.В. Винницкая¹³, Н.И. Гейvandova¹⁴, Е.В. Голованова¹⁰, В.Б. Гриневич¹⁵, В.Л. Дошчичин¹⁶, Е.Н. Дудинская¹⁶, Е.В. Ершова¹⁷, Х.Б. Кодзоева¹⁸, И.В. Козлова¹⁹, К.А. Комшилова¹⁷, Ю.В. Конев¹⁰, Н.В. Корочанская²⁰, Ю.В. Котовская¹⁶, Ю.А. Кравчук¹⁵, И.Д. Лоранская²¹, И.В. Маев¹⁰, [А.И. Мартынов¹⁰], С.Н. Мехтиев⁴, Е.Е. Мишина¹⁷, М.Ю. Надинская¹, И.Г. Никитин^{16,22}, М.Ф. Осипенко²³, О.Д. Остроумова²¹, Ч.С. Павлов^{1,24}, Н.В. Погосова²⁵, В.Г. Радченко¹⁵, Г.Е. Ройтберг¹⁶, Р.Г. Сайфутдинов²⁶, А.А. Самсонов¹⁰, П.В. Селиверстов¹⁵, С.И. Ситкин^{9,27}, Л.В. Тарасова²⁸, А.И. Тарзимова¹, О.Н. Ткачева¹⁶, Е.И. Ткаченко¹⁵, Е.А. Трошина¹⁷, С.В. Туркина²⁹, Ю.П. Успенский^{4,30}, Ю.А. Фоминых^{27,30}, О.В. Хлынова³¹, Ю.В. Цыганова²⁸, М.Ш. Шамхалова¹⁷, О.О. Шархун¹⁶, М.В. Шестакова¹⁷

¹ ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), Москва, Российская Федерация

- ² ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Российская Федерация
- ³ ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет», Санкт-Петербург, Российская Федерация
- ⁴ ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Российская Федерация
- ⁵ ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Российская Федерация
- ⁶ ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Казань, Российская Федерация
- ⁷ ФГБОУ ВО «Дальневосточный государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Хабаровск, Российская Федерация
- ⁸ ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия» Управления делами Президента Российской Федерации, Москва, Российская Федерация
- ⁹ ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Российская Федерация
- ¹⁰ ФГБОУ ВО «Российский университет медицины» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Российская Федерация
- ¹¹ ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Российская Федерация
- ¹² ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Российская Федерация
- ¹³ ГБУЗ «Московский клинический научно-практический центр им. А.С. Логинова» Департамента здравоохранения города Москвы, Москва, Российская Федерация
- ¹⁴ ФГБОУ ВО «Ставропольский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Ставрополь, Российская Федерация
- ¹⁵ ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» Министерства обороны Российской Федерации, Санкт-Петербург, Российская Федерация
- ¹⁶ ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Российская Федерация
- ¹⁷ ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Российская Федерация
- ¹⁸ ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр трансплантологии и искусственных органов им. академика В.И. Шумакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Российская Федерация
- ¹⁹ ФГБОУ ВО «Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Саратов, Российская Федерация
- ²⁰ ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Краснодар, Российская Федерация
- ²¹ ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Российская Федерация
- ²² ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский центр «Лечебно-реабилитационный центр» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Российская Федерация
- ²³ ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Новосибирск, Российская Федерация
- ²⁴ ГБУЗ «Московский многопрофильный научно-клинический центр им. С.П. Боткина» Департамента здравоохранения города Москвы, Москва, Российская Федерация
- ²⁵ ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии им. академика Е.И. Чазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Российская Федерация
- ²⁶ Казанская государственная медицинская академия — филиал ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Казань, Российская Федерация
- ²⁷ ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Российская Федерация
- ²⁸ ФГБОУ ВО «Чувашский государственный университет им. И.Н. Ульянова» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации, Чебоксары, Российская Федерация
- ²⁹ ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Волгоград, Российская Федерация
- ³⁰ ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Российская Федерация
- ³¹ ФГБОУ ВО «Пермский государственный медицинский университет им. академика Е.А. Вагнера» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Пермь, Российская Федерация

Цель: представления клинических рекомендаций заключается в обеспечении информационной поддержки для принятия врачами-гастроэнтерологами, врачами общей практики и врачами-терапевтами решений, способствующих повышению качества оказания медицинской помощи пациенту с неалкогольной жировой болезнью печени с учетом новейших клинических данных и принципов доказательной медицины.

Основное содержание. Клинические рекомендации содержат информацию о современных представлениях об этиологии, факторах риска и патогенезе неалкогольной жировой болезни печени, особенностях ее клинического течения. Также в рекомендациях представлена информация об актуальных методах лабораторной и инструментальной, инвазивной и неинвазивной диагностики неалкогольной жировой болезни печени и ее клинических фенотипов, подходах к ее лечению с учетом наличия коморбидностей, особенностей диспансерного наблюдения и профилактики. Приведенная информация проиллюстрирована алгоритмами дифференциального диагноза, действий врача. Помимо этого, присутствует информация для пациента и критерии оценки качества оказания медицинской помощи.

Заключение. Осведомленность специалистов в вопросах диагностики, лечения и наблюдения пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени способствует своевременной постановке диагноза и инициации лечения, что в перспективе будет существенно влиять на их прогноз и качество жизни.

Ключевые слова: дислипидемии, жировая болезнь печени, кардиометаболические факторы риска, неалкогольный стеатогепатит, стеатоз печени, стеатогепатит

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования: Ивашкин В.Т., Драпкина О.М., Маевская М.В., Райхельсон К.Л., Оковитый С.В., Жаркова М.С., Гречишников В.Р., Абдулганиева Д.И., Алексеенко С.А., Ардатская М.Д., Бакулин И.Г., Бакулина Н.В., Богомолов П.О., Бредер В.В., Винницкая Е.В., Гейвандова Н.И., Голованова Е.В., Гриневич В.Б., Дошцин В.Л., Дудинская Е.Н., Ершова Е.В., Кодзоева Х.Б., Козлова И.В., Комшилова К.А., Конев Ю.В., Корочанская Н.В., Котовская Ю.В., Кравчук Ю.А., Лоранская И.Д., Маев И.В., Мартынов А.И., Мехтиев С.Н., Мишина Е.Е., Надинская М.Ю., Никитин И.Г., Осипенко М.Ф., Остроумова О.Д., Павлов Ч.С., Погосова Н.В., Радченко В.Г., Ройтберг Г.Е., Сайфутдинов Р.Г., Самсонов А.А., Селиверстов П.В., Ситкин С.И., Тарасова Л.В., Тарзиманова А.И., Ткачева О.Н., Ткаченко Е.И., Трошина Е.А., Туркина С.В., Успенский Ю.П., Фоминых Ю.А., Хлынова О.В., Цыганова Ю.В., Шамхалова М.Ш., Шархун О.О., Шестакова М.В. Клинические рекомендации Российского общества по изучению печени, Российской гастроэнтерологической ассоциации, Российского общества профилактики неинфекционных заболеваний, Российской ассоциации эндокринологов, Российского научного медицинского общества терапевтов, Национального общества профилактической кардиологии, Российской ассоциации геронтологов и гериатров по неалкогольной жировой болезни печени. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2025;35(1):94–152. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2025-35-1-94-152>

Terms and definitions

Arterial hypertension (AH) — a syndrome of increased clinical blood pressure (BP) in a hypertensive disease and symptomatic AH above threshold values diagnosed as a result of epidemiological and randomized controlled studies (systolic BP ≥ 140 mm Hg and/or diastolic BP ≥ 90 mm Hg), demonstrating an association with an increased cardiovascular risk, as well as feasibility and benefit of the treatment aimed at lowering BP below these levels.

Body mass index — an indicator used for diagnosing overweight and obesity, as well as assessing its degree (body weight in kilograms divided by the square of height in meters, kg/m^2).

Cardiometabolic risk factors — risk factors for developing cardiovascular diseases, type II diabetes mellitus, and non-alcoholic fatty liver disease.

Chronic kidney disease — a supranosologic concept grouping all patients with the signs of kidney injury and/or reduced function, assessed by the glomerular filtration rate, which persist for 3 months and more.

Clinical Practice Guidelines Development/Update Working Group — a professional team working together and in coordination to develop/

update clinical practice guidelines and bearing shared responsibility for the results of this work.

Clinical study — any study carried out with the participation of a human as a subject to identify or confirm clinical and/or pharmacological effects of investigational products and/or to identify adverse reactions to investigational products and/or to study their absorption, distribution, metabolism and elimination in order to assess their safety and/or efficacy.

Condition — changes in the body occurring in connection with the influence of pathogenic and/or physiological factors and requiring medical aid.

Conflict of interest — a situation in which a medical or pharmaceutical employee, in the course of their professional activities, has a personal interest in receiving, personally or through a company's representative, a material benefit or other advantage that affects or may affect the proper execution of their professional duties due to a contradiction between the personal interest of the medical or pharmaceutical employee and a patient's interests.

Disease — a state that occurs in relation to the influence of pathogenic factors, a dysfunction

in the body activity, performance, adaptability to changing conditions of the external and internal environment with a simultaneous change in the protective-compensatory and protective-adaptive reactions and mechanisms of the body.

Dyslipidemias — conditions characterized by the concentrations of blood lipids and lipoproteins going beyond reference values.

Evidence-based medicine — the appropriate, consistent and judicious use of the best present-day evidence (clinical research results) combined with individual clinical experience and considering a patient's values and preferences in making decisions on the patient's health and treatment.

Fatty liver disease of specific etiology — a supranosologic concept comprising monogenic diseases, individual phenotypes of the drug-induced liver injury, and other diseases in which the development of steatosis/steatohepatitis has a proven cause not associated with metabolic dysfunction and alcohol intake.

Fatty liver disease — a supranosologic concept grouping liver diseases characterized by steatosis and steatohepatitis.

Grades of recommendation — degrees of confidence in the intervention effect accuracy and in medical advice compliance producing more benefit than harm in a particular situation.

Hepatic steatosis — an accumulation of fat in the liver, in which lipid accumulation occurs in more than 5 % of hepatocytes.

Level of evidence — a degree of confidence in true nature of the effect obtained from the use of medical intervention.

Lifestyle changes — measures aimed at normalizing body weight, diet and physical activity with the purpose of disease prevention and treatment.

Medical intervention — a type of medical examinations and/or medical manipulations, performed by a medical or another employee entitled to carry out medical activities in relation to a patient, affecting the physical or mental state of a person and having a preventive, diagnostic, therapeutic, rehabilitation or research focus; this also includes artificial termination of pregnancy.

Medicines — medicinal products in dosage forms used for the prevention, diagnosis, and treatment of a disease, rehabilitation, preservation, prevention or termination of pregnancy.

Metabolic dysfunction-associated fatty liver disease in combination with excessive alcohol consumption (MetALD) — a chronic liver disease in which non-alcoholic (metabolic dysfunction-associated) fatty liver disease is combined with an average alcohol

consumption of 20 to 50 g/day for women and 30 to 60 g/day for men.

Non-alcoholic (metabolic dysfunction-associated) fatty liver disease (NAFLD) — a chronic liver disease associated with a metabolic dysfunction, in which macrovesicular steatosis is detected in more than 5 % of hepatocytes.

Non-alcoholic steatohepatitis (NASH) — a progressive form (phenotype) of NAFLD, which is characterized by the steatosis, intralobular inflammation, ballooning degeneration of hepatocytes and can occur with the development of pericentral and perisinusoidal (less often — portal) fibrosis.

Obesity — a chronic disease characterized by excess accumulation of adipose tissue in the body posing a health hazard and being a major risk factor for a number of other chronic diseases.

Outcome — any possible result arising from the influence of a causative factor, preventive or therapeutic intervention, all established changes in the health status emerging as a consequence of the intervention.

Patient — an individual who is administered medical care or who has applied for medical care, regardless of having a disease or their condition.

Prediabetes — a carbohydrate metabolism disorder in which diabetes mellitus criteria are not met, however, normal blood glucose values are exceeded (includes any of the following disorders: impaired fasting glycemia and impaired glucose tolerance).

Steatohepatitis — an accumulation of fat in the liver, accompanied by intralobular inflammation, ballooning degeneration of hepatocytes and possible fibrosis development.

Syndrome: a stable set of symptoms with a single pathogenesis.

Type 2 diabetes mellitus — a carbohydrate metabolism disorder caused by predominant insulin resistance and relative insulin deficiency or predominant impairment of insulin secretion with or without insulin resistance.

Waist circumference — an indicator used for diagnosing visceral fat accumulation, abdominal (visceral) obesity.

1. Summary review on a disease or condition (a group of diseases or conditions)

1.1. Definition of a disease or condition (group of diseases or conditions)

Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) is a chronic liver disease associated with a metabolic dysfunction, in which macrovesicular steatosis

is detected in more than 5 % of hepatocytes [1, 2]. NAFLD covers the pathological spectrum from simple steatosis to steatohepatitis and liver cirrhosis (LC). According to the concepts of recent years, steatosis (simple steatosis) and non-alcoholic steatohepatitis (NASH) represent two separate pathological conditions (phenotypes or forms) with a different prognosis [3]:

a) simple steatosis is a condition in which there is no inflammation or fibrosis, while steatosis is an independent risk factor for developing cardiovascular diseases (CVD) and their complications [3]. Simple steatosis may have a progressive course with fibrosis development, but its progression rate is significantly slower than in the original NASH [4];

b) NASH is characterized by steatosis, intralobular inflammation, ballooning degeneration of hepatocytes and can occur with the development of pericentral and perisinusoidal (less often, portal) fibrosis. NASH is a clinically progressive form of NAFLD with the risk of developing LC, hepatocellular carcinoma (HCC), as well as CVD and their complications [3].

In 2023, a new fatty liver disease nomenclature [2] developed by a large team of international experts was published. The very concept of “fatty liver disease” has become a unifying term or an umbrella term with various nosological forms identified within, including NAFLD. International experts suggested a new name for NAFLD: Metabolic Dysfunction-Associated Steatotic Liver Disease (MASLD) and optimized its diagnostic criteria. Russian experts discussed all aspects of the new nomenclature and possibilities of its use in the Russian Federation arriving at the following conclusions and recommendations: to use optimized diagnostic criteria for NAFLD in the clinical practice of Russian doctors and include them in these recommendations; to use the already familiar terms “NAFLD” and “NASH” for working with official medical documentation, due to the need to apply ICD-10; for scientific purposes, new terms with an agreed and approved translation into Russian may be used [5]. For example, MASLD — for NAFLD, metabolic-dysfunction associated steatohepatitis (MASH) — for NASH.

1.2. Etiology and pathogenesis

The initial concept of NAFLD pathogenesis as a two-hit theory [6] has been replaced by the concept of multifactorial pathogenesis, including parallel processes such as insulin resistance (IR), impaired autophagy, lipotoxicity, inflammation, cytokine and adipokine imbalance, activation

of innate immunity and microbiota, and the impact of environmental and genetic factors [7, 8]. One of the key moments in the development of NAFLD is the systemic energy imbalance, characterized by an excess of substrates, mainly carbohydrates and fatty acids. The main sources of free (non-esterified) fatty acids (FFA) entering the liver include their increased release from adipocytes (approx. 60 %), conversion of carbohydrates in the liver (*de novo* lipogenesis, 26 %), and excessive fat intake in the diet (14 %) [9, 10].

Insulin resistance. IR is characterized by a decreased insulin sensitivity of peripheral tissues (muscles, adipose tissue, liver). Epidemiological studies show a correlation between a high-carbohydrate diet and NAFLD. Excessive carbohydrate consumption and elevated blood glucose levels have a detrimental effect on cells (glucotoxicity). The formation of IR in the liver is accompanied by an increased gluconeogenesis and a decreased glycogenesis with the development of hyperglycemia [11–13]. IR leads to decreased glucose uptake by adipocytes and muscles, while hepatocytes can secrete dipeptidyl peptidase type 4, which promotes inflammation of adipose tissue and IR development [12, 13]. Metabolic dysregulation of adipocytes creates conditions for excessive lipolysis of triglycerides (TG), FFA release into the bloodstream and their entry into the liver [14]. In NAFLD, excess glucose and fructose promote *de novo* lipogenesis in hepatocytes [15]. However, unlike glucose, the involvement of fructose in this process is not regulated by glycolysis [16].

Adipose tissue is not only the main source of FFA, but also an endocrine organ secreting adipokines with systemic regulatory effects. Leptin and adiponectin produced by visceral adipocytes influence NAFLD by regulating appetite, influencing fat composition, insulin sensitivity, and inflammation. In NAFLD, there is a decrease in adiponectin production and an increase in leptin synthesis, while in NASH, serum leptin levels are elevated compared to healthy controls [17, 18]. Hyperleptinemia and low levels of soluble leptin receptor (leptin binding protein) suggest leptin resistance in peripheral tissues and are found in NAFLD patients to a greater extent than in obese individuals without hepatic steatosis [19].

Excessive production of proinflammatory cytokines by visceral adipose tissue macrophages is critical in the development of systemic inflammation in obesity. Activated macrophages secrete cytokines and chemokines (tumor necrosis factor- α (TNF- α), interleukin (IL) 1 β , IL-6 and

CCL2 (C-C Motif Ligand — a cytokine belonging to the group of C-C chemokines)), contribute to the development of local IR, leading to impaired lipid metabolism regulation, and can form systemic IR [20, 21]. Proinflammatory mediators activate key transcription factors such as JNK (Jun N-terminal kinase) and NF- κ B (nuclear factor kappa-bi), leading to hepatocyte injury, inflammation, and stimulation of fibrogenesis [22].

Autophagy impairment and lipotoxicity. Autophagy is a universal intracellular catabolic process (including lipophagy, mitophagy, reticulophagy, and pexophagy) in which dysfunctional or redundant organelles (e.g., mitochondria, peroxisomes and endoplasmic reticulum, lipid droplets) are identified, labelled, delivered to lysosomes, and internalised for degradation into building blocks for subsequent use by the cell. The specificity of selective autophagy makes it a critical process in reducing hepatocyte damage caused by abnormal accumulation of dysfunctional organelles in NAFLD pathogenesis and no other system can replace it [23].

The direct connection between autophagy and apoptosis makes it an important player in the regulation of cellular life and death. One of the key roles in these processes is assigned to the beclin-1 protein, which initiates the formation and maturation of the phagophore. In a complex with the Bcl-2 protein (B-Cell Leukemia/Lymphoma 2 — an intracellular protein factor, apoptosis regulator), it inhibits autophagy, and disruption of this interaction due to the competitive formation of the Bcl-2/Bax (BCL2 Associated X Protein — bcl-2-like protein 4) bond leads to its activation. Thus, beclin-1 in complex with Bcl-2 functions as a molecular switch between autophagy and apoptosis [24]. Cellular stress, in particular, excessive entry of free fatty acids into the hepatocyte and accumulation of triglycerides, initially stimulates adaptive capacities of the hepatocyte and then leads to their depletion [25]. As a result, a deficiency of adenosine triphosphate (ATP) develops in the cell, adenosine monophosphate (AMP) accumulates, activating the work of adenosine monophosphate-activated protein kinase (AMPK). This enzyme initiates a complex process of autophagy, which in NAFLD is aimed at eliminating lipid droplets (lipophagy), damaged mitochondria (mitophagy), intermediate products of triglyceride synthesis (diacylglycerol, etc.).

Moreover, AMPK modulates hepatic lipogenesis through several mechanisms: phosphorylation (and inactivation) of transcription factors SREBP-1c (sterol regulatory element-binding transcription factor 1, induces expression of a

gene family involved in glucose disposal and fatty acid synthesis; plays a role in liver steatosis development), SREBP-2 (transcription factor 2, a key regulator of cholesterol (CH) metabolism, activation of its gene leads to increased cholesterol uptake and synthesis), and ChREBP (Carbohydrate-Responsive Element-Binding Protein, it induces *de novo* lipogenesis from glucose in adipose tissue, while in the liver its induction by glucose promotes glycolysis and lipogenesis; plays a role in the development of type 2 diabetes mellitus (DM), dyslipidemia, and liver steatosis). AMPK activity is reduced in NAFLD patients, and its agonists may be effective in treating this disease [26–30].

A major influence on AMPK-dependent autophagy is exerted by hyperactivation of the serine/threonine kinase mTOR (mechanistic Target of Rapamycin), which inhibits lysosomal biogenesis and autophagy processes. This occurs under the influence of cytosolic Ca^{2+} overload, oxidative stress induced by the lipotoxicity of FFA, diacylglycerols, ceramides, lysophosphatidylcholine, and CH. As a result, an endoplasmic reticulum stress and a lysosomal dysfunction develop, lipid peroxidation (LPO) processes are aggravated, and damage or death of hepatocytes occurs [31, 32].

Oxidative stress and mitochondrial dysfunction. Increased intake of FFA into the liver results in increased peroxisomal α - and β -oxidation, as well as microsomal ω -oxidation with the participation of cytochrome P-450, leading to LPO initiation. Moreover, increased FFA disposal in mitochondria is accompanied by the production of highly active oxygen forms and compounds that damage these organelles, causing mitochondrial dysfunction and progressive energy deficiency [33]. This results in suppression of the main energy-dependent processes in hepatocytes, disorder in the work of enzymatic and non-enzymatic components of antioxidant protection, and further formation of new free radicals and lipid hydroperoxides, which, under the influence of the catalytic activity of iron ions, form secondary free radical products. This oxidative cascade is characterized by hepatocyte damage and leads to the development of inflammation, stimulation of stellate cells (SC) and fibrogenesis [34].

Immune mechanisms of inflammation and fibrogenesis. With an excess flow of FFA or other pathogens (such as endotoxins) from the intestine to the liver, Kupffer cells phagocytize pathogenic factors and present them through pattern recognition receptors (PRRs) [35]. These receptors include toll-like receptors (TLR) and nucleotide-binding

oligomerization domain-like receptors (NLRs) [36]. Inflammasomes, via the NLR protein, activate a cascade of events resulting in the activation of the transcription factor NF- κ B [37, 38]. Kupffer cells differentiate into M1 or M2 phenotypes depending on the external inducer. The M1 phenotype produces proinflammatory cytokines TNF- α , IL-1 and IL-12, while M2 (the second type of macrophages) is able to stimulate the secretion of IL-4, IL-10 and transforming growth factor beta (TGF- β) having an anti-inflammatory effect [39]. IL-6 and TNF- α produced by activated macrophages are responsible for NASH progression [40, 41].

Helper T lymphocytes are also involved in the liver inflammation process. Following the immune activation, T cells differentiate into Th1, Th2, and Th17 effector cells. NASH is characterized by an excess of Th1-derived cytokines, such as interferon (IFN) γ and a deficiency of Th2-derived cytokines IL-4, IL-5, and IL-13 [42]. Th17 cells producing IL-17 infiltrate the liver in NASH and enhance inflammation and fibrosis influencing macrophages and SC [9]. Cytotoxic CD8⁺ T cells in the NAFLD liver produce IFN- γ and TNF- α , leading to increased steatosis, IR, inflammation, and SC activation [43]. In turn, SC are transformed into an activated phenotype (myofibroblasts), strongly proliferate and produce collagen, fibronectin, laminin, hyaluronic acid, matrix metalloproteinases and their tissue inhibitors [44]. Accumulation of fibril-forming collagens (types I and III) in the Disse space causes sinusoidal capillarization, distortion of liver architecture, local hypoxia, and fibrogenesis progression.

Gut-liver axis. Four main types dominating among the commensal organisms which inhabit the human intestine are Firmicutes, Bacteroidetes, Actinobacteria, and Proteobacteria. Microbiota plays a vital role in maintaining intestinal barrier integrity and intestinal permeability. Intestinal microbiota also actively participates in the bio-kinetics of bile acids with the formation of their metabolites, thus indirectly influencing NAFLD development via bile acid receptors, such as the farnesoid X receptor (FXR), the bile acid membrane receptor (TGR5, GPBAR1) and the vitamin D receptor (VDR), which modulate nutrient metabolism and insulin sensitivity [45]. Disruption of the microbiota composition can result in damaged intestinal epithelium and disrupted tight junction proteins, leading to the release of intestinal bacteria, bacteria-produced ethanol, and endotoxins into the portal circulation [46, 47]. This induces inflammation and fibrogenesis in the liver, contributing to liver damage [48, 49].

Genetic aspects. Large-scale genetic studies (genome-wide association studies) conducted in various countries, mainly among Caucasians, identified dozens of genes with polymorphisms that may be associated with NAFLD and NASH development [50, 51].

The most convincing data in the majority of populations were obtained on the association with an unfavourable course of NAFLD (development of NASH, fibrosis and HCC) with polymorphisms rs738409 in the *PNPLA3* gene (patatin-like phospholipase domain-containing 3 gene (adiponutrin)) and rs58542926 in the *TM6SF2* gene (transmembrane 6 superfamily member 2). These mutations are assumed to be significant for the Russian population, however, studies have only been conducted in certain regions of the Russian Federation [52–55].

Thyroid hormones and NAFLD. Thyroid hormones modulate hepatic glucose and lipid metabolism. The role of hypothyroidism in the development and progression of NAFLD is being discussed [56, 57], since decreased activation of thyroid hormone receptors (THR- β) contributes to increased steatosis via a number of mechanisms, including mitochondrial dysfunction [58].

Thus, the NAFLD pathogenesis includes a broad range of pathological processes occurring in parallel. This diversity of pathological mechanisms characterizes NAFLD as a disease requiring a multidisciplinary approach, while the therapeutic strategy should be aimed at correcting different aspects of pathological changes in the patient.

1.3. Epidemiology

Currently, NAFLD is the most common chronic non-infectious liver disease affecting 25 to 30 % of adults in most countries [59, 60]. In Russia, the epidemiology of NAFLD has been explored in several studies. According to the multicenter studies DIREG (2007) and DIREG-2 (2015), the prevalence of NAFLD among outpatients in the Russian Federation is growing: 27 and 37.3 % respectively [61, 62].

According to the epidemiological study ESSE-RF-2 (2022), the prevalence of NAFLD in Russia was 38.5 % for men and 26.6 % for women [63]. Similar data on the prevalence of NAFLD in the Russian Federation and its upward trend were demonstrated in a recent meta-analysis of 5 studies with an overall population of 96,680 patients [64].

The prevalence of NASH is difficult to assess accurately, since a correct diagnosis requires a liver biopsy, being an expensive and invasive procedure that is not always available. Literature

data show that NASH occurs in 3–5 % of the world's population, most of whom have several comorbidities [65]. At the same time, the results of a prospective study of a large middle-aged cohort suggest that NASH occurs in 14 % of cases and is also significantly associated with the presence of type 2 DM and obesity in patients [66]. The development of fibrosis in NASH determines its clinical outcomes: approximately 20 % of patients develop LC and/or HCC, being the main cause of their death. The use of a Markov mathematical model, taking into account the prevalence of type 2 DM and obesity, showed that NASH global prevalence will increase to 15–56 % by 2030 [67]. Accordingly, the efforts of healthcare professionals, including in the Russian Federation, can and should influence this negative scenario.

NAFLD is closely associated with various comorbidities: obesity occurs in 51.34 % (95% CI: 41.38–61.20) and 81.83 % (95% CI: 55.16–94.28) of patients with NAFLD and NASH, respectively; type 2 DM occurs in 22.51 % (95% CI: 17.92–27.89) and 43.63 % (95% CI: 30.28–57.98) of patients with NAFLD and NASH, respectively; the prevalence of hyperlipidemia/dyslipidemia was 69.16 % (95% CI: 49.91–83.46) and 72.13 % (95% CI: 54.59–84.78) among patients with NAFLD and NASH, respectively, and arterial hypertension (AH) 39.34 % (95% CI: 33.15–45.88) and 67.97 % (95% CI: 56.31–77.74) among patients with NAFLD and NASH, respectively. Metabolic syndrome (MetS) is detected in 42.54 % (95% CI: 30.06–56.05) and 70.65 % (95% CI: 54.64–82.79) of patients with NAFLD and NASH, respectively [67].

In recent decades, there has been a global trend towards an increase of the NAFLD proportion in the structure of etiologic factors of LC [68], as well as HCC, including that developing without the cirrhosis stage [69].

1.4. Special aspects of coding a disease or condition (group of diseases or conditions) according to the International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems

K75.8 — other specified inflammatory liver diseases.

K76.0 — Fatty (change of) liver, not elsewhere classified.

1.5. Classification of a disease or condition (group of diseases or conditions)

There are two main phenotypes (forms) of NAFLD:

- steatosis;

- NASH.

Since the NASH diagnosis requires histological verification, hereinafter the term NAFLD is predominantly used when formulating indications for diagnostic and therapeutic measures.

The issues of managing patients with LC in NASH are discussed in clinical practice guidelines (CPG) related to LC [70], do not have significant distinctions in NASH, and therefore are not discussed in the present CPG.

1.6. Clinical presentation of a disease or condition (group of diseases or conditions)

NAFLD is characterized by a low-symptom and asymptomatic course. The most common complaints include hepatogenic weakness/fatigue, which occurs in more than 70 % of patients, a feeling of heaviness or discomfort in the right hypochondrium [71, 72]. Quite often, complaints of NAFLD patients are determined by comorbid conditions (obesity, etc.). A manifest clinical presentation is observed with the development of NASH and LC with its complications (see CPG “Liver Cirrhosis and Fibrosis”, ID 715 [70]).

2. Diagnosis of a disease or condition (group of diseases or conditions), medical indications and contraindications for the use of diagnostic methods

NAFLD is diagnosed:

1) if liver steatosis is confirmed (based on imaging studies or histological examination of liver tissue);

2) in the presence of one or more cardiometabolic risk factors:

— body mass index (BMI) > 25 kg/m² or waist circumference > 94 cm for men, > 80 cm for women (or above the ULN for patients belonging to an ethnic group for which other standards for BMI and/or waist circumference are accepted);

— fasting glucose > 5.6 mmol/L or postprandial glucose > 7.8 mmol/L or glycated hemoglobin (HbA1c) > 5.7 % or previously diagnosed type 2 DM or being treated for type 2 DM;

— blood pressure ≥ 130/85 mmHg or pharmacotherapy for previously diagnosed AH;

— plasma TG ≥ 1.70 mmol/L or lipid-lowering therapy;

— plasma high-density lipoprotein (HDL) cholesterol < 1.0 mmol/L in men and < 1.3 mmol/L in women or lipid-lowering therapy;

3) exclusion of other leading causes of fatty liver disease (Table 1) [2, 73].

2.1. Complaints and past medical history

Taking complaints and past medical history should be aimed at identifying cardiometabolic

risk factors necessary for the diagnosis of NAFLD, associated diseases and their complications (overweight/obesity, AH, type 2 DM, dyslipidemia, atherosclerotic CVD (ASCVD), chronic kidney disease (CKD); study of lifestyle, nutrition, alcohol consumption.

2.2. Physical examination

- When taking past medical history and doing physical examination of a patient with NAFLD, it is recommended to measure waist circumference, body weight, BMI and to assess cardiometabolic risk factors in order to select treatment strategy [74].

**Grade of recommendation — C;
level of evidence — 5.**

Comments. Generally, a physical examination reveals signs of overweight or obesity, fat distribution according to the male (abdominal) type. It is necessary to assess such indicators as BMI, waist and hip circumference. Palpation and percussion of the abdomen in NAFLD patients without signs of severe fibrosis may reveal a moderate enlargement of the liver, the liver edge is rounded, its consistency is doughy. In severe fibrosis, the liver becomes dense; at the

cirrhosis stage liver signs, splenomegaly, and ascites may be observed [74].

2.3. Laboratory diagnostic testing

- For NAFLD patients, it is recommended to conduct a general (clinical) blood test for assessing levels of hemoglobin, platelets, and leukocytes [74, 75].

**Grade of recommendation — C;
level of evidence — 5.**

Comments. Most often, deviations in the complete blood count in NAFLD patients are observed at the stage of severe fibrosis/LC and are manifested by cytopenia (to a greater extent, thrombocytopenia of varying severity levels). The presence of two- and three-lineage cytopenia is possible, being indicative of the hypersplenism syndrome [74, 75]. Also, complete blood count results are used for calculation of non-invasive fibrosis scoring.

- It is recommended to perform a general therapeutic blood chemistry test, including such indicators as alanine aminotransferase (ALT), aspartate aminotransferase (AST), alkaline phosphatase (ALP), γ -glutamyl transferase (GGT), total bilirubin, direct bilirubin, total protein,

Table 1. Causes of fatty liver disease

Type of fatty liver disease	Group of causes	Causes
NAFLD (MASLD)	Metabolic dysfunction	
Alcoholic liver disease	Excessive alcohol consumption	
Fatty liver disease of specific etiology	Single-gene disorders	Wilson's disease, abetalipoproteinemia, hypobetalipoproteinemia, congenital lipodystrophy, familial hyperlipidemia, lysosomal acid lipase deficiency, type II citrullinemia, etc.
	Drug-induced liver injuries	Methotrexate**, Tamoxifen**, Amiodarone**, Irinotecan**, etc.
	Environmental toxins	Metals (lead, arsenic, mercury, cadmium); herbicides, pesticides; polychlorinated biphenyls, chloroalkenes (perchloroethylene, trichloroethylene, vinyl chloride)
	Infection	Hepatitis C virus (genotype 3), HIV infection
	Dietary/gut-related causes	Acute weight loss (bariatric surgery, starvation), malnutrition, total parenteral nutrition, short bowel syndrome, small intestinal bacterial overgrowth and microbiome changes, celiac disease, inflammatory bowel diseases, pancreatectomy
	Pregnancy-related diseases	Acute fatty liver of pregnancy
	Endocrine disorders	Hypothyroidism, polycystic ovary syndrome, hypothalamic/pituitary dysfunction, growth hormone deficiency

albumin in NAFLD patients to assess their liver condition (to detect signs of inflammation, cholestasis, decreased function) [74–76].

Grade of recommendation – C;

level of evidence – 5.

Comments. A blood chemistry test may show increased activity of serum transaminases (ALT and AST), GGT (an increase in the activity of this enzyme may be isolated), ALP and bilirubin levels. A number of major clinical studies have shown that the correlation between increased ALT activity and severity of the inflammatory response and liver fibrosis is not always evident [77]. In NAFLD, serum transaminase activity usually does not exceed the upper limit of normal values (ULN) by more than 4–5 times. Both ALT and AST may predominate, but the AST/ALT ratio does not exceed 1.3 [78]. Taking this ratio into account may be useful in making a differential diagnosis with the alcoholic liver disease (the AST/ALT ratio in the latter is usually higher than 2). GGT activity in patients may be elevated, but usually by no more than 2–3 times, and in some of them this may be the only deviation in the blood chemistry test. ALP activity increases less frequently and usually does not exceed normal values by more than 2 times [75].

- It is recommended to determine the level of blood glucose and/or glycosylated hemoglobin (HbA1c) and/or perform a glucose tolerance test (GTT) in NAFLD patients to assess cardiometabolic risk factors [2].

Grade of recommendation – C;

level of evidence – 5.

- It is recommended to study the fasting plasma insulin level for calculation of the IR index (HOMA-IR), which serves as a clarifying study method in patients with suspected NAFLD in the absence of major cardiometabolic risk factors [2].

Grade of recommendation – C;

level of evidence – 5.

Comments. According to NAFLD diagnosing rules, cardiometabolic risk factors include fasting blood (plasma) glucose ≥ 5.6 mmol/L (100 mg/dL) or glycemia ≥ 7.8 mmol/L (≥ 140 mg/dL) in a glucose tolerance test or HbA1c ≥ 5.7 % (39 mmol/L) [2]. It is reasonable to screen NAFLD patients for type 2 DM and other carbohydrate metabolism disorders by determining fasting blood (plasma) glucose or glycated hemoglobin or by performing an OGTT with 75 g of glucose pursuant to the values and rules given in the CPG “Type 2 Diabetes Mellitus in Adults” [79]. To assess IR, the HOMA-IR index is used, calculated

using the formula: $HOMA-IR = \text{fasting plasma insulin (mcD/mL)} \times \text{fasting plasma glucose (mmol/L)} / 22.5$. A HOMA-IR value ≥ 2.5 indicates the presence of IR. It should be kept in mind that the diagnostic value of the index in patients with overt diabetes is reduced [2, 80].

- A recommended blood test for assessment of lipid metabolism disorders includes biochemical total cholesterol, low-density lipoprotein cholesterol (LDL), HDL cholesterol, TG) in NAFLD patients for assessing cardiometabolic risk factors and stratifying the risk of cardiovascular complications [2, 81, 82].

Grade of recommendation – C;

level of evidence – 4.

Comments. According to the NAFLD diagnosing rules, cardiometabolic risk factors include increase in TG content ≥ 1.70 mmol/L or ≥ 150 mg/dL, a decrease in HDL cholesterol level ≤ 1.0 mmol/L (≤ 40 mg/dL) in men and ≤ 1.3 mmol/L (50 mg/dL) in women [2]. For NAFLD patients it is necessary to analyze total cholesterol, LDL cholesterol, and HDL cholesterol to stratify the risk of cardiovascular complications according to the CPG “Lipid Metabolism Disorders” [83].

- It is recommended to make a coagulogram study (an indicative study of the hemostasis system) (international normalized ratio, prothrombin index, prothrombin time, activated partial thromboplastin time, fibrinogen) for assessing the coagulation status and liver function in NAFLD patients at the cirrhotic stage [84–89].

Grade of recommendation – C;

level of evidence – 4.

- For NAFLD patients at any stage of the disease it is recommended to make a general (clinical) urine analysis with a semi-quantitative determination of albumin/protein in the urine for CKD screening for assessing the presence of urinary sediment so as to exclude urinary infection [90, 91].

Grade of recommendation – B;

level of evidence – 2.

- For NAFLD patients at any stage of the disease it is recommended to test the blood creatinine level for CKD screening [90, 91].

Grade of recommendation – B;

level of evidence – 2.

Comments. The CKD prevalence is estimated to be 20–55 % in patients with NAFLD compared with 5–30 % in patients without NAFLD. There is increasing evidence indicating an association between NAFLD and CKD due to common risk factors for their

development, although there is evidence of an independent association between these conditions. If CKD signs are detected according to screening tests, further examination of patients is made in accordance with the CPG "Chronic Kidney Disease in Adults" [92]. Patients with NAFLD and type 2 DM are prone to developing urinary infections [92, 93].

- For NAFLD patients at any stage of the disease it is recommended to test serum uric acid for excluding/assessing the severity of hyperuricemia [94, 95].

Grade of recommendation — B;

level of evidence — 2.

Comments. Uric acid plays a certain role as a predictor of NAFLD development. Its level has an independent correlation with NAFLD. Also, elevated uric acid levels are associated with obesity, IR, liver damage severity and the risk of more severe NAFLD. As a marker of hyperuricemia, it is advisable to consider the level of uric acid above 360 $\mu\text{mol/L}$ [93].

- It is recommended to study markers of hepatitis B and C viruses: detection of Hepatitis B virus antigen (HBsAg) in the blood, qualitative testing; detection of antibodies to the Hepatitis C virus in the blood (anti-HCV IgG and anti-HCV IgM), testing of the immunoglobulin G level in the blood (IgG), blood serum transferrin, ceruloplasmin in the blood, as screening indicators for patients with suspected NAFLD to exclude other etiologic factors of liver disease [1, 75].

Grade of recommendation — C;

level of evidence — 5.

Comments. In clinical practice, other liver diseases that are more common in the adult population should be always ruled out. These include chronic Hepatitis B and C, HBsAg and total antibodies to the Hepatitis C virus (anti-HCV IgG and anti-HCV IgM) serving respectively as the screening tests; autoimmune hepatitis (screening tests: an assay of the class G immunoglobulins or gamma globulins in the blood serum, an increase in their values being significant); hereditary hemochromatosis (screening test: an increased proportion of transferrin saturation with iron > 45 %); Wilson's disease (screening test: a decrease in serum ceruloplasmin < 20 mg/dL) [96–98].

2.4. Instrumental diagnostic testing

- For NAFLD patients it is recommended to conduct an ultrasound examination (US) of the abdominal organs (comprehensive) for determining the liver size and ultrasound characteristics, in particular, its echogenicity for the diagnosis of

steatosis, identifying signs of portal hypertension (detection of ascites, measurement of the portal and splenic vein diameter, spleen size), ruling out focal liver lesions, and assessing the patency of liver vessels [99, 100].

Grade of recommendation — C;

level of evidence — 5.

Diagnosis of steatosis

- For patients with suspected NAFLD, in clinical practice it is recommended to perform ultrasound examination of abdominal organs (comprehensive) as a first-line tool for detecting steatosis [99–101].

Grade of recommendation — B;

level of evidence — 2.

Comments. The following signs may be considered as ultrasound signs of NAFLD:

- diffuse hyperechogenicity of the liver parenchyma and heterogeneity of its structure;
- blurring and/or accentuation of the vascular pattern;
- distal echo signal attenuation [99, 100].

Most often, conventional transabdominal ultrasound is used in the diagnosis of hepatic steatosis, being widely available, harmless, inexpensive and having a good reputation. In a meta-analysis of 34 studies (2,815 patients with suspected liver disease), the pooled sensitivity and specificity of ultrasound in detecting steatosis were 85 % (95 % CI: 80–89 %) and 94 % (95 % CI: 87–97 %), respectively (compared with liver biopsy results). The main limitations of ultrasound are that it can only detect steatosis with fat accumulation greater than 12.5–20 %, its accuracy is reduced in obese patients and to some degree depends on the operator's experience [101]. Nevertheless, ultrasound remains the most widely used and accepted method for detecting steatosis [102].

- As a second-line tool for confirming liver steatosis, as well as for its quantitative assessment in patients with suspected NAFLD, it is recommended to evaluate the ultrasound Controlled Attenuation Parameter (CAP) in specialized health care facilities (HCF), if this method is available [103, 104].

Grade of recommendation — A;

level of evidence — 2.

Comments. A quantitative assessment of steatosis by measuring the attenuation of an ultrasound echo wave was made on the FibroScan device and is called the "controlled attenuation parameter" (CAP). This method has high sensitivity and specificity, particularly in detecting

minimal and moderate steatosis. In severe steatosis, the results were more heterogeneous affected by age, increased BMI, and differences in determining the cutoff value [104]. A meta-analysis of 16 studies with individual data from 2,346 patients compared the results of quantitative steatosis assessment using the CAP method with histological data. For patients with obesity and excess subcutaneous fat, it is important to use an appropriate probe for the examination. An M or XL probe was selected according to the developed rules. An XL probe was recommended for 1,050 patients, 930 (89 %) of whom had NAFLD; the result turned out to be good for distinguishing any grade of steatosis from no steatosis (AUROC 0.819; 95 % CI: 0.769–0.869), however, it was suboptimal for distinguishing between mild and higher grade steatosis (S0–S1 vs. S2–S3; AUROC 0.754; 95 % CI: 0.720–0.787). According to this meta-analysis, the optimal cut-off value (according to the Youden index) for detecting steatosis per se in NAFLD patients is 294 dB/m (sensitivity 0.790, specificity 0.740) [103]. CAP is a high-potential method for rapid and standardized detection of steatosis using the XL probe. However, for its quantitative assessment it is inferior to magnetic resonance imaging (MRI-PDFF).

- Magnetic resonance imaging of the abdominal organs (with assessment of liver fat fraction – MRI-PDFF) is recommended as a second-line tool to confirm liver steatosis, and for its quantitative assessment in patients with suspected NAFLD in specialized healthcare facilities, if this method is available [105].

**Grade of recommendation – A;
level of evidence – 1.**

Comments. The quantitative MRI-PDFF method allows to estimate the amount of fat in the liver. The most accurate result is obtained with the value of the proton density fat fraction (PDFF). It is the PDFF value that corresponds with high accuracy to the quantitative and volumetric content of fat in the liver. In a recent meta-analysis (6 studies involving 635 patients with histologically confirmed NAFLD), for MRI-PDFF, the pooled AUROC values for steatosis > 5 %, > 33 %, > 66 % were 0.98, 0.91, and 0.90, respectively. The overall sensitivity and specificity were 93 and 94 %, 74 and 90 %, 74 and 87 %, respectively. [105]. Despite the high accuracy of MRI-PDFF in quantitative assessment of steatosis, the high cost and restricted availability of

this method limit its use in widespread clinical practice.

Diagnosis of steatohepatitis

- A liver biopsy (percutaneous puncture or laparoscopic) is recommended in patients with NAFLD and suspected NASH, as well as in diagnostically unclear cases, followed by a pathological examination of the biopsy (surgical) material to determine signs of inflammation (steatosis, ballooning degeneration, lobular inflammation). Morphological examination of liver tissue also assesses the degree of steatosis and fibrosis [75, 106].

**Grade of recommendation – C;
level of evidence – 5.**

Comments. Currently, there are no non-invasive methods for diagnosing steatohepatitis (inflammation), liver biopsy being the gold standard. To establish the NASH diagnosis, a histological examination of liver tissue, as well as simultaneous detection of steatosis, ballooning degeneration and lobular inflammation are necessary [107–110]. Other histological changes are possible; however, they are not considered essential for diagnosis (portal inflammation, polymorphonuclear infiltrates, Mallory-Denk bodies, apoptotic bodies, clear vacuolated nuclei, microvesicular steatosis, and megamitochondria). Perisinusoidal and pericentral fibroses are also common but are not part of the diagnostic criteria; as for the term “borderline NASH”, it is not quite clear and should not be used. The term “burned-out NASH” describes regression of a severe disease form (steatosis, inflammation, or ballooning) in patients with MetS risk factors. All other methods, such as CK-18 (cytokeratin 18), combinations of clinical variables, combination of clinical variables with the PNPLA3 I148M variant, etc., as well as imaging methods proposed for non-invasive diagnosis of NASH, do not reflect inflammation and are not recommended for use in clinical practice for this purpose, since they have either conflicting results, or an insufficient number of confirmatory studies, or the difficulty in obtaining some variables for wide and easy reproduction [106].

Therefore, liver biopsy currently remains the reference standard for diagnosing NASH in patients with NAFLD. In addition to determining such NAFLD characteristics as the presence of steatosis, fibrosis stage, severity of lobular inflammation, liver biopsy in some cases allows to identify/rule out other causes of liver damage. In 2005, the NAFLD activity score (NAS) was proposed for assessing NAFLD based on the consensus of expert morphologists (CRN). It is

a modification of the previously used Brunt and Matteoni scales of 1999 and assesses the degree of morphological changes in scores (from 0 to 8): severity of liver steatosis, intralobular (lobular) inflammation, ballooning degeneration of hepatocytes and fibrosis stage [110] (Appendix D1). This scale can also be used to assess the effectiveness of NAFLD treatment, since it determines the reliability of the dynamics of morphological changes on treatment over a relatively short period of time [77, 111].

In 2012, the SAF (Steatosis, Activity, and Fibrosis) system was proposed and later validated (2014) for histological assessment of the liver condition in morbid obesity. It includes such characteristics as the steatosis severity (*S* — steatosis), ballooning dystrophy and lobular inflammation (*A* — activity) and liver fibrosis stage (*F* — fibrosis), see Appendix D2 (the assessment result is recorded in the form of the index S1A2F3, S2A1F1, etc.) [109]. The SAF assessment system has been further developed and allows the use of the FLIP (Fatty liver inhibition of progression) algorithm, aimed at standardizing and improving the quality of morphological diagnostics [109].

In the absence of a histological examination of liver tissue, but with convincing non-invasive data on the progressive course of the disease (for example, increased surrogate markers of inflammation — transaminases, data from non-invasive methods indicating fibrosis, etc.), it is acceptable, according to experts, to establish a diagnosis of “probable NASH”.

Diagnosis of fibrosis

- In widespread clinical practice, the use of non-invasive, non-proprietary tests NFS (NAFLD Fibrosis Score) and FIB-4 (Fibrosis-4 index) is recommended for NAFLD patients to rule out severe fibrosis and cirrhosis [112].

Grade of recommendation — B; level of evidence — 2.

Comments. The most proven and reliable among the non-proprietary (freely available) tests are NFS and FIB-4. In clinical practice, the following cutoff values (points) are used to decide whether a patient with NAFLD has severe fibrosis or not: 1.3 for FIB-4 and –1.455 for NFS (high sensitivity), 3.25 for FIB-4 and 0.676 for NFS (high specificity).

NFS and FIB-4 have the following advantages: 1) both tests are based on simple variables which are widely available in clinical practice; 2) their results can be easily obtained at the bedside using free online calculators; 3) they have good overall diagnostic

accuracy for severe fibrosis, as demonstrated by a meta-analysis (36 studies involving 9,074 patients) — AUROC 0.80 for FIB-4 and 0.78 for NFS, respectively, NPV is $\geq 90\%$ [112]. The disadvantages of NFS and FIB-4 include: 1) risk of obtaining false positive criteria for severe fibrosis: PPV $< 70\%$; 2) an inconclusive result in 1/3 of cases (between the upper and lower threshold values); 3) presumable effect of old age on diagnostic accuracy. This problem was solved by adopting a higher threshold for people aged 65 years and older: 2.0 for FIB-4 and 0.12 for NFS [113]. The informative value of calculation indices in older individuals and those with DM is probably lower [114].

- The use of noninvasive proprietary tests such as FibroTest® is recommended for NAFLD patients to exclude severe fibrosis, when available [112, 115, 116].

Grade of recommendation — B; level of evidence — 2.

Comments. Among the proprietary serum markers of fibrosis, the most common are FibroMeterTM, FibroTest® and ELFTM. Of all those listed, only FibroTest® is currently available in the Russian Federation. Generally, the diagnostic accuracy of proprietary noninvasive serum tests (FibroMeterTM, FibroTest® and ELFTM) for the diagnosis of fibrosis is satisfactory, but their widespread use in clinical practice is limited by high cost and limited availability [102, 112, 115, 116].

- Transient liver elastography is recommended for NAFLD patients to assess the fibrosis stage and exclude severe fibrosis/cirrhosis in specialized healthcare facilities, when available [112].

Grade of recommendation — B; level of evidence — 2.

Comments. Transient elastography is the most widely used test to determine liver tissue stiffness with the largest data volume for NAFLD patients. A large meta-analysis (17 studies using an M-sensor and including 2,642 patients; 3 studies using an XL-sensor and including 318 patients) reported good diagnostic accuracy of this method for detecting severe fibrosis, i.e. stage 3 fibrosis (AUC 0.87 for the M-sensor and 0.86 for the XL-sensor) and cirrhosis (AUC 0.92 for the M-sensor and 0.94 for the XL-sensor) [112]. In clinical practice, there is a lack of complete agreement regarding threshold values of liver tissue stiffness for the diagnosis of severe fibrosis in NAFLD. According to the latest data, the value ≥ 8 kPa is proposed, the

sensitivity is 93 % [117]. The result of transient elastography may be influenced by a number of factors, such as the activity of inflammation (the result is unreliable with high ALT levels).

- For NAFLD patients it is recommended to use shear wave ultrasound elastography of the liver as part of an ultrasound examination for the assessment of liver tissue stiffness, when transient elastography is unavailable [102, 112].

**Grade of recommendation — B;
level of evidence — 2.**

Comments. Measurement of liver tissue stiffness using shear wave techniques, which are available on modern ultrasound machines, is comparable in accuracy to transient elastography, but data for NAFLD patients are limited. The most accurate results for determining tissue stiffness are obtained using magnetic resonance elastography, but this method is expensive, has limited availability, and is used primarily in clinical trials.

- Esophagogastroduodenoscopy (EGDS) is recommended for NAFLD patients with severe fibrosis/LC to determine signs of portal hypertension (gastric and esophageal varices, signs of portal gastropathy) [118].

**Grade of recommendation — C;
level of evidence — 5.**

3. Treatment, including pharmacological and non-pharmacological therapy, diet therapy, pain relief, medical indications and contraindications for the use of treatment modes

Treatment of NAFLD should pursue two goals:

- 1) prevention of liver disease progression, regression of steatosis, steatohepatitis and fibrosis;
- 2) reduction of cardiometabolic risk factors.

Essentially, treatment of NAFLD is divided into non-pharmacological measures (diet and physical activity) and pharmacotherapy.

3.1. Non-pharmacological therapy for NAFLD

3.1.1. Physical activity

- NAFLD patients are recommended to have regular physical activity for reducing liver fat [119, 120].

**Grade of recommendation — B;
level of evidence — 2.**

Comments. The World Health Organization (WHO) has developed physical activity recommendations for adults to prevent a number of diseases, including those associated with NAFLD [119]. To reduce liver fat, NAFLD patients are

advised to engage in at least 150–300 minutes of moderate-intensity aerobic physical activity per week, or at least 75–150 minutes of vigorous-intensity aerobic physical activity per week, or a combination of moderate- and vigorous-intensity physical activity during the week. At least twice a week, it is recommended to supplement aerobic exercise with physical activity of medium or vigorous intensity (strength exercises) aimed at all muscle groups [119, 120]. Intensity is the pace at which physical activity is performed or the amount of effort required to perform an activity or exercise per unit of time (e.g. walking speed of 5 km/h). It can be described as follows: how hard a person works to perform a certain activity.

Moderate-intensity physical activity increases the heart rate, but a person can comfortably engage in conversation while doing it. Examples: brisk walking, dancing, gardening, housework, active games and sports with children, walking with pets, etc.

Vigorous-intensity physical activity (such as running, aerobic exercise, distance swimming, fast cycling, climbing hills, etc.) significantly increases the heart rate, breathing rate, and causes sweating [119].

- Recommendations for physical activity should take into account a patient's specifics in terms of physical fitness and comorbidities. Since 95 % of NAFLD patients are overweight or obese, it is useful to consider the provisions of the CPG "Obesity" [121].

Systematic reviews and meta-analyses have found that physical exercise reduces liver fat even in the absence of significant weight loss [120, 122–125]. A study involving 115 patients with NAFLD and prediabetes reported that intense aerobic exercise 2–3 times a week for 30–60 min for 6 months or more resulted in a 24.4 % reduction in liver fat content [126]. A systematic review shows effectiveness of aerobic and muscle-strengthening exercises 3 times per week for 12 weeks in reducing liver fat in NAFLD patients [122]. A study of NAFLD patients with liver fat content assessment using MRI and spectroscopy, reported that vigorous-intensity aerobic exercise (a bicycle ergometer for 30–40 minutes 3 times a week) significantly reduced liver fat content compared to controls (individuals with a sedentary lifestyle) [127, 128].

- For patients who have difficulty performing aerobic activity (e.g., individuals with poor cardiorespiratory performance), muscle-strengthening exercises (resistance exercises) may be

recommended, which may also improve lipid metabolism and result in a more favourable course of NAFLD [122]. In general, patients should be encouraged to engage in as much physical activity as possible. Optimal physical activity in terms of duration and intensity should be chosen on an individual basis [129].

3.1.2. Diet

Dietary changes remain the most effective non-drug intervention for both NAFLD treatment and weight loss.

- NAFLD patients are recommended to follow a balanced diet with adherence to the principles of the Mediterranean type diet for reducing liver fat content [130–132].

**Grade of recommendation – B;
level of evidence – 2.**

Comments. The Mediterranean diet is a scientific concept that primarily involves the composition of macronutrients (carbohydrates 50–60 %, fats 30 %, proteins 20 %) and a balanced approach. This type of diet contains a large amount of natural antioxidants, biological components with anti-inflammatory activity and has a low glycemic index. The Mediterranean diet uses olive oil as the main source of fat and is characterized by intake of large amounts of vegetables, fruits and nuts, legumes, whole grains, fish and seafood, while having a low intake of dairy products, meat and meat products. Molecular mechanisms of beneficial effects on human health have been demonstrated for such components of the Mediterranean diet as polyphenols, carotenoids, oleic acid, polyunsaturated fatty acids (PUFA), dietary fiber, quercetin [130, 133]. Two cross-sectional studies have reported that adherence to the Mediterranean diet is inversely associated with the risk of developing NAFLD and NASH [134, 135].

A randomized crossover study showed that 6 weeks of the Mediterranean diet compared with a standard low-fat, high-carbohydrate diet reduced liver fat by 39 % versus 7 %, respectively, with HOMA-IR also decreased, regardless of changes in body weight [136]. Adherence to the Mediterranean diet is one of the independent prognostic factors that positively influence the severity of NAFLD [137]. The advantage of this diet type is the ability to follow it without harm to health for an unlimited period of time and adapt it to any geographic region and the patient's personal food preferences [129].

- NAFLD patients are advised to avoid foods containing added fructose to reduce fat accumulation in the liver [138, 139].

**Grade of recommendation – B;
level of evidence – 2.**

Comments. Consuming added fructose (found primarily in sweetened beverages) contributes to the development of NAFLD. Meta-analyses of controlled trials report that added fructose intake results in significant increases in liver fat and ALT. The negative effect of added fructose may be partly associated with the increased caloric content of the diet. No negative impact on NAFLD of natural sources of fructose (honey, fruits, dried fruits) has been established, provided that adequate energy value of the diet is observed [138, 139].

- According to WHO guidelines regular physical activity is recommended for NAFLD patients without overweight/obesity [119], as well as balanced diet following the principles of the Mediterranean type of nutrition to reduce IR, prevent CVD and sarcopenia, and reduce visceral fat [130, 140].

**Grade of recommendation – B;
level of evidence – 3.**

Comments. Managing NAFLD patients with normal body weight presents a clinical challenge. In these cases, a thorough differential diagnosis should be performed to rule out rare causes of fatty liver disease (monogenic diseases, drug effects, etc.). The general recommendation to reduce body weight is for the most part unacceptable for such cases, although a randomized controlled trial (RCT) reported that lifestyle changes ensured NAFLD remission in patients with normal body weight with a reduction in body weight of 3–5 % [1, 141, 142]. Dietary changes and exercise in this group of patients may be beneficial for reducing IR, increasing muscle mass, and preventing CVD and its complications. These patients are advised to reduce their intake of alcohol, added fructose, saturated fats, simple carbohydrates, and ultra-processed foods [143].

- NAFLD patients are recommended to abstain from any amount of alcohol to prevent fat accumulation and progression of liver fibrosis [144].

**Grade of recommendation – B;
level of evidence – 3.**

Comments. Currently, it is a generally known fact that alcohol consumption in doses exceeding 20 and 30 g of ethanol per day for women and men, respectively, results in steatosis,

steatohepatitis and liver fibrosis in addition to cardiometabolic risk factors. Moreover, alcohol consumption can act as a major factor causing the development of alcoholic fatty liver disease and also can be an additional link potentiating the disease progression [145, 146]. This was clearly demonstrated in a systematic review, the authors of which also came to the conclusion that any doses of alcohol, even conditionally safe ones, affect the disease progression [144].

Weight loss recommendations for obese patients are presented in section 3.3.2 "Treatment of NAFLD in combination with obesity".

3.2. Pharmacological therapy for NAFLD

Currently, despite the progress made in understanding the pathogenesis, clinical course and prognosis of NAFLD, issues of pharmacological therapy of this disease are still being discussed and studies are being conducted on drugs targeting different metabolic pathways: regulation of carbohydrate and lipid metabolism, the thyroid pathway, autophagy and apoptosis, etc. The main targets in NAFLD treatment are steatosis (serving as an independent factor of cardiometabolic risk), inflammation and fibrosis [147, 148]. All NAFLD phenotypes are associated with an increased risk of developing CVD, endocrine pathology and other metabolic disorders [149]. A characteristic feature of NAFLD is its multi-systemic nature and comorbidity, which affects therapeutic approaches. Based on this, two main goals of NAFLD therapy can be formulated:

- 1) reduction of lipid content in hepatocytes, reduction of inflammatory activity, prevention of development/slowing down of fibrosis progression;

- 2) reduction of cardiometabolic risks associated with excess lipids in hepatocytes and/or inflammation and/or fibrosis.

Accordingly, the optimal drug should contribute to simultaneous achievement of these goals, ensure cost optimization and have a high safety profile.

Various medications used for NAFLD treatment can be conditionally classified into two groups:

- 1) drugs with a hepatotropic effect, including those with a registered indication for NAFLD; some of them have a pluripotential effect and simultaneously influence the cardiovascular system, lipid and carbohydrate metabolism;

- 2) drugs registered for the treatment of comorbid conditions typical for NAFLD with an additional hepatotropic effect. For example,

statins — HMG-CoA reductase inhibitors — for the treatment of hypercholesterolemia and dyslipidemia; glucagon-like peptide-1 (GLP-1) analogues (liraglutide, semaglutide**) and sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors (dapagliflozin**, empagliflozin**, ipragliflozin**) — for the treatment of type 2 diabetes.

This section discusses hepatotropic drugs (group 1 drugs). The use of group 2 drugs is described in the section on the treatment of comorbid conditions. The effectiveness of hepatotropic drugs is assessed primarily by the dynamics of the ALT level (a surrogate marker of inflammation), as well as using non-invasive methods that semi-quantitatively or quantitatively assess liver fat content — CAP or MRI-PDFF (if available), with the use of non-invasive methods for assessing fibrosis (calculated indices, elastography) (see Section 2 "Diagnosis of a disease or condition").

Serum transaminases (ALT and AST) serve as a simple and reliable laboratory indicator of hepatocellular damage (inflammation); their reduction is used as a benchmark when assessing the effectiveness of treatment for patients with any liver damage etiology. ALT is more specific for hepatocyte damage as compared to AST [150]. A positive correlation has been proven between the level of serum transaminases and mortality from diseases of the digestive system (89 % of which are liver diseases), cancer and CVD [151, 152]. An increase in ALT > 30 U/L in men and > 19 U/L in women correlate with increased mortality from liver diseases and diabetes [150, 153]. According to the Framingham risk score, NAFLD patients with elevated serum ALT have an increased estimated risk of coronary heart disease (CHD), this particularly applies to women [154].

Currently, there are only a few studies on NAFLD treatment that include analysis of histological data before and after treatment (paired biopsies) and almost no studies assessing the long-term course of the disease based on "hard" endpoints (life expectancy, mortality, etc.). At the same time, a large number of randomized and observational studies, as well as their meta-analyses, have been conducted in which the effectiveness of pharmacotherapy for NAFLD was assessed using surrogate markers of inflammation (serum transaminase levels, GGT) and fibrosis. This may be explained by the fact that liver biopsy is an invasive, expensive and not widely available procedure. In clinical practice, the effectiveness of liver disease therapy is assessed by the dynamics of ALT levels (a surrogate marker

of inflammation), and modern non-invasive techniques make it possible to assess the dynamics of steatosis and fibrosis [1]. The choice of drug for NAFLD treatment depends on clinical manifestations of the disease, its phenotype and course characteristics, and is determined by the attending physician for each patient individually.

- Pharmacological therapy of NAFLD is recommended in combination with lifestyle changes (physical activity and proper diet), especially in the case of their insufficient effectiveness, obstacles to implementation and/or progressive course of the disease [155, 156].

**Grade of recommendation – B;
level of evidence – 1.**

Comments. Lifestyle changes (physical activity and proper diet) form the basis for NAFLD treatment. Research shows that < 10 % of patients achieve weight loss within a year with a structured approach to physical activity, and less than half of them maintain weight loss within 5 years [157]. In addition, meta-analyses in recent years indicate uncertainty about the impact of lifestyle interventions in NAFLD patients on long-term prognosis and disease outcomes due to the relatively short (max. 2 years) duration of the studies and their heterogeneity [155, 156, 158].

- Ursodeoxycholic acid (UDCA)** at a dose of 13–15 mg/kg/day is recommended for NAFLD patients to reduce the lipid content in hepatocytes, reduce inflammation and prevent the progression of fibrosis [159, 160].

**Grade of recommendation – B;
level of evidence – 1.**

Comments. A clinical study reports that the use of UDCA** at a daily dose of 13–15 mg/kg of body weight for 12 months in patients with histologically proven NASH and paired liver biopsies resulted in a statistically significant reduction in liver steatosis severity and a decrease in the levels of ALT, AST, GGT and ALP as compared to the control group [161]. Similar data were demonstrated in another study with a 6-month use of UDCA** [162].

In one of the studies, high-dose UDCA** (#28–35 mg/kg/day, a dose higher than the labelled dose) for 12 months in patients with biopsy-proven NASH resulted in a significant reduction in ALT levels: by the end of the study, normalization of this indicator was observed in every fifth patient and only in about every twentieth patient in the placebo group. The results did not depend on the dynamics of the patients' body weight. Also, in the UDCA** group, a

significant decrease in FibroTest® values was observed compared to placebo (potential antifibrotic effect). No serious adverse events were observed [163].

According to a domestic meta-analysis conducted in 2018 based on 4 studies with a total sample size of 510 people, UDCA** in NAFLD had a high safety profile, while the effect on the histological and biochemical parameters of the disease was not proven [164]. However, a systematic review and two later meta-analyses reported that UDCA** resulted in a decrease in serum transaminases (ALT, AST) and GGT and also reduced liver steatosis [159, 165, 166]. Prospective observational multicenter non-comparative study "SUCCESS" carried out in real clinical practice showed that treatment with UDCA** at a dose of 15 mg/kg of body weight for 6 months in NAFLD patients led to a statistically significant ($p < 0.001$) decrease in the activity of ALT, AST, GGT, concentration of total cholesterol, TG, LDL in the blood, and liver steatosis index FLI (Fatty Liver Index). No progression of fibrosis, as assessed by the NFS index, was observed [167].

Molecular studies have shown that UDCA** exerts its effect on reducing liver steatosis and inflammation through modulation of the autophagy effect, being a stimulator of one of the main intracellular sensors of homeostasis – AMPK [168], the activity of which is reduced in liver steatosis [25]. In NAFLD patients, stimulation of lipophagy and mitophagy by UDCA** results in a reduction of liver fat, lipotoxicity and, consequently, inflammation. Autophagy is closely linked to apoptosis via Bcl-2/beclin-1 proteins, and the antiapoptotic effect of UDCA** is well known [169]. Reducing steatosis and inflammation prevents the development and progression of fibrosis. In preclinical studies, UDCA** has been shown to reduce the severity of liver steatosis also as a TGR5 ligand [170]. An experimental study on a NAFLD model proved that UDCA** was capable of preventing the development of both steatosis and fibrosis without having a significant effect on ballooning degeneration of hepatocytes. UDCA** helps to reduce lipogenesis in the liver, increases tissue sensitivity to insulin, restores the synthesis of bile acids and is involved in the positive modulation of the activity of the bile acid receptor GPBAR1 [171].

The recommended duration of UDCA administration** is at least 6 months; the optimal dose used in most clinical studies is 13–15 mg/kg/day.

• It is recommended to prescribe #Alphatocopherol acetate (vitamin E) at a dose of 800 international units (IU) per day to NAFLD patients with a proven progressive course of the disease (fibrosis F2 and higher) to reduce the severity of steatosis and inflammation, and to slow down the disease progression [172–176].

**Grade of recommendation – A;
level of evidence – 1.**

Comments. #Vitamin E is used for NAFLD treatment in patients with histologically confirmed progressive NASH and is included in a number of CPG for the management of NAFLD patients, which are based on the results of the randomized PIVENS trial [1, 177–180]. #Vitamin E at a dose of 800 IU/day was administered for 22 months and was superior to placebo in NASH patients in terms of its effect on steatosis, inflammation and ballooning degeneration, but had no significant effect on fibrosis [172]. In cases where NASH was combined with type 2 DM, only the combination of #vitamin E (800 IU/day) with #pioglitazone (45 mg/day) for 18 months had an effect on histological activity; no effect on fibrosis was noted either [173]. A large controlled study demonstrated a reduced risk of death or need for liver transplantation, and disease decompensation with administration of #vitamin E at a dose of 800 IU/day for more than 2 years in patients with histologically proven NASH and advanced stages of the disease (bridging fibrosis, cirrhosis). The average duration of patients' follow-up was 5.6 years [176]. According to meta-analyses, #vitamin E improves laboratory parameters and reduces histological manifestations of steatosis and inflammation [174, 175].

A potential safety concern with administering high doses of vitamin E – an increase in all-cause mortality and hemorrhagic stroke – was identified in meta-analyses published in 2005 and 2013 [181, 182], however, these findings were not confirmed in a later meta-analysis of 2014 [183]. The relationship between #vitamin E intake and an increased risk of developing prostate cancer in men is also being discussed [184]. However, all of these studies have not evaluated vitamin E safety specifically in patients with NAFLD.

In addition, the possible interaction of high doses of #vitamin E (> 300 mg/day) with concomitantly administered acetylsalicylic acid**, warfarin**, tamoxifen**, and cyclosporine** with changes in their activity should be taken into account [185]. Accordingly, high doses of vitamin E should be administered with caution, taking into account the patient's drug history.

Potential benefits of #vitamin E administration in patients with NAFLD and DM are being discussed [56, 173]. The recommended duration of treatment is at least 12 months.

• Oral administration of ademetonine** at a dose of 10–25 mg/kg/day (but not more than 1600 mg/day) is recommended for patients with NAFLD and complaints of weakness/fatigue for its correction [186, 187].

**Grade of recommendation – B;
level of evidence – 2.**

Comments. Hepatogenic weakness/fatigue is a symptom affecting patients' quality of life and limiting their compliance with recommendations to increase physical activity. The effect of ademetonine** on hepatogenic weakness/fatigue in various liver diseases, including NAFLD, has been shown in systematic reviews and meta-analyses [186, 187]. A reduced proportion of patients with hepatogenic weakness/fatigue with the use of the drug was observed in a single-center comparative study in NASH patients and in a multicenter prospective non-comparative observational study in NAFLD patients in routine practice [188, 189]. A diminished weakness/fatigue is observed with a short-term (2–4 weeks) use of ademetonine**, while an extended duration of the course increases the proportion of patients with a reduction in this symptom [186, 187]. The recommended duration of treatment is at least 4 weeks.

• Administration of bicyclol is recommended at a dose of 75–150 mg/day for 24 weeks to patients with NAFLD (NASH) with moderate and severe increase in ALT levels (> 3 and > 5 ULN, respectively) to reduce disease activity [190, 191].

**Grade of recommendation – B;
level of evidence – 1.**

Comments. In preclinical studies, bicyclol prevented the increase in transaminase levels, accumulation of lipids in liver tissue and fibrogenesis by inhibiting inflammatory and oxidative stress signaling pathways in a high-fat diet [192–194].

According to a meta-analysis comprising 12 NAFLD studies with a total sample size of 1,008 people, bicyclol as monotherapy and in combination with other drugs had a positive effect on laboratory parameters of inflammatory activity and lipid metabolism, stimulating decreases levels of ALT, AST, TG and cholesterol [190].

Similar results were obtained in a cohort study involving 93 people, where, according to fibroelastometry data, a decrease in fibrosis and steatosis signs was noted after 24 weeks of taking bicyclol, in addition to improving

laboratory parameters [195]. An open, non-comparative observational study of 51 patients with chronic diffuse liver diseases of any etiology and elevated serum transaminase levels (including 29 NAFLD patients) demonstrated that the use of bicyclol led to a decrease/normalization of ALT levels, which statistically significantly decreased from baseline after just two weeks of treatment [191]. According to experts, a moderate increase in ALT is understood to be a range from 3- to 5-fold increase above the ULN, and a pronounced increase is more than 5-fold increase above the ULN. The recommended duration of treatment is no more than 24 weeks.

- It is recommended to administer a fixed combination of “inosine + meglumine + methionine + nicotinamide + succinic acid**” at a dose of 400 mL/day to NAFLD patients at the hospital stage of treatment, including in the day hospital mode, for improving clinical symptoms and laboratory parameters [196, 197].

**Grade of recommendation — C;
level of evidence — 3.**

Comments. The fixed combination of “inosine + meglumine + methionine + nicotinamide + succinic acid**” in the form of an infusion solution has a hepatotropic effect due to the ability of succinic acid to correct the phenomena of mitochondrial dysfunction developing in NAFLD, maintaining the activity of succinate dehydrogenase and increasing the production of macroergs. Methionine is an essential amino acid that plays a key role as a regulator of a number of cellular functions. Inosine is able to interact with adenosine A2a and A3 receptors with their subsequent activation, which leads to a decrease in hepatocyte damage by hypoxia and FFA, and also has a systemic anti-inflammatory effect by modulating the activity of NF- κ B. Nicotinamide plays the role of a coenzyme of NAD-dependent enzyme systems, an acceptor and carrier of protons in the electron transport chain, thus indirectly stimulating the processes of cellular respiration, energy production, cellular regeneration, biosynthesis and metabolism of proteins, carbohydrates and lipids. In addition, nicotinamide is involved in ensuring sirtuin-mediated processes (DNA repair, mitochondrial biogenesis, apoptosis, inflammation). Meglumine, as a part of the drug, ensures better penetration of succinic acid through biomembranes [196].

In small RCT, this combination drug (400 mL once a day for 10–11 days) in NASH patients resulted in improved laboratory parameters of cytotoxicity and cholestasis [198, 199]. In a

comparative study, the inclusion of such a fixed combination in the treatment regimen of patients with NAFLD in the form of steatohepatitis led to a more rapid relief of asthenovegetative and dyspeptic syndrome and a decreased severity of biochemical manifestations of cytolytic and cholestatic syndromes [197].

The fixed combination of “inosine + meglumine + methionine + nicotinamide + succinic acid**” is administered at 400 mL intravenously by drop infusion once a day for 10 days at the hospital stage of treatment. Indications for hospital treatment are set out in Section 6 “Organization of medical care”.

- Oral administration of ademetionine** at a dose of 10–25 mg/kg/day (max. 1600 mg/day) is recommended for patients with NAFLD in combination with secondary cholestasis for its correction [188].

**Grade of recommendation — B;
level of evidence — 3.**

Comments. According to studies evaluating the morphological features of NAFLD, histological signs of cholestasis in this disease occur in 27.0–30.1 % of cases, although they are much less often reflected in the laboratory cholestatic profile [200, 201]. Secondary cholestasis in NAFLD indicates a more active course of the disease, development of its late stages and a worsening prognosis [201, 202].

A reduced endogenous ademetionine synthesis in chronic liver disease and NAFLD contributes to the development of intrahepatic cholestasis by reducing the activity of the bile salt export pump (BSEP) and disrupting the integrity of hepatocyte membranes [203]. Ademetionine** treatment for progressive NAFLD should be administered for at least 4 months, maximum duration of the course not being limited [188]. A two-stage treatment regimen is possible: parenteral administration at a dose of 5–12 mg/kg/day with a transition to oral administration at a dose of 10–25 mg/kg/day, but not more than 1600 mg/day.

- Ornithine peroral administration at a dose of 9 g/day is recommended for NAFLD patients to correct hyperammonemia [204–207].

**Grade of recommendation — C;
level of evidence — 5.**

Comments. A study of liver biopsies from NAFLD patients demonstrated a significant decrease in the activity of urea and glutamine synthesis versus control [208], and dysregulation of genes and expression of ornithine cycle proteins was established in experimental NASH models [209]. A significant proportion of patients

at precirrhotic stages of NAFLD showed the development of hyperammonemia [206, 207, 210].

Of the ornithine preparations, the greatest evidence base is for ornithine (L-ornithine-L-aspartate (LOLA)) in oral form, which dissociates into its constituent amino acids and stimulates urea synthesis in periportal hepatocytes and glutamine formation in perivenous hepatocytes, skeletal muscles, and brain. It is suggested that LOLA, in addition to its hypoammonemic effect in NAFLD, may exert beneficial effects via mechanisms of metabolic transformation into L-glutamine, L-arginine and glutathione, reducing lipid peroxidation, exerting an anti-inflammatory effect and improving portal hemodynamics [204, 205].

In a parallel controlled clinical trial, 12 weeks of oral LOLA treatment resulted in dose-dependent improvements in liver laboratory parameters and imaging features in patients with NASH [211]. Experimental results also suggest a direct beneficial effect of LOLA on skeletal muscles in NASH modelling: it prevents the development of myosteatosis and qualitative changes in muscles [212] and also allows for increased adaptation to physical activity in this pathology [213]. The recommended duration of treatment is at least 12 weeks.

Combined use of hepatotropic drugs

There is a pathogenetic rationale for the joint use of a number of hepatotropic drugs in the form of both non-fixed and fixed combinations, which either expand the spectrum of their hepatotropic action or promote a unidirectional increase (additivity, summation, potentiation) of a particular pharmacological effect. Although the evidence level of most clinical studies is not very high, it may nevertheless serve as a rationale for choosing the combined use of a number of drugs in routine clinical practice [214]. In this case, only combinations studied in NAFLD or NASH should be used, taking into account additional indications and contraindications.

- It is recommended to add #Alpha-tocopherol acetate (vitamin E) to UDCA** therapy in NAFLD patients in case of insufficient effectiveness of UDCA** in order to reduce the inflammatory activity of the disease and steatosis severity [215, 216].

Grade of recommendation — B;

level of evidence — 2.

Comments. A comparative study demonstrated that the addition of vitamin E (800 IU/day) to UDCA treatment ** (12–15 mg/kg/day) in NASH patients for 2 years resulted in a statistically significant increase in blood adiponectin levels correlating with a decrease in the

severity of liver steatosis [217]. The repeated biopsy analysis in another study showed that a decrease in the histological activity index with regression of liver steatosis occurred only with combination therapy with UDCA** and #vitamin E [215]. A long-term use (4 years, 1–12 year range) of a combination of UDCA** (average of 16.6 mg/kg/day) and #vitamin E (average of 555 IU/day) in NASH patients allowed to reduce ALT, AST and GGT in 65–80 % of patients and to achieve improvement in the histological liver pattern in the majority of patients with a low (5 %) number of side effects requiring drug discontinuation [216]. The recommended dose of the combination of #vitamin E and UDCA** drugs should not exceed maximum doses of the drugs prescribed separately: for #vitamin E — max. 800 IU/day, UDCA** — max. 10–15 mg/kg/day.

3.3. Treatment of NAFLD and associated conditions

3.3.1. Treatment of NAFLD in combination with type 2 diabetes mellitus

- Normalization of body weight through lifestyle changes (dietary changes and increased physical activity) is recommended for patients with NAFLD and type 2 diabetes mellitus for improving tissue sensitivity to insulin and reducing liver fat content [79, 218].

Grade of recommendation — A;
level of evidence — 2.

Comments. Lifestyle changes for the combination of type 2 DM and NAFLD should comply with the CPG “Type 2 Diabetes Mellitus in Adults” [79]. Nutrition principles for NAFLD and type 2 DM are close and do not contradict each other. The degree of weight loss is associated with the degree of improvement in histological parameters of NAFLD and NASH. The 12-month prospective study demonstrated that all patients with the loss of more than 10 % of the body weight had an improvement in their histological NAS scores, with 90 % of patients showing resolution of NASH and 45 % showing regression of fibrosis [219].

In addition to mere weight loss, adherence to a diet (with limited carbohydrate content and increased protein content) for 6 weeks allows for better glycemic control, leads to a decrease in serum TG levels, and reduces the severity of liver steatosis (assessed by MR spectroscopy) in patients with type 2 diabetes [218].

Given the fact that type 2 DM and NAFLD have common pathogenetic features, it is not surprising that some methods used for treating type 2 DM are also actively used in NAFLD treatment. Currently, numerous studies have been conducted aimed at finding a hypoglycemic drug that could affect pathological changes in NAFLD and NASH. Such a drug should lower body weight, reduce cardiovascular events, prevent the development of late NAFLD stages, and improve quality of life, while having a low cost and long-term safety.

- The use of glucagon-like peptide-1 (GLP-1) analogues (liraglutide (1.8–3.0 mg/day), semaglutide** (2.4 mg/week) is recommended for patients with NAFLD and type 2 DM in order to reduce body weight, decrease IR, and reduce laboratory parameters of inflammation [220–223].

**Grade of recommendation – A;
level of evidence – 2.**

Comments. Incretin mimetics, including glucagon-like peptide-1 analogues, are used for treatment of type 2 DM and obesity. They stimulate glucose-dependent insulin secretion, reduce de novo lipogenesis, and lead to a decrease in body weight, IR, and serum transaminase levels. The use of glucagon-like peptide-1 analogues is a very attractive and promising method for NAFLD treatment, but it is still unknown whether this group of drugs has a direct effect on hepatocytes, directly reducing hepatic steatosis and inflammation, or the effect is achieved through weight loss.

#Liraglutide is one of the most studied drugs in this group for the treatment of patients with type 2 DM and NAFLD. According to the meta-analysis of 8 studies, this drug led to a decrease in both BMI and waist circumference, as well as liver fat content, which was assessed by non-invasive methods, and was superior in terms of the effects to other hypoglycemic drugs (#metformin**, insulins and their analogues, dipeptidyl peptidase-4 (DPP-4) inhibitors) [220]. Similar results were obtained in the systematic review with meta-analysis [221]. In addition, administering liraglutide contributed to a decreased level of serum transaminases and bilirubin, as well as an improvement in the non-invasive fibrosis index APRI (Aspartate Aminotransferase to Platelet Ratio Index) [220].

Studies have also been initiated on #semaglutide**, another drug from the group of glucagon-like peptide-1 analogues. Currently, phase II of the clinical trial of #semaglutide drug** in patients with NASH and fibrosis has

been completed. #Semaglutide** has provided statistically significant regression of NASH, however, no statistically significant difference between the drug and placebo in terms of fibrosis reduction has been observed [222]. Although there is no convincing evidence of a reduction in liver fibrosis based on histological examination, some meta-analyses report a reduction in liver tissue stiffness with administration of semaglutide** [223–225].

In studies of the efficacy of #liraglutide and #semaglutide** in patients with type 2 DM, a reduction in cardiovascular and cerebrovascular events was noted [226, 227], which was associated, among other reasons, with a decrease in body weight [228]. The recommended duration of use of #liraglutide (1.8–3.0 mg/day) is at least 48 weeks; for #semaglutide** (2.4 mg/week) it ranges from 48 to 72 weeks according to research data.

- It is recommended to consider administering #pioglitazone at a dose of 30–45 mg/day to patients with NAFLD and type 2 DM for reducing steatosis and inflammation in the liver with ALT levels < 2.5 ULN [179, 229–231].

**Grade of recommendation – A;
level of evidence – 1.**

Comments. Thiazolidinediones are a class of antidiabetic drugs that increase insulin sensitivity of tissues involved in the lipid metabolism regulation. One of the representatives of this class, #pioglitazone at a dose of 30–45 mg/day, compared with placebo, has demonstrated efficacy in the treatment of NASH in several studies and meta-analyses in terms of improving liver panel laboratory tests and histological findings (severity of steatosis and inflammatory activity) in NASH patients with and without type 2 DM [179, 230, 232]. The systematic review of studies analysing the effects of pioglitazone therapy reported a reduction in signs of liver steatosis in patients with NAFLD and type 2 DM, which was also confirmed histologically [232]. Despite the absence of an obvious effect on fibrosis, a number of studies reported reduction of liver stiffness, assessed by transient and MR elastometry; nevertheless, there was no decrease in the content of type IV 7S collagen in the blood serum, which suggests that the reduction in stiffness occurs mainly due to the fat fraction. This work also noted a significant positive effect on laboratory parameters of inflammation (decreased activity of ALT, AST, GGT) and dyslipidemia (decreased LDL levels and increased HDL levels) in patients with

NAFLD and type 2 DM with administration of #pioglitazone [175].

The negative aspects of treatment with #pioglitazone include weight gain, an increased risk of developing bladder cancer in the long term and osteoporosis. The drug is also not recommended for patients with congestive heart failure (CHF) and those receiving high doses of insulin and their analogues or amlodipine** [233]. Both the European and American Associations for the Study of the Liver consider the use of pioglitazone for NASH therapy only for certain groups of patients, given the risks of developing the above conditions. The recommended dose of the drug is 30–45 mg per day, the duration of administration is at least 24 weeks. A contraindication to the administration of #pioglitazone is the ALT level exceeding the ULN by 2.5 times [234].

- The use of sodium-glucose cotransporter type 2 inhibitors is recommended in patients with NAFLD and type 2 DM to control glycemia and reduce liver fat content [235, 236].

**Grade of recommendation — A;
level of evidence — 1.**

Comments. Sodium-glucose cotransporter-2 (SGLT-2) inhibitors are a relatively new class of antidiabetic drugs inhibiting glucose reabsorption in the proximal renal tubules via an insulin-independent mechanism. In addition to their main function, these drugs have been shown to have a number of pleiotropic effects, including cardio- and nephroprotection. Recently, the ability of SGLT-2 inhibitors to exert a positive effect on the course of NAFLD has attracted attention [237]. The meta-analysis of 10 RCT, including 573 patients with NAFLD and type 2 DM, reported that taking SGLT-2 inhibitors (mainly dapagliflozin**, ipragliflozin**) for 12 weeks led to a more significant decrease in ALT, AST levels, and a decrease in the FIB-4 index compared to other oral hypoglycemic drugs. A positive effect on body weight loss, reduction of visceral fat and liver fat content, as assessed by MRI-PDFF, was also noted [236]. The large meta-analysis reported similar results, however, when fibrosis was assessed using type IV collagen 7S rather than FIB-4, there was no statistically significant difference between the SGLT-2 inhibitor group and the control group, which included other hypoglycemic drugs. The study also noted a significant positive effect on LDL-C levels with SGLT-2 inhibitor intake over 24 weeks compared to the control group. Another important conclusion of the study is confirming the high safety of SGLT-2

inhibitors. Despite the known adverse drug reactions in the form of an increased risk of urogenital infections, the authors report the presence of an insignificant statistical difference between the study groups [238].

According to two meta-analyses including 16 RCT (699 patients) and 18 RCT (1,330 patients), the use of SGLT-2 inhibitors (#dapagliflozin**, #empagliflozin**, #ipragliflozin**) for 12–24 weeks resulted in a statistically significant reduction in non-invasive indices of steatosis (according to MRI data) and fibrosis (FIB-4 index, liver stiffness, CAP parameter, type IV collagen 7S serum content) [239, 240]. The recommended dose of #dapagliflozin** is 5–10 mg per day; for #empagliflozin** it is 10–25 mg/day. The use of drugs is intended for a long period of time, both as monotherapy and as part of combination treatment.

- It is recommended to add UDCA** at a dose of 13–15 mg/kg/day to hypoglycemic therapy regimens for patients with NAFLD and type 2 DM for improving glycemic control [241, 242].

**Grade of recommendation — A;
level of evidence — 1.**

Comments. A large systematic review with meta-analysis of clinical trials demonstrated the effect of UDCA** administered at different doses on glycemic parameters for durations ranging from 6 weeks to 2 years [241]. Thus, the meta-analysis of 7 studies using 8 UDCA treatment groups** demonstrated a statistically significant reduction in fasting glucose levels after such therapy (weighted mean difference: 3.30 mmol/L). The meta-analysis of 2 treatment groups showed a statistically significant reduction in glycated hemoglobin concentrations (weighted mean difference: –0.41 %). In addition, the meta-analysis of 4 treatment groups also revealed a statistically significant reduction in plasma insulin levels without a significant effect on HOMA-IR. The results of this meta-analysis showed that UDCA** significantly reduced fasting plasma glucose, glycated hemoglobin and insulin concentrations, indicating its positive effect on glucose homeostasis.

In 2021, an RCT with 240 participants was published assessing the effects of #empagliflozin** at a dose of 25 mg and UDCA** at a dose of 250 mg/day for 6 months. Thus, in the #empagliflozin** group, a more significant reduction in steatosis was observed according to MRI-PDFF data, as well as a more pronounced decrease in the level of TG

and glucose compared to the UDCA** group. However, UDCA** was superior to #empagliflozin** in terms of reducing liver fibrosis indices and IR. The effects on BMI and serum transaminase levels were comparable in both groups. The obtained results allowed the authors to conclude that both drugs have sufficient safety and efficacy and may be used to treat NAFLD in patients with type 2 DM [242]. The recommended dose of UDCA** is 13–15 mg/kg/day. The duration of treatment is at least 6 weeks.

3.3.2. Treatment of NAFLD in combination with obesity

Non-pharmacological therapy

- Patients with NAFLD and obesity are recommended to change their lifestyle (diet correction, increased physical activity) as mandatory measures to reduce body weight, steatosis, inflammation and liver fibrosis [243].

**Grade of recommendation – B;
level of evidence – 1.**

Comments. Lifestyle changes (diet and physical activity) are the basis of treatment for both NAFLD and obesity and are most effective when done under medical supervision. In the management of patients with NAFLD and obesity, CPG “Obesity” should also be followed [121]. Weight loss in obesity has a beneficial effect on the severity of steatosis and the activity of steatohepatitis in both short-term studies and meta-analyses [243, 244], although the results of high-quality long-term observations are not yet available [158, 243, 244].

Aerobic exercise and strength training are effective in reducing liver fat. Exercises are selected individually based on the patient's preferences to increase compliance [177]. Resistance exercises may be more appropriate than aerobic ones for NAFLD patients with poor cardiorespiratory training or for those who are unable to tolerate or participate in aerobic exercises. Both aerobic and resistance exercises reduce hepatic steatosis in NAFLD with similar exercise frequency and duration (40–45 min/session 3 times per week for 12 weeks) [122].

An important condition for the effective treatment of patients with NAFLD and obesity is the simultaneous adherence to dietary recommendations and increased physical activity. Thus, the RCT involving 80 people showed that a combination of a calorie-restricted diet and moderate physical activity led to a more significant reduction in liver steatosis according to MRI-PDFF data, a

decrease in body weight, fat content, waist circumference, and lipid metabolism parameters than physical activity and diet alone [245]. At the same time, drastic calorie restriction and rapid weight loss may lead to the progression of fibrosis and an increase in the level of serum transaminases. A slow weight loss of 0.5–1 kg per week is recommended [178, 246, 247].

For achieving the target weight loss, maintaining adherence to weight loss and controlling the achieved weight, it is desirable to use a number of measures at the physician's discretion, such as faster weight loss at the beginning of treatment, personalized feedback, a positive attitude from the medical staff, support from other people (friends and family members), participation in structured weight loss programs [248, 249].

Pharmacological therapy

- For patients with NAFLD and obesity who have not responded to lifestyle changes, it is recommended to prescribe drugs registered as obesity treatment drugs in order to reduce body weight and improve the course of NAFLD [177, 178, 250, 251].

**Grade of recommendation – A;
level of evidence – 1.**

Comments. Drug therapy may be used in the absence of clinically significant weight loss with non-pharmacological methods, and also for increasing the obesity treatment effectiveness: liraglutide (glucagon-like peptide-1 (GLP-1) analogue) 0.6–1.8 mg/day or orlistat (peripherally acting antiobesity drug) 120 mg/day or sibutramine (centrally acting antiobesity drug) 10–15 mg/day. This allows for more effective weight loss, makes it easier to follow dietary recommendations, helps develop new eating habits and maintain reduced body weight over the long term [177, 178, 250, 251]. These drugs are recommended for the treatment of obesity according to the CR “Obesity” [121].

- UDCA** is recommended at a dose of 10–15 mg/kg/day for NAFLD patients during the period of weight loss against the background of diet therapy or bariatric surgery to prevent the formation of bladder stones until body weight stabilization is achieved [252–255].

**Grade of recommendation – A;
level of evidence – 1.**

Comments. In obese patients, the incidence of cholelithiasis is higher than in the general population, and rapid weight loss, especially when following a diet with a sharp restriction of fat, increases the risk of stone formation, development of symptomatic cholelithiasis, and need for cholecystectomy [256, 257]. Meta-analyses have demonstrated that UDCA** use during a weight loss diet prevents the risk of gallstone formation

[252], and UDCA** therapy after bariatric surgery reduces the risk of symptomatic cholelithiasis [253, 254, 258]. It should be noted that in the study on the prevention of cholelithiasis against the background of weight loss through the use of UDCA, 84 % of patients had NAFLD [255].

Surgical treatment

In patients with obesity (BMI > 35 kg/m²) and NAFLD who have not achieved a positive result with lifestyle changes and/or pharmacotherapy, bariatric surgery may be considered (see Section 3.4 “Surgical treatment”).

3.3.3. Treatment of NAFLD in combination with dyslipidemia and ASCVD

NAFLD, already at the steatosis stage, is an independent risk factor for the development of cardiovascular diseases, independent of type 2 DM, dyslipidemia or obesity. In patients with NAFLD and dyslipidemia, target levels of lipid metabolism parameters are determined by cardiovascular risk. When prescribing lipid-lowering therapy to NAFLD patients, target lipid levels should be selected in accordance with the CPG “Lipid Metabolism Disorders” [83].

- It is recommended to administer HMG-CoA reductase inhibitors (statins) in doses necessary to achieve the target LDL-C level in patients with NAFLD and dyslipidemia/ASCVD to prevent the risk of complications and improve the course of NAFLD [83, 259, 260].

Grade of recommendation — A; level of evidence — 1.

Comments. HMG-CoA reductase inhibitors (statins) suppress the synthesis of cholesterol in the liver and are widely used in the treatment of dyslipidemia, ASCVD, for primary and secondary prevention of CVD and their complications. NAFLD is often combined with dyslipidemia and other cardiometabolic disorders, such as arterial hypertension, coronary heart disease, chronic heart failure, rhythm and conduction disorders [93, 261]. For this reason, such patients are often prescribed statins. Statin doses are calculated according to the CR “Lipid Metabolism Disorders” [83, 262].

According to systematic reviews and meta-analyses, HMG-CoA reductase inhibitors have a good safety profile in NAFLD and help reduce ALT, AST and GGT levels [260, 263, 264]. This is especially relevant for patients with elevated liver enzymes before starting HMG-CoA reductase inhibitors. Several studies have shown that HMG-CoA reductase inhibitors in patients with NASH and dyslipidemia lead to a reduction in steatosis, inflammation and fibrosis [260, 263–266].

When administering hypolipidemic therapy, transaminases are monitored in 8–12 weeks after its start. If ALT exceeds 3 ULN, the drug is discontinued. In patients with NASH and baseline elevated ALT levels, baseline ALT should be used instead of ULN [267].

- For patients with NAFLD and dyslipidemia/ASCVD, it is recommended to combine therapy with HMG-CoA reductase inhibitors** at a dose of 10–15 mg/kg to enhance their hypolipidemic effect in case of insufficient effectiveness of standard tactics or intolerance to high doses of HMG-CoA reductase inhibitors [268, 269].

Grade of recommendation — C; level of evidence — 4.

Comments. A randomized prospective clinical study of patients with hypercholesterolemia demonstrated that in case of ineffective therapy with simvastatin** (20 mg/day) or atorvastatin** (20 mg/day), their combination with UDCA** was statistically significantly more effective compared to doubling the dose of HMG-CoA reductase inhibitors in terms of the effect on total cholesterol and LDL cholesterol levels [270].

The multicenter observational study RAKURS assessed the efficacy and safety of the combined use of statins and UDCA** in patients with chronic liver diseases and CVD who required statins. According to the study results, the addition of UDCA** to statin therapy resulted in a statistically significantly better effect compared to monotherapy with HMG-CoA reductase inhibitors: target LDL-C levels among patients taking HMG-CoA reductase inhibitors and UDCA** were achieved by the end of the 6-month therapy period in 37 % of patients, and among those taking HMG-CoA reductase inhibitors — only in 20 % of patients. It was also noted that the combination of UDCA** with HMG-CoA reductase inhibitors prevented statin-induced increase in serum transaminases [268].

In a secondary analysis of the RAKURS study, patients with NAFLD were selected from the overall group of participants (89 %). During the first month of treatment, statin monotherapy in these patients was characterized by positive dynamics of lipid metabolism parameters in the absence of adverse effects on liver function tests. In turn, combination therapy with HMG-CoA reductase inhibitors and UDCA** for 6 months led to a significant decrease in total cholesterol and LDL cholesterol levels compared to monotherapy with HMG-CoA reductase inhibitors [269].

In an experimental NAFLD model, it was demonstrated that the combination of UDCA**,

#rosuvastatin and #ezetimibe led to a statistically significant decrease in ALT levels, had an anti-apoptotic and anti-fibrotic effect compared to the effect of the combination of “#rosuvastatin + #ezetimibe” [271].

The results of the studies showed that UDCA** is capable of potentiating the action of HMG-CoA reductase inhibitors, which is especially important for patients with ineffectiveness of low doses of HMG-CoA reductase inhibitors and intolerance to their high doses. The recommended dose of UDCA** is 10–15 mg/kg/day.

- It is recommended to administer #ezetimibe at a dose of 10 mg/day to patients with NAFLD and dyslipidemia/ASCVD in mono- or combination therapy in case of intolerance or insufficient efficacy of HMG-CoA reductase inhibitors in order to reduce the risk of cardiovascular complications and improve the course of NAFLD [83, 272].

**Grade of recommendation — B;
level of evidence — 2.**

Comments. #Ezetimibe blocks the sterol transporter NPC1L1 (Niemann-Pick C1-Like 1) on the apical membrane of enterocytes, which reduces the absorption of dietary cholesterol and can lead to certain positive dynamics of histological signs of NAFLD. In NAFLD patients, the beneficial cardiovascular effects of HMG-CoA reductase inhibitors are maintained in monotherapy and in combination with #ezetimibe [272]. According to the meta-analysis of 6 clinical trials, #ezetimibe reduced transaminase and GGT levels, reduced liver steatosis and hepatocyte ballooning, but did not affect inflammation and fibrosis [272]. By contrast, in another meta-analysis #ezetimibe reduced the activity of steatohepatitis, but did not affect the severity of steatosis [273]. Such differences in the conclusions of the two meta-analyses may be due to the small number of studies that assessed liver histology. In the open-label RCT “ESSENTIAL”, the combination of #ezetimibe with an HMG-CoA reductase inhibitor reduced liver fat content assessed by the MRI-PDFF method [274].

When using a combination of #ezetimibe with #HMG-CoA reductase inhibitors, monitoring of laboratory parameters (ALT, AST) is also required. In case of an increase in transaminases, a further decision on discontinuing the therapy (the entire combination or HMG-CoA reductase inhibitors only) and/or adjusting drug doses should be made in accordance with the instructions applicable to statins. In the development of LC, the use of #ezetimibe should be avoided if signs of liver function

decompensation appear (Child — Pugh class B–C).

- For patients with NAFLD and hypertriglyceridemia/ASCVD, it is recommended to administer #omega-3-acid ethyl esters at a dose of 4 g/day to reduce TG levels and liver steatosis [275].

**Grade of recommendation — B;
level of evidence — 1.**

Comments: #Omega-3 triglycerides, including other esters and acids (omega-3 PUFAs) are drugs used for reducing TG levels. Preclinical studies have demonstrated the ability of omega-3 triglycerides, including other esters and acids, to reduce hepatic lipogenesis and increase insulin sensitivity [276]. The REDUCE-IT study, involving 8,179 patients, demonstrated a positive effect of eicosapentaenoic acid (#omega-3 triglycerides, including other esters and acids) in combination with a statin on the “hard” endpoints of cardiovascular events [277]. CT, administration of eicosapentaenoic acid (#omega-3 triglycerides, including other esters and acids) at a dose of 2.4 g/day in NAFLD patients reduced the TG level compared with placebo without increasing serious side effects, although it did not affect the histological parameters of NASH [278]. At the same time, another study, in which liver fat content was determined using magnetic resonance spectroscopy allowing for a more accurate assessment of overall liver fat content, showed that a course of a combination of #omega-3-acid ethyl esters — docosahexaenoic and eicosapentaenoic acid at a dose of 4 g/day reduced liver fat content [270]. According to meta-analyses, #omega-3 triglycerides, including other esters and acids, may reduce liver fat, indices of liver enzymes, and blood lipids [279–281].

Only the medicinal product #omega-3 acids ethyl esters can be recommended, since biologically active supplements containing #omega-3 PUFAs do not have approved clinical indications, proven therapeutic efficacy, pharmaceutical and biological equivalence and may not be used to replace prescription drugs [282]. The dose and duration of use is regulated by the CR “Lipid Metabolism Disorders” [83].

- For patients with NAFLD and hypertriglyceridemia/ASCVD, it is recommended to administer #fenofibrate** at a dose of 145–200 mg/day for reducing cardiovascular risk and transaminase levels [83, 283].

**Grade of recommendation — C;
level of evidence — 5.**

Comments. Fibrates are used in the treatment of dyslipidemia, while only #fenofibrate** may be used in combination with

statins. There are theoretical assumptions and experimental data indicating that #fenofibrate** may have a positive effect on NAFLD [284]. No large studies examining the effects of fibrates on NAFLD have been conducted. A small RCT with paired biopsies showed that a 48-week therapy with fenofibrate** resulted in a decrease in the proportion of patients with elevated levels of aminotransferases, glucose, ALP and GGT and a reduction in ballooning degeneration without affecting the degree of steatosis, lobular inflammation, and fibrosis [283]. Studies examining the efficacy of fibrates in dyslipidemia in combination with NAFLD have not shown an increase in side effects, and some studies, on the contrary, reported a decrease in transaminases [283–285].

When administering fenofibrate** in the first year of therapy, it is necessary to monitor the level of transaminases and creatinine every 3 months; when used in combination with statins, the risk of rhabdomyolysis increases.

- For patients with NAFLD and comorbidities (dyslipidemia, obesity, type 2 DM), it is recommended to consider additional administration of phospholipids (essential phospholipids (EPL)) at a dose of 1800 mg/day as part of combined therapy to increase the effectiveness of pharmacotherapy [286, 287].

**Grade of recommendation — C;
level of evidence — 4.**

Comments. Currently, a large number of studies have been accumulated devoted to the use of EPL in the treatment of NAFLD. Most of them are small in size but nevertheless form the scientific basis for the use of this class of drugs. In research, EPL is mainly used as part of combined therapy: in combination with hypoglycemic, lipid-lowering therapy, together with UDCA** or probiotics. This is explained by the fact that EPL not only have their own pharmacological activity but also act as bioenhancers (biopotentiators). When used in a complex or co-administered with other medicinal substances, they can potentially provide them with higher bioavailability (pharmacokinetic enhancement), and therefore, an increase in the biological effect (pharmacodynamic enhancement) [288, 289]. The adjuvant effect of EPL was demonstrated in an observational study including 2,843 patients with liver steatosis and cardiometabolic comorbidity (type 2 DM, hypercholesterolemia, AH, obesity or overweight). In 69.6 % of patients after three months of EPL use and in 81.4 % of patients after 6 months of therapy, there was an improvement in the ultrasound

characteristics of the liver condition against the background of basic pharmacotherapy with the addition of the drug (1800 mg/day) [286]. According to the results of a systematic review with meta-analysis, the use of EPL in combination with hypoglycemic therapy led to a more significant decrease in the levels of ALT, cholesterol and TG, as well as an improvement in the ultrasound image of the liver in NAFLD patients with obesity and type 2 DM, but this meta-analysis has methodological errors [287].

Other lipid-lowering agents (#proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 (PCSK) inhibitors) appear to be promising drugs in NAFLD. They may have a beneficial effect on the course of NAFLD, but high-quality studies have not yet been performed. A small RCT in 40 patients with heterozygous familial hyperlipidemia showed resolution of previously diagnosed NAFLD and NASH after 1 year of treatment with other lipid-lowering agents (#proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 (PCSK) inhibitors) — #evolocumab** or #alirocumab**. No signs of steatosis, inflammation or fibrosis were detected [290]. Other lipid-lowering agents (#proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 (PCSK) inhibitors) are considered safe drugs in NAFLD [291], however, further studies are needed on the efficacy and safety of drugs of this class in NAFLD patients.

3.3.4. Treatment of NAFLD in combination with chronic kidney disease

There is increasing evidence indicating an association between NAFLD and CKD due to common risk factors for their development, although there is evidence of an independent association between these conditions. The presence of NAFLD is associated with an increased incidence of proteinuria, a greater reduction in estimated glomerular filtration rate (eGFR), and the development and progression of CKD [292, 293]. In patients with type 2 DM, the presence of NAFLD is associated with an increased incidence of CKD, regardless of the age, gender, and AH [294].

CKD risk factors not related to liver function in NAFLD patients include older age, DM, AH, initially decreased eGFR, smoking, thyroid dysfunction (hypothyroidism due to fat accumulation, hyperthyroidism due to the formation of reactive oxygen species), and alcohol consumption. Involved in the development of CKD in NAFLD patients are a number of factors, the key one being systemic low-grade inflammation,

which is triggered by several inflammatory cascades [295–299].

- The use of renin-angiotensin-aldosterone system (RAAS) blockers (angiotensin-converting enzyme inhibitors (ACE inhibitors)) and angiotensin II receptor blockers (ARB II)) is recommended in patients with NAFLD and CKD to slow the progression of renal dysfunction and prevent the progression of NASH [300, 301].

**Grade of recommendation — C;
level of evidence — 4.**

Comments. Preliminary studies have shown a positive effect of #losartan**, #telmisartan and #valsartan on histological indices of necroinflammation and laboratory markers in NASH, with #telmisartan being more effective than #valsartan [302–304]. The effect of RAAS blockade using ACE inhibitors and ARB II on the course of NAFLD has also been assessed in small RCT. In particular, in a small, open-label, comparative study involving patients with NAFLD, diabetes, and hypertension, the ARB II therapy with #telmisartan, which also has agonism for PPARs (Peroxisome Proliferator-Activated Receptors), led to a decrease in liver fat content assessed by CT data and a reduction in serum FFA levels compared with #losartan** [301]. In another study, a long-term (> 1 year) use of ACE inhibitors or ARB II in patients with stage C3 CKD, end-stage CKD, and after kidney transplantation was associated with a lower incidence of NAFLD and lower liver stiffness compared with patients not taking these drugs [298]. The ability of ACE inhibitors and ARB II to inhibit liver fibrogenesis has been demonstrated in experimental models [305]. In a cohort study of 12,327 patients with NAFLD treated with ACE inhibitors or ARB II and followed for at least 5 years, the use of ACE inhibitors but not ARBs was associated with a reduction in liver-related events (liver cancer and complications of cirrhosis), with a greater reduction in those with CKD than those without it [300].

- The use of sodium-dependent glucose cotransporter type 2 (SGLT2) inhibitors (#dapagliflozin**, #empagliflozin**) is recommended for patients with NAFLD and CKD, regardless of the presence of type 2 DM, to slow the progression of renal dysfunction, reduce the risk of cardiovascular complications and reduce liver fat content [306].

**Grade of recommendation — C;
level of evidence — 5.**

Comments. Sodium glucose cotransporter type 2 inhibitors reduce afferent arteriolar vasoconstriction and may provide nephroprotection

by reducing glomerular hyperfiltration, preventing oxidative stress and inflammation in proximal tubular cells, and other mechanisms [307–309]. Evaluation of the nephroprotective potential demonstrated that in patients with CKD, #dapagliflozin**, compared with placebo, was able to reduce the combined risk of persistent decrease in eGFR by at least 50 %, development of end-stage renal disease, or death from renal or cardiovascular causes, regardless of the state of carbohydrate metabolism and renal function. In addition, treatment with #dapagliflozin** was associated with a reduction in cardiovascular mortality and hospitalizations for CHF, as well as all-cause mortality [310].

Administering #empagliflozin** to patients with CKD, in turn, led to an improvement in the combined outcome — the risk of kidney disease progression or death from cardiovascular causes in patients with and without DM [311].

CKD treatment guidelines comprise the inclusion of sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors for patients with CKD and type 2 DM to reduce the risk of CKD progression and cardiovascular events [92]. The effect of sodium-glucose cotransporter type 2 inhibitors on the course of NAFLD is described in detail in section 3.3.1 “NAFLD in combination with type 2 DM”.

- The use of glucagon-like peptide-1 (GLP-1) analogues (#liraglutide, #dulaglutide, #semaglutide**) is recommended for patients with NAFLD and CKD against the background of type 2 DM in order to slow the progression of renal dysfunction, reduce the risk of cardiovascular events and laboratory indicators of liver inflammation [92, 312].

**Grade of recommendation — A;
level of evidence — 1.**

Comments. The nephroprotective effect of glucagon-like peptide-1 (GLP-1) analogues (#liraglutide, #dulaglutide, #semaglutide**) is realized through numerous direct and indirect mechanisms, including stimulation of natriuresis in the proximal tubules, activation of cyclic adenosine monophosphate-dependent protein kinase A (cAMP/PKA), reconstitution of endothelium-dependent relaxation of renal vessels, normalization of tubuloglomerular feedback (via a decrease in the activity of the sodium-hydrogen transporter (NHE3)), a reduction in the severity of renal hypoxia, etc. [313]. These drugs are primarily able to prevent the occurrence of macroalbuminuria and, to a lesser extent, reduce the decrease in eGFR in patients with type 2 DM.

*In placebo-controlled studies of liraglutide (LEADER) after 3.8 years of treatment and use of #semaglutide** (SUSTAIN-6) after 2.1 years of treatment, it was possible to achieve a significant reduction in the combined renal endpoint (development of macroalbuminuria, doubling of creatinine, initiation of renal replacement therapy, or renal death) in patients with type 2 DM, predominantly suffering from ASCVD [314, 315]. A similar effect in reducing the risk of developing a combined renal endpoint (renal outcomes as part of microvascular outcomes) was demonstrated by #dulaglutide (REWIND study with a median follow-up of 5.4 years), primarily due to a reduction in the development of macroalbuminuria [316]. However, in terms of their ability to prevent the development of renal complications and reduce the risk of hospitalization in CHF, these drugs are apparently inferior to sodium-glucose cotransporter type 2 inhibitors [317].*

The CKD treatment guidelines propose the inclusion of glucagon-like peptide-1 (GLP-1) analogues in patients with CKD and type 2 DM in the treatment regimen to reduce the risk of CKD progression and cardiovascular events [92]. The effect of glucagon-like peptide-1 (GLP-1) analogues on the course of NAFLD is described in detail in section 3.3.1 “NAFLD in combination with type 2 DM”.

3.3.5. NAFLD in combination with excessive alcohol consumption

The terms NAFLD, NASH and their criteria proposed in the 1980s implied strict exclusion of the alcohol factor [318, 319]. It later became clear that a combined genesis of fatty liver disease is possible, and excessive alcohol consumption by a patient with cardiometabolic risk factors (metabolic dysfunction) potentiates the progression of steatohepatitis. In this regard, in 2023, it was proposed to identify a new form — MASLD in combination with excessive alcohol consumption (MetALD) [2, 5].

- It is recommended that NAFLD patients consuming excessive amounts of alcohol completely stop drinking it to prevent the progression of fibrosis and development of HCC [144, 320, 321].

**Grade of recommendation — B;
level of evidence — 3.**

Comments. Alcohol consumption negatively affects the course and prognosis of steatohepatitis in individuals with a metabolic background, and alcohol abuse clearly has an adverse effect on the course of NAFLD. In a large cohort study with a long-term follow-up, overall

mortality was significantly higher among individuals with NAFLD and excessive alcohol intake compared with moderate alcohol intake [322]. In a prospective clinical study, episodic alcohol abuse at least once per month was associated with significant fibrosis progression in NASH [323].

Although individual meta-analyses have previously suggested a protective effect of moderate and low doses of alcohol on NAFLD [324, 325], many of the studies included in them were methodologically flawed. Both moderate and low alcohol consumption have been shown to have adverse effects on the development of fibrosis in NASH [326, 327]. In addition, individuals who consumed alcohol in moderate doses had a smaller reduction in the degree of steatosis and a lower chance of NASH resolution compared with those who did not drink alcohol at all [320]. Even moderate alcohol consumption increases the risk of HCC in patients with NASH [321]. A systematic review of 6 longitudinal observational cohort studies found that any level of alcohol consumption was associated with worse liver state in NAFLD [144].

- It is recommended to consider the use of ademetionine** in patients with NAFLD in combination with alcohol-related liver damage to improve the prognosis of the disease [328].

**Grade of recommendation — C;
level of evidence — 5.**

*Comments. Ademetionine** is widely used in the treatment of alcoholic liver disease and has been shown in RCT to improve survival in patients with alcoholic cirrhosis of Child — Pugh classes A and B [329, 330]. According to experts, ademetionine** can also be used for treating NAFLD patients with a concomitant risk factor of excessive alcohol consumption [328].*

3.4. Surgical treatment

Surgical treatment of obesity is considered in patients with NAFLD and BMI > 35 kg/m² when non-surgical therapy of obesity in combination with NAFLD is ineffective.

In addition, patients with LC associated with NASH may undergo liver transplantation and surgical interventions for portal hypertension. These aspects are discussed in the CPG “Liver Fibrosis and Cirrhosis”, and their implementation has no special features for this etiology of LC.

- For patients with BMI > 35 kg/m² and NAFLD who have not achieved positive results with lifestyle changes and/or pharmacotherapy, it is recommended to consider bariatric surgery for reducing body weight, hepatic steatosis,

inflammation, and fibrosis, and diminishing metabolic complications [177, 178, 331, 332].

**Grade of recommendation — B;
level of evidence — 2.**

Comments. Bariatric surgery can reduce hepatic steatosis, inflammation and fibrosis, provide sustained weight loss of up to 30 %, treatment of type 2 DM and reduction of all-cause morbidity and mortality. Bariatric treatment is not contraindicated in patients with obesity and NAFLD or NASH (without verified cirrhosis), while data on the possibility of this treatment in patients with LC are limited [1, 177]. According to a meta-analysis that included 32 cohort studies and assessed 3,093 biopsies, bariatric surgery resulted in a reduction in liver inflammation activity, as well as resolution of steatosis and fibrosis (in 66 and 40 % of patients, respectively). A significantly smaller proportion of patients (12 %) experienced worsening of histological characteristics of NAFLD after bariatric surgery [333]. Another meta-analysis reported a reduction in steatosis in 88 % and fibrosis in 30 % of patients [334]. The most recent meta-analysis of 37 clinical studies shows a liver biopsy-confirmed reduction in steatosis in 56 % of patients, inflammation in 45 %, and fibrosis in 25 % of patients after bariatric surgery. Roux-en-Y gastric bypass is most effective in terms of reducing steatosis, while sleeve gastrectomy — in terms of fibrosis regression [335].

Indications and methods of bariatric intervention should be determined on an individual basis by a multidisciplinary team, including a surgeon.

4. Medical rehabilitation and sanatorium-resort therapy, medical indications and contraindications for the use of rehabilitation methods, including those based on the use of natural healing factors

There are no specific rehabilitation measures for patients with NAFLD. Sanatorium-resort treatment with the gastroenterological profile using physiotherapy procedures, regular physical activity, walking in the fresh air, and abstinence from alcohol may be recommended.

5. Prevention and follow-up monitoring, medical indications and contraindications for the use of prevention methods

The following issues should be considered in preventive measures:

- prevention of NAFLD development;
- timely detection of NAFLD and NASH;
- prevention of progression of NAFLD/NASH to LC;
- prevention of HCC.

NAFLD patients should be monitored by related specialists depending on the comorbidity profile (gastroenterologists, endocrinologists, cardiologists, nutritionists). Clinical efforts should be aimed at preventing NAFLD and associated cardiometabolic diseases.

- If NAFLD is suspected, it is recommended to see a general practitioner or a gastroenterologist to establish a diagnosis, prescribe examinations and treatment [1].

**Grade of recommendation — C;
level of evidence — 5.**

- To prevent the development of NAFLD, measures aimed at developing a healthy lifestyle, correcting eating habits, physical activity, and abstaining from alcohol are recommended [336].

**Grade of recommendation — C;
level of evidence — 5.**

- Patients with cardiometabolic risk factors without the NAFLD diagnosis are recommended to undergo screening examination (determination of platelets, ALT, AST in the blood serum, ultrasound of the abdominal organs, FIB-4 calculation) once every 3–5 years for the timely detection of NAFLD [337].

**Grade of recommendation — C;
level of evidence — 5.**

Comments. The diagnosis of NAFLD suggests the presence of cardiometabolic risk factors based on metabolic dysfunction. Accordingly, patients with any of its manifestations (obesity, dyslipidemia, type 2 DM, etc.) are considered a risk group of developing NAFLD. Most patients with NAFLD are asymptomatic or have nonspecific symptoms. This often results in the disease remaining undetected. The optimal frequency of follow-up care has not been established, but according to European experts, patients with metabolic risk factors without signs of NAFLD should be monitored once every 3–5 years [337].

- For NAFLD patients without laboratory or instrumental signs of progressive course/fibrosis, without type 2 DM and with one cardiometabolic risk factor, follow-up care with an assessment of non-invasive fibrosis indices (FIB-4) is recommended once every 2 years for the timely detection of disease progression [337].

**Grade of recommendation — C;
level of evidence — 5.**

Comments. According to a meta-analysis of clinical studies with paired biopsies, fibrosis progression is observed in 1/3 of patients with NAFLD, with its progression from stage F0 to F1 occurring on average in 14.3 years with initially simple steatosis and in 7.1 years with NASH [4]. The optimal frequency of follow-up care has

not been established, but according to European experts, patients with NAFLD without laboratory or instrumental signs of progressive course should be observed once every 2 years [337].

- Patients with NAFLD and prediabetes, type 2 DM and more than two cardiometabolic risk factors, as well as patients with laboratory or instrumental signs of progressive course (fibrosis), are recommended to have follow-up care with an assessment of non-invasive fibrosis indices (FIB-4) once a year for timely detection and assessment of disease progression [1].

**Grade of recommendation — C;
level of evidence — 5.**

Comments. Type 2 DM and other cardiometabolic risk factors contribute to the progressive course of NAFLD and development of NASH. In approximately 1/4 of patients with established NASH, the disease progresses to cirrhosis with the risk of developing HCC [65]. According to experts, in patients with type 2 DM or several cardiometabolic risk factors, an assessment of the possible development/progression of fibrosis should be performed once every 1–2 years [1].

- Patients with NAFLD are recommended to change their lifestyle (diet correction, increased physical activity) to prevent the progression of NAFLD, development and progression of comorbid conditions [132, 219, 338].

**Grade of recommendation — B;
level of evidence — 1.**

Comments. Lifestyle changes, discussed in detail in Section 3.1 “Non-pharmacological therapy of NAFLD”, not only serve for treating NAFLD, but are also among the most effective measures for its prevention and progression, and have a positive effect on most comorbid conditions [131, 219].

It should be noted that the lack of a clear opinion on the possibility of non-pharmacological prevention of NAFLD progression is associated with the relative short-term nature of the randomized trials conducted (1–2 years), while convincing data to identify differences in mortality between NAFLD patients and the population can be obtained with observation from 8 to 28 years [155]. Nevertheless, lifestyle changes should currently be considered the main method for preventing the unfavorable course of the disease.

- NAFLD patients are recommended drug and non-drug correction of comorbid conditions to prevent unfavorable course of NAFLD [339].

**Grade of recommendation — C;
level of evidence — 5.**

Comments. NAFLD and many comorbid diseases aggravate each other. This suggests that correction of comorbid diseases may have a positive effect on preventing the unfavorable course of NAFLD [339]. There is evidence that individual drugs used in the treatment of NAFLD in combination with DM and dyslipidemia reduce the risk of developing HCC. Thus, according to several meta-analyses, #metformin** is able to reduce the risk of developing HCC by approximately 50 % regardless of the etiology of liver disease [340–342]. In a meta-analysis of 10 studies including 4,298 patients with HCC in a total population of 1,459,417 patients, use of statins was associated with a significant reduction in the risk of developing this tumor, especially in Asian populations [343]. When interpreting the data obtained, it should be taken into account that most of these studies were not focused on NAFLD/NASH patients.

- NAFLD patients at the stage of severe fibrosis (F3) or cirrhosis are recommended to undergo ultrasound examination of the abdominal organs once every 6 months for the purpose of screening for HCC [344, 345].

**Grade of recommendation — B;
level of evidence — 2.**

Comments. The proportion of HCC caused by NAFLD has been increasing in recent decades and now accounts for 15 % of all HCC cases with incidence rates of 0.44 per 1,000 person-years (0.29–0.66) in a cohort of NAFLD patients [346–348]. Most often, HCC develops at the stage of severe fibrosis and LC due to NASH but can also occur with simple steatosis [349–351].

It is assumed that HCC development risk in NAFLD is highest in patients with DM, in old age and with simultaneous alcohol consumption, as well as in individuals with the PNPLA3 I148M (rs738409) gene polymorphism [345]. Patients at high risk of developing HCC should be included in continuous monitoring groups [345]. It was shown that patients with NASH-LC who did not participate in the HCC screening program were more likely to have a more advanced stage of cancer than those who participated in the screening program [352].

Patients with NAFLD-HCC tend to have lower alpha-fetoprotein levels than patients with viral HCC [353].

Monitoring of patients should include regular ultrasound examination of the abdominal cavity performed once every 6 months [344, 345]. The ultrasound effectiveness in detecting HCC is 94 %, in detecting early HCC — 63 % [344].

The need for monitoring patients with NAFLD without cirrhosis has not yet been determined [345].

- Patients with NAFLD are recommended to quit drinking alcohol and smoking tobacco to reduce the risk of developing HCC [321, 354].

**Grade of recommendation — C;
level of evidence — 5.**

Comments. In 2/3 of HCC cases, several risk factors for its development are identified, with alcohol and smoking being proven risk factors. An increased risk of developing HCC has been shown in NAFLD patients who consume alcohol [321] and smoke [354]. This recommendation is most relevant for patients with severe fibrosis and cirrhosis, since they have the highest risk of developing HCC [349–351].

- Screening examination of first-degree relatives of patients with severe fibrosis and LC due to NASH is recommended for the timely detection of NAFLD and progressive liver fibrosis [1].

**Grade of recommendation — C;
level of evidence — 5.**

Comments. First-degree relatives of patients with LC due to NASH have a 12-fold increased risk of developing advanced liver fibrosis [355].

- Regular coffee consumption is recommended for NAFLD patients in the absence of contraindications to reduce the risk of fibrosis and HCC [356–358].

**Grade of recommendation — B;
level of evidence — 2.**

Comments. According to a number of meta-analyses, regular coffee consumption is associated with a reduction in the severity of fibrosis in NAFLD [359–362]. According to other meta-analyses and large epidemiological studies, coffee reduced the risk of developing fibrosis in NAFLD and the occurrence of NAFLD itself [356, 357, 363]. In addition, coffee consumption

has been shown to be associated with a reduced risk of developing HCC [358].

The protective properties of coffee against NAFLD and HCC are maintained regardless of the presence of caffeine. A dose-dependent effect of coffee in preventing HCC has been demonstrated in a number of epidemiological studies conducted in different populations and a dose-response meta-analysis [364–367]. However, the optimal daily dose of coffee is still unclear.

6. Organization of medical care

Most NAFLD patients are monitored and treated on an outpatient basis.

There are no indications for emergency hospitalization for NAFLD.

Indications for planned hospitalization of NAFLD patients are the following:

- lack of effect from treatment at the outpatient stage or atypical course of the disease;
- need to perform diagnostic procedures that cannot be done on an outpatient basis (e.g., liver biopsy);
- need to perform differential diagnostic measures for excluding other causes of liver damage that cannot be done on an outpatient basis (e.g., liver biopsy);
- a combination of NAFLD with cardiometabolic conditions that complicate the course of the disease, requiring multidisciplinary patient management and/or 24-hour monitoring.

Criteria for hospital discharge: performance of planned diagnostic/differential diagnostic measures.

7. Additional information (including factors influencing the outcome of the disease or condition)

No additional information is available.

Criteria for assessing the quality of medical care

No.	Quality criterion	Performance evaluation
1	An initial appointment (examination, consultation) with a gastroenterologist or general practitioner has been completed	Yes/no
2	An assessment of cardiometabolic risk factors has been carried out	Yes/no
3	A general (clinical) blood test has been performed	Yes/no
4	A general therapeutic biochemical blood assay has been performed (ALT, AST, ALP, GGT, glucose, total bilirubin, creatinine, total cholesterol, LDL cholesterol, HDL cholesterol, TG)	Yes/no
5	Ultrasound of abdominal organs (complex) has been performed	Yes/no
6	BMI calculation and waist circumference measurement have been performed.	Yes/no
7	FIB-4 or NFS calculation has been performed	Yes/no
8	Recommendations for lifestyle changes (diet, physical activity) have been issued	Yes/no
9	A follow-up examination (follow-up monitoring) has been carried out	Yes/no

Appendix A2.**Methodology for the development of clinical guidelines**

The purpose of the proposed recommendations is to convey to practicing physicians modern ideas about the etiology and pathogenesis of NAFLD, to introduce them to the currently used algorithms for diagnosis, prognosis assessment and treatment.

Target audience of these clinical guidelines:

- 1) gastroenterologists;
- 2) general practitioners (family doctors);
- 3) general physicians;
- 4) cardiologists;
- 5) endocrinologists;
- 6) oncologists;

Table 1. Level of evidence (LoE) rating scale for diagnostic methods (diagnostic interventions)

LoE	Explanation
1	Systematic reviews of reference-controlled studies or systematic reviews of randomized clinical trials using meta-analysis
2	Individual reference-controlled studies or individual randomized clinical trials and systematic reviews of studies of any design except randomized clinical trials using meta-analysis
3	Studies without consistent control by a reference method or studies with a reference method that is not independent of the method explored, or non-randomized comparative studies, including cohort studies
4	Non-comparative studies, case report
5	Only action mechanism validation or expert opinion is available

Table 2. Levels of evidence (LoE) with indication of the classification used

LoE	Explanation
1	Systematic reviews of reference-controlled studies or systematic reviews of randomized clinical trials using meta-analysis
2	Individual reference-controlled studies or individual randomized clinical trials and systematic reviews of studies of any design except randomized clinical trials using meta-analysis
3	Studies without consistent control by a reference method or studies with a reference method that is not independent of the method explored, or non-randomized comparative studies, including cohort studies
4	Non-comparative studies, case report
5	Only action mechanism validation or expert opinion is available

Table 3. Grades of recommendation (GR) with indication of the classification used

GR	Explanation
A	Strong recommendation (all efficacy endpoints (outcomes) considered are important, all studies are of high or satisfactory methodological quality, and their conclusions on the outcomes of interest are consistent)
B	Conditional recommendation (not all efficacy endpoints (outcomes) considered are important, not all studies are of high or satisfactory methodological quality and/or their conclusions on the outcomes of interest are not consistent)
C	Weak recommendation (lack of evidence of adequate quality, all efficacy endpoints (outcomes) considered are unimportant, all studies are of low methodological quality and their conclusions on the outcomes of interest are not consistent)

Procedure for updating clinical guidelines

The mechanism of updating clinical guidelines provides for their systematic updating at least once every three years, as soon as new evidence-based data appears on diagnosis, treatment, prevention and rehabilitation of specific diseases, and upon availability of justified additions/comments to previously approved CG, but no more than semi-annually.

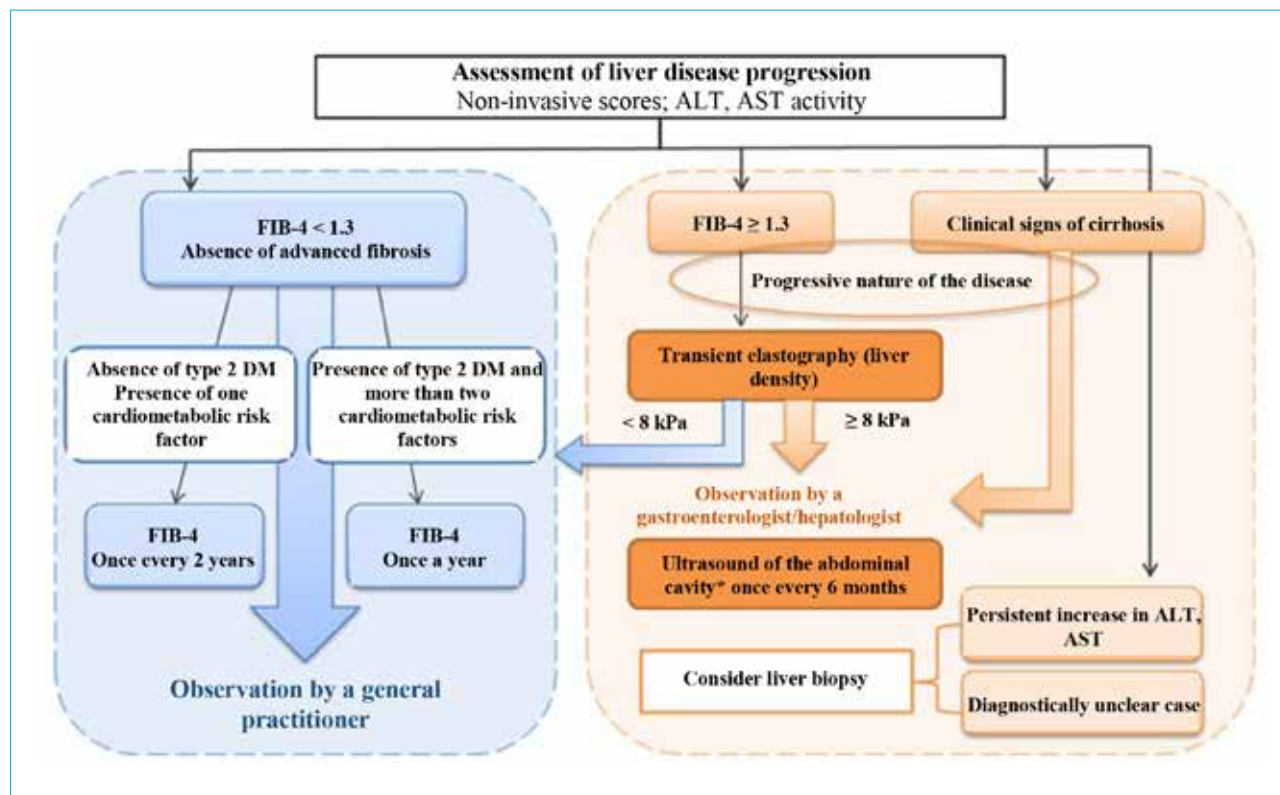
Appendix A3.

Reference materials, including compliance of indications for use and contraindications, methods of administration and dosages of drugs, instructions for use of the drug

These clinical guidelines were developed taking into account the following regulatory documents:

1. Order of the Ministry of Health and Social Development of the Russian Federation d/d November 12, 2012, No. 906n "On approval of the procedure for providing medical care to the population in the field of "Gastroenterology".
2. Order of the Ministry of Health of the Russian Federation d/d May 10, 2017, No. 203n "On approval of criteria for assessing the quality of medical care".
3. Order of the Ministry of Health of the Russian Federation d/d November 9, 2012, No. 772n "On approval of the medical care standard for other liver diseases".

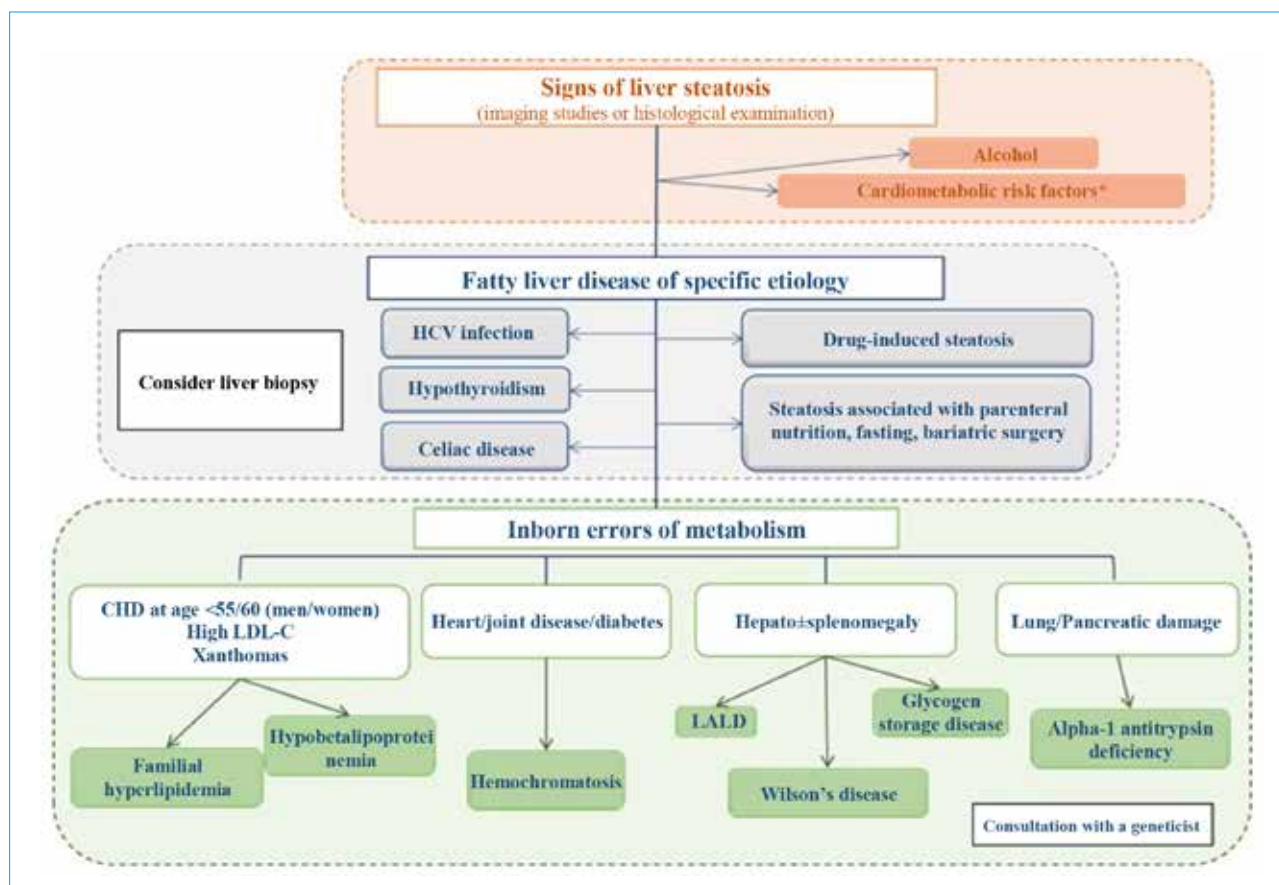
Appendix B. Algorithm for monitoring NAFLD patients



Note: * – for the purpose of timely diagnosis of HCC.

Algorithms of physicians' actions

Algorithm for differential diagnosis of fatty liver disease causes



Note: * — a) BMI > 25 kg/m² (Caucasians) or 23 kg/m² (Asians) or waist circumference > 94 cm in men and > 80 cm in women; b) fasting glucose > 5.6 mmol/L, or postprandial glucose > 7.8 mmol/L, or HbA1c > 5.7 %, or already diagnosed type 2 DM or ongoing treatment for type 2 DM; c) blood pressure > 130/85 mmHg or pharmacotherapy for already diagnosed AH; d) plasma TG ≥ 1.70 mmol/L or lipid-lowering treatment; e) plasma HDL-C < 1.0 mmol/L in men and < 1.3 mmol/L in women, or lipid-lowering treatment. LALD — lysosomal acid lipase deficiency.

Appendix C.

Patient information

The key to success in treating NAFLD:

- healthy eating;
- physical activity.
- Reduce the size of the portions you eat. Eat as often as possible, but in small portions.
- Avoid food rich in simple carbohydrates (sweets, pastries) in your regular diet and try to consume them once in a while, in small quantities.
- Try to eat vegetables and fruit several times a day.
- Replace sugary and carbonated drinks with water or unsweetened beverages.
- Eat fiber-rich food, including whole grains.
- Avoid saturated fats, use extra virgin olive oil as your main source of added fat in meals.
- Eat fish 2–3 times a week.
- Avoid processed foods and fast foods.
- Read food labels to find hidden fat, sugar, and sodium.
- Try to do some kind of physical activity for at least 60 minutes a day. It doesn't have to be all at once. Walk more, exercise, and go upstairs, if possible.

Appendix D1–D4. Rating scales, questionnaires and other patient assessment instruments provided in clinical guidelines

Appendix D1. NAS Score (NAFLD Activity Score)

(Bedossa P. Current histological classification of NAFLD: Strength and limitations. *Hepatology*. 2013;7(Suppl. 2):765–70. DOI: 10.1007/s12072-013-9446-z)

Title in Russian: Шкала оценки активности НАЖБП (NAFLD activity score)

Source: Consensus of morphological experts CRN (Clinical Research Network, 2005).

Intended use: for semi-quantitative assessment of the severity and stage of NAFLD.

Contents (template): the score evaluates the degree of morphological changes in points (0 to 8), severity of liver steatosis, intralobular (lobular) inflammation, ballooning degeneration of hepatocytes and fibrosis stage.

Steatosis (%)	Lobular inflammation*	Ballooning degeneration
< 5 (0 points)	None (0 points)	None (0 points)
5–33 (1 point)	< 2 foci per field of vision (1 point)	Weak (1 point)
34–66 (2 points)	2–4 foci (2 points)	Moderate/severe (2 points)
Liver fibrosis (stages)	1a, 1b — zone 3 of the acinus; 1c — portal fibrosis; 2 — zone 3 of the acinus + portal/periportal fibrosis; 3 — fibrous septa; 4 — pseudolobules, disruption of liver tissue architecture (cirrhosis)	

Note: * — the presence of clusters of inflammatory infiltrate cells at ×20 magnification.

Key (interpretation):

- NAS 0–2: NASH diagnosis is unlikely;
- NAS 3–4: “gray zone”, the patient may have NASH;
- NAS ≥ 5: provisional NASH diagnosis.

Appendix D2. SAF Score

(Bedossa P. Utility and appropriateness of the fatty liver inhibition of progression (FLIP) algorithm and steatosis, activity, and fibrosis (SAF) score in the evaluation of biopsies of nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology*. 2014;60(2):565–75. DOI: 10.1002/hep.27173)

Title in Russian: Шкала для полуколичественной оценки тяжести НАЖБП (Score of semi-quantitative assessment of NAFLD severity).

Source: FLIP Pathology Consortium (2014).

Purpose: for semi-quantitative assessment of NAFLD severity.

Contents (template): the scale includes such histological characteristics of NAFLD as the severity of steatosis (S — steatosis), ballooning degeneration and lobular inflammation (A — activity) and the stage of liver fibrosis (F — fibrosis).

Parameter	Severity of changes	Score
S — steatosis (0–3)	< 5	0
	5–33	1
	33–66	2
	> 66*	3
A — activity (0–4)	Ballooning degeneration	
	No	0
	Clusters of hepatocytes with normal size but rounded in shape and with pale cytoplasm	1
	The same, but there are also enlarged cells, and there are at least 2 times more of them than normal ones.	2
	Lobular inflammation (≥ 2 inflammatory cells at ×20 magnification)	
	No	0
	<2 foci within 1 lobule	1
	>2 foci within 1 lobule	2
F — fibrosis (0–4)	No	0
	Perisinusoidal or portal fibrosis	1
	Perisinusoidal and portal fibrosis without bridging fibrosis	2
	The same and bridging fibrosis	3
	Cirrhosis	4
Total points		0–11

Note: * — the presence of (sub)total hepatic steatosis in young patients, especially without signs of metabolic syndrome, requires assessment of lysosomal acid lipase activity to rule out cholesterol ester storage disease/Wolman disease or patient examination for Wilson disease. A rarer cause may be carriership of recessive mutations of POLG (DNA Polymerase Subunit Gamma), DGUOK (Deoxyguanosine Kinase) or MPV17 (Mitochondrial Inner Membrane Protein MPV17), which are characteristic of mitochondrial diseases.

Key (interpretation): The assessment result is recorded in the form of an index: S1A2F3, S2A1F1, etc.

Appendix D3. Fibrosis-4 index, FIB-4

(Sterling R.K., Lissen E., Clumeck N., Sola R., Correa M.C., Montaner J., et al. Development of a simple noninvasive index to predict significant fibrosis patients with HIV/HCV co-infection. *Hepatology*. 2006;43(6):1317–25. DOI: 10.1002/hep.21178)

Title in Russian: Индекс фиброза-4 (Fibrosis Index-4).

Purpose: noninvasive assessment of potential fibrosis in NAFLD.

Contents (template):

FIB-4 = age [years] × AST [U/L] / ((platelets [109/L]) × (ALT [U/L])^(1/2)).

Key (interpretation):

- > 1.3 — risk of advanced fibrosis;
- > 3.25 — high risk of advanced fibrosis.

Appendix D4. NAFLD Fibrosis Score, NFS

(Angulo P., Hui J.M., Marchesini G., Bugianesi E., George J., Farrell G.C., et al. The NAFLD fibrosis score: A noninvasive system that identifies liver fibrosis in patients with NAFLD. *Hepatology*. 2007;45(4):846–54. DOI: 10.1002/hep.21496)

Title in Russian: оценка фиброза при неалкогольной жировой болезни печени (fibrosis assessment in nonalcoholic fatty liver disease).

Purpose: noninvasive assessment of potential fibrosis in NAFLD.

Contents (template):

NFS = $-1.675 + 0.037 \times \text{age (years)} + 0.094 \times \text{BMI (kg/m}^2\text{)} + 1.13 \times (\text{impaired glucose tolerance or diabetes mellitus [yes = 1, no = 0]}) + 0.99 \times (\text{AST/ALT ratio}) - 0.013 \times \text{platelets (}\times 10^9\text{/L)} - 0.66 \times \text{albumin (g/dL)}$.

Key (interpretation):

- < 1.455 — low risk of advanced fibrosis;
- 1.455–0.67 — inconclusive result;
- > 1.455 — high risk of advanced fibrosis

Литература / References

- Rinella M.E., Neuschwander-Tetri B.A., Siddiqui M.S., Abdelmalek M.F., Caldwell S., Barb D., et al. AASLD Practice Guidance on the clinical assessment and management of nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology*. 2023;77(5):1797–835. DOI: 10.1097/HEP.0000000000000323
- Rinella M.E., Lazarus J.V., Ratziu V., Francque S.M., Sanyal A.J., Kanwal F., et al. A multisociety Delphi consensus statement on new fatty liver disease nomenclature. *Hepatology*. 2023;78(6):1966–86. DOI: 10.1097/HEP.0000000000000520
- ICD-11. International Classification of Diseases 11th Revision. URL: <https://icd.who.int>
- Singh S., Allen A.M., Wang Z., Prokop L.J., Murad M.H., Looma R. Fibrosis progression in nonalcoholic fatty liver vs nonalcoholic steatohepatitis: A systematic review and meta-analysis of paired-biopsy studies. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2015;13(4):643–54.e1–9. DOI: 10.1016/j.cgh.2014.04.014
- Райхельсон К.Л., Маевская М.В., Жаркова М.С., Грецишников В.Р., Оковитый С.В., Деева Т.А. и др. Жировая болезнь печени: новая номенклатура и ее адаптация в Российской Федерации. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2024;34(2):35–44. [Raikhelson K.L., Maevskaya M.V., Zharkova M.S., Grechishnikova V.R., Okovityi S.V., Deeva T.A., et al. Steatotic liver disease: New nomenclature and its localization in the Russian Federation. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2024;34(2):35–44. (In Russ.)]. DOI: 10.22416/1382-4376-2024-961
- Day C.P., James O.F. Steatohepatitis: A tale of two “hits”? *Gastroenterology*. 1998;114(4):842–5. DOI: 10.1016/s0016-5085(98)70599-2
- Byrne C.D., Targher G. NAFLD: A multisystem disease. *J Hepatol*. 2015;62(Suppl. 1):S47–64. DOI: 10.1016/j.jhep.2014.12.012
- Xian Y.X., Weng J.P., Xu F. MAFLD vs. NAFLD: Shared features and potential changes in epidemiology, pathophysiology, diagnosis, and pharmacotherapy. *Chin Med J (Engl)*. 2020;134(1):8–19. DOI: 10.1097/CM9.0000000000001263
- Parthasarathy G., Revelo X., Malhi H. Pathogenesis of nonalcoholic steatohepatitis: An overview. *Hepatol Commun*. 2020;4(4):478–92. DOI: 10.1002/hep4.1479
- Haas J.T., Francque S., Staels B. Pathophysiology and mechanisms of nonalcoholic fatty liver disease. *Annu Rev Physiol*. 2016;78:181–205. DOI: 10.1146/annurev-physiol-021115-105331
- Basaranoglu M., Basaranoglu G., Bugianesi E. Carbohydrate intake and nonalcoholic fatty liver disease: Fructose as a weapon of mass destruction. *Hepatobiliary Surg Nutr*. 2015;4(2):109–16. DOI: 10.3978/j.issn.2304-3881.2014.11.05
- Jensen T., Abdelmalek M.F., Sullivan S., Nadeau K.J., Green M., Roncal C., et al. Fructose and sugar: A major mediator of non-alcoholic fatty liver disease. *J Hepatol*. 2018;68(5):1063–75. DOI: 10.1016/j.jhep.2018.01.019
- Birkenfeld A.L., Shulman G.I. Nonalcoholic fatty liver disease, hepatic insulin resistance, and type 2 diabetes. *Hepatology*. 2014;59(2):713–23. DOI: 10.1002/hep.26672
- Ipsen D.H., Lykkesfeldt J., Tveden-Nyborg P. Molecular mechanisms of hepatic lipid accumulation in non-alcoholic fatty liver disease. *Cell Mol Life Sci*. 2018;75(18):3313–27. DOI: 10.1007/s00018-018-2860-6
- Lambert J.E., Ramos-Roman M.A., Browning J.D., Parks E.J. Increased de novo lipogenesis is a distinct characteristic of individuals with nonalcoholic fatty liver disease. *Gastroenterology*. 2014;146(3):726–35. DOI: 10.1053/j.gastro.2013.11.049
- Ter Horst K.W., Serlie M.J. Fructose consumption, lipogenesis, and non-alcoholic fatty liver disease. *Nutrients*. 2017;9(9):981. DOI: 10.3390/nu9090981
- Shen J., Sakaida I., Uchida K., Terai S., Okita K. Leptin enhances TNF-alpha production via p38 and JNK MAPK in LPS-stimulated Kupffer cells. *Life Sci*. 2005;77(13):1502–15. DOI: 10.1016/j.lfs.2005.04.004
- Subichin M., Clanton J., Makuszewski M., Bohon A., Zografakis J.G., Dan A. Liver disease in the morbidly obese: A review of 1000 consecutive patients undergoing weight loss surgery. *Surg Obes Relat Dis*. 2015;11(1):137–41. DOI: 10.1016/j.soard.2014.06.015
- Sasaki A., Nitta H., Otsuka K., Umemura A., Baba S., Obuchi T., et al. Bariatric surgery and non-alcoholic fatty liver disease: Current and potential future treatments. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2014;5:164. DOI: 10.3389/fendo.2014.00164
- Stojasavljević S., Gomerčić Palčić M., Virović Jukić L., Smirčić Duvnjak L., Duvnjak M. Adipokines and proinflammatory cytokines, the key mediators in the pathogenesis of nonalcoholic fatty liver disease. *World J Gastroenterol*. 2014;20(48):18070–91. DOI: 10.3748/wjg.v20.i48.18070
- Osborn O., Olefsky J.M. The cellular and signaling networks linking the immune system and metabolism in disease. *Nat Med*. 2012;18(3):363–74. DOI: 10.1038/nm.2627
- Yan F.J., Wang X., Wang S.E., Hong H.T., Lu J., Ye Q., et al. C-Jun/C7ORF41/NF-κB axis mediates hepatic inflammation and lipid accumulation in NAFLD. *Biochem J*. 2020;477(3):691–708. DOI: 10.1042/BCJ20190799
- Jin S., Li Y., Xia T., Liu Y., Zhang S., Hu H., et al. Mechanisms and therapeutic implications of selective autophagy in nonalcoholic fatty liver disease. *J Adv Res*. 2025;67:317–29. DOI: 10.1016/j.jare.2024.01.027
- Prerna K., Dubey V.K. Beclin1-mediated interplay between autophagy and apoptosis: New understanding. *Int J Biol Macromol*. 2022;204:258–73. DOI: 10.1016/j.ijbiomac.2022.02.005
- Fromenty B., Roden M. Mitochondrial alterations in fatty liver diseases. *J Hepatol*. 2023;78(2):415–29. DOI: 10.1016/j.jhep.2022.09.020
- Ferré P., Foufelle F. SREBP-1c transcription factor and lipid homeostasis: Clinical perspective. *Horm Res*. 2007;68(2):72–82. DOI: 10.1159/000100426
- Miserez A.R., Muller P.Y., Barella L., Barella S., Staehelin H.B., Leitersdorf E., et al. Sterol-regulatory element-binding protein (SREBP)-2 contributes to polygenic hypercholesterolaemia. *Atherosclerosis*. 2002;164(1):15–26. DOI: 10.1016/s0021-9150(01)00762-6
- Iizuka K., Takao K., Yabe D. ChREBP-mediated regulation of lipid metabolism: Involvement of the gut microbiota, liver, and adipose tissue. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2020;11:587189. DOI: 10.3389/fendo.2020.587189
- Ma M., Xie W., Li X. Identification of autophagy-related genes in the progression from non-alcoholic fatty liver to non-alcoholic steatohepatitis. *Int J Gen Med*. 2021;14:3163–76. DOI: 10.2147/IJGM.S317785
- Barrientos-Riosalido A., Real M., Bertran L., Aguilar C., Martinez S., Parada D., et al. Increased hepatic ATG7 mRNA and ATG7 protein expression in nonalcoholic steatohepatitis associated with obesity. *Int J Mol Sci*. 2023;24(2):1324. DOI: 10.3390/ijms24021324
- Syed-Abdul M.M. Lipid metabolism in metabolic-associated steatotic liver disease (MASLD). *Metabolites*. 2023;14(1):12. DOI: 10.3390/metabo14010012
- Branković M., Dukić M., Gmizić T., Popadić V., Nikolić N., Sekulić A., et al. New therapeutic approaches for the treatment of patients with metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease (MASLD) and increased cardiovascular risk. *Diagnostics (Basel)*. 2024;14(2):229. DOI: 10.3390/diagnostics14020229
- Zhao Y., Zhou Y., Wang D., Huang Z., Xiao X., Zheng Q., et al. Mitochondrial dysfunction in metabolic dysfunction fatty liver disease (MAFLD). *Int J Mol Sci*. 2023;24(24):17514. DOI: 10.3390/ijms242417514
- Chen Z., Tian R., She Z., Cai J., Li H. Role of oxidative stress in the pathogenesis of nonalcoholic fatty liver disease. *Free Radic Biol Med*. 2020;152:116–41. DOI: 10.1016/j.freeradbiomed.2020.02.025

35. Thomson A.W., Knolle P.A. Antigen-presenting cell function in the tolerogenic liver environment. *Nat Rev Immunol.* 2010;10(11):753–66. DOI: 10.1038/nri2858
36. Lotze M.T., Zeh H.J., Rubartelli A., Sparvero L.J., Amoscato A.A., Washburn N.R., et al. The grateful dead: Damage-associated molecular pattern molecules and reduction/oxidation regulate immunity. *Immunol Rev.* 2007;220:60–81. DOI: 10.1111/j.1600-065X.2007.00579.x
37. Szabo G., Csak T. Inflammasomes in liver diseases. *J Hepatol.* 2012;57(3):642–54. DOI: 10.1016/j.jhep.2012.03.035
38. Luedde T., Schwabe R.F. NF- κ B in the liver – linking injury, fibrosis and hepatocellular carcinoma. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2011;8(2):108–18. DOI: 10.1038/nrgastro.2010.213
39. Klein I., Cornejo J.C., Polakos N.K., John B., Wuensch S.A., Topham D.J., et al. Kupffer cell heterogeneity: Functional properties of bone marrow derived and sessile hepatic macrophages. *Blood.* 2007;110(12):4077–85. DOI: 10.1182/blood-2007-02-073841
40. Fang Y.L., Chen H., Wang C.L., Liang L. Pathogenesis of non-alcoholic fatty liver disease in children and adolescence: From “two hit theory” to “multiple hit model”. *World J Gastroenterol.* 2018;24(27):2974–83. DOI: 10.3748/wjg.v24.i27.2974
41. Tomita K., Tamiya G., Ando S., Ohsumi K., Chiyo T., Mizutani A., et al. Tumour necrosis factor alpha signalling through activation of Kupffer cells plays an essential role in liver fibrosis of non-alcoholic steatohepatitis in mice. *Gut.* 2006;55(3):415–24. DOI: 10.1136/gut.2005.071118
42. Kremer M., Hines I.N., Milton R.J., Wheeler M.D. Favored T helper 1 response in a mouse model of hepatosteatosis is associated with enhanced T cell-mediated hepatitis. *Hepatology.* 2006;44(1):216–27. DOI: 10.1002/hep.21221
43. Ghazarian M., Revelo X.S., Nøhr M.K., Luck H., Zeng K., Lei H., et al. Type I interferon Responses drive intrahepatic T cells to promote metabolic syndrome. *Sci Immunol.* 2017;2(10):eaai7616. DOI: 10.1126/sciimmunol.aai7616
44. Wang M., Li L., Xu Y., Du J., Ling C. Roles of hepatic stellate cells in NAFLD: From the perspective of inflammation and fibrosis. *Front Pharmacol.* 2022;13:958428. DOI: 10.3389/fphar.2022.958428
45. Li Z., Yuan H., Chu H., Yang L. The crosstalk between gut microbiota and bile acids promotes the development of non-alcoholic fatty liver disease. *Microorganisms.* 2023;11(8):2059. DOI: 10.3390/microorganisms11082059
46. Clemente M.G., Mandato C., Poeta M., Vajro P. Pediatric non-alcoholic fatty liver disease: Recent solutions, unresolved issues, and future research directions. *World J Gastroenterol.* 2016;22(36):8078–93. DOI: 10.3748/wjg.v22.i36.8078
47. Ulluwishewa D., Anderson R.C., McNabb W.C., Moughan P.J., Wells J.M., Roy N.C. Regulation of tight junction permeability by intestinal bacteria and dietary components. *J Nutr.* 2011;141(5):769–76. DOI: 10.3945/jn.110.135657
48. Paolella G., Mandato C., Pierri L., Poeta M., Di Stasi M., Vajro P. Gut-liver axis and probiotics: Their role in non-alcoholic fatty liver disease. *World J Gastroenterol.* 2014;20(42):15518–31. DOI: 10.3748/wjg.v20.i42.15518
49. Zorn A.M., Wells J.M. Vertebrate endoderm development and organ formation. *Annu Rev Cell Dev Biol.* 2009;25:221–51. DOI: 10.1146/annurev.cellbio.042308.113344
50. Fairfield C.J., Drake T.M., Pius R., Bretherick A.D., Campbell A., Clark D.W., et al. Genome-wide association study of NAFLD using electronic health records. *Hepatology Commun.* 2022;6(2):297–308. DOI: 10.1002/hep4.1805
51. Anstee Q.M., Darlay R., Cockell S., Meroni M., Govaere O., Tiniakos D., et al. Genome-wide association study of non-alcoholic fatty liver and steatohepatitis in a histologically characterised cohort. *J Hepatol.* 2020;73(3):505–15. DOI: 10.1016/j.jhep.2020.04.003
52. Куртанов Х.А., Сыдыкова Л.А., Павлова Н.И., Филиппова Н.П., Додохов В.В., Ансолихова Г.А. и др. Полиморфизм гена адипонутрина (PNPLA3) у коренных жителей Республики Саха (Якутия), страдающих сахарным диабетом 2-го типа. *Альманах клинической медицины.* 2018;46(3):258–63. [Kurtanov K.A., Sydykova L.A., Pavlova N.I., Filippova N.P., Dodokhov V.V., Apsolikhova G.A., et al. Polymorphism of the adiponutrin gene (PNPLA3) in the indigenous inhabitants of the Republic of Sakha (Yakutia) with type 2 diabetes mellitus. *Almanac of Clinical Medicine.* 2018;46(3):258–63 (In Russ.)]. DOI: 10.18786/2072-0505-2018-46-3-258-263
53. Кролевец Т.С., Ливзан М.А., Ахмедов В.А., Новиков Д.Г. Исследование полиморфизма гена PNPLA3 у пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени и различной стадией фиброза. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология.* 2018;11:24–32. [Krolevets T.S., Livzan M.A., Akhmedov V.A., Novikov D.G. Study of PNPLA3 gene polymorphism in patients with non-alcoholic fatty liver disease and various stages of fibrosis. *Experimental and Clinical Gastroenterology.* 2018;11:24–32. (In Russ.)].
54. Райхельсон К.Л., Ковязина В.П., Сидоренко Д.В., Назаров В.Д., Лапин С.В., Эмануэль В.Л. и др. Влияние полиморфизма гена PNPLA3 на течение неалкогольной жировой болезни печени. *РМЖ.* 2019;12:85–8. [Raikhelson K.L., Kovyzina V.P., Sidorenko D.V., Nazarov V.D., Lapin S.V., Emanuel V.L., et al. PNP-PLA3 gene polymorphism impact on the nonalcoholic fatty liver disease course. *RMJ.* 2019;12:85–8. (In Russ.)].
55. Дьяконова А.Т., Куртанов Х.А., Павлова Н.И., Соловьева Н.А., Соловьева Ю.А., Филиппова Н.П. и др. Полиморфизм rs58542926 гена TM6SF2 при хронических неинфекционных болезнях печени в якутской популяции. *Современные проблемы науки и образования.* 2019;6:133. [Dyakonova A.T., Kurtanov K.A., Pavlova N.I., Soloveva N.A., Soloveva Yu.A., Filippova N.P., et al. Polymorphism rs58542926 of the TM6SF2 gene in chronic non-infectious liver diseases in the Yakut population. *Modern Problems of Science and Education.* 2019;6:133. (In Russ.)]. DOI: 10.17513/spno.29334
56. Cusi K., Isaacs S., Barb D., Basu R., Caprio S., Garvey W.T., et al. American Association of Clinical Endocrinology Clinical Practice Guideline for the diagnosis and management of nonalcoholic fatty liver disease in primary care and endocrinology clinical settings: Co-sponsored by the American Association for the Study of Liver Diseases (AASLD). *Endocr Pract.* 2022;28(5):528–62. DOI: 10.1016/j.eprac.2022.03.010
57. Lonardo A., Ballestri S., Mantovani A., Nascimbeni F., Lugari S., Targher G. Pathogenesis of hypothyroidism-induced NAFLD: Evidence for a distinct disease entity? *Dig Liver Dis.* 2019;51(4):462–70. DOI: 10.1016/j.dld.2018.12.014
58. Ramanathan R., Patwa S.A., Ali A.H., Ibdah J.A. Thyroid hormone and mitochondrial dysfunction: Therapeutic implications for metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease (MASLD). *Cells.* 2023;12(24):2806. DOI: 10.3390/cells12242806
59. Younossi Z.M., Henry L. Understanding the burden of nonalcoholic fatty liver disease: Time for action. *Diabetes Spectr.* 2024;37(1):9–19. DOI: 10.2337/dsi23-0010
60. Jichitu A., Bungau S., Stanescu A.M.A., Vesa C.M., Toma M.M., Bustea C., et al. Non-alcoholic fatty liver disease and cardiovascular comorbidities: Pathophysiological links, diagnosis, and therapeutic management. *Diagnostics (Basel).* 2021;11(4):689. DOI: 10.3390/diagnostics11040689
61. Дрaпкина О.М., Ивашкин В.Т. Эпидемиологические особенности неалкогольной жировой болезни печени в России (результаты открытого многоцентрового проспективного исследования-наблюдения DIREG L 01903). *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии.* 2014;24(4):32–8. [Drapkina O.M., Ivashkin V.T. Epidemiological features of non-alcoholic fatty liver disease in Russia (results of an open multi-

- center prospective observational study DIREG L 01903). *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2014;24(4):32–8. (In Russ.).
62. Ивашкин В.Т., Дранкина О.М., Маев И.В., Трухманов А.С., Блинов Д.В., Пальгова Л.К. и др. Распространенность неалкогольной жировой болезни печени у пациентов амбулаторно-поликлинической практики в Российской Федерации: результаты исследования DIREG 2. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2015;25(6):31–41. [Ivashkin V.T., Drapkina O.M., Maev I.V., Trukhmanov A.S., Blinov D.V., Palgova L.K., et al. Prevalence of non-alcoholic fatty liver disease in outpatients of the Russian Federation: DIREG 2 study results. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2015;25(6):31–41. (In Russ.).]
 63. Евстифеева С.Е., Шальнова С.А., Куценко В.А., Яровая Е.Б., Баланова Ю.А., Имаева А.Э. и др. Распространенность неалкогольной жировой болезни печени среди населения трудоспособного возраста: ассоциации с социально-демографическими показателями и поведенческими факторами риска (данные ЭССЕ-РФ-2). *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2022;21(9):3356. [Evstifeeva S.E., Shalnova S.A., Kutsenko V.A., Yarovaia E.V., Balanova Yu.A., Imaeva A.E., et al. Prevalence of non-alcoholic fatty liver disease among the working-age population: Associations with socio-demographic indicators and behavioral risk factors (ESSE RF-2 data). *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2022;21(9):3356. (In Russ.).] DOI: 10.15829/1728-8800-2022-3356
 64. Маев И.В., Андреев Д.Н., Кучерявый Ю.А. Распространенность неалкогольной жировой болезни печени в России: метаанализ. *Consilium Medicum*. 2023;25(5):313–19. [Maev I.V., Andreev D.N., Kucheryavyy Yu.A. Prevalence of non-alcoholic fat disease liver in Russian Federation: Meta-analysis. *Consilium Medicum*. 2023;25(5):313–19. (In Russ.).] DOI: 10.26442/20751753.2023.5.202155
 65. Povsic M., Wong O.Y., Perry R., Bottomley J. A structured literature review of the epidemiology and disease burden of non-alcoholic steatohepatitis (NASH). *Adv Ther*. 2019;36(7):1574–94. DOI: 10.1007/s12325-019-00960-3
 66. Harrison S.A., Gawrieh S., Roberts K., Lisanti C.J., Schwöpe R.B., Cebé K.M., et al. Prospective evaluation of the prevalence of non-alcoholic fatty liver disease and steatohepatitis in a large middle-aged US cohort. *J Hepatol*. 2021;75(2):284–91. DOI: 10.1016/j.jhep.2021.02.034
 67. Estes C., Anstee Q.M., Arias-Loste M.T., Bantel H., Bellentani S., Caballeria J., et al. Modeling NAFLD disease burden in China, France, Germany, Italy, Japan, Spain, United Kingdom, and United States for the period 2016–2030. *J Hepatol*. 2018;69(4):896–904. DOI: 10.1016/j.jhep.2018.05.036
 68. Huang D.Q., Terrault N.A., Tacke F., Gluud L.L., Arrese M., Bugianesi E., et al. Global epidemiology of cirrhosis – aetiology, trends and predictions. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2023;20(6):388–98. DOI: 10.1038/s41575-023-00759-2
 69. Huang D.Q., El-Serag H.B., Loomba R. Global epidemiology of NAFLD-related HCC: Trends, predictions, risk factors and prevention. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2021;18(4):223–38. DOI: 10.1038/s41575-020-00381-6
 70. Ивашкин В.Т., Маевская М.В., Жаркова М.С., Жигалова С.Б., Куценко Е.А., Манукьян Г.В. и др. Цирроз и фиброз печени: клинические рекомендации. М.; 2021. [Ivashkin V.T., Maevskaya M.V., Zharkova M.S., Zhigalova S.B., Kitsenko E.A., Manukyan G.V., et al. Liver cirrhosis and fibrosis: Clinical guidelines. Moscow; 2021. (In Russ.).]
 71. Muthiah M.D., Cheng Han N., Sanyal A.J. A clinical overview of non-alcoholic fatty liver disease: A guide to diagnosis, the clinical features, and complications – What the non-specialist needs to know. *Diabetes Obes Metab*. 2022;24(Suppl. 2):3–14. DOI: 10.1111/dom.14521
 72. Cook N., Geier A., Schmid A., Hirschfield G., Kautz A., Schattenberg J.M., et al. The patient perspectives on future therapeutic options in NASH and patient needs. *Front Med (Lausanne)*. 2019;6:61. DOI: 10.3389/fmed.2019.00061
 73. Liebe R., Esposito I., Bock H.H., Vom Dahl S., Stindt J., Baumann U., et al. Diagnosis and management of secondary causes of steatohepatitis. *J Hepatol*. 2021;74(6):1455–71. DOI: 10.1016/j.jhep.2021.01.045
 74. Ивашкин В.Т. Пропедевтика внутренних болезней: учебник. 2-е изд. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2023. [Ivashkin V.T. Propaedeutics of internal diseases: textbook. 2nd ed. Moscow: GEOTAR-Media Publ.; 2023. (In Russ.).]
 75. Ивашкин В.Т., Маевская М.В., Жаркова М.С., Котковская Ю.В., Ткачева О.Н., Трошина Е.А. и др. Клинические рекомендации Российского общества по изучению печени, Российской гастроэнтерологической ассоциации, Российской ассоциации эндокринологов, Российской ассоциации геронтологов и гериатров и Национального общества профилактической кардиологии по диагностике и лечению неалкогольной жировой болезни печени. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2022;32(4):104–40. [Ivashkin V.T., Maevskaya M.V., Zharkova M.S., Kotovskaya Yu.V., Tkacheva O.N., Troshina E.A., et al. Clinical Practice Guidelines of the Russian Scientific Liver Society, Russian Gastroenterological Association, Russian Association of Endocrinologists, Russian Association of Gerontologists and Geriatricians and National Society for Preventive Cardiology on Diagnosis and Treatment of Non-Alcoholic Liver Disease. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2022;32(4):104–40. (In Russ.).] DOI: 10.22416/1382-4376-2022-32-4-104-140
 76. Obika M., Noguchi H. Diagnosis and evaluation of nonalcoholic fatty liver disease. *Exp Diabetes Res*. 2012;2012:145754. DOI: 10.1155/2012/145754
 77. Павлов Ч.С., Глушенков Д.В., Коновалова О.Н., Ивашкин В.Т. Сфера клинического применения неинвазивных методов оценки фиброза печени: результаты собственных исследований в многопрофильном стационаре. *Клиническая медицина*. 2009;87(11):40–5. [Pavlov Ch.S., Glushenkov D.V., Konovalova O.N., Ivashkin V.T. The scope of clinical application of noninvasive methods for assessing liver fibrosis: Results of our own studies in a multidisciplinary hospital. *Clinical Medicine*. 2009;87(11):40–5. (In Russ.).]
 78. Sorbi D., Boynton J., Lindor K.D. The ratio of aspartate aminotransferase to alanine aminotransferase: Potential value in differentiating nonalcoholic steatohepatitis from alcoholic liver disease. *Am J Gastroenterol*. 1999;94(4):1018–22. DOI: 10.1111/j.1572-0241.1999.01006.x
 79. Дедов И.И., Шестакова М.В., Майоров А.Ю., Шамхалова М.Ш., Сухарева О.Ю., Галстян Г.Р. и др. Сахарный диабет 2-го типа у взрослых: клинические рекомендации. М.; 2022. [Dedov I.I., Shestakova M.V., Mayorov A.Yu., Shamkhalova M.Sh., Sukhareva O.Yu., Galstyan G.R., et al. Type 2 diabetes mellitus in adults: Clinical guidelines. Moscow; 2022. (In Russ.).]
 80. Fujii H., Kawada N.; Japan Study Group Of Nafld Jsg-Nafld. The role of insulin resistance and diabetes in nonalcoholic fatty liver disease. *Int J Mol Sci*. 2020;21(11):3863. DOI: 10.3390/ijms21113863
 81. Targher G., Day C.P., Bonora E. Risk of cardiovascular disease in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *N Engl J Med*. 2010;363(14):1341–50. DOI: 10.1056/NEJMra0912063
 82. Кутисенко Н.П., Марцевич С.Ю., Лерман О.В., Балашов И.С., Невзорова В.А., Резник И.И. и др. Повышение эффективности гиполлипидемической терапии у пациентов высокого сердечно-сосудистого риска с сочетанной патологией печени (результаты дополнительного анализа исследования РАКУРС). *Рациональная фармакотерапия в кардиологии*. 2015;11(3):297–303. [Kutishenko N.P., Martsevich S.Yu., Lerman O.V., Balashov I.S., Nevzorova V.A., Reznik I.I., et al. The improvement of lipid-lowering therapy effectiveness in patients with high cardiovascular risk and concomitant

- liver disease (results of additional analysis of the RAK-URS study). *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2015;11(3):297–303. (In Russ.). DOI: 10.20996/1819-6446-2015-11-3-297-303
83. Ежов М.В., Кухарчук В.В., Сергиенко И.В., Алиева А.С., Анциферов М.Б., Аншелес А.А. и др. Нарушения липидного обмена: клинические рекомендации. М.; 2023. [Ezhov M.V., Kukharchuk V.V., Sergienko I.V., Alieva A.S., Antsiferov M.B., Ansheles A.A., et al. Lipid metabolism disorders: Clinical guidelines. Moscow; 2023. (In Russ.).]
 84. Spinosa M., Stine J.G. Nonalcoholic fatty liver disease — evidence for a thrombophilic state? *Curr Pharm Des*. 2020;26(10):1036–44. DOI: 10.2174/1381612826666200131101553
 85. Verrijken A., Francque S., Mertens I., Prawitt J., Caron S., Hubens G., et al. Prothrombotic factors in histologically proven nonalcoholic fatty liver disease and non-alcoholic steatohepatitis. *Hepatology*. 2014;59(1):121–9. DOI: 10.1002/hep.26510
 86. Balta G., Altay C., Gurgey A. PAI-1 gene 4G/5G genotype: A risk factor for thrombosis in vessels of internal organs. *Am J Hematol*. 2002;71(2):89–93. DOI: 10.1002/ajh.10192
 87. Northup P.G., Argo C.K., Shah N., Caldwell S.H. Hypercoagulation and thrombophilia in nonalcoholic fatty liver disease: Mechanisms, human evidence, therapeutic implications, and preventive implications. *Semin Liver Dis*. 2012;32(1):39–48. DOI: 10.1055/s-0032-1306425
 88. Skurk T., Hauner H. Obesity and impaired fibrinolysis: Role of adipose production of plasminogen activator inhibitor-1. *Int J Obes Relat Metab Disord*. 2004;28(11):1357–64. DOI: 10.1038/sj.ijo.0802778
 89. Kotronen A., Joutsu-Korhonen L., Sevastianova K., Bergholm R., Hakkarainen A., Pietiläinen K.H., et al. Increased coagulation factor VIII, IX, XI and XII activities in non-alcoholic fatty liver disease. *Liver Int*. 2011;31(2):176–83. DOI: 10.1111/j.1478-3231.2010.02375.x
 90. Ciardullo S., Ballabeni C., Trevisan R., Perseghin G. Liver stiffness, albuminuria and chronic kidney disease in patients with NAFLD: A systematic review and meta-analysis. *Biomolecules*. 2022;12(1):105. DOI: 10.3390/biom12010105
 91. Sun D.Q., Jin Y., Wang T.Y., Zheng K.I., Rios R.S., Zhang H.Y., et al. MAFLD and risk of CKD. *Metabolism*. 2021;115:154433. DOI: 10.1016/j.metabol.2020.154433
 92. Бобкова И.Н., Ватазин А.В., Ветчинникова О.Н., Волгина Г.В., Голубев Р.В., Горелова Е.А. и др. Хроническая болезнь почек (ХБП): клинические рекомендации. М.; 2021. [Bobkova I.N., Vatazin A.V., Vetchinnikova O.N., Volgina G.V., Golubev R.V., Gorelova E.A., et al. Chronic kidney disease (CKD): Clinical guidelines. Moscow; 2021. (In Russ.).]
 93. Маевская М.В., Котовская Ю.В., Ивашкин В.Т., Ткачева О.Н., Трошина Е.А., Шестакова М.В. и др. Национальный Консенсус для врачей по ведению взрослых пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени и ее основными коморбидными состояниями. *Терапевтический архив*. 2022;94(2):216–53. [Maevskaya M.V., Kotovskaya Yu.V., Ivashkin V.T., Tkacheva O.N., Troshina E.A., Shestakova M.V., et al. The National Consensus statement on the management of adult patients with non-alcoholic fatty liver disease and main comorbidities. *Terapevticheskiy Arkhiv*. 2022;94(2):216–53. (In Russ.).] DOI: 10.26442/00403660.2022.02.201363
 94. Darmawan G., Hamijoyo L., Hasan I. Association between serum uric acid and non-alcoholic fatty liver disease: A meta-analysis. *Acta Med Indones*. 2017;49(2):136–47.
 95. Lombardi R., Pisano G., Fargion S. Role of serum uric acid and ferritin in the development and progression of NAFLD. *Int J Mol Sci*. 2016;17(4):548. DOI: 10.3390/ijms17040548
 96. Аверкина Н.А., Багаева М.Э., Батышева Т.Т., Быкова О.В., Вашакмадзе Н.Д., Вольнец Г.В. и др. Нарушения обмена меди (болезнь Вильсона): клинические рекомендации. М.; 2021. [Averkina N.A., Bagaeva M.E., Batysheva T.T., Bykova O.V., Vashakmadze N.D., Volnec G.V., et al. Copper metabolism disorders (Wilson's disease): Clinical guidelines. Moscow; 2021. (In Russ.).]
 97. Ивашкин В.Т., Ющук Н.Д., Богомолов П.О., Волчкова Е.В., Дмитриев А.С., Жаркова М.С. и др. Хронический вирусный гепатит С: клинические рекомендации. М.; 2021. [Ivashkin V.T., Yushchuk N.D., Bogomolov P.O., Volchkova E.V., Dmitriev A.S., Zharkova M.S., et al. Chronic viral hepatitis C: Clinical recommendations. Moscow; 2021. (In Russ.).]
 98. Ивашкин В.Т., Маевская М.В., Жаркова М.С., Тухонов И.Н., Федосына Е.А., Павлов Ч.С. Алгоритмы диагностики и лечения в гепатологии: справочные материалы. М.: МЕДпресс-информ; 2016. [Ivashkin V.T., Maevskaya M.V., Zharkova M.S., Tikhonov I.N., Fedosina E.A., Pavlov Ch.S. Algorithms for diagnosis and treatment in hepatology: Reference materials. Moscow: MEDpress-inform Publ.; 2016. (In Russ.).]
 99. Petzold G. Role of ultrasound methods for the assessment of NAFLD. *J Clin Med*. 2022;11(15):4581. DOI: 10.3390/jcm11154581
 100. Ferraioli G., Soares Monteiro L.B. Ultrasound-based techniques for the diagnosis of liver steatosis. *World J Gastroenterol*. 2019;25(40):6053–62. DOI: 10.3748/wjg.v25.i40.6053
 101. Hernaez R., Lazo M., Bonekamp S., Kamel I., Brancati F.L., Guallar E., et al. Diagnostic accuracy and reliability of ultrasonography for the detection of fatty liver: A meta-analysis. *Hepatology*. 2011;54(3):1082–90. DOI: 10.1002/hep.24452
 102. European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines on non-invasive tests for evaluation of liver disease severity and prognosis — 2021 update. *J Hepatol*. 2021;75(3):659–89. DOI: 10.1016/j.jhep.2021.05.025
 103. Petroff D., Blank V., Newsome P.N., Shalimar, Voican C.S., Thiele M., et al. Assessment of hepatic steatosis by controlled attenuation parameter using the M and XL probes: An individual patient data meta-analysis. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2021;6(3):185–98. DOI: 10.1016/S2468-1253(20)30357-5
 104. Pu K., Wang Y., Bai S., Wei H., Zhou Y., Fan J., et al. Diagnostic accuracy of controlled attenuation parameter (CAP) as a non-invasive test for steatosis in suspected non-alcoholic fatty liver disease: A systematic review and meta-analysis. *BMC Gastroenterol*. 2019;19(1):51. DOI: 10.1186/s12876-019-0961-9
 105. Gu J., Liu S., Du S., Zhang Q., Xiao J., Dong Q., et al. Diagnostic value of MRI-PDFF for hepatic steatosis in patients with non-alcoholic fatty liver disease: A meta-analysis. *Eur Radiol*. 2019;29(7):3564–73. DOI: 10.1007/s00330-019-06072-4
 106. Verhaegh P., Bavalua R., Winkens B., Masclee A., Jonkers D., Koek G. Noninvasive tests do not accurately differentiate nonalcoholic steatohepatitis from simple steatosis: A systematic review and meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2018;16(6):837–61. DOI: 10.1016/j.cgh.2017.08.024
 107. Kleiner D.E., Brunt E.M. Nonalcoholic fatty liver disease: Pathologic patterns and biopsy evaluation in clinical research. *Semin Liver Dis*. 2012;32(1):3–13. DOI: 10.1055/s-0032-1306421
 108. Kleiner D.E., Brunt E.M., Van Natta M., Behling C., Contos M.J., Cummings O.W., et al. Design and validation of a histological scoring system for nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology*. 2005;41(6):1313–21. DOI: 10.1002/hep.20701
 109. Bedossa P. Utility and appropriateness of the fatty liver inhibition of progression (FLIP) algorithm and steatosis, activity, and fibrosis (SAF) score in the evaluation of biopsies of nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology*. 2014;60(2):565–75. DOI: 10.1002/hep.27173
 110. Bedossa P. Current histological classification of NAFLD: Strength and limitations. *Hepatol Int*. 2013;7(Suppl. 2):765–70. DOI: 10.1007/s12072-013-9446-z

111. Harrison S.A., Torgerson S., Hayashi P., Ward J., Schenker S. Vitamin E and vitamin C treatment improves fibrosis in patients with nonalcoholic steatohepatitis. *Am J Gastroenterol.* 2003;98(11):2485–90. DOI: 10.1111/j.1572-0241.2003.08699.x
112. Xiao G., Zhu S., Xiao X., Yan L., Yang J., Wu G. Comparison of laboratory tests, ultrasound, or magnetic resonance elastography to detect fibrosis in patients with nonalcoholic fatty liver disease: A meta-analysis. *Hepatology.* 2017;66(5):1486–501. DOI: 10.1002/hep.29302
113. McPherson S., Hardy T., Dufour J.F., Petta S., Romero-Gomez M., Allison M., et al. Age as a confounding factor for the accurate non-invasive diagnosis of advanced NAFLD fibrosis. *Am J Gastroenterol.* 2017;112(5):740–51. DOI: 10.1038/ajg.2016.453
114. Bril F., McPhaul M.J., Caulfield M.P., Clark V.C., Soldevilla-Pico C., Firpi-Morell R.J., et al. Performance of plasma biomarkers and diagnostic panels for nonalcoholic steatohepatitis and advanced fibrosis in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care.* 2020;43(2):290–7. DOI: 10.2337/dc19-1071
115. Ratziu V., Massard J., Charlotte F., Messous D., Imbert-Bismut F., Bonyhay L., et al. Diagnostic value of biochemical markers (FibroTest-FibroSURE) for the prediction of liver fibrosis in patients with non-alcoholic fatty liver disease. *BMC Gastroenterol.* 2006;6:6. DOI: 10.1186/1471-230X-6-6
116. Vali Y., Lee J., Boursier J., Spijker R., Verheij J., Brosnan M.J., et al. FibroTest for evaluating fibrosis in non-alcoholic fatty liver disease patients: A systematic review and meta-analysis. *J Clin Med.* 2021;10(11):2415. DOI: 10.3390/jcm10112415
117. Papatheodoridi M., Hiriart J.B., Lupsor-Platon M., Bronte F., Boursier J., Elshaarawy O., et al. Refining the Baveno VI elastography criteria for the definition of compensated advanced chronic liver disease. *J Hepatol.* 2021;74(5):1109–16. DOI: 10.1016/j.jhep.2020.11.050
118. De Franchis R., Bosch J., Garcia-Tsao G., Reiberger T., Ripoll C. Baveno VII – Renewing consensus in portal hypertension. *J Hepatol.* 2022;76(4):959–74. DOI: 10.1016/j.jhep.2021.12.022
119. World Health Organization. WHO guidelines on physical activity and sedentary behaviour. URL: <https://iris.who.int/bitstream/handle/10665/336656/9789240015128-eng.pdf>
120. Keating S.E., Hackett D.A., George J., Johnson N.A. Exercise and non-alcoholic fatty liver disease: A systematic review and meta-analysis. *J Hepatol.* 2012;57(1):157–66. DOI: 10.1016/j.jhep.2012.02.023
121. Дедов И.И., Мокрышева Н.Г., Мельниченко Г.А., Трошина Е.А., Мазурина Н.В., Ершова Е.В. и др. Ожирение: клинические рекомендации. М.; 2020. [Dedov I.I., Mokrysheva N.G., Melnichenko G.A., Troshina E.A., Mazurina N.V., Ershova E.V., et al. Obesity: Clinical guidelines. Moscow; 2020. (In Russ.)].
122. Hashida R., Kawaguchi T., Bekki M., Omoto M., Matsuse H., Nago T., et al. Aerobic vs. resistance exercise in non-alcoholic fatty liver disease: A systematic review. *J Hepatol.* 2017;66(1):142–52. DOI: 10.1016/j.jhep.2016.08.023
123. Katsagoni C.N., Georgoulis M., Papatheodoridis G.V., Panagiotakos D.B., Kontogianni M.D. Effects of lifestyle interventions on clinical characteristics of patients with non-alcoholic fatty liver disease: A meta-analysis. *Metabolism.* 2017;68:119–32. DOI: 10.1016/j.metabol.2016.12.006
124. Golabi P., Locklear C.T., Austin P., Afdhal S., Byrns M., Gerber L., et al. Effectiveness of exercise in hepatic fat mobilization in non-alcoholic fatty liver disease: Systematic review. *World J Gastroenterol.* 2016;22(27):6318–27. DOI: 10.3748/wjg.v22.i27.6318
125. Smart N.A., King N., McFarlane J.R., Graham P.L., Dieberg G. Effect of exercise training on liver function in adults who are overweight or exhibit fatty liver disease: A systematic review and meta-analysis. *Br J Sports Med.* 2018;52(13):834–43. DOI: 10.1136/bjsports-2016-096197
126. Cheng S., Ge J., Zhao C., Le S., Yang Y., Ke D., et al. Effect of aerobic exercise and diet on liver fat in pre-diabetic patients with non-alcoholic-fatty-liver-disease: A randomized controlled trial. *Sci Rep.* 2017;7(1):15952. DOI: 10.1038/s41598-017-16159-x
127. Hallsworth K., Thoma C., Hollingsworth K.G., Cassidy S., Anstee Q.M., Day C.P., et al. Modified high-intensity interval training reduces liver fat and improves cardiac function in non-alcoholic fatty liver disease: A randomized controlled trial. *Clin Sci (Lond).* 2015;129(12):1097–105. DOI: 10.1042/CS20150308
128. Rector R.S., Thyfault J.P., Morris R.T., Laye M.J., Borengasser S.J., Booth F.W., et al. Daily exercise increases hepatic fatty acid oxidation and prevents steatosis in Otsuka Long-Evans Tokushima Fatty rats. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol.* 2008;294(3):G619–26. DOI: 10.1152/ajpgi.00428.2007
129. Rinella M.E., Neuschwander-Tetri B.A., Siddiqui M.S., Abdelmalek M.F., Caldwell S., Barb D., et al. AASLD Practice Guidance on the clinical assessment and management of nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology.* 2023;77(5):1797–835. DOI: 10.1097/HEP.0000000000000323
130. Zelber-Sagi S., Salomone F., Mlynarsky L. The Mediterranean dietary pattern as the diet of choice for non-alcoholic fatty liver disease: Evidence and plausible mechanisms. *Liver Int.* 2017;37(7):936–49. DOI: 10.1111/liv.13435
131. Haigh L., Kirk C., El Gendy K., Gallacher J., Errington L., Mathers J.C., et al. The effectiveness and acceptability of Mediterranean diet and calorie restriction in non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD): A systematic review and meta-analysis. *Clin Nutr.* 2022;41(9):1913–31. DOI: 10.1016/j.clnu.2022.06.037
132. Younossi Z.M., Corey K.E., Lim J.K. AGA clinical practice update on lifestyle modification using diet and exercise to achieve weight loss in the management of nonalcoholic fatty liver disease: Expert review. *Gastroenterology.* 2021;160(3):912–8. DOI: 10.1053/j.gastro.2020.11.051
133. Panchal S.K., Poudyal H., Brown L. Quercetin ameliorates cardiovascular, hepatic, and metabolic changes in diet-induced metabolic syndrome in rats. *J Nutr.* 2012;142(6):1026–32. DOI: 10.3945/jn.111.157263
134. Aller R., Izaola O., de la Fuente B., De Luis Román D.A. Mediterranean diet is associated with liver histology in patients with non alcoholic fatty liver disease. *Nutr Hosp.* 2015;32(6):2518–24. DOI: 10.3305/nh.2015.32.6.10074
135. Abenavoli L., Greco M., Nazzionale I., Peta V., Milic N., Accattato F., et al. Effects of Mediterranean diet supplemented with silybin-vitamin E-phospholipid complex in overweight patients with non-alcoholic fatty liver disease. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol.* 2015;9(4):519–27. DOI: 10.1586/17474124.2015.1004312
136. Ryan M.C., Itsiopoulos C., Thodis T., Ward G., Trost N., Hofferberth S., et al. The Mediterranean diet improves hepatic steatosis and insulin sensitivity in individuals with non-alcoholic fatty liver disease. *J Hepatol.* 2013;59(1):138–43. DOI: 10.1016/j.jhep.2013.02.012
137. Trovato F.M., Martinez G.F., Brischetto D., Trovato G., Catalano D. Neglected features of lifestyle: Their relevance in non-alcoholic fatty liver disease. *World J Hepatol.* 2016;8(33):1459–65. DOI: 10.4254/wjh.v8.i33.1459
138. Lee D., Chiavaroli L., Ayoub-Charette S., Khan T.A., Zurbau A., Au-Yeung F., et al. Important food sources of fructose-containing sugars and non-alcoholic fatty liver disease: A systematic review and meta-analysis of controlled trials. *Nutrients.* 2022;14(14):2846. DOI: 10.3390/nu14142846
139. Liu W., Zhai D., Zhang T., Mudoti N.G., Chang Q., Liu Y., et al. Meta-analysis of the association between major foods with added fructose and non-alcoholic fatty liver disease. *Food Funct.* 2023;14(12):5551–61. DOI: 10.1039/d3fo00882g

140. Zhang X.L., Wang T.Y., Targher G., Byrne C.D., Zheng M.H. Lifestyle interventions for non-obese patients both with, and at risk, of non-alcoholic fatty liver disease. *Diabetes Metab J*. 2022;46(3):391–401. DOI: 10.4093/dmj.2022.0048
141. Wong V.W., Wong G.L., Chan R.S., Shu S.S., Cheung B.H., Li L.S., et al. Beneficial effects of lifestyle intervention in non-obese patients with non-alcoholic fatty liver disease. *J Hepatol*. 2018;69(6):1349–56. DOI: 10.1016/j.jhep.2018.08.011
142. Long M.T., Noureddin M., Lim J.K. AGA clinical practice update: Diagnosis and management of nonalcoholic fatty liver disease in lean individuals: Expert review. *Gastroenterology*. 2022;163(3):764–74.e1. DOI: 10.1053/j.gastro.2022.06.023
143. Francque S.M., Marchesini G., Kautz A., Walmsley M., Dörner R., Lazarus J.V., et al. Non-alcoholic fatty liver disease: A patient guideline. *JHEP Rep*. 2021;3(5):100322. DOI: 10.1016/j.jhepr.2021.100322
144. Jarvis H., O'Keefe H., Craig D., Stow D., Hanratty B., Anstee Q.M. Does moderate alcohol consumption accelerate the progression of liver disease in NAFLD? A systematic review and narrative synthesis. *BMJ Open*. 2022;12(1):e049767. DOI: 10.1136/bmjopen-2021-049767
145. Di Ciaula A., Bonfrate L., Krawczyk U., Frühbeck G., Portincasa P. Synergistic and detrimental effects of alcohol intake on progression of liver steatosis. *Int J Mol Sci*. 2022;23(5):2636. DOI: 10.3390/ijms23052636
146. Long M.T., Massaro J.M., Hoffmann U., Benjamin E.J., Naimi T.S. Alcohol use is associated with hepatic steatosis among persons with presumed nonalcoholic fatty liver disease. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2020;18(8):1831–41.e5. DOI: 10.1016/j.cgh.2019.11.022
147. El Hadi H., Di Vincenzo A., Vettor R., Rossato M. Cardio-metabolic disorders in non-alcoholic fatty liver disease. *Int J Mol Sci*. 2019;20(9):2215. DOI: 10.3390/ijms20092215
148. Lizardi-Cervera J., Aguilar-Zapata D. Nonalcoholic fatty liver disease and its association with cardiovascular disease. *Ann Hepatol*. 2009;8(Suppl. 1):S40–3. DOI: 10.1016/S1665-2681(19)31825-3
149. Angulo P., Kleiner D.E., Dam-Larsen S., Adams L.A., Björnsson E.S., Charatcharoenwitthaya P., et al. Liver fibrosis, but no other histologic features, is associated with long-term outcomes of patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Gastroenterology*. 2015;149(2):389–97.e10. DOI: 10.1053/j.gastro.2015.04.043
150. Kwo P.Y., Cohen S.M., Lim J.K. ACG clinical guideline: Evaluation of abnormal liver chemistries. *Am J Gastroenterol*. 2017;112(1):18–35. DOI: 10.1038/ajg.2016.517
151. Kim H.C., Nam C.M., Jee S.H., Han K.H., Oh D.K., Suh I. Normal serum aminotransferase concentration and risk of mortality from liver diseases: Prospective cohort study. *BMJ*. 2004;328(7446):983. DOI: 10.1136/bmj.38050.593634.63
152. Lee T.H., Kim W.R., Benson J.T., Therneau T.M., Melton L.J. 3rd. Serum aminotransferase activity and mortality risk in a United States community. *Hepatology*. 2008;47(3):880–7. DOI: 10.1002/hep.22090
153. Ruhl C.E., Everhart J.E. Elevated serum alanine aminotransferase and gamma-glutamyltransferase and mortality in the United States population. *Gastroenterology*. 2009;136(2):477–85.e11. DOI: 10.1053/j.gastro.2008.10.052
154. Ioannou G.N., Weiss N.S., Boyko E.J., Mozaffarian D., Lee S.P. Elevated serum alanine aminotransferase activity and calculated risk of coronary heart disease in the United States. *Hepatology*. 2006;43(5):1145–51. DOI: 10.1002/hep.21171
155. Buzzetti E., Linden A., Best L.M., Madden A.M., Roberts D., Chase T.J.G., et al. Lifestyle modifications for nonalcohol-related fatty liver disease: A network meta-analysis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2021;6(6):CD013156. DOI: 10.1002/14651858.CD013156.pub2
156. Komolafe O., Buzzetti E., Linden A., Best L.M., Madden A.M., Roberts D., et al. Nutritional supplementation for non-alcohol-related fatty liver disease: A network meta-analysis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2021;7(7):CD013157. DOI: 10.1002/14651858.CD013157.pub2
157. Romero-Gómez M., Zelber-Sagi S., Trenell M. Treatment of NAFLD with diet, physical activity and exercise. *J Hepatol*. 2017;67(4):829–46. DOI: 10.1016/j.jhep.2017.05.016
158. Peng L., Wang J., Li F. Weight reduction for non-alcoholic fatty liver disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2011;6:CD003619. DOI: 10.1002/14651858.CD003619.pub3
159. Xiang Z., Chen Y.P., Ma K.F., Ye Y.F., Zheng L., Yang Y.D., et al. The role of ursodeoxycholic acid in non-alcoholic steatohepatitis: A systematic review. *BMC Gastroenterol*. 2013;13:140. DOI: 10.1186/1471-230X-13-140
160. Simental-Mendia M., Sánchez-García A., Simental-Mendia L.E. Effect of ursodeoxycholic acid on liver markers: A systematic review and meta-analysis of randomized placebo-controlled clinical trials. *Br J Clin Pharmacol*. 2020;86(8):1476–88. DOI: 10.1111/bcp.14311
161. Laurin J., Lindor K.D., Crippin J.S., Gossard A., Gores G.J., Ludwig J., et al. Ursodeoxycholic acid or clofibrate in the treatment of non-alcohol-induced steatohepatitis: A pilot study. *Hepatology*. 1996;23(6):1464–7. DOI: 10.1002/hep.510230624
162. Ozel Coskun B.D., Yucesoy M., Gursoy S., Baskol M., Yurci A., Yagbasan A., et al. Effects of ursodeoxycholic acid therapy on carotid intima media thickness, apolipoprotein A1, apolipoprotein B, and apolipoprotein B/A1 ratio in nonalcoholic steatohepatitis. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2015;27(2):142–9. DOI: 10.1097/MEG.0000000000000264
163. Ratziu V., de Ledinghen V., Oberti F., Mathurin P., Wartelle-Bladou C., Renou C., et al. A randomized controlled trial of high-dose ursodeoxycholic acid for non-alcoholic steatohepatitis. *J Hepatol*. 2011;54(5):1011–9. DOI: 10.1016/j.jhep.2010.08.030
164. Павлов Ч.С., Варганова Д.Л., Семенистая М.Ч., Кузнецова Е.А., Усанова А.А., Свистунов А.А. Урсодезоксихолевая кислота: эффективность и безопасность в лечении неалкогольной жировой болезни печени (метаанализ). *Вестник Российской академии медицинских наук*. 2018;73(5):294–305. [Pavlov Ch.S., Varganova D.L., Semenistaya M.Ch., Kuznetsova E.A., Usanova A.A., Svistunov A.A. Ursodeoxycholic acid: Efficacy and safety in the treatment of nonalcoholic fatty liver disease (meta-analysis). *Annals of the Russian Academy of Medical Sciences*. 2018;73(5):294–305. (In Russ.)]. DOI: 10.15690/vramn975
165. Zhang W., Tang Y., Huang J., Hu H. Efficacy of ursodeoxycholic acid in nonalcoholic fatty liver disease: An updated meta-analysis of randomized controlled trials. *Asia Pac J Clin Nutr*. 2020;29(4):696–705. DOI: 10.6133/apjcn.202012_29(4).0004
166. Lin X., Mai M., He T., Huang H., Zhang P., Xia E., et al. Efficiency of ursodeoxycholic acid for the treatment of nonalcoholic steatohepatitis: A systematic review and meta-analysis. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol*. 2022;16(6):537–45. DOI: 10.1080/17474124.2022.2083605
167. Nadinskaia M., Maevskaya M., Ivashkin V., Kodzoeva K., Pirogova I., Chesnokov E., et al. Ursodeoxycholic acid as a means of preventing atherosclerosis, steatosis and liver fibrosis in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *World J Gastroenterol*. 2021;27(10):959–75. DOI: 10.3748/wjg.v27.i10.959
168. Byrnes K., Blessinger S., Bailey N.T., Scaife R., Liu G., Khambu B. Therapeutic regulation of autophagy in hepatic metabolism. *Acta Pharm Sin B*. 2022;12(1):33–49. DOI: 10.1016/j.apsb.2021.07.021
169. Decuypere J.P., Parys J.B., Bultynck G. Regulation of the autophagic bcl-2/beclin 1 interaction. *Cells*. 2012;1(3):284–312. DOI: 10.3390/cells1030284

170. Carino A., Biagioli M., Marchianò S., Fiorucci C., Zampella A., Monti M.C., et al. Ursodeoxycholic acid is a GPBAR1 agonist and resets liver/intestinal FXR signaling in a model of diet-induced dysbiosis and NASH. *Biochim Biophys Acta Mol Cell Biol Lipids*. 2019;1864(10):1422–37. DOI: 10.1016/j.bbalip.2019.07.006
171. Marchianò S., Biagioli M., Roselli R., Zampella A., Di Giorgio C., Bordini M., et al. Beneficial effects of UDCA and norUDCA in a rodent model of steatosis are linked to modulation of GPBAR1/FXR signaling. *Biochim Biophys Acta Mol Cell Biol Lipids*. 2022;1867(11):159218. DOI: 10.1016/j.bbalip.2022.159218
172. Karedath J., Javed H., Ahsan Talpur F., Lal B., Kumari A., Kivan H., et al. Effect of vitamin E on clinical outcomes in patients with non-alcoholic fatty liver disease: A meta-analysis. *Cureus*. 2022;14(12):e32764. DOI: 10.7759/cureus.32764
173. Bril F., Biernacki D.M., Kalavalapalli S., Lomona-co R., Subbarayan S.K., Lai J., et al. Role of vitamin E for nonalcoholic steatohepatitis in patients with type 2 diabetes: A randomized controlled trial. *Diabetes Care*. 2019;42(8):1481–8. DOI: 10.2337/dc19-0167
174. Xu R., Tao A., Zhang S., Deng Y., Chen G. Association between vitamin E and non-alcoholic steatohepatitis: A meta-analysis. *Int J Clin Exp Med*. 2015;8(3):3924–34.
175. Mazhar I.J., Yasir M., Sarfraz S., Shlaghya G., Narayana S.H., Mushtaq U., et al. Vitamin E and pioglitazone: A comprehensive systematic review of their efficacy in non-alcoholic fatty liver disease. *Cureus*. 2023;15(8):e43635. DOI: 10.7759/cureus.43635
176. Vilar-Gomez E., Vuppalanchi R., Gaverieh S., Ghabril M., Saxena R., Cummings O.W., et al. Vitamin E improves transplant-free survival and hepatic decompensation among patients with nonalcoholic steatohepatitis and advanced fibrosis. *Hepatology*. 2020;71(2):495–509. DOI: 10.1002/hep.30368
177. European Association for the Study of the Liver (EASL); European Association for the Study of Diabetes (EASD); European Association for the Study of Obesity (EASO). EASL-EASD-EASO Clinical Practice Guidelines for the management of non-alcoholic fatty liver disease. *J Hepatol*. 2016;64(6):1388–402. DOI: 10.1016/j.jhep.2015.11.004
178. Chalasani N., Younossi Z., Lavine J.E., Charlton M., Cusi K., Rinella M., et al. The diagnosis and management of nonalcoholic fatty liver disease: Practice guidance from the American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatology*. 2018;67(1):328–57. DOI: 10.1002/hep.29367
179. Sanyal A.J., Chalasani N., Kowdley K.V., McCullough A., Diehl A.M., Bass N.M., et al. Pioglitazone, vitamin E, or placebo for nonalcoholic steatohepatitis. *N Engl J Med*. 2010;362(18):1675–85. DOI: 10.1056/NEJMoa0907929
180. Ando Y., Jou J.H. Nonalcoholic fatty liver disease and recent guideline updates. *Clin Liver Dis (Hoboken)*. 2021;17(1):23–8. DOI: 10.1002/cld.1045
181. Bjelakovic G., Nikolova D., Gluud C. Meta-regression analyses, meta-analyses, and trial sequential analyses of the effects of supplementation with beta-carotene, vitamin A, and vitamin E singly or in different combinations on all-cause mortality: Do we have evidence for lack of harm? *PLoS One*. 2013;8(9):e74558. DOI: 10.1371/journal.pone.0074558
182. Miller E.R. 3rd, Pastor-Barriuso R., Dalal D., Riemersma R.A., Appel L.J., Guallar E. Meta-analysis: High-dosage vitamin E supplementation may increase all-cause mortality. *Ann Intern Med*. 2005;142(1):37–46. DOI: 10.7326/0003-4819-142-1-200501040-00110
183. Curtis A.J., Bullen M., Piccenna L., McNeil J.J. Vitamin E supplementation and mortality in healthy people: A meta-analysis of randomised controlled trials. *Cardiovasc Drugs Ther*. 2014;28(6):563–73. DOI: 10.1007/s10557-014-6560-7
184. Vivarelli F., Canistro D., Cirillo S., Papi A., Spisni E., Vornoli A., et al. Co-carcinogenic effects of vitamin E in prostate. *Sci Rep*. 2019;9(1):11636. DOI: 10.1038/s41598-019-48213-1
185. Podszun M., Frank J. Vitamin E-drug interactions: Molecular basis and clinical relevance. *Nutr Res Rev*. 2014;27(2):215–31. DOI: 10.1017/S0954422414000146
186. Nouredin M., Sander-Struckmeier S., Mato J.M. Early treatment efficacy of S-adenosylmethionine in patients with intrahepatic cholestasis: A systematic review. *World J Hepatol*. 2020;12(2):46–63. DOI: 10.4254/wjh.v12.i2.46
187. Райхельсон К.Л., Кондрашина Э.А. Адemetионин в лечении повышенной утомляемости/слабости при заболеваниях печени: систематический обзор. *Терапевтический архив*. 2019;91(2):134–42. [Raikhelson K.L., Kondrashina E.A. Ademetionine in the treatment of fatigue in liver diseases: A systematic review. *Terapecticheskii Arkhiv*. 2019;91(2):134–42. (In Russ.)]. DOI: 10.26442/00403660.2019.02.000130
188. Барановский А.Ю., Райхельсон К.Л., Марченко Н.В. Применение S-аденозилметионина (Гептрала®) в терапии больных неалкогольным стеатогепатитом. *Клинические перспективы гастроэнтерологии, гепатологии*. 2010;9(1):3–10. [Baranovsky A.Yu., Raykhelson K.L., Marchenko N.V. Application of S-adenosylmethionine (Heptral®) in treatment of patients with non-alcoholic steatohepatitis. *Clinical Perspectives of Gastroenterology, Hepatology*. 2010;9(1):3–10. (In Russ.)].
189. Shankar R., Virukalpattigopalratnam M.P., Singh T. Heptral® (Ademetionine) in intrahepatic cholestasis due to chronic non-alcoholic liver disease: Subgroup analysis of results of a multicentre observational study in India. *J Clin Exp Hepatol*. 2014;4(Suppl. 2):S33. DOI: 10.1016/j.jceh.2014.02.071
190. Li H., Liu N.N., Peng Z.G. Effect of bicyclol on blood biomarkers of NAFLD: A systematic review and meta-analysis. *BMJ Open*. 2020;10(12):e039700. DOI: 10.1136/bmjopen-2020-039700
191. Маевская М.В., Луньков В.Д., Гейвандова Н.И., Пальгова Л.К., Пирогова И.Ю., Прашнова М.К. и др. Бицикллол в лечении пациентов с хроническими диффузными заболеваниями печени. *Медицинский совет*. 2020;15(7):78–89. [Maevskaya M.V., Lunkov V.D., Geyvandova N.I., Palgova L.K., Pirogova I.Yu., Prashnova M.K., et al. Bicyclol in the treatment of patients with chronic diffuse liver diseases. *Medical Council*. 2020;15(7):78–89. (In Russ.)]. DOI: 10.21518/2079-701X-2020-15-78-89
192. Pan S.Y., Dong H., Yu Z.L., Zhao X.Y., Xiang C.J., Wang H., et al. Bicyclol, a synthetic dibenzocyclooctadiene derivative, decreases hepatic lipids but increases serum triglyceride level in normal and hypercholesterolaemic mice. *J Pharm Pharmacol*. 2007;59(12):1657–62. DOI: 10.1211/jpp.59.12.0007
193. Pan S.Y., Yu Z.L., Dong H., Xiang C.J., Fong W.F., Ko K.M. Ethanol extract of fructus schisandrae decreases hepatic triglyceride level in mice fed with a high fat/cholesterol diet, with attention to acute toxicity. *Evid Based Complement Alternat Med*. 2011;2011:729412. DOI: 10.1093/ecam/nep070
194. Zhao W., Yan Y., Xiao Z., Wang M., Xu M., Wang Z., et al. Bicyclol ameliorates nonalcoholic fatty liver disease in mice via inhibiting MAPKs and NF-κB signaling pathways. *Biomed Pharmacother*. 2021;141:111874. DOI: 10.1016/j.biopha.2021.111874
195. Пирогова И.Ю., Яковлева С.В., Нейуймина Т.В., Синицын С.П., Чулков В.С., Шамаева Т.Н. Эффективность и безопасность Бициклола при неалкогольной жировой болезни печени: результаты когортного исследования. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2018;28(4):66–75. [Pirogova I.Yu., Yakovleva S.V., Neuymina T.V., Sinitsyn S.P., Chulkov V.S., Shamaeva T.N. Efficacy and safety of bicyclol treatment for non-alcoholic fatty liver disease: Results of a cohort study. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2018;28(4):66–75. (In Russ.)]. DOI: 10.22416/1382-4376-2018-28-4-66-75

196. Оковитый С.В., Приходько В.А., Безбородкина Н.Н., Кудрявцев Б.Н. Гепатопротекторы: руководство для врачей. 2-е изд. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2022. [Okovity S.V., Prihodko V.A., Bezborodkina N.N., Kudryavtsev B.N. Hepatoprotectors: A guide for doctors. 2nd ed. Moscow: GEOTAR-Media Publ.; 2022. (In Russ.)]. DOI: 10.33029/9704-6689-6-LIV-1-240
197. Семисерин В.А., Каракозов А.Г., Малькута М.А., Золотарева Л.А., Левченко О.Б., Калягин И.Е. и др. Оценка эффективности гепатопротективной монотерапии неалкогольной жировой болезни печени в стадии стеатогепатита препаратом на основе янтарной кислоты и метионина. *Терапевтический архив*. 2016;88(2):58–63. [Semiserin V.A., Karakozov A.G., Malkuta M.A., Zolotareva L.A., Levchenko O.B., Kalyagin I.E., et al. Evaluation of the efficiency of hepatoprotective monotherapy using succinic acid and methionine for nonalcoholic fatty liver disease at the stage of steatohepatitis. *Terapevticheskii Arkhiv*. 2016;88(2):58–63. (In Russ.)]. DOI: 10.17116/terarkh201688258-63
198. Стельмах В.В., Козлов В.К., Баранов В.Л., Латария Э.Л., Некрасова А.С. Энерготропная патогенетически ориентированная терапия сукцинатсодержащими препаратами при неалкогольной жировой болезни печени: перспективы клинического применения. *Медицинский алфавит*. 2013;1(2):38–44. [Stelmakh V.V., Kozlov V.K., Baranov V.L., Latariya E.L., Nekrasova A.S. Energy-tropic pathogenetically oriented therapy with succinate-containing drugs in non-alcoholic fatty liver disease: Prospects for clinical use. *Medical Alphabet*. 2013;1(2):38–44. (In Russ.)].
199. Дударенко С.В., Коваленко А.Л., Прокопенко С.М., Белогурова Е.В. Применение ремаксола в терапии метаболического синдрома у пациентов с неалкогольным стеатогепатитом и сахарным диабетом 2 типа. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2016;6:89–94. [Dudorenko S.V., Kovalenko A.L., Prokopenko S.M., Belogurova E.V. The use of remaxol in the treatment of metabolic syndrome in patients with nonalcoholic steatohepatitis and diabetes mellitus 2 type. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2016;6:89–94. (In Russ.)].
200. Шиповская А.А., Дуданова О.П. Внутрипеченочный холестаз при неалкогольной жировой болезни печени. *Терапевтический архив*. 2018;90(2):69–74. [Shipovskaya A.A., Dudanova O.P. Intrahepatic cholestasis in nonalcoholic fatty liver disease. *Terapevticheskii Arkhiv*. 2018;90(2):69–74. (In Russ.)]. DOI: 10.26442/terarkh201890269-74
201. Pennisi G., Pipitone R.M., Grimaudo S., Spatola F., Di Martino V., Cammà C., et al. A cholestatic pattern predicts liver outcomes in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Dig Liver Dis*. 2021;53(Suppl. 1):S27. DOI: 10.1016/j.dld.2020.12.069
202. Широкова Е.Н. Внутрипеченочный холестаз при неалкогольной жировой болезни печени: патогенез и роль адеметионина в терапии. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2023;33(2):79–86. [Shirokova Ye.N. Intrahepatic cholestasis in non-alcoholic fatty liver disease: Pathogenesis and role of ademetionine in treatment. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2023;33(2):79–86. (In Russ.)]. DOI: 10.22416/1382-4376-2023-33-2-79-86
203. Anstee Q.M., Day C.P. S-adenosylmethionine (S-AdoMet) therapy in liver disease: A review of current evidence and clinical utility. *J Hepatol*. 2012;57(5):1097–109. DOI: 10.1016/j.jhep.2012.04.041
204. Butterworth R.F., Kircheis G., Hilger N., McPhail M.J.W. Efficacy of L-ornithine L-aspartate for the treatment of hepatic encephalopathy and hyperammonemia in cirrhosis: Systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Clin Exp Hepatol*. 2018;8(3):301–13. DOI: 10.1016/j.jceh.2018.05.004
205. Ермолова Т.В., Ермолов С.Ю., Сологуб Т.В., Карев В.Е., Добкес А.Л., Апресян А.Г. Нарушения портальной гемодинамики при хронических заболеваниях печени на начальных стадиях фиброза и их коррекция. *Фарматека*. 2016;(15):58–66. [Ermolova T.V., Ermolov S.Yu., Sologub T.V., Karev V.E., Dobkes A.L., Apresyan A.G. Portohepatic hemodynamic disturbances in patients with chronic liver disease at the initial stages of fibrosis and their correction. *Farmateka*. 2016;(15):58–66. (In Russ.)].
206. Зыкина Е.Ю., Симонова Ж.Г. Гипераммониемия у пациентов со стабильной стенокардией и неалкогольной жировой болезнью печени на стадии стеатоза. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2023;8:57–65. [Zykina E.J., Simonova Zh.G. Hyperammonemia in patients with stable angina pectoris and nonalcoholic fatty liver disease at the steatosis stage. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2023;8:57–65. (In Russ.)]. DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-216-8-57-65
207. Гаранина Е.В. Влияние курсового приема L-орнитин-L-аспартата на фиброз и стеатоз печени у больных ассоциированной с нарушениями метаболизма жировой болезнью печени (неалкогольной жировой болезнью печени), имеющих гипераммониемию. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2021;31(4):31–6. [Garanina E.V. Effect of L-ornithine-L-aspartate on liver fibrosis and steatosis in patients with metabolic-associated fatty liver disease (non-alcoholic fatty liver disease) and hyperammonemia. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2021;31(4):31–6. (In Russ.)]. DOI: 10.22416/1382-4376-2021-31-4-31-36
208. Kaiser S., Gerok W., Häussinger D. Ammonia and glutamine metabolism in human liver slices: New aspects on the pathogenesis of hyperammonemia in chronic liver disease. *Eur J Clin Invest*. 1988;18(5):535–42. DOI: 10.1111/j.1365-2362.1988.tb01053.x
209. De Chiara F., Heeböll S., Marrone G., Montoliu C., Hamilton-Dutoit S., Ferrandez A., et al. Urea cycle dysregulation in non-alcoholic fatty liver disease. *J Hepatol*. 2018;69(4):905–15. DOI: 10.1016/j.jhep.2018.06.023
210. Алексеенко С.А., Агеева Е.А., Полковникова О.П. Современные подходы к диагностике и лечению гипераммониемии у пациентов с хроническими заболеваниями печени на доцирротической стадии. *РМЖ. Медицинское обозрение*. 2018;2(7-1):19–23. [Alekseenko S.A., Ageeva E.A., Polkovnikova O.P. Modern approaches to diagnostics and treatment of hyperammonemia in patients with chronic liver disease at a precirrhotic stage. *RMJ. Medical Review*. 2018;2(7-1):19–23. (In Russ.)].
211. Tian L.Y., Lu L.G., Tang C.W., Xie Y., Luo H.S., Tan S.Y., et al. Aspartate-ornithine granules in the treatment of nonalcoholic steatohepatitis: A multiple-dose parallel controlled clinical trial. *Zhonghua Gan Zang Bing Za Zhi*. 2013;21(7):528–32. (In Chinese). DOI: 10.3760/cma.j.issn.1007-3418.2013.07.013
212. Pichon C., Nachit M., Gillard J., Vande Velde G., Lanthier N., Leclercq I.A. Impact of L-ornithine L-aspartate on non-alcoholic steatohepatitis-associated hyperammonemia and muscle alterations. *Front Nutr*. 2022;9:1051157. DOI: 10.3389/fnut.2022.1051157
213. Приходько В.А., Сысоев Ю.И., Поверьева М.А., Бунят А.В., Карев В.Е., Ивкин Д.Ю. и др. Влияние эмпаглифлозина и L-орнитина L-аспартата на поведенческо-когнитивные функции и физическую работоспособность при экспериментальном стеатогепатите. *Вестник РГМУ*. 2020;3:53–62. [Prihodko V.A., Sysoev Yu.I., Poveryeva M.A., Bunyat A.V., Karev V.E., Ivkin D.Yu., et al. Effects of empagliflozin and L-ornithine L-aspartate on behavior, cognitive functions, and physical performance in mice with experimentally induced steatohepatitis. *Bulletin of Russian State Medical University*. 2020;3:49–57. (In Russ.)]. DOI: 10.24075/brsmu.2020.034
214. Оковитый С.В., Райхельсон К.Л., Приходько В.А. Комбинированная гепатопротекторная фармакотерапия заболеваний печени. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2022;7:5–20. [Okovityi S.V.,

- Raikhelson K.L., Prikhodko V.A. Combined hepatoprotective pharmacotherapy for liver disease. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2022;7:5–20. (In Russ.]. DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-203-7-5-20
215. Dufour J.F., Oneta C.M., Gonvers J.J., Bihl F., Cerny A., Cereda J.M., et al. Randomized placebo-controlled trial of ursodeoxycholic acid with vitamin E in non-alcoholic steatohepatitis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2006;4(12):1537–43. DOI: 10.1016/j.cgh.2006.09.025
 216. Pietu F., Guillaud O., Walter T., Vallin M., Hervey V., Scoazec J.Y., et al. Ursodeoxycholic acid with vitamin E in patients with nonalcoholic steatohepatitis: Long-term results. *Clin Res Hepatol Gastroenterol*. 2012;36(2):146–55. DOI: 10.1016/j.clinre.2011.10.011
 217. Balmer M.L., Siegrist K., Zimmermann A., Dufour J.F. Effects of ursodeoxycholic acid in combination with vitamin E on adipokines and apoptosis in patients with non-alcoholic steatohepatitis. *Liver Int*. 2009;29(8):1184–8. DOI: 10.1111/j.1478-3231.2009.02037.x
 218. Thomsen M.N., Skytte M.J., Samkani A., Carl M.H., Weber P., Astrup A., et al. Dietary carbohydrate restriction augments weight loss-induced improvements in glycaemic control and liver fat in individuals with type 2 diabetes: A randomised controlled trial. *Diabetologia*. 2022;65(3):506–17. DOI: 10.1007/s00125-021-05628-8
 219. Vilar-Gomez E., Martinez-Perez Y., Calzadilla-Bertot L., Torres-Gonzalez A., Gra-Oramas B., Gonzalez-Fabian L., et al. Weight loss through lifestyle modification significantly reduces features of nonalcoholic steatohepatitis. *Gastroenterology*. 2015;149(2):367–78.e5. DOI: 10.1053/j.gastro.2015.04.005
 220. Wong C., Lee M.H., Yaow C.Y.L., Chin Y.H., Goh X.L., Ng C.H., et al. Glucagon-like peptide-1 receptor agonists for non-alcoholic fatty liver disease in type 2 diabetes: A meta-analysis. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2021;12:609110. DOI: 10.3389/fendo.2021.609110
 221. Fan S., Shi X., Yao J., Zhong M., Feng P. The efficacy of glucagon-like peptide 1 receptor agonists in patients with non-alcoholic fatty liver disease: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Rev Esp Enferm Dig*. 2020;112(8):627–35. DOI: 10.17235/reed.2020.6392/2019
 222. Newsome P.N., Buchholtz K., Cusi K., Linder M., Okanoue T., Ratziu V., et al. A placebo-controlled trial of subcutaneous semaglutide in nonalcoholic steatohepatitis. *N Engl J Med*. 2021;384(12):1113–24. DOI: 10.1056/NEJMoa2028395
 223. Zhu K., Kakkar R., Chahal D., Yoshida E.M., Husaini T. Efficacy and safety of semaglutide in non-alcoholic fatty liver disease. *World J Gastroenterol*. 2023;29(37):5327–38. DOI: 10.3748/wjg.v29.i37.5327
 224. Bandyopadhyay S., Das S., Samajdar S.S., Joshi S.R. Role of semaglutide in the treatment of nonalcoholic fatty liver disease or non-alcoholic steatohepatitis: A systematic review and meta-analysis. *Diabetes Metab Syndr*. 2023;17(10):102849. DOI: 10.1016/j.dsx.2023.102849
 225. Gu Y., Sun L., Zhang W., Kong T., Zhou R., He Y., et al. Comparative efficacy of 5 sodium-glucose cotransporter protein-2 (SGLT-2) inhibitor and 4 glucagon-like peptide-1 (GLP-1) receptor agonist drugs in non-alcoholic fatty liver disease: A GRADE-assessed systematic review and network meta-analysis of randomized controlled trials. *Front Pharmacol*. 2023;14:1102792. DOI: 10.3389/fphar.2023.1102792
 226. Parab P., Chaudhary P., Mukhtar S., Moradi A., Kodali A., Okoye C., et al. Role of glucagon-like peptide-1 (GLP-1) receptor agonists in cardiovascular risk management in patients with type 2 diabetes mellitus: A systematic review. *Cureus*. 2023;15(9):e45487. DOI: 10.7759/cureus.45487
 227. Banerjee M., Pal R., Mukhopadhyay S., Nair K. GLP-1 receptor agonists and risk of adverse cerebrovascular outcomes in type 2 diabetes: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Clin Endocrinol Metab*. 2023;108(7):1806–12. DOI: 10.1210/clinem/dgad076
 228. Gomes D.A., Presume J., de Araújo Gonçalves P., Almeida M.S., Mendes M., Ferreira J. Association between the magnitude of glycemic control and body weight loss with GLP-1 receptor agonists and risk of atherosclerotic cardiovascular disease: A systematic review and meta-analyses of randomized diabetes cardiovascular outcomes trials. *Cardiovasc Drugs Ther*. 2024. DOI: 10.1007/s10557-024-07547-3
 229. Cusi K., Orsak B., Bril F., Lomonaco R., Hecht J., Ortiz-Lopez C., et al. Long-term pioglitazone treatment for patients with nonalcoholic steatohepatitis and prediabetes or type 2 diabetes mellitus: A randomized trial. *Ann Intern Med*. 2016;165(5):305–15. DOI: 10.7326/M15-1774
 230. Musso G., Cassader M., Paschetta E., Gambino R. Thiazolidinediones and advanced liver fibrosis in non-alcoholic steatohepatitis: A meta-analysis. *JAMA Intern Med*. 2017;177(5):633–40. DOI: 10.1001/jamainternmed.2016.9607
 231. Zhao Y., Zhao W., Wang H., Zhao Y., Bu H., Takahashi H. Pioglitazone on nonalcoholic steatohepatitis: A systematic review and meta-analysis of 15 RCTs. *Medicine (Baltimore)*. 2022;101(46):e31508. DOI: 10.1097/MD.00000000000031508
 232. Ndakotsu A., Vivekanandan G. The role of thiazolidinediones in the amelioration of nonalcoholic fatty liver disease: A systematic review. *Cureus*. 2022;14(5):e25380. DOI: 10.7759/cureus.25380
 233. Budd J., Cusi K. Role of agents for the treatment of diabetes in the management of nonalcoholic fatty liver disease. *Curr Diab Rep*. 2020;20(11):59. DOI: 10.1007/s11892-020-01349-1
 234. Государственный реестр лекарственных средств. Пиоглар. Номер ЛС-001671, дата регистрации 16.07.2011. [State Register of Medicines. Pioglar. Number LS-001671, registration date 16.07.2011. (In Russ.]. URL: https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=66ecaf50-2ba6-41a8-848f-de7e5b8c9220
 235. Gautam A., Agrawal P.K., Doneria J., Nigam A. Effects of canagliflozin on abnormal liver function tests in patients of type 2 diabetes with non-alcoholic fatty liver disease. *J Assoc Physicians India*. 2018;66(8):62–6.
 236. Wei Q., Xu X., Guo L., Li J., Li L. Effect of SGLT2 inhibitors on type 2 diabetes mellitus with non-alcoholic fatty liver disease: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2021;12:635556. DOI: 10.3389/fendo.2021.635556
 237. Приходько В.А., Оковитый С.В., Куликов А.Н. Глифлозины при неалкогольной жировой болезни печени: перспективы применения за пределами диабета, кардио- и нефропротекции. *Терапия*. 2023;9(7):130–41. [Prikhodko V.A., Okovity S.V., Kulikov A.N. Gliflozins in non-alcoholic fatty liver disease: Perspectives of use outside diabetes, cardiac and nephroprotection. *Therapy*. 2023;9(7):130–41. (In Russ.]. DOI: 10.18565/therapy.2023.7.130-141
 238. Mo M., Huang Z., Liang Y., Liao Y., Xia N. The safety and efficacy evaluation of sodium-glucose co-transporter 2 inhibitors for patients with non-alcoholic fatty liver disease: An updated meta-analysis. *Dig Liver Dis*. 2022;54(4):461–8. DOI: 10.1016/j.dld.2021.08.017
 239. Jin Z., Yuan Y., Zheng C., Liu S., Weng H. Effects of sodium-glucose co-transporter 2 inhibitors on liver fibrosis in non-alcoholic fatty liver disease patients with type 2 diabetes mellitus: An updated meta-analysis of randomized controlled trials. *J Diabetes Complications*. 2023;37(8):108558. DOI: 10.1016/j.jdiacomp.2023.108558
 240. Ong Lopez A.M.C., Pajimna J.A.T. Efficacy of sodium glucose cotransporter 2 inhibitors on hepatic fibrosis and steatosis in non-alcoholic fatty liver disease: An updated systematic review and meta-analysis. *Sci Rep*. 2024;14(1):2122. DOI: 10.1038/s41598-024-52603-5
 241. Sánchez-García A., Sahebkar A., Simental-Mendía M., Simental-Mendía L.E. Effect of ursodeoxycholic acid on glycemic markers: A systematic review and meta-analysis.

- lysis of clinical trials. *Pharmacol Res.* 2018;135:144–9. DOI: 10.1016/j.phrs.2018.08.008
242. Elhini S.H., Wahsh E.A., Elberry A.A., El Ameen N.F., Abdelfadil Saedii A., Refaie S.M., et al. The impact of an SGLT2 inhibitor versus ursodeoxycholic acid on liver steatosis in diabetic patients. *Pharmaceuticals (Basel)*. 2022;15(12):1516. DOI: 10.3390/ph15121516
 243. Houttu V., Csader S., Nieuwdorp M., Holleboom A.G., Schwab U. Dietary interventions in patients with non-alcoholic fatty liver disease: A systematic review and meta-analysis. *Front Nutr.* 2021;8:716783. DOI: 10.3389/fnut.2021.716783
 244. Koutoukidis D.A., Astbury N.M., Tudor K.E., Morris E., Henry J.A., Noreik M., et al. Association of weight loss interventions with changes in biomarkers of nonalcoholic fatty liver disease: A systematic review and meta-analysis. *JAMA Intern Med.* 2019;179(9):1262–71. DOI: 10.1001/jamainternmed.2019.2248
 245. Ezpeleta M., Gabel K., Cienfuegos S., Kalam F., Lin S., Pavlou V., et al. Effect of alternate day fasting combined with aerobic exercise on non-alcoholic fatty liver disease: A randomized controlled trial. *Cell Metab.* 2023;35(1):56–70.e3. DOI: 10.1016/j.cmet.2022.12.001
 246. Haufe S., Engeli S., Kast P., Böhnke J., Utz W., Haas V., et al. Randomized comparison of reduced fat and reduced carbohydrate hypocaloric diets on intrahepatic fat in overweight and obese human subjects. *Hepatology*. 2011;53(5):1504–14. DOI: 10.1002/hep.24242
 247. Asrih M., Jorjanyaz F.R. Diets and nonalcoholic fatty liver disease: The good and the bad. *Clin Nutr.* 2014;33(2):186–90. DOI: 10.1016/j.clnu.2013.11.003
 248. Lemstra M., Bird Y., Nwankwo C., Rogers M., Moraros J. Weight loss intervention adherence and factors promoting adherence: A meta-analysis. *Patient Prefer Adherence.* 2016;10:1547–59. DOI: 10.2147/PPA.S103649
 249. Scragg J., Hallsworth K., Taylor G., Cassidy S., Haigh L., Boyle M., et al. Factors associated with engagement and adherence to a low-energy diet to promote 10 % weight loss in patients with clinically significant non-alcoholic fatty liver disease. *BMJ Open Gastroenterol.* 2021;8(1):e000678. DOI: 10.1136/bmj-gast-2021-000678
 250. Armstrong M.J., Gaunt P., Aithal G.P., Barton D., Hull D., Parker R., et al. Liraglutide safety and efficacy in patients with non-alcoholic steatohepatitis (LEAN): A multicentre, double-blind, randomised, placebo-controlled phase 2 study. *Lancet.* 2016;387(10019):679–90. DOI: 10.1016/S0140-6736(15)00803-X
 251. Vilsbøll T., Christensen M., Junker A.E., Knop F.K., Gluud L.L. Effects of glucagon-like peptide-1 receptor agonists on weight loss: Systematic review and meta-analyses of randomised controlled trials. *BMJ.* 2012;344:d7771. DOI: 10.1136/bmj.d7771
 252. Stokes C.S., Gluud L.L., Casper M., Lammert F. Ursodeoxycholic acid and diets higher in fat prevent gallbladder stones during weight loss: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2014;12(7):1090–100.e2. DOI: 10.1016/j.cgh.2013.11.031
 253. Fearon N.M., Kearns E.C., Kennedy C.A., Conneely J.B., Heneghan H.M. The impact of ursodeoxycholic acid on gallstone disease after bariatric surgery: A meta-analysis of randomized control trials. *Surg Obes Relat Dis.* 2022;18(1):77–84. DOI: 10.1016/j.soard.2021.10.004
 254. Mulliri A., Menahem B., Alves A., Dupont B. Ursodeoxycholic acid for the prevention of gallstones and subsequent cholecystectomy after bariatric surgery: A meta-analysis of randomized controlled trials. *J Gastroenterol.* 2022;57(8):529–39. DOI: 10.1007/s00535-022-01886-4
 255. Machado F.H.F., Castro Filho H.F., Babadopolos R.F.A.L., Rocha H.A.L., Rocha J.L.C., Moraes Filho M.O. Ursodeoxycholic acid in the prevention of gallstones in patients subjected to Roux-en-Y gastric bypass1. *Acta Cir Bras.* 2019;34(1):e20190010000009. DOI: 10.1590/s0102-865020190010000009
 256. Johansson K., Sundström J., Marcus C., Hemmingsson E., Neovius M. Risk of symptomatic gallstones and cholecystectomy after a very-low-calorie diet or low-calorie diet in a commercial weight loss program: 1-year matched cohort study. *Int J Obes (Lond).* 2014;38(2):279–84. DOI: 10.1038/ijo.2013.83
 257. European Association for the Study of the Liver (EASL). EASL Clinical Practice Guidelines on the prevention, diagnosis and treatment of gallstones. *J Hepatol.* 2016;65(1):146–81. DOI: 10.1016/j.jhep.2016.03.005
 258. Uy M.C., Talingdan-Te M.C., Espinosa W.Z., Daez M.L., Ong J.P. Ursodeoxycholic acid in the prevention of gallstone formation after bariatric surgery: A meta-analysis. *Obes Surg.* 2008;18(12):1532–8. DOI: 10.1007/s11695-008-9587-7
 259. Dongiovanni P., Petta S., Mannisto V., Mancina R.M., Pipitone R., Karja V., et al. Statin use and non-alcoholic steatohepatitis in at risk individuals. *J Hepatol.* 2015;63(3):705–12. DOI: 10.1016/j.jhep.2015.05.006
 260. Zhou H., Toshiyoshi M., Zhao W., Zhao Y., Zhao Y. Statins on nonalcoholic fatty liver disease: A systematic review and meta-analysis of 14 RCTs. *Medicine (Baltimore)*. 2023;102(26):e33981. DOI: 10.1097/MD.00000000000033981
 261. Pastori D., Sciacqua A., Marcucci R., Del Ben M., Baratta F., Violi F., et al. Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD), metabolic syndrome and cardiovascular events in atrial fibrillation. A prospective multicenter cohort study. *Intern Emerg Med.* 2021;16(8):2063–8. DOI: 10.1007/s11739-021-02682-3
 262. Mach F., Baigent C., Catapano A.L., Koskinas K.C., Casula M., Badimon L., et al. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: Lipid modification to reduce cardiovascular risk. *Eur Heart J.* 2020;41(1):111–88. DOI: 10.1093/eurheartj/ehz455
 263. Pastori D., Pani A., Di Rocco A., Menichelli D., Gazzaniga G., Farcomeni A., et al. Statin liver safety in non-alcoholic fatty liver disease: A systematic review and metanalysis. *Br J Clin Pharmacol.* 2022;88(2):441–51. DOI: 10.1111/bcp.14943
 264. Abdallah M., Brown L., Provenza J., Tariq R., Gowda S., Singal A.K. Safety and efficacy of dyslipidemia treatment in NAFLD patients: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Ann Hepatol.* 2022;27(6):100738. DOI: 10.1016/j.aohp.2022.100738
 265. Athyros V.G., Boutari C., Stavropoulos K., Anagnostis P., Imprialos K.P., Doumas M., et al. Statins: An under-appreciated asset for the prevention and the treatment of NAFLD or NASH and the related cardiovascular risk. *Curr Vasc Pharmacol.* 2018;16(3):246–53. DOI: 10.2174/157016115666170621082910
 266. Torres-Peña J.D., Martín-Piedra L., Fuentes-Jiménez F. Statins in non-alcoholic steatohepatitis. *Front Cardiovasc Med.* 2021;8:777131. DOI: 10.3389/fcvm.2021.777131
 267. Aithal G.P., Watkins P.B., Andrade R.J., Larrey D., Molokhia M., Takikawa H., et al. Case definition and phenotype standardization in drug-induced liver injury. *Clin Pharmacol Ther.* 2011;89(6):806–15. DOI: 10.1038/clpt.2011.58
 268. Марцевич С.Ю., Кутишенко Н.П., Дроздова Л.Ю., Лерман О.В., Невзорова В.А., Резник И.И. и др. Исследование РАКУРС: повышение эффективности и безопасности терапии статинами у больных с заболеваниями печени, желчного пузыря и (или) желчевыводящих путей с помощью урсodeоксихолевой кислоты. *Терапевтический архив.* 2014;86(12):48–52. [Martsevich S.Yu., Kutishenko N.P., Drozdova L.Yu., Lerman O.V., Nevzorova V.A., Reznik I.I., et al. Ursodeoxycholic acid-enhanced efficiency and safety of statin therapy in patients with liver, gallbladder, and/or biliary tract diseases: The RACURS study. *Terapevticheskii Arkhiv.* 2014;86(12):48–52. (In Russ.)]. DOI: 10.17116/terarkh2014861248-52
 269. Nadinskaya M., Martsevich S., Kutishenko N., Balashov I., Lerman O. P0624 Ursodeoxycholic acid influence on efficacy and safety of statin therapy in patients with high risk of cardiovascular events and nonalcoholic

- fatty liver disease: The RACURS study (post-hoc analysis). *United European Gastroenterol J.* 2015;3(Suppl. 5):P0624. DOI: 10.1177/2050640615601623
270. Cabezas Gelabert R. Effect of ursodeoxycholic acid combined with statins in hypercholesterolemia treatment: A prospective clinical trial. *Rev Clin Esp.* 2004;204(12):632–5. (In Spanish). DOI: 10.1016/s0014-2565(04)71566-0
 271. Seo S.H., Lee D.H., Lee Y.S., Cho K.J., Park H.J., Lee H.W., et al. Co-administration of ursodeoxycholic acid with rosuvastatin/ezetimibe in a non-alcoholic fatty liver disease model. *Gastroenterol Rep (Oxf).* 2022;10:goac037. DOI: 10.1093/gastro/goac037
 272. Nakade Y., Murotani K., Inoue T., Kobayashi Y., Yamamoto T., Ishii N., et al. Ezetimibe for the treatment of non-alcoholic fatty liver disease: A meta-analysis. *Hepatol Res.* 2017;47(13):1417–28. DOI: 10.1111/hepr.12887
 273. Lee H.Y., Jun D.W., Kim H.J., Oh H., Saeed W.K., Ahn H., et al. Ezetimibe decreased nonalcoholic fatty liver disease activity score but not hepatic steatosis. *Korean J Intern Med.* 2019;34(2):296–304. DOI: 10.3904/kjim.2017.194
 274. Cho Y., Rhee H., Kim Y.E., Lee M., Lee B.W., Kang E.S., et al. Ezetimibe combination therapy with statin for non-alcoholic fatty liver disease: An open-label randomized controlled trial (ESSENTIAL study). *BMC Med.* 2022;20(1):93. DOI: 10.1186/s12916-022-02288-2
 275. Scorletti E., Bhatia L., McCormick K.G., Clough G.F., Nash K., Hodson L., et al. Effects of purified eicosapentaenoic and docosahexaenoic acids in nonalcoholic fatty liver disease: Results from the Welcome* study. *Hepatology.* 2014;60(4):1211–21. DOI: 10.1002/hep.27289
 276. Maciejewska-Markiewicz D., Stachowska E., Hawrylikowicz V., Stachowska L., Prowans P. The role of resolvins, protectins and maresins in non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD). *Biomolecules.* 2021;11(7):937. DOI: 10.3390/biom11070937
 277. Bhatt D.L., Steg P.G., Miller M., Brinton E.A., Jacobson T.A., Ketchum S.B., et al. Cardiovascular risk reduction with icosapent ethyl for hypertriglyceridemia. *N Engl J Med.* 2019;380(1):11–22. DOI: 10.1056/NEJMoa1812792
 278. Sanyal A.J., Abdelmalek M.F., Suzuki A., Cummings O.W., Chojkier M. No significant effects of ethyl-eicosapentaenoic acid on histologic features of nonalcoholic steatohepatitis in a phase 2 trial. *Gastroenterology.* 2014;147(2):377–84.e1. DOI: 10.1053/j.gastro.2014.04.046
 279. Lee C.H., Fu Y., Yang S.J., Chi C.C. Effects of omega-3 polyunsaturated fatty acid supplementation on non-alcoholic fatty liver: A systematic review and meta-analysis. *Nutrients.* 2020;12(9):2769. DOI: 10.3390/nu12092769
 280. Musazadeh V., Karimi A., Malekhamadi M., Ahraabi S.S., Dehghan P. Omega-3 polyunsaturated fatty acids in the treatment of non-alcoholic fatty liver disease: An umbrella systematic review and meta-analysis. *Clin Exp Pharmacol Physiol.* 2023;50(5):327–34. DOI: 10.1111/1440-1681.13750
 281. Yan J.H., Guan B.J., Gao H.Y., Peng X.E. Omega-3 polyunsaturated fatty acid supplementation and non-alcoholic fatty liver disease: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Medicine (Baltimore).* 2018;97(37):e12271. DOI: 10.1097/MD.00000000000012271
 282. Hilleman D.E., Wiggins B.S., Bottorff M.B. Critical differences between dietary supplement and prescription omega-3 fatty acids: A narrative review. *Adv Ther.* 2020;37(2):656–70. DOI: 10.1007/s12325-019-01211-1
 283. Fernández-Miranda C., Pérez-Carreras M., Colina F., López-Alonso G., Vargas C., Solís-Herruzo J.A. A pilot trial of fenofibrate for the treatment of non-alcoholic fatty liver disease. *Dig Liver Dis.* 2008;40(3):200–5. DOI: 10.1016/j.dld.2007.10.002
 284. Mahmoudi A., Moallem S.A., Johnston T.P., Sahebkar A. Liver protective effect of fenofibrate in NASH/NAFLD animal models. *PPAR Res.* 2022;2022:5805398. DOI: 10.1155/2022/5805398
 285. Lawitz E.J., Bhandari B.R., Ruane P.J., Kohli A., Harting E., Ding D., et al. Fenofibrate mitigates hypertriglyceridemia in nonalcoholic steatohepatitis patients treated with cilofexor/firsocostat. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2023;21(1):143–52.e3. DOI: 10.1016/j.cgh.2021.12.044
 286. Maev I.V., Samsonov A.A., Palgova L.K., Pavlov C.S., Shirokova E.N., Vovk E.I., et al. Effectiveness of phosphatidylcholine as adjunctive therapy in improving liver function tests in patients with non-alcoholic fatty liver disease and metabolic comorbidities: Real-life observational study from Russia. *BMJ Open Gastroenterol.* 2020;7(1):e000368. DOI: 10.1136/bmjgast-2019-000368
 287. Dajani A.I., Popovic B. Essential phospholipids for non-alcoholic fatty liver disease associated with metabolic syndrome: A systematic review and network meta-analysis. *World J Clin Cases.* 2020;8(21):5235–49. DOI: 10.12998/wjcc.v8.i21.5235
 288. Kuche K., Bhargavi N., Dora C.P., Jain S. Drug-phospholipid complex – a go through strategy for enhanced oral bioavailability. *AAPS PharmSciTech.* 2019;20(2):43. DOI: 10.1208/s12249-018-1252-4
 289. Оковитый С.В., Болотова В.Ц., Анисимова Н.А., Ивкин Д.Ю., Титович И.А., Сысоев Ю.И. и др. Перспективы применения растительных извлечений для коррекции нарушений жирового и углеводного обмена. *Фармация.* 2020;69(2):17–22. [Okovityi S.V., Bolotova V.Ts., Anisimova N.A., Ivkin D.Yu., Titovich I.A., Sysoev Yu.I., et al. Prospects for using plant extracts to correct fat and carbohydrate metabolism disorders. *Pharmacy.* 2020;69(2):17–22. (In Russ.)]. DOI: 10.29296/25419218-2020-02-03
 290. Dimakopoulou A., Sfikas G., Athyros V. PCSK9 administration ameliorates non alcoholic fatty disease in patients with heterozygous familial hyperlipidemia. *Hell J Atheroscler.* 2018;9(2):12. DOI: 10.23803/HJA.V9I2.175.G150
 291. Rimbart A., Smati S., Dijk W., Le May C., Cariou B. Genetic inhibition of PCSK9 and liver function. *JAMA Cardiol.* 2021;6(3):353–4. DOI: 10.1001/jamacardio.2020.5341
 292. Jang H.R., Kang D., Sinn D.H., Gu S., Cho S.J., Lee J.E., et al. Nonalcoholic fatty liver disease accelerates kidney function decline in patients with chronic kidney disease: A cohort study. *Sci Rep.* 2018;8(1):4718. DOI: 10.1038/s41598-018-23014-0
 293. Musso G., Gambino R., Tabibian J.H., Ekstedt M., Kechagias S., Hamaguchi M., et al. Association of non-alcoholic fatty liver disease with chronic kidney disease: A systematic review and meta-analysis. *PLoS Med.* 2014;11(7):e1001680. DOI: 10.1371/journal.pmed.1001680
 294. Targher G., Chonchol M., Bertolini L., Rodella S., Zenari L., Lippi G., et al. Increased risk of CKD among type 2 diabetics with nonalcoholic fatty liver disease. *J Am Soc Nephrol.* 2008;19(8):1564–70. DOI: 10.1681/ASN.2007101155
 295. Heda R., Yazawa M., Shi M., Bhaskaran M., Aloor F.Z., Thuluvath P.J., et al. Non-alcoholic fatty liver and chronic kidney disease: Retrospect, introspect, and prospect. *World J Gastroenterol.* 2021;27(17):1864–82. DOI: 10.3748/wjg.v27.i17.1864
 296. Monteillet L., Gjorgjieva M., Silva M., Verzieux V., Imikirene L., Duchamp A., et al. Intracellular lipids are an independent cause of liver injury and chronic kidney disease in non alcoholic fatty liver disease-like context. *Mol Metab.* 2018;16:100–15. DOI: 10.1016/j.molmet.2018.07.006
 297. Shimano H., Sato R. SREBP-regulated lipid metabolism: Convergent physiology – divergent pathophysiology. *Nat Rev Endocrinol.* 2017;13(12):710–30. DOI: 10.1038/nrendo.2017.91
 298. Marcuccilli M., Chonchol M. NAFLD and chronic kidney disease. *Int J Mol Sci.* 2016;17(4):562. DOI: 10.3390/ijms17040562
 299. Kwon S.Y., Park J., Park S.H., Lee Y.B., Kim G., Hur K.Y., et al. MAFLD and NAFLD in the pre-

- diction of incident chronic kidney disease. *Sci Rep*. 2023;13(1):1796. DOI: 10.1038/s41598-023-27762-6
300. Zhang X., Wong G.L., Yip T.C., Tse Y.K., Liang L.Y., Hui V.W., et al. Angiotensin-converting enzyme inhibitors prevent liver-related events in nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology*. 2022;76(2):469–82. DOI: 10.1002/hep.32294
 301. Hirata T., Tomita K., Kawai T., Yokoyama H., Shimada A., Kikuchi M., et al. Effect of telmisartan or losartan for treatment of nonalcoholic fatty liver disease: Fatty Liver Protection Trial by Telmisartan or Losartan Study (FANTASY). *Int J Endocrinol*. 2013;587140. DOI: 10.1155/2013/587140
 302. Georgescu E.F., Georgescu M. Therapeutic options in non-alcoholic steatohepatitis (NASH). Are all agents alike? Results of a preliminary study. *J Gastrointest Liver Dis*. 2007;16(1):39–46.
 303. Georgescu E.F., Ionescu R., Niculescu M., Mogoanta L., Vancica L. Angiotensin-receptor blockers as therapy for mild-to-moderate hypertension-associated non-alcoholic steatohepatitis. *World J Gastroenterol*. 2009;15(8):942–54. DOI: 10.3748/wjg.15.942
 304. Yokohama S., Yoneda M., Haneda M., Okamoto S., Okada M., Aso K., et al. Therapeutic efficacy of an angiotensin II receptor antagonist in patients with nonalcoholic steatohepatitis. *Hepatology*. 2004;40(5):1222–5. DOI: 10.1002/hep.20420
 305. Osterreicher C.H., Taura K., De Minicis S., Seki E., Penz-Osterreicher M., Kodama Y., et al. Angiotensin-converting-enzyme 2 inhibits liver fibrosis in mice. *Hepatology*. 2009;50(3):929–38. DOI: 10.1002/hep.23104
 306. Ala M. SGLT2 inhibition for cardiovascular diseases, chronic kidney disease, and NAFLD. *Endocrinology*. 2021;162(12):bqab157. DOI: 10.1210/endo/bqab157
 307. Toyama T., Neuen B.L., Jun M., Ohkuma T., Neal B., Jardine M.J., et al. Effect of SGLT2 inhibitors on cardiovascular, renal and safety outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus and chronic kidney disease: A systematic review and meta-analysis. *Diabetes Obes Metab*. 2019;21(5):1237–50. DOI: 10.1111/dom.13648
 308. Sarafidis P., Ferro C.J., Morales E., Ortiz A., Malyszko J., Hojs R., et al. SGLT-2 inhibitors and GLP-1 receptor agonists for nephroprotection and cardioprotection in patients with diabetes mellitus and chronic kidney disease. A consensus statement by the EURECA-m and the DIABESITY working groups of the ERA-EDTA. *Nephrol Dial Transplant*. 2019;34(2):208–30. DOI: 10.1093/ndt/gfy407
 309. Musso G., Cassader M., Cohnen S., De Micheli F., Pinach S., Saba F., et al. Fatty liver and chronic kidney disease: Novel mechanistic insights and therapeutic opportunities. *Diabetes Care*. 2016;39(10):1830–45. DOI: 10.2337/dc15-1182
 310. Heerspink H.J.L., Stefánsson B.V., Correa-Rotter R., Chertow G.M., Greene T., Hou F.F., et al. Dapagliflozin in patients with chronic kidney disease. *N Engl J Med*. 2020;383(15):1436–46. DOI: 10.1056/NEJMoa2024816
 311. Herrington W.G., Staplin N., Wanner C., Green J.B., Hauske S.J., Emberson J.R., et al. Empagliflozin in patients with chronic kidney disease. *N Engl J Med*. 2023;388(2):117–27. DOI: 10.1056/NEJMoa2204233
 312. Palmer S.C., Tendal B., Mustafa R.A., Vandvik P.O., Li S., Hao Q., et al. Sodium-glucose cotransporter protein-2 (SGLT-2) inhibitors and glucagon-like peptide-1 (GLP-1) receptor agonists for type 2 diabetes: Systematic review and network meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ*. 2021;372:m4573. DOI: 10.1136/bmj.m4573
 313. Greco E.V., Russo G., Giandalia A., Viazzi F., Pontremoli R., De Cosmo S. GLP-1 receptor agonists and kidney protection. *Medicina (Kaunas)*. 2019;55(6):233. DOI: 10.3390/medicina55060233
 314. Marso S.P., Daniels G.H., Brown-Frandsen K., Kristensen P., Mann J.F., Nauck M.A., et al. Liraglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2016;375(4):311–22. DOI: 10.1056/NEJMoa1603827
 315. Marso S.P., Bain S.C., Consoli A., Eliaschewitz F.G., Jódar E., Leiter L.A., et al. Semaglutide and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2016;375(19):1834–44. DOI: 10.1056/NEJMoa1607141
 316. Gerstein H.C., Colhoun H.M., Dagenais G.R., Diaz R., Lakshmanan M., Pais P., et al. Dulaglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes (REWIND): A double-blind, randomised placebo-controlled trial. *Lancet*. 2019;394(10193):121–30. DOI: 10.1016/S0140-6736(19)31149-3
 317. Zhang Y., Jiang L., Wang J., Wang T., Chien C., Huang W., et al. Network meta-analysis on the effects of finerenone versus SGLT2 inhibitors and GLP-1 receptor agonists on cardiovascular and renal outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus and chronic kidney disease. *Cardiovasc Diabetol*. 2022;21(1):232. DOI: 10.1186/s12933-022-01676-5
 318. Ludwig J., Viggiano T.R., McGill D.B., Oh B.J. Nonalcoholic steatohepatitis: Mayo Clinic experiences with a hitherto unnamed disease. *Mayo Clin Proc*. 1980;55(7):434–8.
 319. Powell E.E., Cooksley W.G., Hanson R., Searle J., Halliday J.W., Powell L.W. The natural history of non-alcoholic steatohepatitis: A follow-up study of forty-two patients for up to 21 years. *Hepatology*. 1990;11(1):74–80. DOI: 10.1002/hep.1840110114
 320. Ajmera V., Belt P., Wilson L.A., Gill R.M., Loomba R., Kleiner D.E., et al. Among patients with nonalcoholic fatty liver disease, modest alcohol use is associated with less improvement in histologic steatosis and steatohepatitis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2018;16(9):1511–20.e5. DOI: 10.1016/j.cgh.2018.01.026
 321. Kimura T., Tanaka N., Fujimori N., Sugiura A., Yamazaki T., Joshita S., et al. Mild drinking habit is a risk factor for hepatocarcinogenesis in non-alcoholic fatty liver disease with advanced fibrosis. *World J Gastroenterol*. 2018;24(13):1440–50. DOI: 10.3748/wjg.v24.i13.1440
 322. Younossi Z.M., Stepanova M., Ong J., Yilmaz Y., Duseja A., Eguchi Y., et al. Effects of alcohol consumption and metabolic syndrome on mortality in patients with nonalcoholic and alcohol-related fatty liver disease. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2019;17(8):1625–33.e1. DOI: 10.1016/j.cgh.2018.11.033
 323. Ekstedt M., Franzén L.E., Holmqvist M., Bendtsen P., Mathiesen U.L., Bodemar G., et al. Alcohol consumption is associated with progression of hepatic fibrosis in non-alcoholic fatty liver disease. *Scand J Gastroenterol*. 2009;44(3):366–74. DOI: 10.1080/00365520802555991
 324. Sookoian S., Castaño G.O., Pirola C.J. Modest alcohol consumption decreases the risk of non-alcoholic fatty liver disease: A meta-analysis of 43,175 individuals. *Gut*. 2014;63(3):530–2. DOI: 10.1136/gutjnl-2013-305718
 325. Cao G., Yi T., Liu Q., Wang M., Tang S. Alcohol consumption and risk of fatty liver disease: A meta-analysis. *PeerJ*. 2016;4:e2633. DOI: 10.7717/peerj.2633
 326. Chang Y., Cho Y.K., Kim Y., Sung E., Ahn J., Jung H.S., et al. Nonheavy drinking and worsening of noninvasive fibrosis markers in nonalcoholic fatty liver disease: A cohort study. *Hepatology*. 2019;69(1):64–75. DOI: 10.1002/hep.30170
 327. Blomdahl J., Nasr P., Ekstedt M., Kechagias S. Moderate alcohol consumption is associated with significant fibrosis progression in NAFLD. *Hepatol Commun*. 2023;7(1):e0003. DOI: 10.1097/HC9.000000000000003
 328. Ивашкин В.Т., Жаркова М.С., Корочанская Н.В., Хлынов И.Б., Успенский Ю.П. Фенотипы неалкогольной жировой болезни печени в различных регионах Российской Федерации, диагностические и лечебные подходы в клинической практике. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2023;33(2):7–18. [Ivashkin V.T., Zharkova M.S., Korochanskaya N.V., Khlynov I.B., Uspensky Yu.P. Phenotypes of non-alcoholic fatty liver disease in different regions of the Russian Federation, diagnostic and therapeutic

- approach in clinical practice. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2023;33(2):7–18. (In Russ.)). DOI: 10.22416/1382-4376-2023-33-2-7-18
329. Mato J.M., Cámara J., Fernández de Paz J., Caballero L., Coll S., Caballero A., et al. S-adenosylmethionine in alcoholic liver cirrhosis: A randomized, placebo-controlled, double-blind, multicenter clinical trial. *J Hepatol*. 1999;30(6):1081–9. DOI: 10.1016/S0168-8278(99)80263-3
 330. Rambaldi A., Glud C. S-adenosyl-L-methionine for alcoholic liver diseases. *Cochrane Database Syst Rev*. 2006;2:CD002235. DOI: 10.1002/14651858.CD002235.pub2
 331. Lassailly G., Caiazzo R., Buob D., Pigeire M., Verkindt H., Labreuche J., et al. Bariatric surgery reduces features of nonalcoholic steatohepatitis in morbidly obese patients. *Gastroenterology*. 2015;149(2):379–88. DOI: 10.1053/j.gastro.2015.04.014
 332. Bower G., Toma T., Harling L., Jiao L.R., Efthimiou E., Darzi A., et al. Bariatric surgery and non-alcoholic fatty liver disease: A systematic review of liver biochemistry and histology. *Obes Surg*. 2015;25(12):2280–9. DOI: 10.1007/s11695-015-1691-x
 333. Lee Y., Doumouras A.G., Yu J., Brar K., Banfield L., Gmora S., et al. Complete resolution of nonalcoholic fatty liver disease after bariatric surgery: A systematic review and meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2019;17(6):1040–60.e11. DOI: 10.1016/j.cgh.2018.10.017
 334. Fakhry T.K., Mhaskar R., Schwaitalla T., Muradova E., Gonzalvo J.P., Murr M.M. Bariatric surgery improves nonalcoholic fatty liver disease: A contemporary systematic review and meta-analysis. *Surg Obes Relat Dis*. 2019;15(3):502–11. DOI: 10.1016/j.soard.2018.12.002
 335. Zhou H., Luo P., Li P., Wang G., Yi X., Fu Z., et al. Bariatric surgery improves nonalcoholic fatty liver disease: Systematic review and meta-analysis. *Obes Surg*. 2022;32(6):1872–83. DOI: 10.1007/s11695-022-06011-1
 336. Lazarus J.V., Mark H.E., Anstee Q.M., Arab J.P., Batterham R.L., Castera L., et al. Advancing the global public health agenda for NAFLD: A consensus statement. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2022;19(1):60–78. DOI: 10.1038/s41575-021-00523-4
 337. European Association for the Study of the Liver (EASL); European Association for the Study of Diabetes (EASD); European Association for the Study of Obesity (EASO). EASL-EASD-EASO clinical practice guidelines for the management of non-alcoholic fatty liver disease. *Obes Facts*. 2016;9(2):65–90. DOI: 10.1159/000443344
 338. Fernández T., Viñuela M., Vidal C., Barrera F. Life-style changes in patients with non-alcoholic fatty liver disease: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2022;17(2):e0263931. DOI: 10.1371/journal.pone.0263931
 339. Glass L.M., Hunt C.M., Fuchs M., Su G.L. Comorbidities and nonalcoholic fatty liver disease: The chicken, the egg, or both? *Fed Pract*. 2019;36(2):64–71.
 340. Singh S., Singh P.P., Singh A.G., Murad M.H., Sanchez W. Anti-diabetic medications and the risk of hepatocellular cancer: A systematic review and meta-analysis. *Am J Gastroenterol*. 2013;108(6):881–91. DOI: 10.1038/ajg.2013.5
 341. Ma S., Zheng Y., Xiao Y., Zhou P., Tan H. Meta-analysis of studies using metformin as a reducer for liver cancer risk in diabetic patients. *Medicine (Baltimore)*. 2017;96(19):e6888. DOI: 10.1097/MD.00000000000006888
 342. Zhou Y.Y., Zhu G.Q., Liu T., Zheng J.N., Cheng Z., Zou T.T., et al. Systematic review with network meta-analysis: Antidiabetic medication and risk of hepatocellular carcinoma. *Sci Rep*. 2016;6:33743. DOI: 10.1038/srep33743
 343. Singh S., Singh P.P., Singh A.G., Murad M.H., Sanchez W. Statins are associated with a reduced risk of hepatocellular cancer: A systematic review and meta-analysis. *Gastroenterology*. 2013;144(2):323–32. DOI: 10.1053/j.gastro.2012.10.005
 344. Singal A., Volk M.L., Waljee A., Salgia R., Higgins P., Rogers M.A., et al. Meta-analysis: Surveillance with ultrasound for early-stage hepatocellular carcinoma in patients with cirrhosis. *Aliment Pharmacol Ther*. 2009;30(1):37–47. DOI: 10.1111/j.1365-2036.2009.04014.x
 345. European Association for the Study of the Liver. EASL clinical practice guidelines: Management of hepatocellular carcinoma. *J Hepatol*. 2018;69(1):182–236. DOI: 10.1016/j.jhep.2018.03.019
 346. Machado M.V. The growing landscape of NAFLD-associated hepatocellular carcinoma and its impact in surveillance. *GE Port J Gastroenterol*. 2023;31(1):14–23. DOI: 10.1159/000531397
 347. Younossi Z., Stepanova M., Ong J.P., Jacobson I.M., Bugianesi E., Duseja A., et al. Nonalcoholic steatohepatitis is the fastest growing cause of hepatocellular carcinoma in liver transplant candidates. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2019;17(4):748–55.e3. DOI: 10.1016/j.cgh.2018.05.057
 348. Ducreux M., Abou-Alfa G.K., Bekaii-Saab T., Berlin J., Cervantes A., de Baere T., et al. The management of hepatocellular carcinoma. Current expert opinion and recommendations derived from the 24th ESMO/World Congress on Gastrointestinal Cancer, Barcelona, 2022. *ESMO Open*. 2023;8(3):101567. DOI: 10.1016/j.esmoop.2023.101567
 349. Adams L.A., Lymp J.F., St Sauver J., Sanderson S.O., Lindor K.D., Feldstein A., et al. The natural history of nonalcoholic fatty liver disease: A population-based cohort study. *Gastroenterology*. 2005;129(1):113–21. DOI: 10.1053/j.gastro.2005.04.014
 350. Hashimoto E., Yatsuji S., Tobari M., Taniai M., Torii N., Tokushige K., et al. Hepatocellular carcinoma in patients with nonalcoholic steatohepatitis. *J Gastroenterol*. 2009;44(Suppl. 19):89–95. DOI: 10.1007/s00535-008-2262-x
 351. Ascha M.S., Hanouneh I.A., Lopez R., Tamimi T.A., Feldstein A.F., Zein N.N. The incidence and risk factors of hepatocellular carcinoma in patients with nonalcoholic steatohepatitis. *Hepatology*. 2010;51(6):1972–8. DOI: 10.1002/hep.23527
 352. Bertot L.C., Jeffrey G.P., Wallace M., MacQuillan G., Garas G., Ching H.L., et al. Nonalcoholic fatty liver disease-related cirrhosis is commonly unrecognized and associated with hepatocellular carcinoma. *Hepatol Commun*. 2017;1(1):53–60. DOI: 10.1002/hep4.1018
 353. Than N.N., Ghazanfar A., Hodson J., Tehami N., Coldham C., Mergental H., et al. Comparing clinical presentations, treatments and outcomes of hepatocellular carcinoma due to hepatitis C and non-alcoholic fatty liver disease. *QJM*. 2017;110(2):73–81. DOI: 10.1093/qjmed/hcw151
 354. Yoo J.J., Park M.Y., Cho E.J., Yu S.J., Kim S.G., Kim Y.J., et al. Smoking increases the risk of hepatocellular carcinoma and cardiovascular disease in patients with metabolic-associated fatty liver disease. *J Clin Med*. 2023;12(9):3336. DOI: 10.3390/jcm12093336
 355. Caussy C., Soni M., Cui J., Bettencourt R., Schork N., Chen C.H., et al. Nonalcoholic fatty liver disease with cirrhosis increases familial risk for advanced fibrosis. *J Clin Invest*. 2017;127(7):2697–704. DOI: 10.1172/JCI93465
 356. Wijarnpreecha K., Thongprayoon C., Ungprasert P. Coffee consumption and risk of nonalcoholic fatty liver disease: A systematic review and meta-analysis. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2017;29(2):e8–12. DOI: 10.1097/MEG.0000000000000776
 357. Hayat U., Siddiqui A.A., Okut H., Afroz S., Tasleem S., Haris A. The effect of coffee consumption on the non-alcoholic fatty liver disease and liver fibrosis: A meta-analysis of 11 epidemiological studies. *Ann Hepatol*. 2021;20:100254. DOI: 10.1016/j.aohp.2020.08.071
 358. Kennedy O.J., Roderick P., Buchanan R., Fallowfield J.A., Hayes P.C., Parkes J. Coffee, including caffeinated and decaffeinated coffee, and the risk of hepatocellular carcinoma: A systematic review and dose-response meta-analysis. *BMJ Open*. 2017;7(5):e013739. DOI: 10.1136/bmjopen-2016-013739
 359. Shen H., Rodriguez A.C., Shiani A., Lipka S., Shahzad G., Kumar A., et al. Association between caffeine consumption and nonalcoholic fatty liver disease: A systematic review and meta-analysis. *Therap Adv Gastroenterol*. 2016;9(1):113–20. DOI: 10.1177/1756283X15593700

360. Chen Y.P., Lu F.B., Hu Y.B., Xu L.M., Zheng M.H., Hu E.D. A systematic review and a dose-response meta-analysis of coffee dose and nonalcoholic fatty liver disease. *Clin Nutr.* 2019;38(6):2552–7. DOI: 10.1016/j.clnu.2018.11.030
361. Marventano S., Salomone F., Godos J., Pluchinotta F., Del Rio D., Mistretta A., et al. Coffee and tea consumption in relation with non-alcoholic fatty liver and metabolic syndrome: A systematic review and meta-analysis of observational studies. *Clin Nutr.* 2016;35(6):1269–81. DOI: 10.1016/j.clnu.2016.03.012
362. Ebadi M., Ip S., Bhanji R.A., Montano-Loza A.J. Effect of coffee consumption on non-alcoholic fatty liver disease incidence, prevalence and risk of significant liver fibrosis: Systematic review with meta-analysis of observational studies. *Nutrients.* 2021;13(9):3042. DOI: 10.3390/nu13093042
363. Bicerdinc A., Stepanova M., Pawloski L., Younossi Z.M. Caffeine is protective in patients with non-alcoholic fatty liver disease. *Aliment Pharmacol Ther.* 2012;35(1):76–82. DOI: 10.1111/j.1365-2036.2011.04916.x
364. Inoue M., Yoshimi I., Sobue T., Tsugane S. Influence of coffee drinking on subsequent risk of hepatocellular carcinoma: A prospective study in Japan. *J Natl Cancer Inst.* 2005;97(4):293–300. DOI: 10.1093/jnci/dji040
365. Johnson S., Koh W.P., Wang R., Govindarajan S., Yu M.C., Yuan J.M. Coffee consumption and reduced risk of hepatocellular carcinoma: Findings from the Singapore Chinese Health Study. *Cancer Causes Control.* 2011;22(3):503–10. DOI: 10.1007/s10552-010-9725-0
366. Hu G., Tuomilehto J., Pukkala E., Hakulinen T., Antikainen R., Vartiainen E., et al. Joint effects of coffee consumption and serum gamma-glutamyltransferase on the risk of liver cancer. *Hepatology.* 2008;48(1):129–36. DOI: 10.1002/hep.22320
367. Tanaka K., Hara M., Sakamoto T., Higaki Y., Mizuta T., Eguchi Y., et al. Inverse association between coffee drinking and the risk of hepatocellular carcinoma: A case-control study in Japan. *Cancer Sci.* 2007;98(2):214–8. DOI: 10.1111/j.1349-7006.2006.00368.x

Information about the authors

Vladimir T. Ivashkin — Dr. Sci. (Med.), Professor, Academician of the Russian Academy of Sciences, Head of the Department of Propaedeutics of Internal Diseases, Gastroenterology and Hepatology, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).

Contact information: ivashkin_v_t@staff.sechenov.ru;
119435, Moscow, Pogodinskaya str., 1, build. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6815-6015>

Oksana M. Drapkina — Dr. Sci. (Med.), Professor, Academician of the Russian Academy of Sciences, Director, National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine.

Contact information: drapkina@bk.ru;
101000, Moscow, Petroverginский lane, 10, build. 3.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4453-8430>

Marina V. Maevskaya — Dr. Sci. (Med.), Professor, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).

Contact information: maevskaya_m_v@staff.sechenov.ru;
119435, Moscow, Pogodinskaya str., 1, build. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8913-140X>

Karina L. Raikhelson — Dr. Sci. (Med.), Professor of the Scientific, Clinical and Educational Centre of Gastroenterology and Hepatology, Saint Petersburg State University; Academician I.P. Pavlov First Saint Petersburg State Medical University.

Contact information: kraikhelson@mail.ru;
199034, Saint Petersburg, Universitetskaya embankment, 7/9.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8821-6142>

Sergey V. Okovityi — Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Pharmacology and Clinical Pharmacology, Saint Petersburg State Chemical Pharmaceutical University.

Сведения об авторах

Ивашкин Владимир Трофимович — доктор медицинских наук, профессор, академик РАН, заведующий кафедрой пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии, ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет).

Контактная информация: ivashkin_v_t@staff.sechenov.ru;
119435, г. Москва, ул. Погодинская, 1, стр. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6815-6015>

Драпкина Оксана Михайловна — доктор медицинских наук, профессор, академик РАН, директор, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Контактная информация: drapkina@bk.ru;
101000, г. Москва, Петроверигский пер., 10, стр. 3.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4453-8430>

Маевская Марина Викторовна — доктор медицинских наук, профессор, ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет).

Контактная информация: maevskaya_m_v@staff.sechenov.ru;
119435, г. Москва, ул. Погодинская, 1, стр. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8913-140X>

Райхельсон Карина Леонидовна — доктор медицинских наук, профессор Научно-клинического и образовательного центра гастроэнтерологии и гепатологии, ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет»; ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Контактная информация: kraikhelson@mail.ru;
199034, г. Санкт-Петербург, Университетская наб., 7/9.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8821-6142>

Оковитый Сергей Владимирович — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой фармакологии и клинической фармакологии, ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Contact information: sergey.okovity@pharminnotech.com;
197022, Saint Petersburg, Professora Popova str., 14A.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4294-5531>

Maria S. Zharkova — Cand. Sci. (Med.), Head of the Hepatology Department, V.Kh. Vasilenko Clinic of Internal Disease Propaedeutics, Gastroenterology and Hepatology, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).
Contact information: zharkova_m_s@staff.sechenov.ru;
119048, Moscow, Trubetskaya str., 8/2.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5939-1032>

Vasilisa R. Grechishnikova* — Postgraduate, Teaching Assistant of the Department of Internal Disease Propaedeutics, Gastroenterology and Hepatology, N.V. Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).
Contact information: korneeva_v_r@staff.sechenov.ru;
119435, Moscow, Pogodinskaya str., 1, build. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3851-626X>

Diana I. Abdulganieva — Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Hospital Therapy, Kazan State Medical University.
Contact information: diana_s@mail.ru;
420012, Kazan, Butlerova str., 49.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7069-2725>

Sergei A. Alekseenko — Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Hospital Therapy, Far-Eastern State Medical University.
Contact information: sa.alekseenko@gmail.com;
680000, Khabarovsk, Muravyova-Amurskogo str., 35.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1724-9980>

Maria D. Ardatskaya — Dr. Sci. (Med.), Professor, Central State Medical Academy of the Department of Presidential Affairs.
Contact information: ma@uni-med.ru;
121359, Moscow, Marshala Timoshenko str., 19, build. 1A.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8069-0368>

Igor G. Bakulin — Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Propaedeutics of Internal Medicine, Gastroenterology and Dietetics named after S.M. Ryss, North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov.
Contact information: igbakulin@yandex.ru;
191015, Saint Petersburg, Kirochnaya str., 41.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6151-2021>

Natalia V. Bakulina — Dr. Sci. (Med.), Head of the Department of Internal Medicine, Nephrology, General and Clinical Pharmacology with a course in Pharmacy, North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov.

Контактная информация: sergey.okovity@pharminnotech.com;
197022, г. Санкт-Петербург, ул. Профессора Попова, 14а.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4294-5531>

Жаркова Мария Сергеевна — кандидат медицинских наук, заведующая отделением гепатологии Клиники пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии, гепатологии им. В.Х. Василенко, ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет).
Контактная информация: zharkova_m_s@staff.sechenov.ru;
119048, г. Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5939-1032>

Гречишникова Василиса Романовна* — аспирант, ассистент кафедры пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского, ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет).
Контактная информация: korneeva_v_r@staff.sechenov.ru;
119435, г. Москва, ул. Погодинская, 1, стр. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3851-626X>

Абдулганиева Диана Ильдаровна — доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой госпитальной терапии, ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.
Контактная информация: diana_s@mail.ru;
420012, г. Казань, ул. Бултерова, 49.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7069-2725>

Алексеенко Сергей Алексеевич — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой госпитальной терапии, ФГБОУ ВО «Дальневосточный государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.
Контактная информация: sa.alekseenko@gmail.com;
680000, г. Хабаровск, ул. Муравьева-Амурского, 35.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1724-9980>

Ардатская Мария Дмитриевна — доктор медицинских наук, профессор, ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия» Управления делами Президента Российской Федерации.
Контактная информация: ma@uni-med.ru;
121359, г. Москва, ул. Маршала Тимошенко, 19, стр. 1А.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8069-0368>

Бакулин Игорь Геннадьевич — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и диетологии им. С.М. Рысса, ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.
Контактная информация: igbakulin@yandex.ru;
191015, г. Санкт-Петербург, ул. Кирочная, 41.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6151-2021>

Бакулина Наталья Валерьевна — доктор медицинских наук, профессор, проректор по науке и инновационной деятельности, заведующая кафедрой внутренних болезней, клинической фармакологии и нефрологии, ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

* Corresponding author / Автор, ответственный за переписку

Contact information: natalya.bakulina@szgmu.ru;
191015, Saint Petersburg, Kirochnaya str., 41.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4075-4096>

Pavel O. Bogomolov — Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Propaedeutics of Internal Medicine and Gastroenterology, Russian University of Medicine; Head of the Department of Hepatology, Moscow Regional Research Clinical Institute.

Contact information: Bpo73@list.ru;
129110, Moscow, Shchepkina str., 61/2.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2346-1216>

Valeriy V. Breder — Dr. Sci. (Med.), Head of the Department of Drug Treatment, National Medical Research Center of Oncology named after N.N. Blokhin.

Contact information: vbreder@yandex.ru;
115478, Moscow, Kashirskoe highway, 24.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6244-4294>

Elena V. Vinnitskaya — Dr. Sci. (Med.), Head of the Department of Hepatology, Loginov Moscow Clinical Scientific Center.

Contact information: evinn@mail.ru;
111123, Moscow, Entuziastov highway, 86.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0344-8375>

Natalia I. Geyvandova — Dr. Sci. (Med.), Professor of the Department of Hospital Therapy, Stavropol State Medical University.

Contact information: ngeyvandova@yandex.ru;
355017, Stavropol, Mira str., 310.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5920-5703>

Elena V. Golovanova — Dr. Sci. (Med.), Professor of the Department of Therapy and Preventive Medicine, Russian University of Medicine.

Contact information: golovanovaev@mail.ru;
127473, Moscow, Delegatskaya str., 20, build. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8034-5329>

Vladimir B. Grinevich — Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the 2nd Department of Therapy, Kirov Military Medical Academy.

Contact information: vb_grinevich@mail.ru;
194044, Saint Petersburg, Akademika Lebedeva str., 6.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1095-8787>

Vladimir L. Doshchitsin — Dr. Sci. (Med.), Professor, Professor of the Department of Cardiology, N.I. Pirogov Russian National Research Medical University.

Contact information: vlad.dos@mail.ru;
117997, Moscow, Ostrovityanova str., 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8874-4108>

Контактная информация: natalya.bakulina@szgmu.ru;
191015, г. Санкт-Петербург, ул. Кирочная, 41.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4075-4096>

Богомолов Павел Олегович — кандидат медицинских наук, доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии, ФГБОУ ВО «Российский университет медицины» Министерства здравоохранения Российской Федерации; руководитель отделения и ведущий научный сотрудник гепатологического отделения, ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Контактная информация: Bpo73@list.ru;
129110, г. Москва, ул. Щепкина, 61/2.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2346-1216>

Бредер Валерий Владимирович — доктор медицинских наук, заведующий отделом лекарственного лечения, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Контактная информация: vbreder@yandex.ru;
115478, г. Москва, Каширское шоссе, 24.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6244-4294>

Винницкая Елена Владимировна — доктор медицинских наук, заведующая отделом гепатологии, ГБУЗ «Московский клинический научно-практический центр им. А.С. Логинова» Департамента здравоохранения города Москвы.

Контактная информация: evinn@mail.ru;
111123, г. Москва, шоссе Энтузиастов, 86.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0344-8375>

Гейvandova Наталья Иогановна — доктор медицинских наук, профессор, ФГБОУ ВО «Ставропольский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Контактная информация: ngeyvandova@yandex.ru;
355017, г. Ставрополь, ул. Мира, 310.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5920-5703>

Голованова Елена Владимировна — доктор медицинских наук, профессор кафедры терапии и профилактической медицины, ФГБОУ ВО «Российский университет медицины» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Контактная информация: golovanovaev@mail.ru;
127473, г. Москва, ул. Делегатская, 20, стр. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8034-5329>

Гринеvич Владимир Борисович — доктор медицинских наук, профессор, заведующий 2-й кафедрой (терапии усовершенствования врачей), ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» Министерства обороны Российской Федерации.

Контактная информация: vb_grinevich@mail.ru;
194044, г. Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, 6.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1095-8787>

Дошцин Владимир Леонидович — доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры кардиологии, ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Контактная информация: vlad.dos@mail.ru;
117997, г. Москва, ул. Островитянова, 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8874-4108>

Ekaterina N. Dudinskaya — Dr. Sci. (Med.), Head of the Laboratory of Age-Related Metabolic Endocrinological Disorders, Russian Gerontological Scientific and Clinical Center, Professor of the Department of Aging Diseases of the Faculty of Continuing Professional Education, N.I. Pirogov Russian National Research Medical University.

Contact information: katarina.gin@gmail.com;
129226, Moscow, 1-ya Leonova str., 16.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7891-6850>

Ekaterina V. Ershova — Cand. Sci. (Med.), Leading Researcher of the Department of Therapeutic Endocrinology, Endocrinology Research Centre.

Contact information: yu99pol06@rambler.ru;
117292, Moscow, Dmitriya Ulyanova str., 11.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6220-4397>

Khava B. Kodzoeva — Physician of the Therapeutic Department, National Medical Research Center for Transplantology and Artificial Organs named after Academician V.I. Shumakov.

Contact information: kod_eva@bk.ru;
119435, Moscow, Pogodinskaya str., 1, build. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7510-6553>

Irina V. Kozlova — Dr. Sci. (Med.), Professor, Saratov State Medical University named after V.I. Razumovsky.

Contact information: kozlova@inbox.ru;
410012, Saratov, Bolshaya Kazachya str., 112.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5056-4504>

Kseniya A. Komshilova — Cand. Sci. (Med.), Endocrinologist at the Department of Therapy of Thyroid Gland Diseases, Adrenal Glands and Obesity, Department of Therapeutic Endocrinology, Endocrinology Research Centre.

Contact information: kom-ksusha@rambler.ru;
117292, Moscow, Dmitriya Ulyanova str., 11.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6624-2374>

Yuri V. Konev — Dr. Sci. (Med.), Professor of the Department of Outpatient Therapy, Russian University of Medicine.

Contact information: ukonev@rambler.ru;
127473, Moscow, Delegatskaya str., 20, build. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4786-2041>

Natalia V. Korochanskaya — Dr. Sci. (Med.), Professor, Kuban State Medical University.

Contact information: nvk-gastro@mail.ru;
350063, Krasnodar, Mitrofana Sedina str., 4.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5538-9418>

Yulia V. Kotovskaya — Dr. Sci. (Med.), Professor, Deputy Director for Research, Russian Gerontological Scientific and Clinical Center, N.I. Pirogov Russian National Research Medical University.

Дудинская Екатерина Наильевна — доктор медицинских наук, заведующая лабораторией возрастных метаболических и эндокринных нарушений, обособленное структурное подразделение «Российский геронтологический научно-клинический центр», профессор кафедры болезней старения факультета дополнительного профессионального образования, ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Контактная информация: katarina.gin@gmail.com;
129226, г. Москва, ул. 1-я Леонова, 16.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7891-6850>

Ершова Екатерина Владимировна — кандидат медицинских наук, ведущий научный сотрудник отдела терапевтической эндокринологии, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Контактная информация: yu99pol06@rambler.ru;
117292, г. Москва, ул. Дмитрия Ульянова, 11.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6220-4397>

Кодзоева Хава Багаудиновна — врач-терапевт терапевтического отделения, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр трансплантологии и искусственных органов им. академика В.И. Шумакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Контактная информация: kod_eva@bk.ru;
119435, г. Москва, ул. Погодинская, 1, стр. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7510-6553>

Козлова Ирина Вадимовна — доктор медицинских наук, профессор, ФГБОУ ВО «Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Контактная информация: kozlova@inbox.ru;
410012, г. Саратов, ул. Большая Казачья, 112.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5056-4504>

Комшилова Ксения Андреевна — кандидат медицинских наук, врач-эндокринолог отделения терапии заболеваний щитовидной железы, надпочечников и ожирения отдела терапевтической эндокринологии, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Контактная информация: kom-ksusha@rambler.ru;
117292, г. Москва, ул. Дмитрия Ульянова, 11.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6624-2374>

Конев Юрий Владимирович — доктор медицинских наук, профессор кафедры поликлинической терапии, ФГБОУ ВО «Российский университет медицины» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Контактная информация: ukonev@rambler.ru;
127473, г. Москва, ул. Делегатская, 20, стр. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4786-2041>

Корочанская Наталья Всеволодовна — доктор медицинских наук, профессор, ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Контактная информация: nvk-gastro@mail.ru;
350063, г. Краснодар, ул. Митрофана Седина, 4.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5538-9418>

Котовская Юлия Викторовна — доктор медицинских наук, профессор, заместитель директора по научной работе, обособленное структурное подразделение «Российский геронтологический научно-клинический центр», ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Contact information: kotovskaya_yv@rgnkc.ru;
129226, Moscow, 1-ya Leonova str., 16.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1628-5093>

Yuri A. Kravchuk — Dr. Sci. (Med.), Professor, Kirov Military Medical Academy.

Contact information: kravchuk2003@mail.ru;
194044, Saint Petersburg, Akademika Lebedeva str., 6.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8347-0531>

Irina D. Loranskaya — Dr. Sci. (Med.), Professor, Dean of the Faculty of Therapy, Head of the Department of Gastroenterology of the Faculty of Therapy, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education.

Contact information: gastromapo@yandex.ru;
123242, Moscow, Barrikadnaya str., 2/1, build. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3681-4132>

Igor V. Maev — Dr. Sci. (Med.), Professor, Academician of the Russian Academy of Sciences, Head of the Department of Internal Disease Propaedeutics and Gastroenterology, Russian University of Medicine.

Contact information: igormaev@rambler.ru;
127473, Moscow, Delegatskaya str., 20, build. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6114-564X>

Anatoliy I. Martynov — Dr. Sci. (Med.), Academician of the Russian Academy of Sciences, Professor of the Department of Hospital Therapy No. 1 of the Faculty of Medicine, Russian University of Medicine.

Contact information: anatmartynov@mail.ru;
127473, Moscow, Delegatskaya str., 20, build. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2839-7292>

Sabir N. Mekhtiev — Dr. Sci. (Med.), Professor, Academician I.P. Pavlov First Saint Petersburg State Medical University.

Contact information: sabirm@mail.ru;
197022, Saint Petersburg, L'va Tolstogo str., 6-8.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7367-9219>

Ekaterina E. Mishina — Cand. Sci. (Med.), Researcher, Endocrinologist, Endocrinology Research Centre.

Contact information: eka-mi@rambler.ru;
117292, Moscow, Dmitriya Ulyanova str., 11.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5371-8708>

Maria Yu. Nadinskaia — Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Propaedeutics of Internal Diseases, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).

Contact information: nadinskaya_m_yu@staff.sechenov.ru;
119048, Moscow, Trubetskaya str., 8/2.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1210-2528>

Контактная информация: kotovskaya_yv@rgnkc.ru;
129226, г. Москва, ул. 1-я Леонова, 16.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1628-5093>

Кравчук Юрий Алексеевич — доктор медицинских наук, профессор, ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» Министерства обороны Российской Федерации.

Контактная информация: kravchuk2003@mail.ru;
194044, г. Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, 6.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8347-0531>

Лоранская Ирина Дмитриевна — доктор медицинских наук, профессор, декан терапевтического факультета, заведующая кафедрой гастроэнтерологии, ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Контактная информация: gastromapo@yandex.ru;
123242, г. Москва, Баррикадная ул., 2/1, корп. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3681-4132>

Маев Игорь Вениаминович — доктор медицинских наук, профессор, академик РАН, заведующий кафедрой пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии, ФГБОУ ВО «Российский университет медицины» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Контактная информация: igormaev@rambler.ru;
127473, г. Москва, ул. Делегатская, 20, стр. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6114-564X>

Мартынов Анатолий Иванович — доктор медицинских наук, академик РАН, профессор кафедры госпитальной терапии № 1 лечебного факультета, ФГБОУ ВО «Российский университет медицины» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Контактная информация: anatmartynov@mail.ru;
127473, г. Москва, ул. Делегатская, 20, стр. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2839-7292>

Мехтиев Сабир Насрединович — доктор медицинских наук, профессор, ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Контактная информация: sabirm@mail.ru;
197022, г. Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, 6-8.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7367-9219>

Мишина Екатерина Евгеньевна — кандидат медицинских наук, научный сотрудник, врач-эндокринолог, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Контактная информация: eka-mi@rambler.ru;
117292, г. Москва, ул. Дмитрия Ульянова, 11.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5371-8708>

Надинская Мария Юрьевна — кандидат медицинских наук, доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии, ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет).

Контактная информация: nadinskaya_m_yu@staff.sechenov.ru;
119048, г. Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1210-2528>

Igor G. Nikitin — Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Hospital Therapy named after Academician G.I. Storozhakov, Institute of Clinical Medicine, N.I. Pirogov Russian National Research Medical University; National Medical Research Center "Treatment and Rehabilitation Center".
Contact information: igor.nikitin.64@mail.ru;
117997, Moscow, Ostrovityanova str., 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1699-0881>

Marina F. Osipenko — Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Internal Diseases Propedeutics, Novosibirsk State Medical University.
Contact information: ngma@bk.ru;
630091, Novosibirsk, Krasnyi ave., 52.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5156-2842>

Olga D. Ostroumova — Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Therapy and Polymorbid Pathology named after Academician M.S. Vovsi, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education.
Contact information: ostroumova.olga@mail.ru;
123242, Moscow, Barrikadnaya str., 2/1, build. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0795-8225>

Chavdar S. Pavlov — Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Therapy at the Institute of Professional Education, Deputy Director for Scientific and Organizational Work at the N.V. Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); Head of the Therapy Clinic, Moscow Multidisciplinary Scientific and Clinical Center named after S.P. Botkin.
Contact information: chpavlov@mail.ru;
252844, Moscow, 2-y Botkinsky lane, 5.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5031-9798>

Nana V. Pogossova — Dr. Sci. (Med.), Professor, Deputy Director General for Scientific and Analytical Work and Preventive Cardiology, National Medical Research Center of Cardiology named after Academician E.I. Chazov.
Contact information: nanapogosova@gmail.com;
121552, Moscow, Akademika Chazova str., 15a, build. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4165-804X>

Valery G. Radchenko — Dr. Sci. (Med.), Professor, Professor of the 2nd Department of Therapy, Kirov Military Medical Academy.
Contact information: radchenkovalery@mail.ru;
194044, Saint Petersburg, Akademika Lebedeva str., 6.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2964-9167>

Никитин Игорь Геннадьевич — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой госпитальной терапии им. академика Г.И. Сторожакова Института клинической медицины, ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский центр «Лечебно-реабилитационный центр» Министерства здравоохранения Российской Федерации.
Контактная информация: igor.nikitin.64@mail.ru;
117997, г. Москва, ул. Островитянова, 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1699-0881>

Осипенко Марина Федоровна — доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой пропедевтики внутренних болезней, ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.
Контактная информация: ngma@bk.ru;
630091, г. Новосибирск, Красный просп., 52.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5156-2842>

Остроумова Ольга Дмитриевна — доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой терапии и полиморбидной патологии им. академика М.С. Вовси, ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации.
Контактная информация: ostroumova.olga@mail.ru;
123242, г. Москва, Баррикадная ул., 2/1, корп. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0795-8225>

Павлов Чавдар Савов — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой терапии Института профессионального образования, заместитель директора по научно-организационной работе Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского, ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет); руководитель клиники терапии, ГБУЗ «Московский многопрофильный научно-клинический центр им. С.П. Боткина» Департамента здравоохранения города Москвы.
Контактная информация: chpavlov@mail.ru;
252844, г. Москва, 2-й Боткинский проезд, 5.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5031-9798>

Погосова Нана Вачиковна — доктор медицинских наук, профессор, заместитель генерального директора по научно-аналитической работе и профилактической кардиологии, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии им. академика Е.И. Чазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.
Контактная информация: nanapogosova@gmail.com;
121552, г. Москва, ул. Академика Чазова, 15а, стр. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4165-804X>

Радченко Валерий Григорьевич — доктор медицинских наук, профессор, профессор 2-й кафедры (терапии усовершенствования врачей), ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» Министерства обороны Российской Федерации.
Контактная информация: radchenkovalery@mail.ru;
194044, г. Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, 6.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2964-9167>

Grigory E. Roytberg — Dr. Sci. (Med.), Professor, Academician of the Russian Academy of Sciences, N.I. Pirogov Russian National Research Medical University.
Contact information: contact@medicina.ru;
117997, Moscow, Ostrovityanova str., 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0514-9114>

Rafik G. Saifutdinov — Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Hospital and Polyclinic Therapy, Kazan State Medical Academy — Branch Campus of the Russian Medical Academy of Continuous Professional Education.
Contact information: rgsbankcorp@mail.ru;
420012, Kazan, Butlerova str., 36.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2839-100X>

Aleksey A. Samsonov — Dr. Sci. (Med.), Professor of the Department of Propaedeutics of Internal Medicine and Gastroenterology, Russian University of Medicine.
Contact information: aleksey.samsonov@gmail.com;
127473, Moscow, Delegatskaya str., 20, build. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5617-7110>

Pavel V. Seliverstov — Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the 2nd Department of Therapy, Kirov Military Medical Academy.
Contact information: seliverstov-pv@yandex.ru;
194044, Saint Petersburg, Akademika Lebedeva str., 6.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5623-4226>

Stanislav I. Sitkin — Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Propaedeutics of Internal Medicine, Gastroenterology and Dietetics named after S.M. Ryss, North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov; Head of the Research Group of Epigenetics and Metagenomics of the Institute of Perinatology and Pediatrics, V.A. Almazov National Medical Research Center.
Contact information: sitkins@mail.ru;
197341, Saint Petersburg, Akkuratova str., 2.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0331-0963>

Larisa V. Tarasova — Dr. Sci. (Med.), Professor, Chuvash State University named after I.N. Ulyanov.
Contact information: Tlarisagast18@mail.ru;
428015, Cheboksary, Moskovsky ave., 15.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1496-0689>

Aida I. Tarzimanova — Dr. Sci. (Med.), Professor of the Department of Faculty Therapy No. 2, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).
Contact information: tarzimanova@mail.ru;
119048, Moscow, Efremova str., 24.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9536-8307>

Ройтберг Григорий Ефимович — доктор медицинских наук, профессор, академик РАН, ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.
Контактная информация: contact@medicina.ru;
117997, г. Москва, ул. Островитянова, 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0514-9114>

Сайфутдинов Рафик Галимзянович — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой госпитальной и поликлинической терапии, Казанская государственная медицинская академия — филиал ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации.
Контактная информация: rgsbankcorp@mail.ru;
420012, г. Казань, ул. Бултерова, 36.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2839-100X>

Самсонов Алексей Андреевич — доктор медицинских наук, профессор кафедры пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии, ФГБОУ ВО «Российский университет медицины» Министерства здравоохранения Российской Федерации.
Контактная информация: aleksey.samsonov@gmail.com;
127473, г. Москва, ул. Делегатская, 20, стр. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5617-7110>

Селиверстов Павел Васильевич — кандидат медицинских наук, доцент 2-й кафедры (терапии усовершенствования врачей), ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» Министерства обороны Российской Федерации.
Контактная информация: seliverstov-pv@yandex.ru;
194044, г. Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, 6.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5623-4226>

Ситкин Станислав Игоревич — кандидат медицинских наук, доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и диетологии им. С.М. Рысса, ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; заведующий научно-исследовательской группой эпигенетики и метабеномики Института перинатологии и педиатрии, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.
Контактная информация: sitkins@mail.ru;
197341, г. Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, 2.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0331-0963>

Тарасова Лариса Владимировна — доктор медицинских наук, профессор, ФГБОУ ВО «Чувашский государственный университет им. И.Н. Ульянова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.
Контактная информация: Tlarisagast18@mail.ru;
428015, г. Чебоксары, Московский просп., 15.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1496-0689>

Тарзимова Аида Ильгизовна — доктор медицинских наук, профессор кафедры факультетской терапии № 2, ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет).
Контактная информация: tarzimanova@mail.ru;
119048, г. Москва, ул. Ефремова, 24.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9536-8307>

Olga N. Tkacheva — Dr. Sci. (Med.), Professor, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Director of the Russian Gerontological Scientific and Clinical Center, N.I. Pirogov Russian National Research Medical University; Chief Freelance Geriatrician of the Ministry of Health of the Russian Federation.

Contact information: tkacheva@rgnkc.ru;

129226, Moscow, 1-ya Leonova str., 16.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4193-688X>

Evgeny I. Tkachenko — Dr. Sci. (Med.), Professor of the 2nd Department of Therapy, Kirov Military Medical Academy.

Contact information: tkachenkoe@mail.ru;

194044, Saint Petersburg, Akademika Lebedeva str., 6.

ORCID: <https://orcid.org/0009-0006-4123-4649>

Ekaterina A. Troshina — Dr. Sci. (Med.), Professor, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Head of the Institute of Clinical Endocrinology, Deputy Director, Endocrinology Research Centre.

Contact information: troshina@inbox.com;

17292, Moscow, Dmitriya Ulyanova str., 11.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8520-8702>

Svetlana V. Turkina — Dr. Sci. (Med.), Professor, Volgograd State Medical University.

Contact information: turkinasv@rambler.ru;

400131, Volgograd, Pavshikh Bortsov square, 1.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8844-2465>

Yury P. Uspenskiy — Dr. Sci. (Med.), Professor, Professor of the Department of Internal Diseases, Faculty of Dentistry, Academician I.P. Pavlov First Saint Petersburg State Medical University; Head of the Department of Faculty Therapy named after Professor V.A. Valdman, Saint Petersburg State Pediatric Medical University.

Contact information: uspenskiy65@mail.ru;

194100, Saint Petersburg, Litovskaya str., 2.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6434-1267>

Yulia A. Fominykh — Dr. Sci. (Med.), Docent, Head of the Department of Propaedeutics of Internal Medicine with a Clinic, V.A. Almazov National Medical Research Center; Associate Professor of the Department of Internal Diseases of Dentistry Faculty, Academician I.P. Pavlov First Saint Petersburg State Medical University.

Contact information: jaf@mail.ru;

194100, Saint Petersburg, Litovskaya str., 2.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2436-3813>

Ткачева Ольга Николаевна — доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент РАН, директор Российского геронтологического научно-клинического центра, ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; главный внештатный гериатр Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Контактная информация: tkacheva@rgnkc.ru;

129226, г. Москва, ул. 1-я Леонова, 16.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4193-688X>

Ткаченко Евгений Иванович — доктор медицинских наук, профессор, профессор 2-й кафедры (терапии усовершенствования врачей), ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова» Министерства обороны Российской Федерации.

Контактная информация: tkachenkoe@mail.ru;

194044, г. Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, 6.

ORCID: <https://orcid.org/0009-0006-4123-4649>

Трошина Екатерина Анатольевна — доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент РАН, директор Института клинической эндокринологии, заместитель директора, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Контактная информация: troshina@inbox.com;

117292, г. Москва, ул. Дмитрия Ульянова, 11.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8520-8702>

Туркина Светлана Владимировна — доктор медицинских наук, профессор, ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Контактная информация: turkinasv@rambler.ru;

400131, г. Волгоград, пл. Павших борцов, 1.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8844-2465>

Успенский Юрий Павлович — доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры внутренних болезней стоматологического факультета, ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; заведующий кафедрой факультетской терапии им. профессора В.А. Вальдмана, ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Контактная информация: uspenskiy65@mail.ru;

194100, г. Санкт-Петербург, Литовская ул., 2.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6434-1267>

Фоминых Юлия Александровна — доктор медицинских наук, доцент, заведующая кафедрой пропедевтики внутренних болезней с клиникой, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; доцент кафедры внутренних болезней стоматологического факультета, ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Контактная информация: jaf@mail.ru;

194100, г. Санкт-Петербург, Литовская ул., 2.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2436-3813>

Olga V. Khlynova — Dr. Sci. (Med.), Professor, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Head of the Department of Hospital Therapy and Cardiology, Perm State Medical University named after Academician E.A. Wagner.
Contact information: olgakhlynova@mail.ru;
614990, Perm, Petropavlovskaya str., 26.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4860-0112>

Yulia V. Tsyganova — Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Hospital Therapy, Chuvash State University named after I.N. Ulyanov.
Contact information: aj_00001@mail.ru;
428015, Cheboksary, Moskovsky ave., 15.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8339-9496>

Minara Sh. Shamkhalova — Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Diabetic Kidney Disease and Post-Transplant Rehabilitation, Endocrinology Research Centre.
Contact information: shamkhalova@mail.ru;
117292, Moscow, Dmitriya Ulyanova str., 11.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3433-0142>

Olga O. Sharkhun — Dr. Sci. (Med.), Professor, N.I. Pirogov Russian National Research Medical University.
Contact information: olga_sharkhun@mail.ru;
117997, Moscow, Ostrovityanova str., 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8527-4681>

Marina V. Shestakova — Dr. Sci. (Med.), Professor, Academician of the Russian Academy of Sciences, Deputy Director, Endocrinology Research Centre.
Contact information: shestakova.mv@gmail.com;
117292, Moscow, Dmitriya Ulyanova str., 11.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5057-127X>

Хлынова Ольга Витальевна — доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент РАН, заведующая кафедрой госпитальной терапии и кардиологии, ФГБОУ ВО «Пермский государственный медицинский университет им. академика Е.А. Вагнера» Министерства здравоохранения Российской Федерации.
Контактная информация: olgakhlynova@mail.ru;
614990, г. Пермь, ул. Петropавловская, 26.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4860-0112>

Цыганова Юлия Вадимовна — кандидат медицинских наук, доцент кафедры госпитальной терапии, ФГБОУ ВО «Чувашский государственный университет им. И.Н. Ульянова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.
Контактная информация: aj_00001@mail.ru;
428015, г. Чебоксары, Московский просп., 15.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8339-9496>

Шамхалова Минара Шамхаловна — доктор медицинских наук, профессор, заведующая отделением диабетической болезни почек и посттрансплантационной реабилитации, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации.
Контактная информация: shamkhalova@mail.ru;
117292, г. Москва, ул. Дмитрия Ульянова, 11.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3433-0142>

Шархун Ольга Олеговна — доктор медицинских наук, профессор, ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.
Контактная информация: olga_sharkhun@mail.ru;
117997, г. Москва, ул. Островитянова, 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8527-4681>

Шестакова Марина Владимировна — доктор медицинских наук, профессор, академик РАН, заместитель директора, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации.
Контактная информация: shestakova.mv@gmail.com;
117292, г. Москва, ул. Дмитрия Ульянова, 11.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5057-127X>

Authors' contributions

Working group leaders: Ivashkin V.T., Drapkina O.M.
Preparation of questions for discussion, formulation of the provisions of the recommendations, preliminary version of the document, online approval: Maevskaya M.V., Raikhelson K.L., Okovity S.V., Zharkova M.S., Grechishnikova V.R.
Online voting using the Delphi method, discussion and critical assessment of the provisions of the recommendations: all authors equally.

Writing the final version of the document: Maevskaya M.V., Raikhelson K.L., Okovity S.V., Zharkova M.S., Grechishnikova V.R.
Final editing: Maevskaya M.V., Raikhelson K.L., Okovity S.V., Zharkova M.S., Grechishnikova V.R.
Proof checking and approval with authors: Grechishnikova V.R.

Вклад авторов

Руководители рабочей группы: Ивашкин В.Т., Драпкина О.М.
Подготовка вопросов для обсуждения, формулировка положений рекомендаций, предварительного варианта документа, он-лайн согласование: Маевская М.В., Райхельсон К.Л., Оковитый С.В., Жаркова М.С., Гречишникова В.Р.
Он-лайн голосование с применением метода Дельфи, обсуждение и критическая оценка положений рекомендаций: все авторы в равной степени.

Написание финального варианта документа: Маевская М.В., Райхельсон К.Л., Оковитый С.В., Жаркова М.С., Гречишникова В.Р.

Редактирование финального документа: Маевская М.В., Райхельсон К.Л., Оковитый С.В., Жаркова М.С., Гречишникова В.Р.

Проверка и согласование верстки с авторским коллективом: Гречишникова В.Р.

Submitted: 17.09.2024 Accepted: 30.10.2024 Published: 28.02.2025
Поступила: 17.09.2024 Принята: 30.10.2024 Опубликовано: 28.02.2025