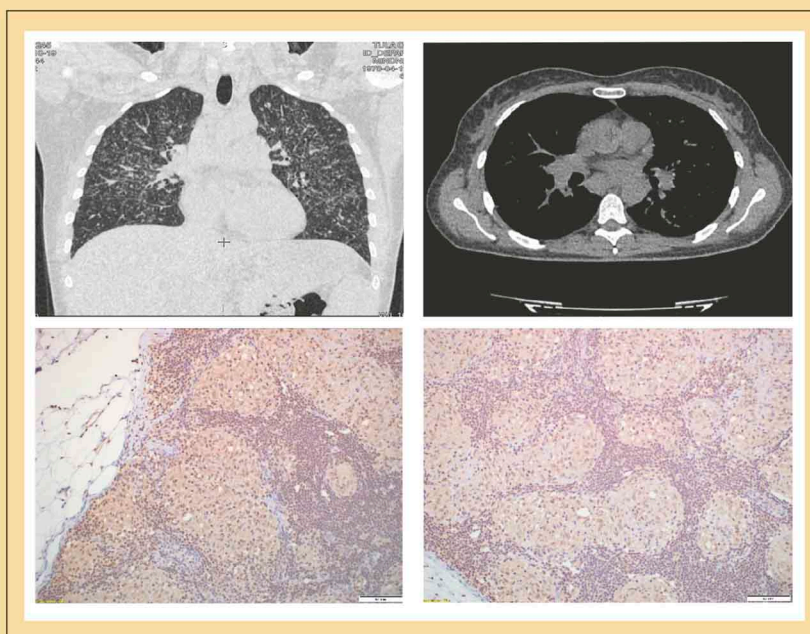


Российский журнал Гастроэнтерологии, Гепатологии, Колопроктологии

Russian Journal of Gastroenterology,
Hepatology, Coloproctology



Белок вируса SARS-CoV-2 в биоптате лимфатического узла у пациентки с генерализованным саркоидозом. Пояснения на с. 121–128
SARS-CoV-2 virus protein in lymph node biopsy from a female patient with generalized sarcoidosis. See pp. 121–128

Российский журнал Гастроэнтерологии, Гепатологии, Колопроктологии

(Rossiiskii zhurnal
gastroenterologii,
gepatologii,
koloproktologii)

№ 3 • 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: 30.06.2025

«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: 30.06.2025

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 Propedeutics, 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 Propedeutics, 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

- Рао С.А., Вареня В., Саманвита Х.С., Прасад С.Н., Паари К.А., Джордж Дж.А.*
Анализ развития колоректального рака: от геномных и метаболических перспектив до инновационных диагностических подходов и стратегий лечения на основе нанотехнологий 7
- Трищенко С.Ю., Левина О.В., Нековаль В.М., Балабан В.В., Царьков П.В.*
Перитонеальный канцероматоз у больных местнораспространенным раком толстой кишки: обзор литературы 21

Оригинальные исследования

- Штыгашева О.В., Агеева Е.С., Матвеева Е.В.*
Факторы, влияющие на возникновение рецидивов и осложнений язвенной болезни 33
- Гафаров У.О., Плоткин Д.В., Решетников М.Н., Демченков Н.О., Волков А.А., Романова Е.Ю., Щепкина Е.В., Мануйлов В.М., Богородская Е.М.*
Особенности желудочно-кишечных кровотечений у больных ВИЧ-ассоциированными инфекциями 40
- Решетова М.С., Маркин П.А., Апполонова С.А., Шестакова К.М., Байдалин О.А., Волошин И.А., Юнусов И.Р., Зольникова О.Ю., Масленников Р.В., Жаркова М.С., Ивашкин В.Т.*
Определение метаболомного профиля пациентов с алкогольной болезнью печени и неалкогольной жировой болезнью печени методом главных компонент 54
- Юсова М.Г., Королик В.Ю., Кузьминов А.М., Вышегородцев Д.В., Трубачева Ю.Л., Алибекова Т.А.*
Отдаленные результаты лазерной подслизистой деструкции в лечении геморроя 2–3-й стадий. 71
- Цветаева Е.К., Масленников Р.В., Жаркова М.С., Полуэктова Е.А., Краснов Г.С., Кудрявцева А.В., Ивашкин В.Т.*
Отношение нейтрофилов к лимфоцитам как микробиота-зависимый показатель иммунной дисфункции и фактор долгосрочного прогноза у больных циррозом печени 81
- Гарманова Т.Н., Маркаръян Д.Р., Казаченко Е.А., Тишкин Г.В., Ищенко Р.В.*
Лекарственное повреждение печени и вероятность гепатоцеллюлярного рака на фоне химиотерапии колоректального рака (метаанализ) 94

Национальная школа гастроэнтерологии, гепатологии

- Буеверов А.О., Тапильская Н.И.*
Влияние менопаузальной гормональной терапии на состояние печени и желчевыводящих путей 104

Клинические наблюдения

- Саенко А.А., Долгушина А.И., Коробицына О.В., Олевская Е.Р., Хихлова А.О., Кузнецова А.С., Генкель В.В., Хусаинова Г.М.*
Пациентка с одышкой, дисфагией и меноррагией: синдром Пламмера — Винсона на фоне болезни Виллебранда 114
- Богачева А.В., Кокина Н.И., Зольникова О.Ю., Буклис Э.Р., Татаркина М.А., Кирюхин А.П., Фельдшер М.В., Коган Е.А., Ивашкин В.Т.*
Белок вируса SARS-CoV-2 в биоптате лимфатического узла у пациентки с клиникой генерализованного саркоидоза 121

Contents

Reviews

- Rao S.A., Varenva V., Samanvitha H.S., Prasad S.N., Paari K.A., George J.A.*
Deciphering Colorectal Cancer Development: From Genomic and Metabolic Perspectives
to Innovative Diagnostic Approaches and Nanotechnology-Based Management Strategies 7
- Trishchenkov S.Y., Levina O.V., Nekoval V.M., Balaban V.V., Tsarkov P.V.*
Peritoneal Carcinomatosis in Patients
with Locally Advanced Colon Cancer: Literature Review 21

Original articles

- Shtygasheva O.V., Ageeva E.S., Matveeva E.V.*
Factors Affecting the Incidence of Recurrences
and Complications of Peptic Ulcer Disease 33
- Gafarov U.O., Plotkin D.V., Reshetnikov M.N., Demchenkov N.O., Volkov A.A., Romanova E.Yu.,
Schepkina E.V., Manuylov V.V., Bogorodskaya E.M.*
Features of Gastrointestinal Bleeding in Patients with HIV-Related Infections 40
- Reshetova M.S., Markin P.A., Appolonova S.A., Shestakova K.M., Baydalin O.A., Voloshin I.A.,
Yunusov I.R., Zolnikova O.Y., Maslennikov R.V., Zharkova M.S., Ivashkin V.T.*
Metabolomic Profiling of Patients with Alcoholic Liver Disease
and Non-Alcoholic Fatty Liver Disease Using Principal Component Analysis 54
- Yusova M.G., Korolik V.Yu., Kuzminov A.M., Vyshegorodtsev D.V.,
Trubacheva Yu.L., Alibekova T.A.*
Long-Term Results of Laser Submucosal Destruction in the Treatment
of Grade 2–3 Hemorrhoids 71
- Tsvetaeva E.K., Maslennikov R.V., Zharkova M.S., Poluektova E.A., Krasnov G.S.,
Kudryavtseva A.V., Ivashkin V.T.*
Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio as a Microbiota-Dependent Indicator
of Immune Dysfunction and a Long-Term Prognostic Factor in Patients with Cirrhosis 81
- Garmanova T.N., Markaryan D.R., Kazachenko E.A., Tishkin G.V., Ishchenko R.V.*
Drug-Induced Liver Injury and the Likelihood of Hepatocellular Carcinoma During
Chemotherapy for Colorectal Cancer (Meta-Analysis) 94

National college of gastroenterology, hepatology

- Bueverov A.O., Tapilskaya N.I.*
The Impact of Menopausal Hormone Therapy on Liver and Biliary Tract Health 104

Clinical cases

- Saenko A.A., Dolgushina A.I., Korobitsyna O.V., Olevskaya E.R., Khikhlova A.O.,
Kuznezova A.S., Genkel V.V., Khusainova G.M.*
Patient with Dyspnea, Dysphagia and Menorrhagia:
Plummer – Vinson Syndrome Against the Background of von Willebrand Disease 114
- Bogacheva A.V., Kokina N.I., Zolnikova O.Yu., Buklis E.R., Tatarkina M.A., Kiryukhin A.P.,
Feldsherov M.V., Kogan E.A., Ivashkin V.T.*
SARS-CoV-2 Virus Protein in Lymph Node Biopsy from a Female Patient
with Generalized Sarcoidosis Clinical Features 121



Deciphering Colorectal Cancer Development: From Genomic and Metabolic Perspectives to Innovative Diagnostic Approaches and Nanotechnology-Based Management Strategies

Shruthi A. Rao¹, Vithur Varennya¹, H.S. Samanvitha¹, Sinchana N. Prasad¹,
Kuppusamy A. Paari², Jincy A. George^{1*}

¹ St. Joseph's University, Bengaluru, India

² Christ (Deemed to be University), Bengaluru, India

Aim. To explore the various aspects of colorectal cancer with its correlation with human lifestyles and the inherited genetic makeup and its related metabolism. To understand the various diagnostic patterns, and to explore the nanotechnology-based combined diagnostic and therapeutic methods.

Key points. Colorectal cancer grades as the third most frequently identified malignancy, alongside being the chief cause of cancer related fatalities globally. The modification of normal colonic mucosal lining into a malignant one, as an outcome of collection of many genetic and epigenetic modifications contributes to the colorectal carcinogenesis. However, lifestyle changes have a significant role to play in this. An accumulation of metabolic disorders, the metabolic syndrome, which induces the dysregulation of prime biomolecules are one of the significant factors that induce carcinogenic effects in the normal colonocytes leading to the colorectal carcinogenesis. Non-alcoholic fatty liver disease, also termed as the hepatic expression of metabolic syndrome, is a prime threat for the incidence of colorectal cancer. It induces the malignancy by encouraging secretion of proinflammatory cytokines. As the number of mechanisms leading to colorectal cancer are rising, novel diagnostic tools for the early screening of the cancer are being introduced, and better techniques are still under research. Many studies have indicated the decrease in occurrence and fatalities linked to this disease, which can be attributed to the well-developed screening techniques in cancer management. Nanotechnology, under the area of colorectal cancer management, has improved the screening and delivery of drugs for cancer treatment procedures attributing to its excellent bioimaging and drug encapsulation properties.

Conclusion. This article will review the various genomic and lifestyle interventions affecting the progression of colorectal carcinogenesis. Additionally, we will review the novel and future theranostic techniques available for the management of colorectal cancer.

Keywords: colorectal neoplasms, chromosomal instabilities, non-alcoholic fatty liver disease, metabolic syndrome, cytokines, insulin resistance

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

Acknowledgements: The authors would like to express sincere gratitude to St. Joseph's University for providing them with the necessary resources and support to complete this review article. They would also like to acknowledge the contributions of Dr. S.D. Bhargavi who provided insightful feedback and suggestions that significantly improved the quality of this manuscript. Furthermore, the authors appreciate the assistance of Mr. Premkumar, St. Joseph's University Librarian, who helped in retrieving relevant literature and data.

For citation: Rao S.A., Varennya V., Samanvitha H.S., Prasad S.N., Paari K.A., George J.A. Deciphering Colorectal Cancer Development: From Genomic and Metabolic Perspectives to Innovative Diagnostic Approaches and Nanotechnology-Based Management Strategies. Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology. 2025;35(3):7–20. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2025-35-3-7-20>

Анализ развития колоректального рака: от геномных и метаболических перспектив до инновационных диагностических подходов и стратегий лечения на основе нанотехнологий

Ш.А. Рао¹, В. Вареня¹, Х.С. Саманвита¹, С.Н. Прасад¹, К.А. Паари², Дж.А. Джордж^{1*}

¹ Университет Святого Иосифа, Бангалор, Индия

² Университет Крайст, Бангалор, Индия

Цель: изучить различные аспекты колоректального рака, взаимосвязь с образом жизни человека, наследственной генетической структурой и связанным с ней метаболизмом. Понять различные диагностические модели и изучить комбинированные методы диагностики и лечения на основе нанотехнологий.

Основные положения. Колоректальный рак занимает третье место по частоте встречаемости среди злокачественных новообразований, являясь при этом основной причиной смертности от рака во всем мире. Изменение нормальной слизистой оболочки толстой кишки в злокачественную в результате совокупности многочисленных генетических и эпигенетических изменений способствует развитию колоректального канцерогенеза. Однако изменение образа жизни играет в этом значительную роль. Сочетание метаболических нарушений, метаболический синдром, вызывающий дисрегуляцию основных биомолекул, является одним из важных факторов, индуцирующих канцерогенные эффекты в нормальных колоноцитах, что приводит к колоректальному канцерогенезу. Неалкогольная жировая болезнь печени, также называемая печеночным проявлением метаболического синдрома, представляет собой основную угрозу заболеваемости колоректальным раком. Она вызывает злокачественное новообразование, стимулируя секрецию провоспалительных цитокинов. По мере роста числа механизмов, приводящих к колоректальному раку, внедряются новые диагностические инструменты для раннего скрининга рака и продолжаются исследования более совершенных методов. Многочисленные исследования свидетельствуют о снижении заболеваемости и смертности от этой болезни, что можно объяснить хорошо развитыми методами скрининга в лечении рака. Нанотехнологии, применяемые в области лечения колоректального рака, улучшили скрининг и доставку лекарственных препаратов для лечения рака благодаря своим превосходным свойствам биовизуализации и инкапсуляции лекарственных средств.

Заключение. В данной статье рассматриваются различные геномные вмешательства и воздействия, связанные с изменениями образа жизни, влияющие на прогрессирование колоректального канцерогенеза. Кроме того, рассматриваются новые и перспективные тераностические методы, доступные для лечения колоректального рака.

Ключевые слова: колоректальные новообразования, хромосомная нестабильность, неалкогольная жировая болезнь печени, метаболический синдром, цитокины, инсулинорезистентность

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Благодарности. Авторы выражают искреннюю благодарность Университету Святого Иосифа за предоставление необходимых ресурсов и поддержки для завершения данной обзорной статьи. Они также хотели бы отметить вклад д-ра С.Д. Бхаргави, предоставившего ценные отзывы и предложения, значительно повысившие качество данной рукописи. Кроме того, авторы выражают благодарность г-ну Премкумару, библиотекарю Университета Святого Иосифа, за помощь в поиске необходимой литературы и данных.

Для цитирования: Рао С.А., Вареня В., Саманвита Х.С., Прасад С.Н., Паари К.А., Джордж Дж.А. Анализ развития колоректального рака: от геномных и метаболических перспектив до инновационных диагностических подходов и стратегий лечения на основе нанотехнологий. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2025;35(3):7–20. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2025-35-3-7-20>

Introduction

Recent studies conducted by National Cancer Institute have demonstrated a novel marked link between the fatty liver diseases and thriving colorectal cancer [1]. Colorectal cancer (CRC) is a prevalent gastrointestinal malignant milieu and is the third chief instigator of cancer correlated fatalities globally [2]. Molecular mechanisms that induce genomic instability, specifically, chromosomal instability, microsatellite instability, CpG island methylator phenotype (CIMP) mediate the pathogenesis of colorectal carcinoma by encouraging tumor development in the colon [3]. Recently, a serrated neoplastic pathway has also been regarded as one of the molecular mechanisms encouraging the growth of colorectal malignancy [4]. Apart from the genetic factors that include aneuploidy, microsatellite instability, gene mutations and gene amplification, epigenetic factors like aberrant methylation of genes, CIMP mechanism, modifications of histone proteins and modifications of chromatin operate rigorously in the active progression of the disease [3, 5]. These genetic

pathways mainly function through the disabling of tumor suppressor genes or oncogenes and encourage the lesion growth in the organ [6].

Apart from the genetic and epigenetic pathways, there are a few recognised non-genetic mediators that encourage the tumor microenvironment in the colon. One of the most keenly studied associations is between metabolic syndrome and CRC. Metabolic syndrome, a constellation of various metabolic disorders like increased circumference of waistline, mild to chronic type 2 diabetes mellitus, dyslipidemia, hyperglycaemia, hyperinsulinemia, increased blood pressure (hypertension) and insulin resistance [7, 9]. Caused by sedentary lifestyle, chronic stress, poor dietary habits, smoking and alcohol consumption, metabolic syndrome is said to induce hormonal and systemic changes in the body, leading to the development of cancer [8]. The incidence of the accumulation of these metabolic disorders has increased globally and has been associated with a 13 % increased threat for CRC through many examinations

[7, 9]. Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) is said to be another independent threat working in the favour of CRC progression [10]. The correlation between them is also influenced by many other factors like metabolic syndrome (MetS), range of inflammation-inducing and inflammation-inhibiting adipokines and cytokines, obesity, age, ethnicity, insulin signaling and other metabolic determinants [10, 11]. This produces a complex mechanism which is still under research [12]. Being one of the prime expressions of MetS, NAFLD is directly linked to the poor glucose metabolism in the body [13]. This in turn links to variations in adipokines and cytokine levels, insulin sensitivity and many other relative factors [14, 15]. All the factors associated with NAFLD have been indicated as independent hazards for CRC, thus leading to the cross-over of these two entities.

Early detection of CRC was found to decrease high death rates associated with it [16]. Importantly, with the emergence of well-programmed CRC screening, the death rates associated with CRC have gradually decreased over the recent decades [17]. Along with the efficient diagnostic techniques, integration of nanotechnology in cancer diagnostics and therapies has grabbed the attention of many in the field [18].

Thus, a lot of research is being funded to understand the various entities that congruously or independently increase the incidence of CRC. The disease was initially known to be influenced by the genetic alterations alone but is now recognized as a complex malignant condition resulting from genomic variations. The genetic abnormalities include many factors leading to genetic instability in an individual [19]. Genomic instability provides a suitable atmosphere for tumorigenesis, which results in the colorectal carcinogenesis. Inflammatory bowel disease, which is regulated by the same genetic abnormalities, also acts as an independent danger factor for the incidence of CRC [20].

Molecular mechanisms influencing the pathogenesis of colorectal cancer

Alteration in serrated pathways are some genetic factors associated with pathogenesis of CRC [3, 21]. The genetic alterations in the oncogenes transform the normal colonic mucosal lining into a malignant one [19]. 75 % of the CRCs arising across the globe are sporadic and are classified into two types: 1) traditional/suppressor/chromosomal instability (CIN) pathway, and 2) mutator/microsatellite instability (MSI) pathway [22]. 70–85 % of the sporadic CRC cases have been found to follow CIN mechanism, while the remaining 15 % of the cases have been found to be mediated through MSI mechanism [19]. Deletion and duplication of genes, and rearrangements of chromosomes mainly in the tumors present in DNA mismatch repair genes are the characteristics of CIN mechanism [19]. The karyotypic

abnormalities and accumulation of mutations particularly in genes involved in tumor suppression mechanisms like adenomatous polyposis coli (*APC*), Kirsten rat sarcoma viral oncogene homolog (*KRAS*), tumor protein 53 (*TP53*), B-Raf proto-oncogene (*BRAF*), serine/threonine kinase activate the CRC initiation and progression, and are observed to be a part of the CIN mechanism [3, 6, 19]. Characterized under the umbrella of traditional adeno-carcinoma sequence mechanism, CIN is a homogeneous and distinct pathway [19]. The CIN mechanism is additionally characterized by chromosomal segregation and DNA damage response.

Mutations in repeated short DNA sequences called microsatellites also lead to the progression of CRC which accounts for the MSI molecular mechanism [23]. An examination conducted by F. Jasmine et al. (2021) indicated the strong association of MSI with DNA methylation, thus making it another mediator mechanism for the advancement of colorectal malignancy [23]. MSI mechanism is the molecular fingerprint of mutations occurring in the DNA mismatch repair genes like *MLH1*, *MSH2*, *MSH6* or *PMS 2* [6, 24]. The mechanism is driven by the DNA mismatch repair deficiency and is mainly distinguished by frequent sudden alterations at simple nucleotide series [19]. 3 % of the MSI mediated CRCs are associated with Lynch syndrome/non-polyposis CRC syndrome that arises due to the inherited mutations in the afore mentioned mismatch repair genes [4].

Serrated neoplastic pathway is a new mechanism that has been discovered recently and is being studied extensively [4]. The pathway describes the succession of serrated polyps into CRC [4]. Traditional adenomas transform into polyps of serrated type that are a heterogeneous unit of neoplasms and are hyperplastic in nature and are termed as sessile serrated polyps [25]. These are later transformed into malignant adenoma-carcinomic polyps. Mutations in oncogenes like *BRAF* and *KRAS* majorly impact the serrated neoplastic colorectal carcinogenesis [25].

Both CIN and serrated pathways were found to be overlapping with MSI mechanism [25]. The CIMP mechanism is characterized by the hypermethylation of several genes of the CpG island loci and inactivation of genes that suppress tumors [6]. CIMP tumors were found in 30–35 % CRC cases and this mechanism was also found to be overlapping with both serrated and MSI mechanisms [3, 6]. It is a distinct epigenetic mechanism that is majorly detected through the extensive methylation of tumor suppressor genes.

Apart from the biomolecules-induced pathways leading to the growth and advancement of CRC tumors, many novels, external non-genetic factors have been observed to be taking part as independent risk components in the incidence of CRC. However, many studies speculating MetS, a non-genetic factor, to provide an encouraging environment for the proliferation and development of tumor cells, have also

come into light, providing new perceptions of CRC pathogenesis [26].

Metabolic syndrome and colorectal carcinoma

Metabolic syndrome (MetS) is an aggregation of many metabolic disorders like central obesity, hyperglycaemia, hyperinsulinemia, increased blood pressure and dyslipidemia [9, 27]. Influenced by environmental components, genetic variations, sedentary lifestyle, obesity, chronic stress, imbalanced diet, smoking, alcohol consumption and lipodystrophy, the incidence of MetS has significantly increased globally [7–9, 28]. Affecting more than 20 % of the global adult population, it has been found to be prevalent in India, China and the USA [7, 29]. The hormonal and systemic changes triggered by MetS are found to be linked to cancers [8]. Some reports suggest a considerable correlation between the number of MetS factors and increased CRC incidence [7]. High Human Development Index of the well-developed urbanized nations also contributes majorly to the increase in the number of MetS cases, in turn elevating the incidence of CRC by 13 folds [27]. This increase can be attributed to MetS caused by urbanization and sedentary lifestyle [9].

A study conducted by Q. He et al. (2018), with CRC patients, strongly demonstrated that the reduction of occurrence of MetS and its components have the potential to reduce the incidence of CRC by interfering with its pathological manifestations and metastasis simultaneously [30]. An assessment conducted by J.H. Lee et al. (2020), examining incidence of CRC with respect to the ratio of metabolic elements

demonstrated a high frequency of CRC in male MetS patients as compared to that of females [29].

Additionally, hyperglycaemia was found to increase colon cell proliferation playing the role of an energy source for colon cancer cells [9]. Increased fecal bile acid concentrations in hyperglycaemic patients also elevated colon transit time inducing colorectal carcinogenesis.

Insulin and colorectal cancer

Many studies have demonstrated the role of increased levels of insulin in the development of colon tumors. Rising levels of insulin also leads to the increase of availability of insulin-like growth factor 1 (IGF-1) [31]. From various studies conducted, it was found that insulin along with IGF take an active part in the development of CRC through their anti-apoptotic and proliferative effect on tumor cells. Many epidemiologic and experimental studies have approved the positive correlation between IGF-1 and CRC mediated by its mitogenic and anti-apoptotic effects [31]. Six insulin-like growth factor binding proteins (IGFBPs) synchronize the activities of IGF-1 [31, 32]. Among them, IGFBP-1 and -2 are inhibited by elevated insulin levels thus leading to the excessive bioavailability of IGF-1 [31]. Insulin resistance, which is a major driving force in the progression of NAFLD, is speculated to be shared as a threatening component by CRC [26]. Additionally, the complex interaction mechanisms of the adipokines and cytokines which lead to proinflammatory host response and insulin signaling dysregulation, are also responsible for the increased risk of CRC [33]. Thus, the

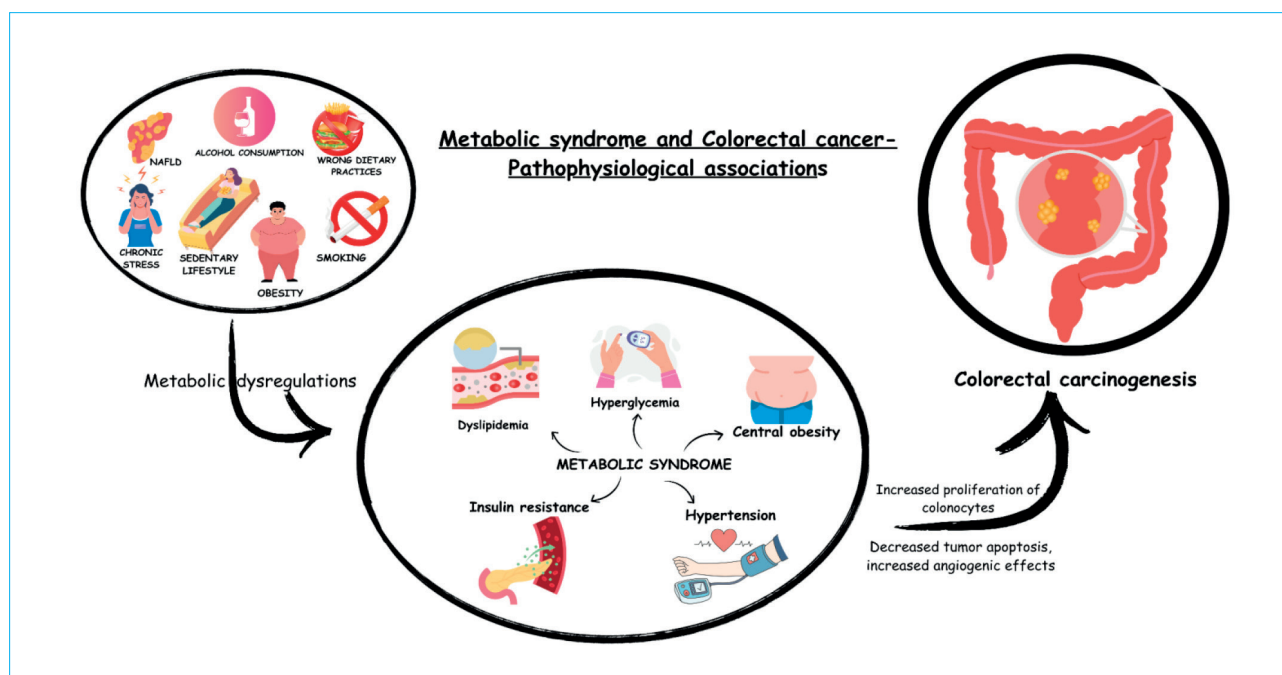


Figure 1. The role of metabolic syndrome in colorectal carcinogenesis

Рисунок 1. Роль метаболического синдрома в колоректальном канцерогенезе

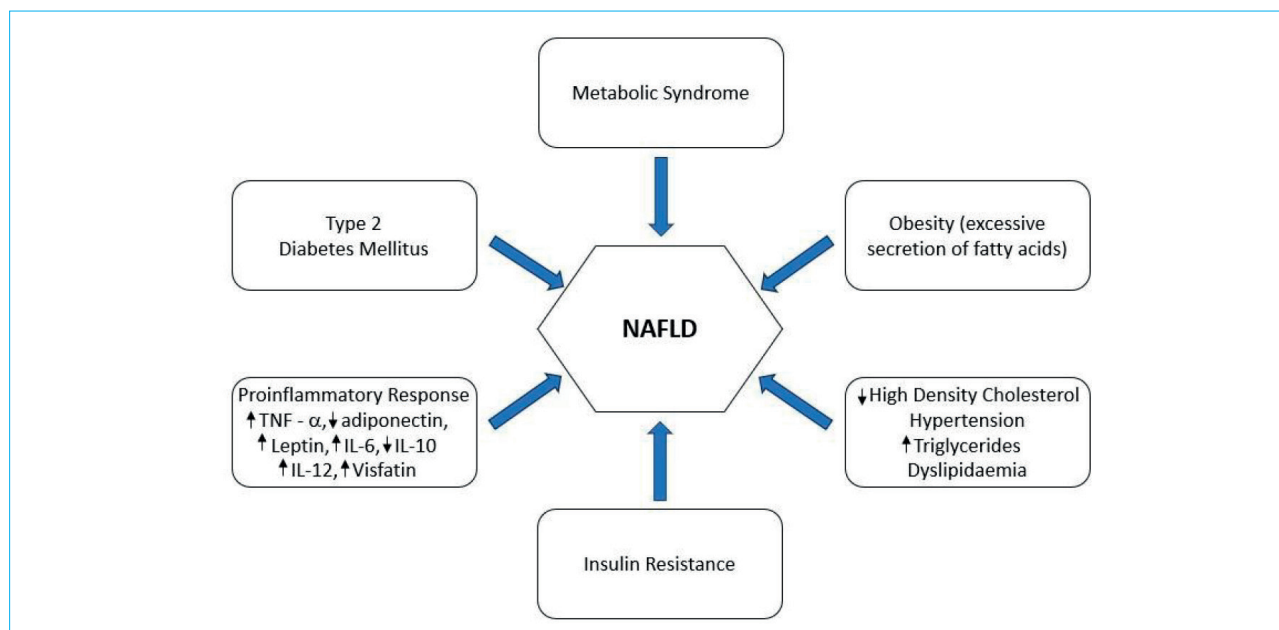


Figure 2. Factors influencing non-alcoholic fatty liver disease

Рисунок 2. Факторы, влияющие на развитие неалкогольной жировой болезни печени

inflammatory cytokine levels are also used extensively as a biomarker to diagnose the incidental risk of CRC [10, 33]. Hence, it is not a surprise that there is some unclear mechanism connecting NAFLD with the incident colorectal cancer.

Non-alcoholic fatty liver disease and colorectal carcinoma

Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) is commonly defined to be the aggregation of > 5 % hepatic fat per liver mass in the presence of < 10 g of regular ethanol intake and is considered to be an auxiliary feature of MetS with fixed hepatic insulin resistance and inflammatory state [10, 12]. Alteration of metabolic functioning of adipose tissues due to high adiposity caused by obesity leads to excessive secretion of fatty acids, certain hormones and inflammation inducing molecules [11]. The inflammatory host response of NAFLD is influenced by the adipose tissue-secreted bioactive proteins called adipokines and cytokines, namely, adiponectin, resistin, leptin and tumor necrosis factor alpha (TNF- α) [34].

Recent studies provide evidence for the mechanism by which fatty liver diseases promote development of CRC in the liver [1]. Among the various hepatic diseases, NAFLD is proven to be the reason for severe liver damage and malignancies in the gastrointestinal tract and extra-intestinal sites [35]. Apart from being a prime vulnerability for the advancement of hepatocellular cancer, NAFLD has been lately associated a lot with many extra-hepatic cancers like colorectal carcinoma, which is considered as the most repeatedly identified cancer in the globe, and has been ranked the second cause of cancer-linked mortalities in the USA [35].

Many epidemiologic and experimental studies have been performed to confirm the occurrences of the mechanism involved in these associations. The findings of a study concluded that NAFLD could largely influence the succession of metastatic CRC in the liver [36]. Additionally, the study raised a point about different treatment lines for CRC accompanied by NAFLD, and CRC that is accompanied by healthy livers [36].

S. Basyigit et al. (2015) tried examining the negative factors influencing the development of colorectal malignancy in NAFLD patients with reference to insulin resistance in relatively small-scale research. According to the results, the potential for the development of malignancy was significantly linked to the presence of insulin resistance. Furthermore, the incidence of the cancer was severely impacted by the absence of NAFLD. A conclusion was given that the exposure to the cancer was elevated in subjects lacking NAFLD but suffering from insulin resistant conditions [26].

A study conducted by D. Chakraborty et al. (2020), concluded that the pre-existent NAFLD is linked with the limited life expectancy of CRC patients [37]. NAFLD is associated with higher levels of inflammatory response and insulin resistance. A specific milieu occurs because of these conditions that stimulate the advancement of the cancer mediated by the triggering of IGF-1 and hyperinsulinemia [38]. Most of the studies conducted so far have exhibited the independence of presence and increasing threat for CRC from the other expressions of insulin resistance [38].

A meta-study conducted by W. Chen et al. (2020) demonstrated a noticeable positive correlation

between NAFLD and the risk of developing colorectal polyps in the cross-sectional studies with high heterogeneity [39]. However, according to other specific analyses, increased risk of colorectal polyps was linked with NAFLD with relatively lesser heterogeneity. In all, the intensity of NAFLD was not directly linked to CRC, but with the significant vulnerability towards developing colorectal adenomas. The demonstrated correlations were significantly higher in men as compared to women without a lot of heterogeneity. Additionally, the severe inflammatory condition of NAFLD was observed to be the possible mediator of advancement of colorectal polyps and their further succession to CRC [39].

MetS and insulin resistance are linked to the increased vulnerability towards colon cancer; NAFLD, being considered as a hepatic manifestation of MetS and sharing a bidirectional relationship with it, thus gets associated with the elevated threat of colorectal cancer [35]. Insulin resistance is a shared risk factor by both CRC and NAFLD, thus making it another one of the many connecting lines between the two entities [26].

However, owing to the lesser access to better-planned, large-scale prospective analyses with an extended follow-up period, an overall mechanism connecting NAFLD and colorectal cancer remains challenging to be analysed multidimensionally [38]. The results of these studies also demonstrate the importance of CRC diagnosis in cases proven with NAFLD, and the right choice of treatment.

Advancements in diagnostic tools used to analyze colorectal cancer

CRC accounts for 10 % of malignant conditions found worldwide [40]. The gradual collection of genetic and epigenetic modifications results in the development of this cancer from the usual colonic mucosal lining, making it a fatal condition if not treated early [41, 42]. The American Cancer Society predicted that the five-years survival ratio of patients suffering from this disease scales from 90 % if recognised at initial stages, to 14 %, if detected at metastatic stages [43].

European Society of Medical Oncology for Screening proposed a plan for the management of CRC screening and making it more accessible. As per this claim, the adults ranging from 50–74 years, who are at an average risk of CRC should undergo colonoscopy at a regular interval of 10 years in case of a previous negative colonoscopy. Another alternate plan proposed is that the average-risk patients undergo an annual faecal immunochemical test (FIT) with the gap not exceeding 3 years. If the FIT result is found to be positive, a standard colonoscopy is recommended [41]. Although American Cancer Society suggests an annual stool-based screening for patients > 45 years who are at an average risk of CRC, it is recommended to consider it only as a preliminary examination and move forward with the traditional

tumor tissue histopathological test [43]. This is due to the unreliability of these tests.

Although there is an appreciable increase in the number of patients participating in these screening programs in recent years, more than half of the population in danger have not acknowledged being tested for CRC [17]. The minimal participation in the screening studies has not helped in bringing down the global CRC statistics till date [44]. The participants mentioned the inefficiency, hazardous outcomes and less accessibility of the existing screening techniques to be the prime factors affecting the minimal participation in screening programs [44].

Among the various diagnostic methods used to identify the disease, American College of Gastroenterology has recommended colonoscopy to be the 'Golden Standard' of colorectal pathology with 99 % specificity for lesions > 6 mm [16, 17, 45]. Despite this, the acceptance of colonoscopy by the population is very low. The major reasons behind this are the specific dietary concerns, bowel cleansing preparation, lack of personalisation, polypectomy bleeding, perforation of the colon, the shame associated with the procedure, miss rate expectancy and 2–6 % CRC risk persistence even after a negative colonoscopy [16, 45, 46].

The traditional tissue biopsies also impose harmful impacts on the individuals and do not represent the tumor heterogeneity; it is difficult to monitor the progression of CRC through the static information that is provided by the traditional biopsies about the tumors [47]. Thus, the existing histopathological tumor tissue analysis which includes colonoscopy and histological examination of tumor is not helpful in forming a personalized treatment for CRC [43].

Observing the hazardous limitations of colonoscopy and the traditional tissue biopsy techniques, other non-invasive diagnostic biomarkers are being used to detect CRC in their early stages [16]. This has influenced the pioneering studies to recognise and isolate various molecular indicators from blood and stool, as new 'personalized biomarkers' for accurate and safer CRC screening examinations [43, 46, 48].

Fecal occult blood test (FOBT) is one of the stool-based, non-invasive and economical CRC screening options [49]. The microscopic blood loss found in the stool, resulting from the progression of CRC can be detected by FOBT [49]. FOBT is of two types — the Guaiac resin-based (gFOBT) and the immunobiological FOBT (iFOBT) [45, 50]. iFOBT is also referred to as FIT [45].

gFOBT, which is not specific to human hemoglobin, is defined as a procedure to assess the pseudo-peroxidase reactivity of haem from hemoglobin molecules found in fecal blood [49]. It is performed with two different stool samples with a specificity exceeding 80 % [45]. It was thus a standard method used to screen CRC [50]. However, since it is unspecific to human hemoglobin, it imposes strict dietary restrictions on the patients undergoing this test [45]. Moreover, its inability to distinguish between

the upper gastrointestinal and lower gastrointestinal tract, false positive results in the presence of ascorbic acid, non-malignant diseases and certain drugs, and the decreased sensitivity for proximal lesions makes it an unreliable source for CRC management [45, 50].

To overcome the shortcomings of gFOBT, iFOBT/FIT evolved. Since the peroxidase catalytic activity is not involved here, there are no dietary restrictions [50]. It detects human globin that's a component of hemoglobin, using specific antibodies [49]. The test is more specific for the bleeding occurring in the upper gastrointestinal tract, as the globin from the upper gastrointestinal tract is digested by proteolytic enzymes [50]. It has a higher sensitivity and specificity to the tumor territory, and a higher sensitisation towards distal colon [45]. Although the sample collection is not very rigorous in FIT, it has to be refrigerated and stored to avoid false negative results [45]. In addition, FIT is not specific to CRC alone as the positive results can

also be an outcome of the bleeding caused by non-neoplastic benign tumors [49].

Liquid biopsy is believed to take over the clinical CRC screening in the near future as the method will widely detect tumor-specific changes in carcinogenesis [47]. It is conventionally similar to tissue biopsy and refers to the examination of biomarkers in biofluids like blood, urine and cerebrospinal fluid (usually peripheral blood) [51]. It is a minimally intrusive, real-time technique that employs the isolation of cancer-driving elements like circulating tumor cells (CTC), circulating tumor DNA (ctDNA), miRNA, long non-coding RNAs and proteins from biofluids and conducting their proteogenomic assessments [42, 43]. However, the available data about liquid biopsy has been retrieved from small cohorts [42]. Additionally, the current low-grade standardization of sample collection (ctDNA, CTC, blood) and their isolation, which are against the clinical application of liquid biopsy are under study [42].

Table 1. Efficiency of the diagnostic tools used to screen colorectal cancer

Таблица 1. Эффективность диагностических методов, используемых для скрининга колоректального рака

Management technique	Advantages	Disadvantages	Reference
Colonoscopy	High sensitivity and specificity towards lesions, results in early detection and removal of neoplasms and adenomatous polyps, very reliable with least rate of false positive test results	Invasive, requires extreme manpower, requires specialists and special equipment to perform the procedure, expensive, adherence of patients is required, not personalized	[16, 45, 46]
Tumor-tissue biopsy	Provides information about the molecular profile of the diseased area	Not a real-time procedure, information about the tumor is static and does not provide data regarding the heterogeneity of the tumor, invasive, not reliable, expensive	[43, 47]
Guaiaac-based fecal occult blood test (gFOBT)	Standardized, highly sensitive, painless, self-done procedure, economical, non-invasive, detects CRC even before the clinical appearance of it	Patient adherence required, extensive sample collection methods, not specific to human blood and bleeding locations, higher rates of false positive results, chemical interactions with the other components of the procedure itself	[45, 49, 50]
Immunochemical faecal occult blood test (iFOBT) / Faecal immunochemical test (FIT)	Does not require special restrictions being posed on the patients, specific to human blood and bleeding location, simplified methods for sample collection, easily performable, higher sensitivity, economical	Special conditions to store the samples, not specific to clinical CRC, bleeding from non-neoplastic and benign polyps/tumors yields false positive results	[45, 49, 50]
Liquid biopsy	Minimally intrusive, economical, repeatable, real-time method, provides information regarding the tumor heterogeneity, minimum residual disease after surgery, no side-effects, faster turn-around time, monitors chemotherapy resistance of the patient, predicts relapse, personalized diagnosis	No standard method for sample collection, lack of pre-analytical consensus, lack of regulatory support systems, less access to suitable infrastructure, lack of large scale demonstration for clinical applications, higher false positive tests because of accumulation of benign CTC, unclear results in case of lower CTC and cDNA count	[42, 43, 47, 51]

Note: CRC – colorectal cancer; CTC – circulating tumor cells; cDNA – circulating tumor DNA.

European Molecular genetics Quality Network (EMQN) observed and calculated circulating tumor DNA identification strategies. They concluded that many analytical and preanalytical variants may produce different results [43]. Additionally, numerous studies have mentioned the absolute need for standardization [43]. The inappreciable infrastructure, undetermined cost, lack of pre-analytical consensus, regulatory support systems, low amounts of ctDNA and CTC in samples, and false positive results are some other reasons that affect the efficiency of this technique [43, 47].

However, it has been evidenced by many studies that the increased amount of ctDNA in an individual's blood is an indicator of the tumor burden the patient is bearing [42]. In addition to this, liquid biopsy is demonstrated to non-invasively present biomolecular profile of CRC with more clarity, as against the traditional tumor tissue biopsy [42]. Alongside providing information about the colonic evolution of CRC and monitoring minimum remainders of the cancer after surgery, liquid biopsy is repeatable and monitors the chemotherapy resistance of the patients [42, 43, 51]. A more nuanced understanding obtained through research will shed light on the efficacy of liquid biopsy in management of CRC [42]. A rigorous plan of action will make liquid biopsy, along with radiological techniques will be the new standard to screen CRC [42].

Health education campaigns, implementation of screening programs and developing personalized medication are some key CRC management factors. In addition to it, the previously mentioned desirable

qualities of a screening test should also be met, in order to increase the participation in screening programs [44].

Many studies are being conducted to develop novel strategies that improve the diagnostic efficacy, as well as treatment of CRC. Many stool-based biological markers like RNA and protein-rooted assays are as well-being extensively studied for independent use and for being used as supplements to the previously available tests [44].

Studies targeted at developing new techniques, specifically in the fields of cancer diagnosis and earlier disease treatment have proposed the integration of nanotechnology into CRC management [52]. Nanotechnology has brought about improvement in performances in detection and medical care of CRC and other malignancies by opening doorways to engineering new organized materials [52].

Nanotechnology and colorectal cancer therapy

Nanotechnology is a multidisciplinary field of research that includes the engineering and manufacturing of materials using components of atoms and molecules [18]. Nanotechnology has been integrated with CRC management in the following ways: 1) distinct detection of tumors and malignant biomarkers; 2) nanoparticles-based biologically targeted contrast agents; 3) nanoparticle drug carriers [17, 52, 53]. Nanomaterials have astonishingly been evidenced to diagnose and treat CRC simultaneously and are said to possess theranostic potential [53]. Nanoparticles (NPs) are also termed as 'nano vehicles' and 'nano carriers' for the same reason [54, 55].

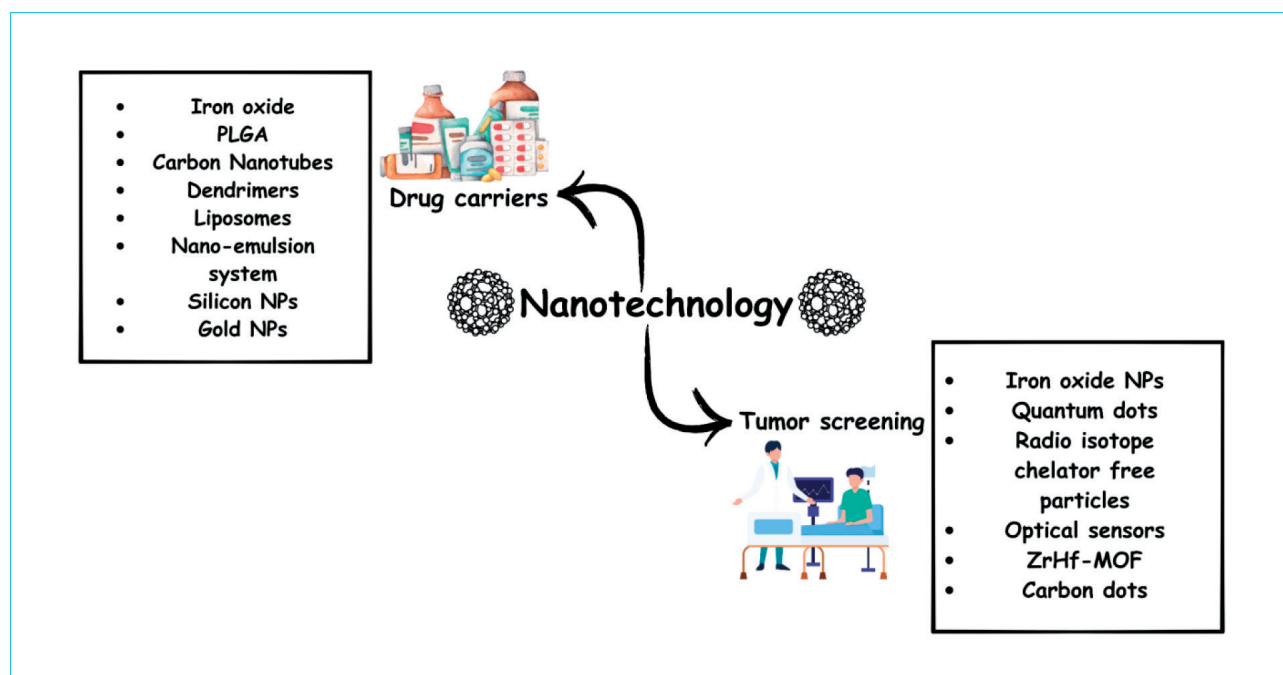


Figure 3. Uses of nanotechnology in colorectal cancer management

Рисунок 3. Использование нанотехнологий в лечении колоректального рака

Currently, carbon nanotubes (CNTs), manufactured dendrimers, modified liposomes, silica nanoparticles (SiNPs), gold nanoparticles (AuNPs), metal-organic framework (MOFs), core-shell polymeric nano-formulations (CSPNFs), nano emulsion system are some crucial steps of nanotechnology towards CRC management [53].

Molecular and cellular imaging, which is a crucial part of diagnosis and treatment, can be achieved in precision and real-time, using NPs [56–58]. Prime imaging procedures, particularly magnetic resonance imaging (MRI), positron emission tomography (PET) and optical imaging, used for cancer theranostic fields have been significantly enhanced by the use of NPs [56].

Quantum dots (QD) based interleaved molecular level imaging procedures determine the temporal-spatial relationship among molecules by parallelly pigmenting malignant bioindicators [59, 60]. It helps in decoding the molecular pathways of cancer progression and investigating the tumor microenvironment [59]. When conjugated with biomolecular agents like antibodies, peptides and smaller molecules, QDs target cancer cells with elevated specificity [59]. However, the extreme cytotoxicity that accompanied QD usage has been demonstrated to be overcome by the development of optical sensors [57]. Optical sensors make use of various imaging nanoprobe and are actively being developed for the treatment of cancer [57]. Advanced and sensitized identification of malignant bioindicators and live oncocytes is also promised by metal-organic frameworks like ZrHf-MOF [61]. NPs like carbon dots planted within the intramural voids of ZrHf-MOF increase the biocompatibility, fluorescence and electrochemical activity of the recently developed aptasensor, making it a crucial leap in the field of ‘Cancer management and nanotechnology’ [61]. Many new NPs are being synthesized by integrating diverse effective components to enable multi-sensory imaging and therapeutic procedures simultaneously [58].

In addition, NPs are used in multifunctional cancer therapies [62]. When given intravenously, they excavate into tumor tissue and accumulate there and are eventually infiltrated to the tumor sites [59]. Ionic strength, magnetic field and temperature are factors that stimulate NP drug delivery and controlled release [62]. Iron(III)oxide (Fe_3O_4) has appreciable surface modification and self-assembly capabilities, drug encapsulation and remote-controlled drug release mechanism [62]. Iron(III)oxide filled NPs increase the magnetic hyperthermic effect, that induces DNA damage and compromises tumor cells, and helps in the killing of CRC cells, alongside facilitating MRI for biological responses to anti-cancer therapies [62, 63]. Biodegradable polylactide-co-glycidate (PLGA) NP is also a nano drug carrier which is evidenced to prevent drug degradation, sustained drug release and facilitate intracellular delivery of bioactive materials [59, 64]. PLGA nanoparticles fail

to distinguish cell types, and this limitation is overcome by tagging it with suitable ligands, making it an approved biodegradable polymeric NP (PNP) [59, 64]. PNPs are known for outstanding endocytosis proficiency, apathetic tumor targeting and high encapsulation competency, making them prolong the action of the drug in the host, increase the solubility of the drug and enhance permeability of tumor cells towards drugs [64]. Thus, they are used to overcome certain physicochemical limitations of natural anti-cancer drugs/reagents [64].

Carbon nanotubes are also highly researched nano carriers. Single walled carbon nanotubes with higher surface area, increased aspect ratio and unique cylindrical structure similar to biological tubular structures, along with unique optical, thermal and electrical properties, increase the effect of hyperthermia in tumor sites and thus, kill tumor cells [65, 66].

Dendrimers are one of the important macro-molecular nanoscale drug delivery devices [67]. Dendrimers are radially symmetrical, hyperbranched artificial macromolecules used in anti-cancer theranostic applications [67]. An investigation evidenced appreciable results regarding the excellent capturing and downregulation of CTCs by nano drug vehicles when dendrimers were functionalized by coating them with two antibodies as against their single antibody counterparts [68]. It also provided conceptual evidence about the possibility of conjugating two antibodies with nanoparticles to encapsulate and downregulate CTCs in the body, which amplified the specificity of these vectors, thus demonstrating the efficiency of nanoparticles in cancer theranostic applications [68].

Stealth/modified liposomes are another class of nano drug carriers [69]. Natural liposomes present in our body are capable of carrying drugs safely to specific sites and have excellent compatibility with various cell membranes [69]. However, their half-life and applications are limited *in vivo*, due to the reticuloendothelial system which encapsulates them [69]. This can be overcome by coating the outer layer of liposomes with hydrophobic polymers like polyethylene glycol (PEG). This increases their half-life and directs them to certain specified organs, making them efficient anti-cancer drug carriers [69].

Nano emulsion system is a mixture of water, oil and surfactant, which is thermodynamically uniform, physically stable and minimally stable, and can facilitate the transfer of drugs with high security against heat and extreme pH of the host body [18, 70]. It is also one of the most studied nano formulations for anti-cancer drug transfer. Silica nanocrystals, obtained from photoluminescent porous silicon, are excellent drug delivery agents that escape renal filtration for prolonged residence in the host body [71]. They are evidenced for controlled release of drugs [71]. Gold nanoparticles (AuNPs), utilized in the active and passive delivery of biomolecules to target organs are the most stable nano drug carriers [55,

72]. With an excellent X-ray absorption index and region-confined surface plasmon resonance radioactivity, they are outstanding anti-cancer therapeutic components and vectors for imaging factors and delivery of drugs [55]. By alleviating the solid stress in tumors and enhancing the tumor vessel perfusion and oxygen delivery, AuNPs decrease hypoxia and sensitize therapy of anti-cancer drugs like cisplatin [72, 73].

Apart from the common NPs, keen attention is being paid to nano combinatorial medicine which is the combination of nanomedicines a cancer patient is exposed to, for theranostic purposes. Although more work needs to be done on the synergistic drug combinations, dosage ratios and nano carrier compatibility, the significant therapeutic effect, minimal toxicity, improved pharmacokinetic profiles of cancer patients and excellent encapsulation of drugs mechanism of the nano combinatorial medicine technology have made many companies translate them from lab bench to clinical trials [73, 74].

Nanotechnology has helped overcome the long-term invasive side-effects of the regular CRC diagnostic tools and chemotherapy techniques in many ways. Many ongoing research studies are also demonstrating the positive effects of the use of NPs for cancer management and a peek into the future perspectives of nanotechnology in the biomedical field.

Conclusion

CRC is the most meticulously identified cancer cluster around the globe. With over a million cases

being reported every year, CRC is linked to significantly elevated fatality rates. It is considered to be a complex disease, developed because of the accumulation of many endogenous and exogenous factors. Several genetic pathways have been determined for the pathogenesis of CRC. NAFLD, regarded as a hepatic expression of MetS, is a novel discovery, one of the few exogenous factors controlling the pathogenesis of CRC. NAFLD, distinguished by varying levels of cytokines and adipokines with proinflammatory effects, increased insulin resistance, malfunctioning of the hormone insulin, and obesity, has been interlinked to the advancement of CRC through the same elements. The alarming rise in the obese population, type 2 diabetes mellitus cases, and the number of MetS cases is predominantly linked to the rise in NAFLD cases which eventually gets associated with the elevated incidence of CRC. Thus, it becomes important to detect and attend to CRC in the early stages of the disease. Many diagnostic tools like colonoscopy and tumor tissue biopsy are invasive and impact the patients adversely over a long time. Older techniques like tumor tissue biopsy, along with the newly discovered strategies like liquid biopsy and FIT, prove to be the most promising set of diagnostic tools to manage CRC, each having major advantages, one over the other. Chemotherapies and other cancer therapy have invasive side effects on the patients. Thus, nanotechnology, which includes the engineering of biocompatible nanoparticles, is being studied extensively for its application in cancer therapy. NPs have overcome many challenges like static tissue imaging and inefficient drug infiltration

Table 2. Applications of nanoparticles in various fields of cancer theranostic effect

Таблица 2. Применение наночастиц в различных областях тераностического эффекта при лечении рака

Nanoparticles in CRC management	Advantages of these applications in CRC management	Constituents of the technology	Reference
Imaging nanoprobe	Improved contrast for imaging, multimodal, multifunctional, molecular and cellular level imaging along with simultaneous staining, significant specificity and enhanced fluorescence imaging	• Iron oxide NPs • Quantum dots • Radio-isotopic chelator free particles • Optical sensors • ZrHf-MOF • Carbon dots	[56–61]
Nano drug carriers	Specific to tumor tissues, hyperthermic killing of tumor cells, non-invasive, efficient drug encapsulation, amplifying drug efficacy, increased cellular endocytosis efficiency, cell sensitization towards drugs, controlled delivery of drug and molecular sensing	• Iron oxide NPs • Carbon nanotubes • Dendrimers • Modified liposomes • Nano-emulsion system • Silicon NPs • Gold NPs	[18, 55, 59, 62–72]
Combinatorial medicines	Targeted drug delivery, therapy and diagnostic applications, minimal cytotoxicity and improved pharmacokinetic profiles of cancer patients	Dosage ratio and analysis of components of drugs under research	[73, 74]

Note: CRC – colorectal cancer; NPs – nanoparticles; ZrHf-MOF – zirconium and hafnium based metal-organic framework.

and proven to be excellent bioimaging probes and drug carriers, thus implying that they can be used for diagnosis and treatment purposes simultaneously (theranostic purposes). Quantum dot NPs, Silica NPs, AuNPs, PNPs, stealth liposomes, metal-organic frameworks and nano combinatorial medicine are some of the crucial achievements of nanotechnology that have gotten it closer to cancer management. They have

been studied and proven to be good nano vehicles to carry drugs safely and specifically to the tumor sites of the tissue along with emitting a good amount of fluorescence for bioimaging purposes. All the recent developments in the diagnostic and therapeutic tools of CRC have significantly reduced the occurrence and temporality associated with the condition, thus taking today's world towards a healthier future.

References

1. National Cancer Institute. Cancer Biology Research. 2023. URL: <https://www.cancer.gov>
2. Sung J.J.Y., Chiu H.M., Jung K.W., Jun J.K., Sekiguchi M., Matsuda T., et al. Increasing trend in young-onset colorectal cancer in Asia: More cancers in men and more rectal cancers. *Am J Gastroenterol*. 2019;114(22):322–9. DOI: 10.14309/ajg.000000000000133
3. Sharma S., Bhattacharya S., Joshi K., Singh S. A shift in focus towards precision oncology, driven by revolutionary nanodiagnosics; revealing mysterious pathways in colorectal carcinogenesis. *J Cancer Res Clin Oncol*. 2023;149(17):16157–77. DOI: 10.1007/s00432-023-05331-8
4. Rubio C.A. Three pathways of colonic carcinogenesis in rats. *Anticancer Res*. 2017;37(1):15–20. DOI: 10.21873/anticancer.11284
5. Abolghasemi Fard A., Mahmoodzadeh A. Unraveling the progression of colon cancer pathogenesis through epigenetic alterations and genetic pathways. *Cureus*. 2024;16(5):e59503. DOI: 10.7759/cureus.59503
6. Harada S., Morlote D. Molecular pathology of colorectal cancer. *Adv Anat Pathol*. 2020;27(1):20–6. DOI: 10.1097/PAP.0000000000000247
7. Shen X., Wang Y., Zhao R., Wan Q., Wu Y., Zhao L., et al. Metabolic syndrome and the risk of colorectal cancer: A systematic review and meta-analysis. *Int J Colorectal Dis*. 2021;36(10):2215–25. DOI: 10.1007/s00384-021-03974-y
8. Lu B., Qian J.-M., Li J.-N. The metabolic syndrome and its components as prognostic factors in colorectal cancer: A meta-analysis and systematic review. *J Gastroenterol Hepatol*. 2023;38(2):187–96. DOI: 10.1111/jgh.16042
9. Chen H., Zheng X., Zong X., Li Z., Li N., Hur J., et al. Metabolic syndrome, metabolic comorbid conditions and risk of early-onset colorectal cancer. *Gut*. 2021;70(6):1147–54. DOI: 10.1136/gutjnl-2020-321661
10. Xing Q.Q., Li J.M., Chen Z.J., Lin X.Y., You Y.Y., Hong M.Z., et al. Global burden of common cancers attributable to metabolic risks from 1990 to 2019. *Med*. 2023;4(3):168–81. DOI: 10.1016/j.medj.2023.02.002
11. Oliveira M.L., Biggers A., Oddo V.M., Yanez B., Booms E., Sharp L., et al. A perspective review on diet quality, excess adiposity, and chronic psychosocial stress and implications for early-onset colorectal cancer. *J Nutr*. 2024;154(4):1069–79. DOI: 10.1016/j.tjnut.2024.03.002
12. Nouri-Vaskeh M., Hashemi P., Hataminia N., Yazdani Y., Nasirian M., Alizadeh L. The impact of piperine on the metabolic conditions of patients with NAFLD and early cirrhosis: A randomized double-blind controlled trial. *Sci Rep*. 2024;14(1):1053. DOI: 10.1038/s41598-024-51726-z
13. Krause C., Britsemmer J.H., Bernecker M., Moleenaar A., Taege N., Lopez-Alcantara N., et al. Liver microRNA transcriptome reveals miR-182 as link between type 2 diabetes and fatty liver disease in obesity. *Elife*. 2024;12:RP92075. DOI: 10.7554/eLife.92075
14. Yetim A., Şahin M., Kandemir İ., Bulakçı B., Akşakal M.T., Karapınar E., et al. Evaluation of the ability of insulin resistance and lipid-related indices to predict the presence of NAFLD in obese adolescents. *Lipids Health Dis*. 2024;23(1):208. DOI: 10.1186/s12944-024-02144-7
15. Zhu M., Pu J., Zhang T., Shao H., Su R., Tang C. Inhibiting TRIM8 alleviates adipocyte inflammation and insulin resistance by regulating the DUSP14/MAPKs pathway. *Adipocyte*. 2024;13(1):2381262. DOI: 10.1080/21623945.2024.2381262
16. Zygulska A.L., Pierzchalski P. Novel diagnostic biomarkers in colorectal cancer. *Int J Mol Sci*. 2022;23(2):852. DOI: 10.3390/ijms23020852
17. Tao X.Y., Li Q.Q., Zeng Y. Clinical application of liquid biopsy in colorectal cancer: Detection, prediction, and treatment monitoring. *Mol Cancer*. 2024;23(1):145. DOI: 10.1186/s12943-024-02063-2
18. Kasi P.B., Mallela V.R., Ambrozkiwicz F., Trailin A., Liška V., Hemminki K. Theranostics nanomedicine applications for colorectal cancer and metastasis: Recent advances. *Int J Mol Sci*. 2023;24(9):7922. DOI: 10.3390/ijms24097922
19. Yamagishi H., Kuroda H., Imai Y., Hiraishi H. Molecular pathogenesis of sporadic colorectal cancers. *Chin J Cancer*. 2016;35:4. DOI: 10.1186/s40880-015-0066-y
20. Luo C., Zhang H. The role of proinflammatory pathways in the pathogenesis of colitis-associated colorectal cancer. *Mediators Inflamm*. 2017;2017:5126048. DOI: 10.1155/2017/5126048
21. Nguyen L.H., Goel A., Chung D.C. Pathways of colorectal carcinogenesis. *Gastroenterology*. 2020;158(2):291–302. DOI: 10.1053/j.gastro.2019.08.059
22. Wielandt A.M., Hurtado C., Moreno C.M., Villarreal C., Castro M., Estay M., et al. Characterization of Chilean patients with sporadic colorectal cancer according to the three main carcinogenic pathways: Microsatellite instability, CpG island methylator phenotype and chromosomal instability. *Tumour Biol*. 2020;42(7):1010428320938492. DOI: 10.1177/1010428320938492
23. Jasmine F., Haq Z., Kamal M., Raza M., da Silva G., Gorospe K., et al. Interaction between microsatellite instability (MSI) and tumor DNA methylation in the pathogenesis of colorectal carcinoma. *Cancers (Basel)*. 2021;13(19):4956. DOI: 10.3390/cancers13194956
24. Lakhe R., Doshi R., Doshi P., Patil A., Nimbargi R. Assessing mismatch repair expression by immunohistochemistry in colorectal adenocarcinoma – insight from a tertiary care centre. *Gulf J Oncolog*. 2024;1(45):35–41.
25. Mezzapesa M., Losurdo G., Celiberto F., Rizzi S., d'Amati A., Piscitelli D., et al. Serrated colorectal lesions: An up-to-date review from histological pattern to molecular pathogenesis. *Int J Mol Sci*. 2022;23(8):4461. DOI: 10.3390/ijms23084461
26. Basyigit S., Uzman M., Kefeli A., Sapmaz F.P., Yeniova A.O., Nazligul Y., et al. Absence of non-alcoholic fatty liver disease in the presence of insulin resistance is a strong predictor for colorectal carcinoma. *Int J Clin Exp Med*. 2015;8(10):18601–10.
27. Tran T.T., Gunathilake M., Lee J., Kim J. Association between metabolic syndrome and its components and incident colorectal cancer in a prospective cohort study. *Cancer*. 2022;128(6):1230–41. DOI: 10.1002/cncr.34027
28. Han F., Wu G., Zhang S., Zhang J., Zhao Y., Xu J. The association of metabolic syndrome and its components with the incidence and survival of colorectal cancer: A systematic review and meta-analysis. *Int J Biol Sci*. 2021;17(2):487–97. DOI: 10.7150/ijbs.52452
29. Lee J.H., Lee K.S., Kim H., Jeong H., Choi M.J., Yoo H.W., et al. The relationship between metabolic

- syndrome and the incidence of colorectal cancer. *Environ Health Prev Med.* 2020;25(1):6. DOI: 10.1186/s12199-020-00845-w
30. He Q., Zhang H., Yao S., Zhu D., Lv D., Cui P. A study on relationship between metabolic syndrome and colorectal cancer. *J BUON.* 2018;23(5):1362–8.
 31. Murphy N., Carreras-Torres R., Song M., Chan A.T., Martin R.M., Papadimitriou N., et al. Circulating levels of insulin-like growth factor 1 and insulin-like growth factor binding protein 3 associate with risk of colorectal cancer based on serologic and mendelian randomization analyses. *Gastroenterology.* 2020;158(5):1300–12e20. DOI: 10.1053/j.gastro.2019.12.020
 32. Huang B.L., Wei L.F., Lin Y.W., Huang L.S., Qu Q.Q., Li X.H., et al. Serum IGFBP-1 as a promising diagnostic and prognostic biomarker for colorectal cancer. *Sci Rep.* 2024;14(1):1839. DOI: 10.1038/s41598-024-52220-2
 33. Riedl J.M., Posch F., Moik F., Bezan A., Szkandera J., Smolle M.A., et al. Inflammatory biomarkers in metastatic colorectal cancer: Prognostic and predictive role beyond the first line setting. *Oncotarget.* 2017;8(56):96048–61. DOI: 10.18632/oncotarget.21647
 34. Giby V.G., Ajith T.A. Role of adipokines and peroxisome proliferator-activated receptors in nonalcoholic fatty liver disease. *World J Hepatol.* 2014;6(8):570–9. DOI: 10.4254/wjh.v6.i8.570
 35. Sanna C., Rosso C., Marietti M., Bugianesi E. Non-alcoholic fatty liver disease and extra-hepatic cancers. *Int J Mol Sci.* 2016;17(5):717. DOI: 10.3390/ijms17050717
 36. National Cancer Institute. How fatty liver disease helps cancer thrive in the liver. 2023. URL: <https://www.cancer.gov>
 37. Chakraborty D., Wang J. Nonalcoholic fatty liver disease and colorectal cancer: Correlation and missing links. *Life Sci.* 2020;262:118507. DOI: 10.1016/j.lfs.2020.118507
 38. Mikolasevic I., Orlic L., Stimac D., Hrstic I., Jakopic I., Milic S. Non-alcoholic fatty liver disease and colorectal cancer. *Postgrad Med J.* 2016;93(1097):153–8. DOI: 10.1136/postgradmedj-2016-134383
 39. Chen W., Wang M., Jing X., Wu C., Zeng Y., Peng J., et al. High risk of colorectal polyps in men with non-alcoholic fatty liver disease: A systematic review and meta-analysis. *J Gastroenterol Hepatol.* 2020;35(12):2051–65. DOI: 10.1111/jgh.15158
 40. Wong M.C.S., Ching J.Y.L., Chan V.C.W., Lam T.Y.T., Luk A.K.C., Wong S.H., et al. Screening strategies for colorectal cancer among patients with nonalcoholic fatty liver disease and family history. *Int J Cancer.* 2016;138(3):576–83. DOI: 10.1002/ijc.29809
 41. ESMO Interactive Guidelines. Metastatic colorectal cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. 2023. URL: http://interactiveguidelines.esmo.org/esmo-web-app/gl_toc/index.php?GL_id=74
 42. Wills B., Gorse E., Lee V. Role of liquid biopsies in colorectal cancer. *Curr Probl Cancer.* 2018;42(6):593–600. DOI: 10.1016/j.cuprob.2018.08.004
 43. Vacante M., Ciuni R., Basile F., Biondi A. The liquid biopsy in the management of colorectal cancer: An overview. *Biomedicine.* 2020;8(9):308. DOI: 10.3390/biomedicine8090308
 44. Robertson D.J., Imperiale T.F. Stool testing for colorectal cancer screening. *Gastroenterology.* 2015;149(5):1286–93. DOI: 10.1053/j.gastro.2015.05.045
 45. Binefa G., Rodriguez-Moranta F., Teule A., Medina-Hayas M. Colorectal cancer: From prevention to personalized medicine. *World J Gastroenterol.* 2014;20(22):6786–808. DOI: 10.3748/wjg.v20.i22.6786
 46. Marcuello M., Vymetalkova V., Neves R.P.L., Duran-Sanchon S., Vedeld H.M., Tham E., et al. Circulating biomarkers for early detection and clinical management of colorectal cancer. *Mol Aspects Med.* 2019;69:107–22. DOI: 10.1016/j.mam.2019.06.002
 47. Ding Y., Li W., Wang K., Xu C., Hao M., Ding L. Perspectives of the application of liquid biopsy in colorectal cancer. *Biomed Res Int.* 2020;2020:6843180. DOI: 10.1155/2020/6843180
 48. Dickinson B.T., Kisiel J., Ahlquist D.A., Grady W.M. Molecular markers for colorectal cancer screening. *Gut.* 2015;64(9):1485–94. DOI: 10.1136/gutjnl-2014-308075
 49. Kościelniak-Merak B., Radosavljević B., Zajac A., Tomasiak P.J. Faecal occult blood point-of-care tests. *J Gastrointest Cancer.* 2018;49(4):402–5. DOI: 10.1007/s12029-018-0169-1
 50. Rank K.M., Shaikat A. Stool based testing for colorectal cancer: An overview of available evidence. *Curr Gastroenterol Rep.* 2017;19(8):39. DOI: 10.1007/s11894-017-0579-4
 51. Normanno N., Cervantes A., Ciardiello F., De Luca A., Pinto C. The liquid biopsy in the management of colorectal cancer patients: Current applications and future scenarios. *Cancer Treat Rev.* 2018;70:1–8. DOI: 10.1016/j.ctrv.2018.07.007
 52. Viswanath B., Kim S., Lee K. Recent insights into nanotechnology development for detection and treatment of colorectal cancer. *Int J Nanomedicine.* 2016;11:2491–504. DOI: 10.2147/IJN.S108715
 53. Brar B., Ranjan K., Patria A., Kumar R., Gosh M., Sihag S., et al. Nanotechnology in colorectal cancer for precision diagnosis and therapy. *Front Nanotechnol.* 2021;3:699266. DOI: 10.3389/fnano.2021.699266
 54. Gogoi P., Kaur G., Singh N.K. Nanotechnology for colorectal cancer detection and treatment. *World J Gastroenterol.* 2022;28(46):6497–511. DOI: 10.3748/wjg.v28.i46.6497
 55. Siddique S., Chow J.C.L. Gold nanoparticles for drug delivery and cancer therapy. *Appl Sci.* 2020;10(11):3824. DOI: 10.3390/app10113824
 56. Rosado-de-Castro P.H., Morales M.D.P., Pimentel-Coelho P.M., Mendez-Otero R., Herranz F. Development and application of nanoparticles in biomedical imaging. *Contrast Media Mol Imaging.* 2018;2018:1403826. DOI: 10.1155/2018/1403826
 57. Lécuyer T., Teston T., Ramirez-Garcia G., Maldiney T., Viana B., Seguin J., et al. Chemically engineered persistent luminescence nanoprobe for bioimaging. *Theranostics.* 2016;6(13):2488–524. DOI: 10.7150/thno.16589
 58. Siddique S., Chow J.C.L. Application of nanomaterials in biomedical imaging and cancer therapy. *Nanomaterials (Basel).* 2020;10(9):1700. DOI: 10.3390/nano10091700
 59. Younis N.K., Roumieh R., Bassil E.P., Ghoubaira J.A., Kobeissy F., Eid A.H. Nanoparticles: Attractive tools to treat colorectal cancer. *Semin Cancer Biol.* 2022;86(Pt 2):1–13. DOI: 10.1016/j.semcancer.2022.08.006
 60. Carbary-Ganz J.L., Welge W.A., Barton J.K., Utzinger U. In vivo molecular imaging of colorectal cancer using quantum dots targeted to vascular endothelial growth factor receptor 2 and optical coherence tomography/laser-induced fluorescence dual-modality imaging. *J Biomed Opt.* 2015;20(9):096015. DOI: 10.1117/1.JBO.20.9.096015
 61. Gu C., Guo C., Li Z., Wang M., Zhou N., He L., et al. Bimetallic ZrHf-based metal-organic framework embedded with carbon dots: Ultra-sensitive platform for early diagnosis of HER2 and HER2-overexpressed living cancer cells. *Biosens Bioelectron.* 2019;134:8–15. DOI: 10.1016/j.bios.2019.03.043
 62. Kuo C.Y., Liu T.Y., Chan T.Y., Tsai S.C., Hardiansyah A., Huang L.Y., et al. Magnetically triggered nanovehicles for controlled drug release as a colorectal cancer therapy. *Colloids Surf B Biointerfaces.* 2016;140:567–73. DOI: 10.1016/j.colsurfb.2015.11.008
 63. Esmaelbeygi E., Khoei S., Khoei S., Eynali S. Role of iron oxide core of polymeric nanoparticles in the thermosensitivity of colon cancer cell line HT-29. *Int J Hyperthermia.* 2015;31(5):489–97. DOI: 10.3109/02656736.2015.1035766
 64. Akl M.A., Kartal-Hodzic A., Oksanen T., Ismael H.R., Afouna M.M., Yliperttula M., et al. Factorial design formulation optimization and in vitro characterization of curcumin-loaded PLGA nanoparticles for colon delivery. *J Drug Deliv Sci Technol.* 2016;32:10–20. DOI: 10.1016/j.jddst.2016.01.007

65. Tiwari A., Saraf S., Jain A., Panda P.K., Verma A., Jain S.K. Basics to advances in nanotherapy of colorectal cancer. *Drug Deliv Transl Res.* 2020;10(2):319–38. DOI: 10.1007/s13346-019-00680-9
66. González-Domínguez J.M., Grasa L., Frontiñán-Rubio J., Abás E., Domínguez-Alfaro A., Mesonero J.E., et al. Intrinsic and selective activity of functionalized carbon nanotube/nanocellulose platforms against colon cancer cells. *Colloids Surf B Biointerfaces.* 2022;212:112363. DOI: 10.1016/j.colsurfb.2022.112363
67. Abbasi E., Aval S.F., Akbarzadeh A., Milani M., Nasrabadi H.T., Joo S.W., et al. Dendrimers: Synthesis, applications, and properties. *Nanoscale Res Lett.* 2014;9(1):247. DOI: 10.1186/1556-276X-9-247
68. Xie J., Gao Y., Zhao R., Sinko P.J., Gu S., Wang J., et al. Ex vivo and in vivo capture and deactivation of circulating tumor cells by dual-antibody-coated nanomaterials. *J Control Release.* 2015;209:159–69. DOI: 10.1016/j.jconrel.2015.04.036
69. Shazleen Ibrahim I., Starlin Chellathurai M., Mahmood S., Hakim Azmi A., Harun N., Ulul Ilmie Ahmad Nazri M., et al. Engineered liposomes mediated approach for targeted colorectal cancer drug Delivery: A review. *Int J Pharm.* 2024;651:123735. DOI: 10.1016/j.ijpharm.2023.123735
70. Patil Y.P., Jadhav S. Novel methods for liposome preparation. *Chem Phys Lipids.* 2014;177:8–18. DOI: 10.1016/j.chemphyslip.2013.10.011
71. Meng J., Wang Z.G., Zhao X., Wang Y., Chen D.Y., Liu D.L., et al. Silica nanoparticle design for colorectal cancer treatment: Recent progress and clinical potential. *World J Clin Oncol.* 2024;15(6):667–73. DOI: 10.5306/wjco.v15.i6.667
72. Zhao X., Pan J., Li W., Yang W., Qin L., Pan Y. Gold nanoparticles enhance cisplatin delivery and potentiate chemotherapy by decompressing colorectal cancer vessels. *Int J Nanomedicine.* 2018;13:6207–21. DOI: 10.2147/IJN.S176928
73. Linton S.S., Sherwood S.G., Drews K.C., Kester M. Targeting cancer cells in the tumor microenvironment: opportunities and challenges in combinatorial nanomedicine. *Wiley Interdiscip Rev Nanomed Nanobiotechnol.* 2016;8(2):208–22. DOI: 10.1002/wnan.1358
74. Anitha A., Maya S., Sivaram A.J., Mony U., Jayakumar R. Combinatorial nanomedicines for colon cancer therapy. *Wiley Interdiscip Rev Nanomed. Nanobiotechnol.* 2016;8(1):151–9. DOI: 10.1002/wnan.1353

Information about the authors

Shruthi A. Rao — Bachelor of Science in Chemistry and Zoology, Undergraduate Student at the School of Life Sciences, St. Joseph's University.
Contact information: shruthi.rao10@gmail.com;
560027, Lal Bagh Main Rd, 36, Langford Gardens, Bengaluru, Karnataka, India.
ORCID: <https://orcid.org/0009-0005-9386-3984>

Vithur Varenia — Master of Science in Zoology, Postgraduate Student at the School of Life Sciences, St. Joseph's University.
Contact information: vithurvarenia@gmail.com;
560027, Lal Bagh Main Rd, 36, Langford Gardens, Bengaluru, Karnataka, India.
ORCID: <https://orcid.org/0009-0000-5827-4678>

Samavitha H.S. — Bachelor of Science in Chemistry and Zoology, Undergraduate Student at the School of Life Sciences, St. Joseph's University.
Contact information: samavitha.sunilkumar@gmail.com;
560027, Lal Bagh Main Rd, 36, Langford Gardens, Bengaluru, Karnataka, India.
ORCID: <https://orcid.org/0009-0000-8466-2922>

Sinchana N. Prasad — Bachelor of Science in Chemistry and Zoology, Undergraduate Student at the School of Life Sciences, St. Joseph's University.
Contact information: sinchananp@gmail.com;
560027, Lal Bagh Main Rd, 36, Langford Gardens, Bengaluru, Karnataka, India.
ORCID: <https://orcid.org/0009-0003-2097-4523>

Kuppusamy Alagesan Paari — PhD, Dr., Assistant Professor at the Department of Life Sciences, Christ (Deemed to be University).
Contact information: paari.ka@christuniversity.in;
560029, Hosur Main Rd, Bhavani Nagar, Post, Bengaluru, Karnataka, India.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6080-4137>

Сведения об авторах

Шрути А. Рао — бакалавр наук в области химии и зоологии, студент бакалавриата Школы медико-биологических наук, Университет Святого Иосифа.
Контактная информация: shruthi.rao10@gmail.com;
560027, Лал Баг Мейн Роуд, 36, Лэнгфорд Гарденс, Бангалор, Карнатака, Индия.
ORCID: <https://orcid.org/0009-0005-9386-3984>

Витур Варения — магистр наук в области зоологии, аспирант Школы медико-биологических наук, Университет Святого Иосифа.
Контактная информация: vithurvarenia@gmail.com;
560027, Лал Баг Мейн Роуд, 36, Лэнгфорд Гарденс, Бангалор, Карнатака, Индия.
ORCID: <https://orcid.org/0009-0000-5827-4678>

Саманвита Х.С. — бакалавр наук в области химии и зоологии, студент бакалавриата Школы медико-биологических наук, Университет Святого Иосифа.
Контактная информация: samavitha.sunilkumar@gmail.com;
560027, Лал Баг Мейн Роуд, 36, Лэнгфорд Гарденс, Бангалор, Карнатака, Индия.
ORCID: <https://orcid.org/0009-0000-8466-2922>

Синчана Н. Прасад — бакалавр наук в области химии и зоологии, студент бакалавриата Школы медико-биологических наук, Университет Святого Иосифа.
Контактная информация: sinchananp@gmail.com;
560027, Лал Баг Мейн Роуд, 36, Лэнгфорд Гарденс, Бангалор, Карнатака, Индия.
ORCID: <https://orcid.org/0009-0003-2097-4523>

Кушпусами Алагесан Паари — доктор философии, доктор, доцент кафедры естественных наук, Университет Крайст.
Контактная информация: paari.ka@christuniversity.in;
560029, Hosur Main Rd, Bhavani Nagar, Post, Bengaluru, Karnataka, India.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6080-4137>

Jincy A. George* — PhD, Dr., Assistant Professor at the Department of Biology, School of Life Sciences, St. Joseph's University.

Contact information: jincy.george@sju.edu.in;
560027, Lal Bagh Main Rd, 36, Langford Gardens, Bengaluru, Karnataka, India.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6087-4901>

Джинси А. Джордж* — доктор философии, доктор, доцент кафедры биологии медико-биологических наук, Университет Святого Иосифа.

Контактная информация: jincy.george@sju.edu.in;
560027, Лал Баг Мейн Роуд, 36, Лэнгфорд Гарденс, Бангалор, Карнатака, Индия.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6087-4901>

Authors' contributions

Concept and design of the study: Rao S.A., George J.A.

Collection and processing of the material: Rao S.A., Varenia V.

Writing of the text: Rao S.A., Samanvitha H.S., Prasad S.N.

Editing: Rao S.A., George J.A.

Proof checking and approval with authors: Rao S.A., George J.A., Paari K.A.

Вклад авторов

Концепция и дизайн исследования: Рао Ш.А., Джордж Дж.А.

Сбор и обработка материалов: Рао Ш.А., Вареня В.

Написание текста: Рао Ш.А., Саманвита Х.С., Прасад С.Н.

Редактирование: Рао Ш.А., Джордж Дж.А.

Проверка верстки и ее согласование с авторским коллективом: Рао Ш.А., Джордж Дж.А., Паари К.А.

Submitted: 30.08.2024 Accepted: 03.12.2024 Published: 30.06.2025
Поступила: 30.08.2024 Принята: 03.12.2024 Опубликовано: 30.06.2025

* Corresponding author / Автор, ответственный за переписку



Перитонеальный канцероматоз у больных местнораспространенным раком толстой кишки: обзор литературы

С.Ю. Трищенко*, О.В. Левина, В.М. Нековаль, В.В. Балабан, П.В. Царьков

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

Цель: представить систематизированный анализ данных публикаций о методах диагностики и лечения больных местнораспространенным раком толстой кишки с перитонеальным канцероматозом.

Основные положения. Даже очевидный и стремительный прогресс хирургических и лекарственных методов лечения больных местнораспространенным раком толстой кишки пока не гарантирует полного излечения. От 4 до 7 % больных после радикальной резекции отмечают прогрессирование заболевания — перитонеальный канцероматоз. Доля пациентов с изолированным поражением брюшины составляет порядка 2 % — такой процент выявления перитонеального канцероматоза на ранней стадии напрямую связан с недостаточной эффективностью диагностических методов, как лабораторных, так и инструментальных. На сегодняшний день хирургами накоплен богатый опыт проведения диагностических операций. Лапароскопия является мини-инвазивным диагностическим инструментом и играет важную роль в оценке степени диссеминации, поскольку позволяет детально визуализировать поверхность брюшины, выполнить биопсию/смывы брюшной полости, а также подсчитать индекс перитонеального канцероматоза (peritoneal carcinomatosis index, PCI).

Вопрос ранней диагностики изолированного перитонеального канцероматоза по-прежнему актуален. И одним из точных методов диагностики мелкоочагового перитонеального канцероматоза является повторная диагностическая операция («second look»). Учитывая прямую связь между степенью тяжести перитонеального распространения и выживаемостью, можно предположить, что выявление перитонеального канцероматоза на ранней стадии увеличит долю пациентов, подходящих для радикального лечения, и улучшит выживаемость. К настоящему моменту проведено достаточное количество исследований, сравнивающих непосредственные и отдаленные результаты лечения больных колоректальным раком с применением различных комбинаций циторедуктивной хирургии с гипертермической интраперитонеальной химиотерапией и без таковой и/или системной химиотерапии.

Заключение. Анализ результатов крупных рандомизированных исследований у пациентов с колоректальным раком, осложненным перитонеальным канцероматозом, с применением химиотерапии и в комбинации с таргетной терапией показывает хорошие результаты общей и безрецидивной выживаемости.

Ключевые слова: перитонеальный канцероматоз, рак толстой кишки, HIPEC, циторедуктивная хирургия, химиотерапия, индекс канцероматоза

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования: Трищенко С.Ю., Левина О.В., Нековаль В.М., Балабан В.В., Царьков П.В. Перитонеальный канцероматоз у больных местнораспространенным раком толстой кишки: обзор литературы. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2025;35(3):21–32. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2025-35-3-21-32>

Peritoneal Carcinomatosis in Patients with Locally Advanced Colon Cancer: Literature Review

Sergey Yu. Trishchenkov*, Olga V. Levina, Valeriy M. Nekoval, Vladimir V. Balaban, Petr V. Tsarkov
I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenovskiy University), Moscow, Russian Federation

Aim: to analyse and systematise available literature data on the diagnosis and treatment of patients with locally advanced colon cancer with peritoneal carcinomatosis.

Key points. Even the obvious and rapid progress in the development of surgical and medicinal methods of treating patients with locally advanced colon cancer does not yet guarantee a complete cure. From 4 to 7 % of patients after radical resection report the progression of the disease — peritoneal carcinomatosis. The proportion of patients with isolated peritoneal lesions is about 2 %. This percentage of detection of peritoneal carcinomatosis at an early stage is directly related to the insufficient effectiveness of diagnostic methods, both laboratory and instrumental. To date, surgeons have accumulated quite a wealth of experience in performing diagnostic operations. Laparoscopy is a minimally invasive diagnostic tool and plays an important role in assessing the degree of dissemination,

as it allows detailed visualization of the peritoneal surface, performing abdominal biopsies/flushes, and calculating the peritoneal carcinomatosis index (PCI).

The issue of early diagnosis of isolated peritoneal carcinomatosis is still relevant, and one of the most accurate methods of diagnosing small-focal peritoneal carcinomatosis is a repeated diagnostic operation (second look). Given the direct relationship between the severity of peritoneal spread and survival, it can be assumed that early detection of peritoneal carcinomatosis will increase the proportion of patients suitable for radical treatment and improve survival. To date, a sufficient number of studies have been conducted comparing the immediate and long-term results of treating patients with colorectal cancer using various combinations of cytoreductive surgery with/without hyperthermic intraperitoneal chemotherapy and/or systemic chemotherapy.

Conclusion. Evaluation of the current results of the randomized clinical trials in patients with peritoneal carcinomatosis of colon origin, treated with chemotherapy and in combination with targeted therapy, show fairly good results in overall and relapse-free survival.

Keywords: peritoneal carcinomatosis, colon cancer, HIPEC, cytoreductive surgery, chemotherapy, carcinomatosis index

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

For citation: Trishchenkov S.Y., Levina O.V., Nekoval V.M., Balaban V.V., Tsarkov P.V. Peritoneal Carcinomatosis in Patients with Locally Advanced Colon Cancer: Literature Review. Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology. 2025;35(3):21–32. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2025-35-3-21-32>

Введение

По данным Всемирной организации здравоохранения, колоректальный рак занимает четвертое место в структуре заболеваемости и третье место в структуре смертности в мире [1]. Несмотря на значительный прогресс развития хирургических и лекарственных методов воздействия, в 4–7 % наблюдений даже после радикальной резекции диагностируется прогрессирование заболевания — перитонеальный канцероматоз [2, 3]. Чтобы в полной мере оценить степень поражения брюшины, проводят диагностическую лапаротомию/лапароскопию и применяют расчет индекса перитонеального канцероматоза (peritoneal carcinomatosis index, PCI), разработанного P. Jacquet и P.H. Sugarbaker и разделяющего брюшную полость и малый таз на девять областей.

Адекватная оценка степени поражения брюшины возможна при тщательном адгезиолизисе (при наличии спаечного процесса). Оцениваются наличие и размеры очагов: полное отсутствие — LS0, до 0,5 см — LS1, до 5,0 см — LS2 и свыше 5 см — LS3. Если очаги сливаются, образуя поражение брюшины, переходящее из брюшной полости в таз, то ему присваивается индекс LS3. Этот индекс применяется также и при расчете клинического PCI лучевыми диагностами [4].

Анализ данных пациентов, принимавших участие в рандомизированных проспективных исследованиях результатов лечения метастатического рака толстой кишки (база ARCAD), показал, что перитонеальный канцероматоз встречается у 13 % пациентов, и лишь в 1,8 % случаев обнаруживалось изолированное поражение брюшины [5]. J. Franko et al. выяснили, что для изолированного перитонеального канцероматоза характерны не только наличие мутации в гене *BRAF* (18 % vs. 9 %) и женский пол (46 % vs. 37 %), но и расположение изначально возникшей опухоли

в проксимальных отделах толстой кишки (38 % vs. 16 %), метакхронный путь метастазирования (67 % vs. 34 %) и низкий функциональный статус на момент диагностирования метастатического поражения (11 % vs. 5 %) по сравнению с метастазами в других органах [5].

Согласно данным Y. Klaver et al., перитонеальная диссеминация является фактором неблагоприятного прогноза: медиана выживаемости таких пациентов без соответствующего лечения составляет всего около 5 мес., а при применении системной химиотерапии на основе 5-фторурацила и лейковорина колеблется от 5,2 до 12,6 мес. [6].

Российские клинические рекомендации регламентируют назначение адъювантной химиотерапии пациентам с раком pT4-N0 или pT1-3N⁺, а также пациентам с раком ободочной кишки pT3N0M0 в присутствии факторов негативного прогноза, а именно:

- при операции в условиях кишечной непроходимости или перитонита;
- при операции с неадекватным объемом лимфодиссекции (удалено < 12 лимфатических узлов);
- низкая степень дифференцировки;
- лимфоваскулярная/периневральная инвазия;
- «опухолевое почкование»;
- раково-эмбриональный антиген > 2,35 после операции (уровень доказательности — C).

Проведение адъювантной химиотерапии по схемам XELOX в течение 3 мес. или FOLFOX на протяжении 6 мес. назначают при раке ободочной кишки pT4N0M0, независимо от уровня микросателлитной нестабильности. Аналогична схема лечения при pT1-3N+M0. По завершении курса проводится контрольное обследование пациента. В случае прогрессирования болезни и изолированного поражения брюшины метастазами следует рассмотреть возможность удаления метастазов

брюшины после достижения ремиссии на фоне системной терапии в течение 2–6 мес. [7]. Схожая схема адъювантной химиотерапии описана и в рекомендациях RUSCO 2023 г. [8]. Но так ли все однозначно с практической точки зрения?

Неинвазивная диагностика перитонеального канцероматоза

Доля пациентов с изолированным поражением брюшины составляет около 2 % — невысокий процент выявляемости перитонеального канцероматоза на ранней стадии обусловлен недостаточной эффективностью диагностических методов, как лабораторных, так и инструментальных [9]. По данным С. Dromain et al., чувствительность компьютерной томографии для выявления перитонеальных метастазов колеблется от 60 до 79 %, но опускается ниже 30 %, если размер очагов поражения брюшины менее 5 мм [9]. В результате перитонеальный канцероматоз часто выявляют на поздней стадии, когда удаление метастазов по брюшине (циторедуктивная хирургия или оптимальная циторедукция) на первом этапе возможны только у 20–25 % пациентов [10].

Результаты метаанализа А. Laghi et al., включавшего 22 исследования и 954 пациента, показали, что точность диагностики перитонеального канцероматоза составила 83 %. Сравнительный анализ компьютерной томографии и позитронно-эмиссионной томографии, проведенный авторами, не показал принципиально значимых различий между методами в отношении выявления перитонеального канцероматоза. Однако чувствительность и специфичность позитронно-эмиссионной томографии были выше — 82 и 93 % vs. 66 и 77 % соответственно. Отмечена также корреляция уровней клинического и хирургического индексов канцероматоза (C-PCI и S-PCI). Тем не менее гиподиагностика распространенности метастазирования брюшины по данным компьютерной томографии находится на уровне 12–33 % [11]. Оценка эффективности применения магнитно-резонансной томографии, по данным исследования Y. Satoh et al., показала, что чувствительность позитронно-эмиссионной томографии (89 %) была выше, чем у магнитно-резонансной (56 %) и компьютерной томографии (76 %). Чувствительность магнитно-резонансной томографии в режиме DWI была сравнима с чувствительностью позитронно-эмиссионной томографии — 84 % [12]. Таким образом, компьютерная томография в диагностике перитонеального канцероматоза, безусловно, имеет преимущества перед остальными методами исследований, но при этом показывает низкую чувствительность в отношении изолированного перитонеального канцероматоза.

Инвазивные методы диагностики перитонеального канцероматоза

Вопрос ранней диагностики изолированного перитонеального канцероматоза остается актуальным. Одним из методов диагностики мелкоочагового

перитонеального канцероматоза является повторная диагностическая операция («second look»). Данная концепция впервые была описана W.O. Griffen Jr. et al. в 1948 г. и основывалась на проведении повторных диагностических операций у пациентов, имевших высокий риск рецидива или перитонеальной диссеминации, несмотря на радикальное хирургическое вмешательство по поводу первичной опухоли [13].

На сегодняшний день в мире накоплен довольно богатый опыт применения диагностических операций. Диагностическая лапароскопия является миниинвазивным вмешательством и играет важную роль в выявлении и оценке прогрессирования перитонеального канцероматоза, поскольку позволяет детально визуализировать поверхность брюшины, выполнить биопсию/смывы брюшной полости, а также подсчитать PCI. Тем не менее результаты многоцентрового проспективного исследования I. Thomassen et al., проведенного на данных 6687 пациентов, показали, что во время операций по поводу первичной опухоли, выполненных лапароскопическим доступом, перитонеальный канцероматоз диагностировался реже, чем при традиционном открытом доступе. Перитонеальный канцероматоз был диагностирован у 1,4 % пациентов, перенесших лапароскопическую резекцию, и у 5,0 % пациентов, перенесших открытую операцию, а также у 3,3 % пациентов, которым потребовалась конверсия доступа ($p < 0,001$) [14].

В настоящее время продолжают совершенствоваться методы визуализации при миниинвазивной диагностике. Французские исследователи во главе с Н. Najah в 2017 г. оценили эффективность применения хромоэндоскопии (Fujinon Intelligent Chromo Endoscopy, FICE) у 13 пациентов с перитонеальным канцероматозом, предварительно подтвержденным при помощи компьютерной томографии. Исследователи выявили наилучший режим (канал 2 из 9 возможных) для детальной визуализации сосудистой архитектоники брюшины ($p < 0,001$), дифференцировки между соседними органами ($p < 0,001$) и обнаружения перитонеального канцероматоза ($p < 0,001$) [15].

Е. Lieto et al. в своем исследовании продемонстрировали эффективность интраоперационной визуализации с применением флуоресцентного окрашивания индоцианином зеленым (Indocyanine Green Fluorescence Imaging, ICG-FI), которое позволило повысить чувствительность метода с 72,4 % (при применении традиционных диагностических процедур) до 96,9 % (при использовании ICG-FI). Увеличился и PCI (с 7 до 10) с заявленной специфичностью на уровне 60–100 % ($p = 0,027$). Однако данная методика оказалась малоэффективной при муцинозных опухолях [16].

В исследовании N.J. Harlaar et al. впервые испытан молекулярный флуоресцентный агент, связанный с опухолью-мишенью, — бевацизумаб, конъюгированный с флуоресцентным красителем

инфракрасного диапазона IRDye800CW, который способен связываться с VEGF-A. Результаты показали стопроцентную чувствительность и специфичность до 54 % [17].

Согласно результатам исследования J. Segelman et al. с участием 11 124 пациентов, метастазы по брюшине выявлены у 8,3 % пациентов, в 4,3 % случаев диагностирован метакхронный перитонеальный канцероматоз. Многофакторный анализ показал, что независимыми предикторами метакхронного перитонеального канцероматоза выступили:

- локализация опухоли в правых отделах толстой кишки (OR = 1,77; 95% ДИ: 1,31–2,39; $p = 0,002$);
- опухоли pT4 (OR = 9,98; 95% ДИ: 3,10–32,11; $p < 0,001$ для T4);
- статус N⁺ при морфологическом исследовании менее 12 лимфатических узлов (OR = 7,41; 95% ДИ: 4,78–11,51; $p < 0,001$);
- перфорация опухоли (OR = 2,11; 95% ДИ: 1,66–2,69; $p < 0,001$);
- нерадикальное удаление первичной опухоли (OR = 2,75; 95% ДИ: 2,10–3,61; $p < 0,001$).

Также в данном исследовании отмечено, что пациенты старше 70 лет имели сниженный риск метакхронного перитонеального канцероматоза (OR = 0,69; 95% ДИ: 0,55–0,87; $p = 0,003$) [18].

Отдельного внимания заслуживает исследование V.P. Bastiaenen et al., объектами которого стали больные раком толстой кишки типов pT4aN0M0 и pT4bN0M0. Ученые сравнивали частоту развития перитонеального канцероматоза при колоректальном раке разных типов после хирургического лечения. В исследование вошли 665 человек с pT4a и 187 пациентов с pT4b опухолями толстой кишки различной локализации. Медиана наблюдения составила 38 мес. (межквартильный интервал — 23–60 мес.). Частота выявления метастазов по брюшине в течение 5 лет после операции составила 24,7 и 12,2 % для категорий pT4a и pT4b соответственно ($p = 0,005$). Независимыми предикторами метакхронного перитонеального канцероматоза являлись: женский пол; локализация опухоли в правых отделах толстой кишки; перитуморальный абсцесс; резекция pT4a, pN2, R1; выявление перстневидных клеток в препарате; послеоперационные инфекционные осложнения. Показатели частоты местных рецидивов за этот же период при раке pT4a и при раке pT4b ($p = 0,138$) совпали и составили 14 %. Отдаленное метастазирование выявлялось с частотой 35 и 28 % в группах pT4a и pT4b соответственно ($p = 0,138$). Пятилетняя безрецидивная выживаемость и общая выживаемость составили 54 % vs. 62 % ($p = 0,095$) и 63 % vs. 68 % ($p = 0,148$) для пациентов с pT4a и pT4b соответственно. Таким образом доказано, что пациенты, страдающие раком толстой кишки типа pT4a, имеют более высокий риск метакхронного перитонеального канцероматоза, чем пациенты с типом pT4b. Нельзя не согласиться с мнением авторов

о том, что данное наблюдение имеет важное значение для раннего выявления перитонеального канцероматоза, что, в свою очередь, может изменить стратегию адъювантного лечения [19].

В многоцентровое рандомизированное исследование COLOPEC, инициированное группой авторов из Нидерландов, входили пациенты после хирургического лечения рака толстой кишки, имевшие высокий риск распространения метастазов по брюшине (T4N0-2M0 или перфорация стенки кишки). После хирургического вмешательства 204 пациента были разделены на две группы: те, кому проводилась адъювантная гипертермическая интраперитонеальная химиотерапия, и те, кому она не была проведена. Основным критерием эффективности условились считать частоту выявления метастазов на брюшине. С целью мониторинга формирования перитонеального канцероматоза проводили отсроченную диагностическую лапароскопию спустя 18 мес. с момента хирургического удаления первичной опухоли. Статистическая гипотеза подразумевала, что в группе пациентов, прошедших внутрибрюшинную химиотерапию, частота перитонеального канцероматоза должна сократиться с 25 до 10 %.

В 2019 г. были опубликованы промежуточные результаты: группы сравнения не различались ни по частоте распространения метастазов по брюшине, ни по выживаемости до их развития (OR = 0,86; 95% ДИ: 0,51–1,54). Авторы сделали вывод, что рутинное использование адъювантной гипертермической интраперитонеальной химиотерапии не приводит к улучшению отдаленных результатов у пациентов с раком pT4 и/или перфорацией опухоли. Однако значимым фактом выступило диагностирование перитонеального канцероматоза в течение почти двух лет наблюдения у 21 % больных. Это явилось поводом к продолжению исследования в данном направлении [20]. В конце 2023 г. исследователи опубликовали показатели общей и безрецидивной 5-летней выживаемости. Общая 5-летняя выживаемость у пациентов, получавших комбинацию системной химиотерапии с внутрибрюшинной гипертермической химиотерапией (адъювантная химиотерапия + гипертермическая интраперитонеальная химиотерапия) с последующей адъювантной системной химиотерапией, и пациентов после системной химиотерапии была практически идентична (69,6 % vs. 70,9 %; $p = 5,692$). Безрецидивная выживаемость в группе больных, получавших адъювантную химиотерапию в сочетании с гипертермической интраперитонеальной химиотерапией, составила 63,9 %, а в группе больных с системной химиотерапией — 63,2 %, достоверных различий получено не было [21].

В 2019 г. был опубликован протокол исследования COLOPEC 2 — авторы решили сделать упор на раннее выявление изолированного перитонеального канцероматоза у больных. Целью данного исследования является определение эффективности

«second look» диагностической лапароскопии и дополнительной эффективности применения «third look» после отрицательного «second look» в обнаружении локализованного перитонеального канцероматоза у пациентов после завершения основного лечения рака толстой кишки типа pT4N0-2M0. В исследование планируется включить 389 пациентов. Спустя 6 и 9 мес. после удаления первичной опухоли пациентам будет выполнена компьютерная томография и не ранее чем через 1 мес. проведена диагностическая лапароскопия. Далее предполагается, что у 10 % больных будет обнаружен перитонеальный канцероматоз, остальные пациенты будут рандомизированы на две группы: в исследуемой группе планируется выполнение еще одной диагностической лапароскопии спустя 18 мес., но не ранее чем через месяц после компьютерной томографии. Пациентам из второй группы планируется проведение только компьютерной томографии. Исследователи полагают, что «second look» диагностическая лапароскопия приведет к обнаружению очагового перитонеального канцероматоза у 10 % пациентов, а при отрицательном результате «third look» диагностическая лапароскопия позволит обнаружить перитонеальный канцероматоз еще у 10 %, по сравнению с рутинными методами диспансерного наблюдения данной категории больных. Учитывая прямую связь между степенью тяжести перитонеального заболевания и выживаемостью, можно предположить, что обнаружение перитонеального канцероматоза на ранней стадии увеличит долю пациентов, подходящих для радикального лечения, и впоследствии увеличит выживаемость [22].

Безусловно, диагностическая лапароскопия в комбинации с различными методами визуализации имеет преимущества перед рентген-диагностикой и является одним из наиболее перспективных направлений в выявлении изолированного перитонеального канцероматоза. Важно отметить необходимость тщательной селекции больных, которым возможно провести диагностическую лапароскопию. Для этого нужно четко определить факторы риска развития перитонеального канцероматоза, которые впоследствии должны стать критериями для отбора пациентов.

Циторедуктивная хирургия и внутрибрюшная химиотерапия как методы лечения больных с метастатическим поражением брюшины

Нельзя не затронуть тему применения такого метода локального контроля перитонеального канцероматоза, как циторедуктивная хирургия. Его проводят как отдельно, так и в комбинации с гипертермической внутрибрюшной химиотерапией (hyperthermic intraperitoneal chemotherapy, HIPEC). Безопасность и эффективность применения данной методики в рутинной практике остаются спорными и по сей день.

Так, по результатам многоцентрового исследования, проведенного D. Elias et al. с участием

523 пациентов, благодаря применению циторедуктивной хирургии в сочетании с гипертермической внутрибрюшной химиотерапией 3-летняя выживаемость достигла 41 %, а 5-летняя — 27 %. При многофакторном анализе исследователи выявили признаки благоприятного прогноза: исходно низкий уровень PCI, отсутствие поражения лимфатических узлов, проведение адъювантной химиотерапии, а также достижение CC-0 циторедукции. Отмечено, что медиана выживаемости при радикальной циторедукции CC-0 увеличилась до 32,5 мес. против 18 мес. при субрадикальной циторедукции [23]. Вместе с тем имеются и противоречия — результаты других исследований показали, что данная методика не приводит к увеличению выживаемости и не снижает частоту прогрессирования канцероматоза по брюшине.

Многоцентровое рандомизированное исследование, разделенное на три фазы и проведенное D. Goere et al. с целью оценки необходимости повторной «second-look»-лапаротомии с гипертермической внутрибрюшной химиотерапией после завершения адъювантной химиотерапии, включало 150 больных с высоким риском образования перитонеального канцероматоза. Всем пациентам проведено радикальное хирургическое лечение, за которым следовала адъювантная химиотерапия с включением оксалиплатина и фторпиримидинов с таргетной терапией или без нее. Пациенты, у которых не было отмечено прогрессирования по данным компьютерной томографии и с нормальными значениями опухолевых маркеров, рандомизировались в группу наблюдения или в группу лапаротомии с гипертермической внутрибрюшной химиотерапией. Во второй группе после повторной операции ($n = 71$) у 52,1 % выявлены метастазы по брюшине со средним значением индекса перитонеального канцероматоза 4 (межквартильный интервал — 0–26), 92 % пациентов данной группы выполнена гипертермическая внутрибрюшная химиотерапия с оксалиплатином. Осложнения в послеоперационном периоде 3–4-й степени по классификации Клавье — Диндо зарегистрированы у 41 % больных. Трехлетняя безрецидивная выживаемость в контрольной группе составила 51 % vs. 44 % в группе внутрибрюшной химиотерапии ($p = 0,75$); 3-летняя общая выживаемость — 80 % vs. 79 % ($p = 0,63$); частота поражения брюшины — 32 % vs. 33 % ($p = 0,67$) [24].

Авторы многоцентрового рандомизированного исследования III фазы PRODIGE 7 отдают предпочтение методике циторедуктивной хирургии без применения гипертермической внутрибрюшной химиотерапии. В исследование были включены 265 больных колоректальным раком с подтвержденным перитонеальным канцероматозом ($PCI < 25$). После рандомизации 133 пациентам (1-я группа) выполнена циторедуктивная хирургия с гипертермической внутрибрюшной химиотерапией (оксалиплатин), 132 пациентам (2-я группа) проведена

лишь циторедуктивная хирургия. Достичь оптимальной (CC-0) циторедукции удалось у 89 % больных из 1-й группы и у 92 % 2-й группы ($p = 0,54$). Статистически значимой оказалась разница по длительности операции (медиана — 365 минут в 1-й группе и 300 минут в группе сравнения; $p = 0,00010$), по количеству койко-дней (18 к/д vs. 13 к/д; $p = 0,0010$). По числу ранних послеоперационных осложнений (интервал наблюдения — 1–30 дней) статистически значимой разницы выявлено не было (42 и 32 %; $p = 0,083$). Однако частота поздних послеоперационных осложнений (интервал наблюдения — 31–60 дней) в группе «циторедуктивная хирургия + внутрибрюшная химиотерапия» была выше, чем в группе циторедуктивной хирургии (26 % vs. 15 %; $p = 0,035$). Медиана наблюдения составила 63,8 мес. (межквартильный интервал — 53,0–77,1), медиана общей выживаемости составила 41,7 мес. (95% ДИ: 36,2–53,8) в группе «циторедуктивная хирургия + HIPEC» и 41 мес. (95% ДИ: 35,1–49,7) в группе циторедуктивной хирургии (OR = 1,00; 95,37 % ДИ: 0,63–1,58; $p = 0,99$). По мнению авторов, учитывая отсутствие повышения общей выживаемости после добавления внутрибрюшной химиотерапии к циторедуктивной хирургии и более частые поздние послеоперационные осложнения при этой комбинации, можно сделать вывод, что только циторедуктивная хирургия должна стать краеугольным камнем в лечении больных колоректальным раком с перитонеальным канцероматозом [25].

Циторедуктивная хирургия и системная химиотерапия

К настоящему моменту проведено достаточное количество исследований, сравнивающих непосредственные и отдаленные результаты лечения больных колоректальным раком с применением различных комбинаций циторедуктивной хирургии с внутрибрюшной химиотерапией (или без таковой) и/или системной химиотерапией.

Наиболее агрессивную комбинацию, на наш взгляд, выбрали авторы 4 исследований, вошедших в метаанализ R. Mirnezami et al. Метаанализ проведен на данных 342 пациентов с подтвержденным перитонеальным канцероматозом. В одной группе (187 чел.) была проведена циторедуктивная хирургия в сочетании с внутрибрюшной химиотерапией, остальные 155 участников прошли только системную химиотерапию. По данным исследования, в первой группе (циторедуктивная хирургия + внутрибрюшная химиотерапия) двухлетняя выживаемость составила 61,75 %, а в группе прошедших только системную терапию — 34,5 % (OR = 2,78; 95% ДИ: 1,72–4,51; $p = 0,001$). Пятилетняя выживаемость аналогично выше в группе циторедуктивной хирургии (31 % vs. 8,25 %; OR = 4,07; 95% ДИ: 2,17–7,64; $p = 0,001$) [26]. Авторы обнаружили, что выживаемость значительно коррелирует с оптимальностью

циторедукции: 5-летняя выживаемость составляет 45, 8 и 0 % у пациентов, перенесших R1 (полное макроскопическое удаление опухоли), R2a (остаточные опухолевые узлы толщиной менее 2,5 мм) и R2b (остаточные опухолевые узлы толщиной более 2,5 мм) резекцию соответственно.

Результаты одного из таких исследований продемонстрировали преимущество циторедуктивной хирургии перед системной химиотерапией. Метаанализ включал 20 исследований, объединивших данные 3137 пациентов с колоректальным раком, у которых были диагностированы резектабельные метастазы по брюшине и в печени. По данным M.C.E. Polderdijk et al., при выполнении циторедуктивной хирургии медиана общей выживаемости данных пациентов составила 26,4 мес. (95% ДИ: 22,4–30,4), а общая трех- и пятилетняя выживаемость находились на уровне 34 и 25 % соответственно. У пациентов с изолированным поражением брюшины частота послеоперационных осложнений была ниже (22 %), чем в группе с метастазами в печень и по париетальной брюшине (40 %), разница являлась статистически значимой ($p = 0,0014$). Однако показатели смертности и частота повторных операций существенно не различались ($p = 0,2744$). Авторы делают вывод, что сочетанная хирургия перитонеальных и синхронных метастазов в печени является приемлемой методикой и приводит к улучшению выживаемости по сравнению с системной терапией, проводимой при прогрессировании [27].

Результаты ретроспективного анализа, проведенного с 2008 по 2017 г. D.J. Repullo et al. в Бельгии, продемонстрировали преимущество применения циторедуктивной хирургии в комбинации с внутрибрюшной химиотерапией у пациентов с перитонеальными метастазами колоректального рака. В исследование были включены 125 пациентов с перитонеальным канцероматозом: в 1-й группе ($n = 67$) была проведена циторедуктивная хирургия с внутрибрюшной химиотерапией в сочетании с интраоперационной системной химиотерапией, а во 2-й группе ($n = 56$) — лишь циторедуктивная хирургия с внутрибрюшной химиотерапией. Медиана наблюдения составила 54 ± 5 мес. Общая выживаемость через 1 год, 3 года и 5 лет в 1-й группе составила 98, 59 и 35 % по сравнению с 97, 77 и 56 % во 2-й группе (OR = 1,46; 95% ДИ: 0,87–2,47; $p = 0,155$). 1-, 3- и 5-летняя безрецидивная выживаемость в 1-й группе составила 47, 13 и 6 % по сравнению с 58, 29 и 26 % соответственно во 2-й группе (OR = 1,22; 95% ДИ: 0,78–1,92; $p = 0,376$) [28].

Роль системной лекарственной терапии

На данном этапе перед химиотерапевтами стоит непростая задача — стабилизация и максимально возможный регресс перитонеального канцероматоза, который оценивается как уменьшение уровня PCI. Решение этой задачи, в свою очередь, даст

Таблица 1. Клинические исследования по лечению больных с применением различных комбинаций циторедуктивной хирургии, гипертермической внутрибрюшной химиотерапии и системной химиотерапии

Table 1. Clinical studies on the treatment of patients using various combinations of cytoreductive surgery, hyperthermic intraperitoneal chemotherapy and systemic chemotherapy

Автор, год <i>Author, year</i>	<i>n</i>	Схема лечения <i>Treatment regimen</i>	Послеоперационные осложнения / летальность, % <i>Postoperative complications / mortality, %</i>	3-/5-летняя общая выживаемость, % <i>3-/5-year overall survival rate, %</i>	3-/5-летняя безрецидивная выживаемость, % <i>3-/5-year disease-free survival rate, %</i>
D. Elias et al., 2010 [23]	523	ЦРХ + HIPEC <i>CRS + HIPEC</i>	31/3,3	—/27	—/10
D. Goere et al., 2020 [24]	150	aXT / aCT + «second look» + HIPEC	41/0	79/—	44/—
F. Quénét et al., 2017 [25] (PRODIGE 7)	265	ЦРХ vs. ЦРХ + HIPEC <i>CRS vs. CRS + HIPEC</i>	42/2 vs. 32/3	—/39 vs. —/29	—/14,8 vs. —/13,1
R. Mirnezami et al., 2014 [26]	342	ЦРХ + HIPEC vs. XT <i>CRS + HIPEC vs. CT</i>	72/7 vs. 8/6	61,75/31 vs. 34,5/8,25	—/— vs. —/—
M.C.E. Polderdijk et al., 2022 [27]	3137	ЦРХ + HIPEC <i>CRS + HIPEC</i>	39,9/5,3	14,4/—	33,9/24,6
J. Repullo et al., 2021 [28]	137	nXT + ЦРХ + HIPEC vs. ЦРХ + HIPEC <i>nCT + CRS + HIPEC vs. CRS + HIPEC</i>	81,1/93,2 vs. 1/1	59/35 vs. 77/56	13/6 vs. 20/26

Примечание: ЦРХ — циторедуктивная хирургия; HIPEC — гипертермическая внутрибрюшная химиотерапия; XT — химиотерапия; aXT — адъювантная химиотерапия; nXT — неoadъювантная химиотерапия; «second look» — повторная диагностическая операция.

Note: CRS — cytoreductive surgery; HIPEC — hyperthermic intraperitoneal chemotherapy; CT — chemotherapy; aCT — adjuvant chemotherapy; nCT — neoadjuvant chemotherapy; “second look” — repeat diagnostic surgery.

возможность реализации хирургических методов лечения и, как следствие, повышения общей выживаемости. Согласно результатам метаанализа, проведенного R. Marques et al. и включавшего 8 рандомизированных исследований на общей базе из 1772 пациентов, применение режима FOLFOXIRI привело к увеличению частоты объективных ответов на лечение (объективный ответ на лечение — 60,6 % vs. 47,6 %; полный ответ — 7,3 % vs. 4,1 % при FOLFOX/FOLFIRI). По мнению авторов, применение режима FOLFOXIRI способствовало повышению частоты циторедуктивных операций с завершённой циторедукцией (CC-0) (18,2 % vs. 8,7 %; $p = 0,03$) [29].

Нерезектабельное метастатическое поражение

Гораздо сложнее обстоит ситуация с лечением нерезектабельного метастатического колоректального рака и пациентов с негативным мутационным статусом. Однако проведение системной химиотерапии с учетом расположения впервые обнаруженной опухоли относительно толстой кишки, а также

оценка мутационного статуса способствуют улучшению общей выживаемости при условии подбора наиболее эффективного режима системной химиотерапии, о чем, собственно, и говорят данные ряда исследований. Авторы многоцентрового рандомизированного исследования III фазы TRIBE утверждают, что большая выживаемость без прогрессирования (23,7 мес. vs. 31 мес.; $p = 0,010$) и общая выживаемость были достигнуты ими при проведении терапии «FOLFOXIRI + бевацизумаб» только у больных с локализацией первичной опухоли в правых отделах. В отношении опухолей правосторонней локализации режим FOLFOXIRI без бевацизумаба был эффективен независимо от мутационного статуса [30].

Заслуживает внимания работа J. Holch et al., объединившая результаты 13 рандомизированных клинических исследований. Метаанализ проведенных работ PRIME и CRYSTAL показывает, что локализация впервые обнаруженной опухоли является прогностическим фактором улучшения выживаемости при проведении таргетной терапии антителами

к рецептору эпидермального фактора роста в сочетании со стандартной химиотерапией у пациентов с опухолью RAS дикого типа (общая выживаемость, отношение рисков для локализации в левых отделах — 0,69 (95% ДИ: 0,58–0,83; $p < 0,0001$) и отношение рисков для локализации в правых отделах — 0,96 (95% ДИ: 0,68–1,35; $p = 0,802$).

Метаанализ исследований FIRE-3/AIO KRK0306, CALGB/SWOG 80405 и исследования PEAK показал, что у пациентов с левой локализацией опухоли и RAS дикого типа отмечался рост общей выживаемости при применении таргетной терапии антителами к рецептору эпидермального фактора роста в сравнении с таргетной

терапии антителами к рецептору фактора роста эндотелия сосудов (ОР = 0,71; 95% ДИ: 0,58–0,85; $p = 0,0003$). При локализации опухоли в правых отделах применение бевацизумаба, напротив, численно ассоциировалось с более длительной выживаемостью (ОР = 1,3; 95% ДИ: 0,97–1,74; $p = 0,081$). Настоящий метаанализ демонстрирует, что первичная локализация опухоли имеет прогностическое значение при метастатическом колоректальном раке. Кроме того, это подтверждает вывод о том, что для пациентов с левосторонним метастатическим колоректальным раком RAS дикого типа следует применять таргетную терапию антителами к рецептору эпидермального фактора

Таблица 2. Клинические исследования по лечению больных с нерезектабельным метастатическим колоректальным раком

Table 2. Clinical trials for the treatment of patients with unresectable metastatic colorectal cancer

Автор, год <i>Author, year</i>	<i>n</i>	Первичная конечная точка <i>Primary endpoint</i>	Схема проведения системной химиотерапии <i>Scheme of systemic chemotherapy</i>	Количество циклов <i>Number of cycles</i>	Выживаемость, мес. <i>Survival rate, months</i>	Выживаемость без прогрессирования, мес. <i>Progression-free survival, months</i>
М. Коорпан et al., 2006 [34] (CAIRO)	820	Общая выживаемость, стабилизация <i>Overall survival, stabilization</i>	Капецитабин, иринотекан, XELOX vs. XELIRI, XELOX <i>Capecitabine, irinotecan, XELOX vs. XELIRI, XELOX</i>	6	10,4 vs. 7,8	5,8 vs. 7,7
М. Коорпан et al., 2007 [35] (CAIRO2)	755	Общая выживаемость, стабилизация <i>Overall survival, stabilization</i>	Капецитабин, оксалиплатин + бевацизумаб vs. Капецитабин, оксалиплатин + бевацизумаб + цетуксимаб <i>Capecitabine, oxaliplatin + bevacizumab vs. Capecitabine, oxaliplatin + bevacizumab + cetuximab</i>	9	15,2 vs. 13,9	6,6 vs. 7,2
R.P. Marques et al., 2017 [29] (PROSPERO)	1732	Общая выживаемость, стабилизация <i>Overall survival, stabilization</i>	FOLFOXIRI vs. FOLFOX или/or FOLFIRI	н.д.	23,4 vs. 16,7	14,1 vs. 9,2
C. Cremolini et al., 2014 [30] (TRIBE)	508	Общая выживаемость, стабилизация <i>Overall survival, stabilization</i>	FOLFOXIRI + бевацизумаб vs. FOLFIRI + бевацизумаб <i>FOLFOXIRI + bevacizumab vs. FOLFIRI + bevacizumab</i>	12	31,0 vs. 25,8	12,1 vs. 9,7
C. Antoniotti et al., [32] (TRIBE-2)	679	Общая выживаемость, стабилизация <i>Overall survival, stabilization</i>	mFOLFOX6 + бевацизумаб — прогрессирование — FOLFIRI + бевацизумаб vs. FOLFOXIRI + бевацизумаб <i>mFOLFOX6 + bevacizumab — progression — FOLFIRI + bevacizumab vs. FOLFOXIRI + bevacizumab</i>	8	22,5 vs. 27,4	5,6 vs. 6,2
A. Avallone et al., 2023 [31] (IMPROVE)	137	Выживаемость без прогрессирования, общая выживаемость <i>Progression-free survival, overall survival</i>	FOLFIRI + панитумумаб (12 мес.) vs. FOLFIRI + панитумумаб (8 циклов), перерыв <i>FOLFIRI + panitumumab (12 months) vs. FOLFIRI + panitumumab (8 cycles), break</i>	8	31,3 vs. 32,2	11,4 vs. 18,1

роста. При правостороннем метастатическом колоректальном раке химиотерапия в сочетании с бевацизумабом также является одним из вариантов лечения, однако, по мнению исследователей, наиболее эффективный вариант для данной категории больных еще предстоит определить [10].

A. Avallone et al. представили результаты рандомизированного исследования IMPROVE (II фаза), которое основывалось на данных пациентов с нерезектабельным и ранее не леченным метастатическим колоректальным раком RAS/BRAF дикого типа. Авторы сравнивали эффективность непрерывного проведения химиотерапии по схеме «FOLFIRI + панитумумаб» до прогрессирования и проведения той же схемы до 8 циклов с интервалом без лечения, продолжавшейся до прогрессирования, после чего повторно проводились 8 циклов по той же схеме — до тех пор, пока не возникало прогрессирование. Первичной конечной точкой была выживаемость без прогрессирования заболевания через 1 год. Пациенты получали схему «FOLFIRI + панитумумаб» в постоянном режиме (группа А, 69 пациентов) и с перерывом (группа В, 67 пациентов). При медиане наблюдения 28 мес. (межквартальный интервал — 21–37 мес.) медиана выживаемости без прогрессирования составила 11,4 мес. (95% ДИ: 9,1–13,7) в группе А и 18,1 мес. (95% ДИ: 6,8–29,3) в группе В. Медиана выживаемости без прогрессирования при опухолях левых отделов ободочной кишки составила 11,7 мес. (95% ДИ: 9,1–14,3) в группе А и 23,9 мес. (95% ДИ: 15,0–32,9) в группе В по сравнению с 10,7 мес. (95% ДИ: 7,3–14,1) и 7,9 мес. (95% ДИ: 5,7–10,1) при опухолях правых отделов. Общая выживаемость составляла 31,0 мес. (95% ДИ: 24,7–37,2) в группе А и 32,2 мес. (95% ДИ: 23,6–40,8) в группе В [31].

Таким образом, проведение 8 курсов системной химиотерапии у больных метастатическим колоректальным раком по схеме «FOLFIRI + панитумумаб» в 1-й линии и последующие химиотерапевтические

каникулы, повторявшейся при прогрессировании, улучшили выживаемость без прогрессирования в сравнении с результатами лечения по схеме «FOLFIRI + панитумумаб» до прогрессирования [31].

Заключение

Компьютерная томография обладает наибольшей чувствительностью по сравнению с остальными методами неинвазивной диагностики перитонеального канцероматоза.

Анализ литературы показал перспективность применения подхода «second look» как отдельно, так и в комбинации с флюоресцентными технологиями для диагностики перитонеального канцероматоза, однако однозначно говорить об эффективности того или иного метода возможно будет только после исследований с большим количеством больных.

При анализе литературы обнаружено довольно большое количество исследований, посвященных проблеме перитонеального канцероматоза у больных колоректальным раком, — исследователи сравнивают те или иные комбинации методов воздействия, такие как циторедуктивная хирургия в сочетании с внутривенной химиотерапией, и получают порой противоречивые результаты. Это говорит о том, что проблема перитонеального канцероматоза у довольно непростой категории пациентов будет являться актуальной еще длительное время. Выполнение циторедуктивных операций с внутривенной химиотерапией видится безопасной и эффективной процедурой при условии ее проведения в высокотехнологичных хирургических центрах, где имеется необходимое оборудование и подготовленный персонал.

На сегодняшний день результаты крупных рандомизированных исследований у пациентов с колоректальным раком, осложненным перитонеальным канцероматозом, с применением системной химиотерапии и в комбинации с таргетной терапией показывают довольно хорошие результаты общей и безрецидивной выживаемости.

Литература / References

1. 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
2. van Gestel Y.R., Thomassen I., Lemmens V.E., Pruijt J.F., van Herk-Sukel M.P., Rutten H.J., et al. Metachronous peritoneal carcinomatosis after curative treatment of colorectal cancer. *Eur J Surg Oncol.* 2014;40(8):963–9. DOI: 10.1016/j.ejso.2013.10.001
3. Choi A.H., Farzaneh C., Kejriwal N., Calidas A., Cordeiro-Caban K., Roman M., et al. Rate of peritoneal carcinomatosis in resected stage II and III colon cancer. *Ann Surg Oncol.* 2020;27(13):4943–8. DOI: 10.1245/s10434-020-08689-y
4. Jacquet P., Sugarbaker P.H. Clinical research methodologies in diagnosis and staging of patients with peritoneal carcinomatosis. *Cancer Treat Res.* 1996;82:359–74. DOI: 10.1007/978-1-4613-1247-5_23
5. Franko J., Shi Q., Meyers J.P., Maughan T.S., Adams R.A., Seymour M.T., et al.; Analysis and Research in Cancers of the Digestive System (ARCAD) Group. Prognosis of patients with peritoneal metastatic colorectal cancer given systemic therapy: An analysis of individual patient data from prospective randomised trials from the Analysis and Research in Cancers of the Digestive System (ARCAD) database. *Lancet Oncol.* 2016;17(12):1709–19. DOI: 10.1016/S1470-2045(16)30500-9
6. Klaver Y.L.B., Simkens L.H.J., Lemmens V.E.P.P., Koopman M., Teerenstra S., Bleichrodt R.P., et al. Outcomes of colorectal cancer patients with peritoneal carcinomatosis treated with chemotherapy with and without targeted therapy. *Eur J Surg Oncol.* 2012;38(7):617–23. DOI: 10.1016/j.ejso.2012.03.008

7. Клинические рекомендации: Злокачественное новообразование ободочной кишки. 2022–2024. [Clinical practice guidelines: Malignant neoplasm of the colon. 2022–2024. (In Russ.)]. URL: <https://endoexpert.ru/dokumenty-i-prikazy/zloobodochnoykr/>
8. Федянин М.Ю., Ачкасов С.И., Болотина Л.В., Гладков О.А., Глебовская В.В., Гордеев С.С. и др. Практические рекомендации по лекарственному лечению рака ободочной кишки и ректосигмоидного соединения. Злокачественные опухоли. 2021;11(3S2-1):330–72. [Fedyanin M.Yu., Achkasov S.I., Bolotina L.V., Gladkov O.A., Glebovskaya V.V., Gordееv S.S. et al. Practical recommendations for drug treatment of colon cancer and rectosigmoid junction. *Malignant Tumors*. 2021;11(3S2-1):330–72. (In Russ.)]. DOI: 10.18027/2224-5057-2021-11-3s2-22
9. Dromain C., Leboulleux S., Auperin A., Goere D., Malka D., Lumbroso J., et al. Staging of peritoneal carcinomatosis: Enhanced CT vs. PET/CT. *Abdom Imaging*. 2008;33(1):87–93. DOI: 10.1007/s00261-007-9211-7
10. Holch J.W., Ricard I., Stintzing S., Modest D.P., Heinemann V. The relevance of primary tumour location in patients with metastatic colorectal cancer: A meta-analysis of first-line clinical trials. *Eur J Cancer*. 2017;70:87–98. DOI: 10.1016/j.ejca.2016.10.007
11. van 't Sant I., Engbersen M.P., Bhairosing P.A., Lambregts D.M.J., Beets-Tan R.G.H., van Driel W.J., et al. Diagnostic performance of imaging for the detection of peritoneal metastases: A meta-analysis. *Eur Radiol*. 2020;30(6):3101–12. DOI: 10.1007/s00330-019-06524-x
12. Satoh Y., Ichikawa T., Motosugi U., Kimura K., Sou H., Sano K., et al. Diagnosis of peritoneal dissemination: Comparison of 18F-FDG PET/CT, diffusion-weighted MRI, and contrast-enhanced MDCT. *AJR Am J Roentgenol*. 2011;196(2):447–53. DOI: 10.2214/AJR.10.4687
13. Griffen W.O. Jr., Gilbertsen V.A., Wangenstein O.H. The second-look operation for abdominal malignancies, 1948–1963. *Natl Cancer Inst Monogr*. 1964;15:267–76.
14. Thomassen I., van Gestel Y.R., Aalbers A.G., van Oudheusden T. R., Lemmens V.E.P.P., et al. Peritoneal carcinomatosis is less frequently diagnosed during laparoscopic surgery compared to open surgery in patients with colorectal cancer. *Eur J Surg Oncol*. 2014;40(5):511–4. DOI: 10.1016/j.ejso.2014.01.013
15. Najah H., Lo Dico R., Dohan A., Marry L., Eveno C., Pocard M. A feasibility study of the use of computed virtual chromoendoscopy for laparoscopic evaluation of peritoneal metastases. *Surg Endosc*. 2017;31(2):743–51. DOI: 10.1007/s00464-016-5028-1
16. Lieto E., Auricchio A., Cardella F., Mabilia A., Basile N., Castellano P., et al. Fluorescence-guided surgery in the combined treatment of peritoneal carcinomatosis from colorectal cancer: Preliminary results and considerations. *World J Surg*. 2018;42(4):1154–60. DOI: 10.1007/s00268-017-4237-7
17. Harlaar N.J., Koller M., de Jongh S.J., van Leeuwen B.L., Hemmer P.H., Kruijff S., et al. Molecular fluorescence-guided surgery of peritoneal carcinomatosis of colorectal origin: A single-centre feasibility study. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2016;1(4):283–90. DOI: 10.1016/S2468-1253(16)30082-6
18. Segelman J., Granath F., Holm T., Machado M., Mahteme H., Martling A. Incidence, prevalence and risk factors for peritoneal carcinomatosis from colorectal cancer. *Br J Surg*. 2012;99(5):699–705. DOI: 10.1002/bjs.8679
19. Bastiaenen V.P., Aalbers A.G.J., Arjona-Sánchez A., Bellato V., van der Bilt J.D.W., D'Hoore A.D., et al. Risk of metachronous peritoneal metastases in patients with pT4a versus pT4b colon cancer: An international multicentre cohort. *Eur J Surg Oncol*. 2021;47(9):2405–13. DOI: 10.1016/j.ejso.2021.05.009
20. Zwanenburg E.S., Wisselink D.D., Klaver C.E.L., Brandt A.R.M., Bremers A.J.A., Burger J.W.A., et al.; COLOPEC trial collaborators. Adhesion formation after surgery for locally advanced colonic cancer in the COLOPEC trial. *Br J Surg*. 2022;109(4):315–8. DOI: 10.1093/bjs/znab467
21. Zwanenburg E.S., El Klaver C., Wisselink D.D., Punt C.J.A., Snaebjornsson P., Crezee J., et al.; COLOPEC Collaborators Group. Adjuvant hyperthermic intraperitoneal chemotherapy in patients with locally advanced colon cancer (COLOPEC): 5-Year results of a randomized multicenter trial. *J Clin Oncol*. 2024;42(2):140–5. DOI: 10.1200/JCO.22.02644
22. Bastiaenen V.P., Klaver C.E.L., Kok N.F.M., de Wilt J.H.W., de Hingh I.H.J.T., Aalbers A.G.J., et al. Second and third look laparoscopy in pT4 colon cancer patients for early detection of peritoneal metastases; the COLOPEC 2 randomized multicenter trial. *BMC Cancer*. 2019;19(1):254. DOI: 10.1186/s12885-019-5408-8
23. Elias D., Gilly F., Boutitie F., Quenet F., Bereder J.M., Mansvelt B., et al. Peritoneal colorectal carcinomatosis treated with surgery and perioperative intraperitoneal chemotherapy: retrospective analysis of 523 patients from a multicentric French study. *J Clin Oncol*. 2010;28(1):63–8. DOI: 10.1200/JCO.2009.23.9285
24. Goere D., Glehen O., Quenet F., Ducreux M., Guilloit J.-M., Texier M., et al. Results of a randomized phase 3 study evaluating the potential benefit of a second-look surgery plus HIPEC in patients at high risk of developing colorectal peritoneal metastases (PROPHY-LOCHIP-NTC01226394). *J Clin Oncol*. 2018;36(15 Suppl):3531. DOI: 10.1200/JCO.2018.36.15_suppl.3531
25. Quenet F., Elias D., Roca L., Goéré D., Ghouti L., Pocard M., et al.; UNICANCER-GI Group and BIG Renape Group. Cytoreductive surgery plus hyperthermic intraperitoneal chemotherapy versus cytoreductive surgery alone for colorectal peritoneal metastases (PRODIGE 7): A multicentre, randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2021;22(2):256–66. DOI: 10.1016/S1470-2045(20)30599-4
26. Mirnezami R., Mehta A.M., Chandrakumaran K., Cecil T., Moran B.J., Carr N., et al. Cytoreductive surgery in combination with hyperthermic intraperitoneal chemotherapy improves survival in patients with colorectal peritoneal metastases compared with systemic chemotherapy alone. *Br J Cancer*. 2014;111(8):1500–8. DOI: 10.1038/bjc.2014.419
27. Polderdijk M.C.E., Brouwer M., Haverkamp L., Ziesemer K.A., Tenhagen M., Boerma D., et al. Outcomes of combined peritoneal and local treatment for patients with peritoneal and limited liver metastases of colorectal origin: A systematic review and meta-analysis. *Ann Surg Oncol*. 2022;29(3):1952–62. DOI: 10.1245/s10434-021-10925-y
28. Repullo D.J., Barbois S., Leonard D., Bohlok A., Van den Audenaerden E.T., Hendlitz A., et al. The absence of benefit of perioperative chemotherapy in initially resectable peritoneal metastases of colorectal cancer origin treated with complete cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy: A retrospective analysis. *Eur J Surg Oncol*. 2021;47(7):1661–7. DOI: 10.1016/j.ejso.2021.01.018
29. Marques R.P., Duarte G.S., Sterrantino C., Pais H.L., Quintela A., Martins A.P., et al. Triplet (FOLFOXIRI) versus doublet (FOLFOX or FOLFIRI) backbone chemotherapy as first-line treatment of metastatic colorectal cancer: A systematic review and meta-analysis. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2017;118:54–62. DOI: 10.1016/j.critrevonc.2017.08.006
30. Cremolini C., Antoniotti C., Lonardi S., Bergamo F., Cortesi E., Tomasello G., et al. Primary tumor sidedness and benefit from FOLFOXIRI plus bevacizumab as initial therapy for metastatic colorectal cancer. Retrospective analysis of the TRIBE trial by GONO. *Ann Oncol*. 2018;29(7):1528–34. DOI: 10.1093/annonc/mdy140
31. Avallone A., Giuliani F., Nasti G., Montesarchio V., Santabarbara G., Leo S., et al. Intermittent or continuous panitumumab (PAN) plus FOLFIRI for first-line treatment of patients (pts) with RAS/BRAF wild-type (WT) metastatic colorectal cancer (mCRC): A randomized phase II trial (IMPROVE). *J Clin Oncol*. 2023;41(16_suppl):3571. DOI: 10.1200/JCO.2023.41.16_suppl.3571

32. *Antoniotti C., Germani M.M., Rossini D., Lonardi S., Pietrantonio F., Santini D., et al.* FOLFOXIRI and bevacizumab in patients with early-onset metastatic colorectal cancer. A pooled analysis of TRIBE and TRIBE2 studies. *Eur J Cancer.* 2022;167:23–31. DOI: 10.1016/j.ejca.2022.02.031
33. *Sun C.F., Zhang D., Gao Y., Mao X.Y., Tan Z.H., Bao S.L., et al.* Application of imaging indicators based on 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography/computed tomography in colorectal peritoneal carcinomatosis. *Front Oncol.* 2022;12:888680. DOI: 10.3389/fonc.2022.888680
34. *Koopman M., Antonini N.F., Douma J., Wals J., Honkoop A.H., Erdkamp F.L., et al.* Randomised study of sequential versus combination chemotherapy with capecitabine, irinotecan and oxaliplatin in advanced colorectal cancer, an interim safety analysis. A Dutch Colorectal Cancer Group (DCCG) phase III study. *Ann Oncol.* 2006;17(10):1523–8. DOI: 10.1093/annonc/mdl179
35. *Koopman M., Antonini N.F., Douma J., Wals J., Honkoop A.H., Erdkamp F.L., et al.* Sequential versus combination chemotherapy with capecitabine, irinotecan, and oxaliplatin in advanced colorectal cancer (CAIRO): A phase III randomised controlled trial. *Lancet.* 2007;370(9582):135–42. DOI: 10.1016/S0140-6736(07)61086-1

Сведения об авторах

Трищенко Сергей Юрьевич* — врач-онколог, ассистент 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: sergeyld2@gmail.com; 119435, г. Москва, ул. Погодинская, 1, стр. 1. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8019-0961>

Левина Ольга Владимировна — ординатор 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: Levina.o1999@mail.ru; 119435, г. Москва, ул. Погодинская, 1, стр. 1. ORCID: <https://orcid.org/0009-0008-7870-8777>

Нековаль Валерий Михайлович — кандидат медицинских наук, врач-колопроктолог Клиники колопроктологии и малоинвазивной хирургии Университетской клинической больницы № 2, ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет). Контактная информация: nekoval_v_m@staff.sechenov.ru; 119435, г. Москва, ул. Погодинская, 1, стр. 1. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3192-3786>

Балабан Владимир Владимирович — кандидат медицинских наук, доцент кафедры хирургии Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского, заведующий отделением колопроктологии Клиники колопроктологии и малоинвазивной хирургии, ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет). Контактная информация: balaban_v_v@staff.sechenov.ru; 119435, г. Москва, ул. Погодинская, 1, стр. 1. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7226-4641>

Царьков Петр Владимирович — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой 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: tsarkov@kkmx.ru; 119435, г. Москва, ул. Погодинская, 1, стр. 1. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7134-6821>

Information about the authors

Sergey Yu. Trishchenkov* — Oncologist, Teaching Assistant at the Department of Surgery, N.V. Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenovskiy University). Contact information: sergeyld2@gmail.com; 119435, Moscow, Pogodinskaya str., 1, build. 1. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8019-0961>

Olga V. Levina — Resident at the Department of Surgery, N.V. Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenovskiy University). Contact information: Levina.o1999@mail.ru; 119435, Moscow, Pogodinskaya str., 1, build. 1. ORCID: <https://orcid.org/0009-0008-7870-8777>

Valeriy M. Nekoval — Cand. Sci. (Med.), Coloproctologist, Clinic of Coloproctology and Minimally Invasive Surgery, University Clinical Hospital No. 2, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenovskiy University). Contact information: nekoval_v_m@staff.sechenov.ru; 119435, Moscow, Pogodinskaya str., 1, build. 1. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3192-3786>

Vladimir V. Balaban — Cand. Sci. (Med.), Associate Professor at the Department of Surgery, N.V. Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine; Head of the Coloproctology Department, Clinic of Coloproctology and Minimally Invasive Surgery, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenovskiy University). Contact information: balaban_v_v@staff.sechenov.ru; 119435, Moscow, Pogodinskaya str., 1, build. 1. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7226-4641>

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

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

Вклад авторов

Концепция и дизайн исследования: Трищенко С.Ю., Нековаль В.М., Балабан В.В., Царьков П.В.

Сбор и обработка материалов: Трищенко С.Ю., Нековаль В.М.

Написание текста: Трищенко С.Ю., Левина О.В.

Редактирование: Балабан В.В., Царьков П.В.

Проверка и согласование верстки с авторским коллективом: Левина О.В.

Authors' contributions

Concept and design of the study: Trishchenkov S.Yu., Nekoval V.M., Balaban V.V., Tsarkov P.V.

Collection and processing of the materials: Trishchenkov S.Yu., Nekoval V.M.

Writing the text: Trishchenkov S.Yu., Levina O.V.

Editing: Balaban V.V., Tsarkov P.V.

Proof checking and approval with authors: Levina O.V.

Поступила: 05.09.2024 Принята: 11.12.2024 Опубликовано: 30.06.2025

Submitted: 05.09.2024 Accepted: 11.12.2024 Published: 30.06.2025



Peritoneal Carcinomatosis in Patients with Locally Advanced Colon Cancer: Literature Review

Sergey Yu. Trishchenkov*, Olga V. Levina, Valeriy M. Nekoval,
Vladimir V. Balaban, Petr V. Tsarkov

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

Aim: to analyse and systematise available literature data on the diagnosis and treatment of patients with locally advanced colon cancer with peritoneal carcinomatosis.

Key points. Even the obvious and rapid progress in the development of surgical and medicinal methods of treating patients with locally advanced colon cancer does not yet guarantee a complete cure. From 4 to 7 % of patients after radical resection report the progression of the disease — peritoneal carcinomatosis. The proportion of patients with isolated peritoneal lesions is about 2 %. This percentage of detection of peritoneal carcinomatosis at an early stage is directly related to the insufficient effectiveness of diagnostic methods, both laboratory and instrumental. To date, surgeons have accumulated quite a wealth of experience in performing diagnostic operations. Laparoscopy is a minimally invasive diagnostic tool and plays an important role in assessing the degree of dissemination, as it allows detailed visualization of the peritoneal surface, performing abdominal biopsies/flushes, and calculating the peritoneal carcinomatosis index (PCI).

The issue of early diagnosis of isolated peritoneal carcinomatosis is still relevant, and one of the most accurate methods of diagnosing small-focal peritoneal carcinomatosis is a repeated diagnostic operation (second look). Given the direct relationship between the severity of peritoneal spread and survival, it can be assumed that early detection of peritoneal carcinomatosis will increase the proportion of patients suitable for radical treatment and improve survival. To date, a sufficient number of studies have been conducted comparing the immediate and long-term results of treating patients with colorectal cancer using various combinations of cytoreductive surgery with/without hyperthermic intraperitoneal chemotherapy and/or systemic chemotherapy.

Conclusion. Evaluation of the current results of the randomized clinical trials in patients with peritoneal carcinomatosis of colon origin, treated with chemotherapy and in combination with targeted therapy, show fairly good results in overall and relapse-free survival.

Keywords: peritoneal carcinomatosis, colon cancer, HIPEC, cytoreductive surgery, chemotherapy, carcinomatosis index

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

For citation: Trishchenkov S.Y., Levina O.V., Nekoval V.M., Balaban V.V., Tsarkov P.V. Peritoneal Carcinomatosis in Patients with Locally Advanced Colon Cancer: Literature Review. Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology. 2025;35(3):21–32. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2025-35-3-21-32>

Перитонеальный канцероматоз у больных местнораспространенным раком толстой кишки: обзор литературы

С.Ю. Трищенко*, О.В. Левина, В.М. Нековаль, В.В. Балабан, П.В. Царьков

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

Цель: представить систематизированный анализ данных публикаций о методах диагностики и лечения больных местнораспространенным раком толстой кишки с перитонеальным канцероматозом.

Основные положения. Даже очевидный и стремительный прогресс хирургических и лекарственных методов лечения больных местнораспространенным раком толстой кишки пока не гарантирует полного излечения. От 4 до 7 % больных после радикальной резекции отмечают прогрессирование заболевания — перитонеальный канцероматоз. Доля пациентов с изолированным поражением брюшины составляет порядка 2 % — такой процент выявления перитонеального канцероматоза на ранней стадии напрямую связан с недостаточной эффективностью диагностических методов, как лабораторных, так и инструментальных. На сегодняшний день хирургами накоплен богатый опыт проведения диагностических операций. Лапароскопия является мини-инвазивным диагностическим инструментом и играет важную роль в оценке степени диссеминации, поскольку позволяет детально визуализировать поверхность брюшины, выполнить биопсию/смывы брюшной полости, а также подсчитать индекс перитонеального канцероматоза (peritoneal carcinomatosis index, PCI).

Вопрос ранней диагностики изолированного перитонеального канцероматоза по-прежнему актуален. И одним из точных методов диагностики мелкоочагового перитонеального канцероматоза является повторная диагностическая операция («second look»). Учитывая прямую связь между степенью тяжести перитонеального распространения и выживаемостью, можно предположить, что выявление перитонеального канцероматоза на ранней стадии увеличит долю пациентов, подходящих для радикального лечения, и улучшит выживаемость. К настоящему моменту проведено достаточное количество исследований, сравнивающих непосредственные и отдаленные результаты лечения больных колоректальным раком с применением различных комбинаций циторедуктивной хирургии с гипертермической интраперитонеальной химиотерапией и без таковой и/или системной химиотерапии.

Заключение. Анализ результатов крупных рандомизированных исследований у пациентов с колоректальным раком, осложненным перитонеальным канцероматозом, с применением химиотерапии и в комбинации с таргетной терапией показывает хорошие результаты общей и безрецидивной выживаемости.

Ключевые слова: перитонеальный канцероматоз, рак толстой кишки, HIPEC, циторедуктивная хирургия, химиотерапия, индекс канцероматоза

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования: Трищенко С.Ю., Левина О.В., Нековаль В.М., Балабан В.В., Царьков П.В. Перитонеальный канцероматоз у больных местнораспространенным раком толстой кишки: обзор литературы. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2025;35(3):21–32. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2025-35-3-21-32>

Introduction

According to WHO data, colorectal cancer ranks fourth in global incidence and third in global mortality [1]. Despite significant progress in surgical and pharmacological treatments, disease progression — peritoneal carcinomatosis — is diagnosed in 4–7 % of cases even after radical resection [2, 3]. To fully assess the extent of peritoneal involvement, diagnostic laparotomy/laparoscopy is performed, and the Peritoneal Cancer Index (PCI), developed by P. Jacquet and P.H. Sugarbaker, is calculated. This index divides the abdominal cavity and pelvis into n regions.

Adequate assessment of peritoneal involvement requires meticulous adhesiolysis (if adhesions are present). The presence and size of lesions are evaluated: no lesions — LS0; lesions up to 0.5 cm — LS1; lesions up to 5.0 cm — LS2; lesions over 5 cm — LS3. If lesions coalesce, forming a continuous peritoneal lesion extending from the abdominal cavity into the pelvis, it is classified as LS3. Radiologists also use this index when calculating clinical PCI [4].

Analysis of data from patients participating in randomized prospective studies on metastatic colon cancer treatment outcomes (ARCAD database) revealed that peritoneal carcinomatosis occurs in 13 % of patients, with isolated peritoneal involvement found in only 1.8 % of cases [5]. J. Franko et al. determined that isolated peritoneal carcinomatosis is characterized not only by the presence of *BRAF* gene mutation (18 % vs. 9 %) and female sex (46 % vs. 37 %), but also by the primary tumor location in the proximal colon (38 % vs. 16 %), metachronous metastasis

(67 % vs. 34 %), and poor performance status at the time of metastatic diagnosis (11 % vs. 5 %), compared to metastases in other organs [5].

According to Y. Klaver et al., peritoneal dissemination is a poor prognostic factor: the median survival of such patients without appropriate treatment is only about 5 months, while with systemic chemotherapy based on 5-fluorouracil and leucovorin, it ranges from 5.2 to 12.6 months [6].

Russian clinical guidelines stipulate adjuvant chemotherapy for patients with pT4-N0 or pT1-3N⁺ cancer, as well as for patients with colon cancer pT3N0M0 in the presence of negative prognostic factors, namely:

- surgery performed under conditions of bowel obstruction or peritonitis;
- surgery with inadequate lymph node dissection (< 12 lymph nodes removed);
- poorly differentiated tumor;
- lymphovascular/perineural invasion;
- tumor budding;
- postoperative carcinoembryonic antigen > 2.35 ng/mL (level of evidence — C).

Adjuvant chemotherapy with the XELOX regimen for 3 months or FOLFOX for 6 months is prescribed for colon cancer pT4N0M0, regardless of microsatellite instability status. The same treatment regimen applies to pT1-3N⁺M0 cancer. Upon completion of the course, a follow-up examination is performed. In case of disease progression and isolated peritoneal metastases, the possibility of peritoneal metastasectomy should be considered after achieving remission following 2–6 months of systemic therapy [7]. A similar adjuvant chemotherapy regimen is described in the

RUSCO 2023 guidelines [8]. But is everything really so clear-cut from a practical standpoint?

Non-invasive diagnosis of peritoneal carcinomatosis

The proportion of patients with isolated peritoneal involvement is approximately 2 %. The low detection rate of peritoneal carcinomatosis at an early stage is due to the insufficient effectiveness of diagnostic methods, both laboratory and instrumental [9]. According to C. Dromain et al., the sensitivity of computed tomography for detecting peritoneal metastases ranges from 60 to 79 %, but falls below 30 % if the size of peritoneal lesions is less than 5 mm [9]. Consequently, peritoneal carcinomatosis is often detected at a late stage, when peritoneal metastasectomy — cytoreductive surgery or optimal cytoreduction — is feasible as a first step in only 20–25 % of patients [10].

Results of a meta-analysis by A. Laghi et al., which included 22 studies and 954 patients, showed that the diagnostic accuracy for peritoneal carcinomatosis was 83 %. The authors' comparative analysis of computed tomography and positron emission tomography did not reveal fundamentally significant differences between the methods in detecting peritoneal carcinomatosis. However, the sensitivity and specificity of positron emission tomography were higher than those of conventional computed tomography — 82 and 93 % vs. 66 and 77 %, respectively. A correlation was also noted between the levels of the clinical peritoneal cancer index (C-PCI) and the surgical one (S-PCI). Nevertheless, computed tomography underestimation of the extent of peritoneal metastasis is reported at 12–33 % [11]. An evaluation of the effectiveness of magnetic resonance imaging, based on the study by Y. Satoh et al., showed that the sensitivity of positron emission tomography (89 %) was higher than that of magnetic resonance imaging (56 %) and computed tomography (76 %). The sensitivity of diffusion-weighted magnetic resonance imaging (DWI-MRI) was comparable to that of positron emission tomography — 84 % [12]. Thus, computed tomography undoubtedly offers advantages over other imaging methods in diagnosing peritoneal carcinomatosis, yet it demonstrates low sensitivity for detecting isolated peritoneal carcinomatosis.

Invasive diagnostic methods for peritoneal carcinomatosis

The issue of early diagnosis of isolated peritoneal carcinomatosis remains relevant today.

One method for diagnosing small-focus peritoneal carcinomatosis is a second-look diagnostic surgery. This concept was first described by W.O. Griffen Jr. et al. in 1948 and was based on performing repeat diagnostic surgeries in patients with a high risk of recurrence or peritoneal dissemination despite radical surgery for the primary tumor [13].

Today, the world has accumulated quite a wealth of experience in the use of diagnostic operations. Diagnostic laparoscopy is a minimally invasive diagnostic tool and plays a crucial role in detecting and assessing peritoneal carcinomatosis progression, as it allows detailed visualization of the peritoneal surface, performance of biopsies/peritoneal washings, and calculation of the PCI. Nevertheless, results from the multicenter prospective study by I. Thomassen et al., involving 6687 patients, showed that during primary tumor surgeries performed laparoscopically, peritoneal carcinomatosis was diagnosed less frequently than with traditional open surgery. Peritoneal carcinomatosis was diagnosed in 1.4 % of patients undergoing laparoscopic resection, in 5.0 % undergoing open surgery, and in 3.3 % requiring conversion ($p < 0.001$) [14].

Methods for imaging during minimally invasive diagnostics continue to be refined. French researchers led by H. Najah in 2017 evaluated the effectiveness of chromoendoscopy (Fujinon Intelligent Chromo Endoscopy, FICE) in 13 patients with peritoneal carcinomatosis confirmed by computed tomography. The researchers identified the optimal setting (channel 2 out of 9 possible) for detailed visualization of peritoneal vascular architecture ($p < 0.001$), differentiation between adjacent organs ($p < 0.001$), and detection of peritoneal carcinomatosis ($p < 0.001$) [15].

E. Lieto et al. in their study demonstrated the effectiveness of intraoperative visualization using Indocyanine Green Fluorescence Imaging (ICG-FI), which increased the sensitivity of the method from 72.4 % (when using traditional diagnostic procedures) to 96.9 % (when using ICG-FI). The PCI also increased (from 7 to 10) with a reported specificity of 60–100 % ($p = 0.027$). This technique proved less effective for mucinous tumors, though [16].

The study by N.J. Harlaar et al. pioneered the use of a tumor-targeted molecular fluorescent agent (bevacizumab conjugated with the near-infrared dye IRDye800CW, which binds to VEGF-A). Results showed 100 % sensitivity and specificity up to 54 % [17].

According to results from the study by J. Segelman et al. involving 11,124 patients,

peritoneal metastases were detected in 8.3 % of patients, with metachronous peritoneal carcinomatosis diagnosed in 4.3 % of cases. Multivariate analysis identified independent predictors of metachronous peritoneal carcinomatosis:

- tumor location in the right colon (OR = 1.77; 95% CI: 1.31–2.39; $p = 0.002$);
- pT4 tumors (OR = 9.98; 95% CI: 3.10–32.11; $p < 0.001$ for T4);
- N⁺ status with pathological examination of fewer than 12 lymph nodes (OR = 7.41; 95% CI: 4.78–11.51; $p < 0.001$);
- tumor perforation (OR = 2.11; 95% CI: 1.66–2.69; $p < 0.001$);
- non-radical removal of the primary tumor (OR = 2.75; 95% CI: 2.10–3.61; $p < 0.001$).

The study also noted that patients over 70 years old had a reduced risk of metachronous peritoneal carcinomatosis (OR = 0.69; 95% CI: 0.55–0.87; $p = 0.003$) [18].

The study by V.P. Bastiaenen et al. deserves special attention, focusing on patients with colon cancer types pT4aN0M0 and pT4bN0M0. The scientists compared the incidence of peritoneal carcinomatosis in colorectal cancer after surgical treatment. The study included 665 individuals with pT4a and 187 with pT4b tumors of various locations. The median follow-up was 38 months (interquartile range – 23–60). The 5-year cumulative incidence of peritoneal metastases was 24.7 and 12.2 % for pT4a and pT4b categories, respectively ($p = 0.005$). Independent predictors of metachronous peritoneal carcinomatosis were: female sex; tumor location in the right colon; peritumoral abscess; pT4a resection, pN2, R1 resection; presence of signet ring cells; postoperative infectious complications. Local recurrence rates during the same period were identical for pT4a and pT4b cancer (14 %; $p = 0.138$). Distant metastases occurred in 35 and 28 % of the pT4a and pT4b groups, respectively ($p = 0.138$). Five-year recurrence-free survival and overall survival were 54 % vs. 62 % ($p = 0.095$) and 63 % vs. 68 % ($p = 0.148$) for pT4a and pT4b patients, respectively. Thus, it was proven that patients with pT4a colon cancer have a higher risk of metachronous peritoneal carcinomatosis than patients with pT4b. The authors' observation regarding the importance of this finding for early peritoneal carcinomatosis detection, which could in turn change adjuvant treatment strategy, is noteworthy [19].

The multicenter randomized COLOPEC trial, initiated by the group of Dutch scientists, included patients after surgical treatment for colon

cancer who had a high risk of peritoneal metastasis spread (T4N0-2M0 or bowel wall perforation). After surgery, 204 patients were divided into two groups: those who received adjuvant hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (HIPEC) and those who did not. The primary endpoint was the incidence of peritoneal metastases. To monitor peritoneal carcinomatosis development, delayed diagnostic laparoscopy was performed 18 months after surgical removal of the primary tumor. The statistical hypothesis assumed that in the group receiving intraperitoneal chemotherapy, the incidence of peritoneal carcinomatosis would decrease from 25 to 10 %.

Interim results published in 2019 showed no difference between the groups in peritoneal metastasis incidence or survival until metastasis development (HR = 0.86; 95% CI: 0.51–1.54). The authors concluded that routine use of adjuvant HIPEC does not improve long-term outcomes in patients with pT4 cancer and/or tumor perforation. However, a significant finding was the diagnosis of peritoneal carcinomatosis within nearly two years of follow-up in 21 % of patients, warranting continued research in this direction [20]. By the end of 2023, researchers published the 5-year overall and recurrence-free survival rates. Five-year overall survival for patients receiving combination of systemic chemotherapy and HIPEC (adjuvant chemotherapy + hyperthermic intraperitoneal chemotherapy) followed by adjuvant systemic chemotherapy and patients receiving systemic chemotherapy alone were virtually identical (69.6 % vs. 70.9 %; $p = 0.569$). Recurrence-free survival in the group receiving adjuvant chemotherapy with hyperthermic intraperitoneal chemotherapy was 63.9 %, compared to 63.2 % in the systemic chemotherapy group, with no significant difference found [21].

In 2019, the protocol for the COLOPEC 2 trial was published – the authors decided to focus on early detection of isolated peritoneal carcinomatosis. The aim of this study is to determine the effectiveness of “second-look” surgery and the additional effectiveness of “third-look” surgery after a negative “second-look” in detecting localized peritoneal carcinomatosis in patients after completion of primary treatment for pT4N0-2M0 colon cancer. The study plans to include 389 patients. At 6 and 9 months after primary tumor removal, patients will undergo computed tomography, followed by diagnostic laparoscopy no earlier than 1 month later. It is anticipated that peritoneal carcinomatosis will be detected in 10 % of patients; the remaining patients will be

randomized into two groups: the investigational group will undergo another diagnostic laparoscopy at 18 months, no earlier than 1 month after computed tomography. Patients in the second group will undergo computed tomography only. The researchers hypothesize that “second-look” diagnostic laparoscopy will detect focal peritoneal carcinomatosis in 10 % of patients, and in cases with a negative result, “third-look” diagnostic laparoscopy will detect peritoneal carcinomatosis in an additional 10 % compared to routine follow-up methods for this patient category. Given the direct correlation between the severity of peritoneal disease and survival, it can be assumed that detecting peritoneal carcinomatosis at an early stage will increase the proportion of patients suitable for radical treatment and subsequently improve survival [22].

Undoubtedly, diagnostic laparoscopy combined with various imaging methods offers advantages over radiological diagnostics and represents one of the most promising approaches for detecting isolated peritoneal carcinomatosis. Importantly, careful patient selection for diagnostic laparoscopy is crucial. This requires clear definition of risk factors for peritoneal carcinomatosis development, which should subsequently serve as criteria for patient selection.

Cytoreductive surgery and intraperitoneal chemotherapy as treatment methods for patients with peritoneal metastases

The topic of cytoreductive surgery as a method for local control of peritoneal carcinomatosis cannot be overlooked. It is performed either alone or in combination with hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (HIPEC). The safety and efficacy of this approach in routine practice remain controversial to this day.

For instance, results from a multicenter study by D. Elias et al. involving 523 patients showed that using cytoreductive surgery combined with HIPEC achieved a 3-year survival rate of 41 % and a 5-year survival rate of 27 %. Multivariate analysis identified favorable prognostic factors: initially low PCI, absence of lymph node involvement, administration of adjuvant chemotherapy, and achievement of CC-0 cytoreduction. Notably, median survival increased to 32.5 months with complete CC-0 cytoreduction, compared to 18 months with suboptimal cytoreduction [23]. However, contradictions exist — results from other studies indicate that this approach does not increase survival or reduce the rate of peritoneal carcinomatosis progression.

A multicenter randomized phase 3 study by D. Goere et al. assessed the need for repeat “second-look” laparotomy with HIPEC after completing adjuvant chemotherapy. It included 150 patients at high risk for peritoneal carcinomatosis development. All patients underwent radical surgical treatment followed by adjuvant chemotherapy with oxaliplatin and fluoropyrimidines, with or without targeted therapy. Patients without disease progression on computed tomography and with normal tumor marker levels were randomized to either observation or laparotomy with HIPEC. In the surgery group ($n = 71$), peritoneal metastases were detected in 52.1 % of patients, with a mean PCI of 4 (interquartile range — 0–26). HIPEC with oxaliplatin was performed in 92 % of this group. Grade 3–4 postoperative complications (according to Clavien – Dindo classification) occurred in 41 % of patients. Three-year recurrence-free survival was 51 % in the control group vs. 44 % in the HIPEC group ($p = 0.75$); three-year overall survival was 80 % vs. 79 % ($p = 0.63$); and the rate of peritoneal involvement was 32 % vs. 33 % ($p = 0.67$) [24].

The authors of the multicenter randomized phase 3 PRODIGE 7 trial favor cytoreductive surgery without HIPEC. The study included 265 patients with colorectal cancer and confirmed peritoneal carcinomatosis ($PCI < 25$). After randomization, 133 patients (Group 1) underwent cytoreductive surgery in combination with HIPEC (oxaliplatin) and 132 underwent cytoreductive surgery alone (Group 2). Optimal cytoreduction (CC-0) was achieved in 89 % of Group 1 and 92 % of Group 2 ($p = 0.54$). Statistically significant differences were observed in operation duration (median — 365 minutes in Group 1 vs. 300 minutes in Group 2; $p = 0.00010$) and hospital stay (18 days vs. 13 days; $p = 0.0010$). No significant difference was found in early postoperative complications (within 1–30 days; 42 % vs. 32 %; $p = 0.083$). However, the rate of late postoperative complications (within 31–60 days) was higher in the group receiving combination “cytoreductive surgery + HIPEC” than in the group with application of cytoreductive surgery alone (26 % vs. 15 %; $p = 0.035$). Median follow-up was 63.8 months (interquartile range — 53.0–77.1). Median overall survival was 41.7 months (95% CI: 36.2–53.8) in the “cytoreductive surgery + HIPEC” group and 41 months (95% CI: 35.1–49.7) in the cytoreductive surgery group (HR = 1.00; 95.37 % CI: 0.63–1.58; $p = 0.99$). According to the authors, given the lack of overall survival benefit from adding

HIPEC to cytoreductive surgery and the higher rate of late postoperative complications with this combination, cytoreductive surgery alone should be considered the cornerstone of treatment for colorectal cancer patients with peritoneal carcinomatosis [25].

Cytoreductive surgery and systemic chemotherapy

To date, a sufficient number of studies have been conducted comparing the immediate and long-term outcomes of treating colorectal cancer patients using various combinations of cytoreductive surgery with/without intraperitoneal chemotherapy and/or systemic chemotherapy.

In our view, the authors of 4 studies included in the meta-analysis by R. Mirnezami et al. chose the most aggressive combination. The meta-analysis used data from 342 patients with confirmed peritoneal carcinomatosis. One group (187 patients) underwent cytoreductive surgery combined with intraperitoneal chemotherapy, while the remaining 155 participants received only systemic chemotherapy. According to the study, the two-year survival rate in the first group (cytoreductive surgery + intraperitoneal chemotherapy) was 61.75 %, compared to 34.5 % in the group receiving only systemic therapy (OR = 2.78; 95% CI: 1.72–4.51; $p = 0.001$). Similarly, five-year survival was higher in the cytoreductive surgery group (31 % vs. 8.25 %; OR = 4.07; 95% CI: 2.17–7.64; $p = 0.001$) [26]. The authors found that survival significantly correlated with the completeness of cytoreduction: 5-year survival was 45 %, 8 %, and 0 % in patients undergoing R1 (complete macroscopic tumor removal), R2a (residual tumor nodules < 2.5 mm thick), and R2b resection (residual tumor nodules > 2.5 mm thick), respectively.

Results from one such study demonstrated the advantage of cytoreductive surgery over systemic chemotherapy. This meta-analysis included 20 studies, pooling data from 3137 colorectal cancer patients diagnosed with resectable peritoneal and liver metastases. According to M.C.E. Polderdijk et al., the median overall survival for these patients undergoing cytoreductive surgery was 26.4 months (95% CI: 22.4–30.4), with overall 3-year and 5-year survival rates of 34 and 25 %, respectively. In patients with isolated peritoneal involvement, the postoperative complication rate was lower (22 %) than in the group with both liver and parietal peritoneal metastases (40 %), a statistically significant difference ($p = 0.0014$). However, mortality rates and reoperation rates did not differ significantly

($p = 0.2744$). The authors conclude that combined surgery for peritoneal and synchronous liver metastases is an acceptable approach and leads to improved survival compared to systemic therapy administered upon progression [27].

Results of a retrospective analysis conducted by D.J. Repullo et al. in Belgium between 2008 and 2017 demonstrated the advantage of using cytoreductive surgery combined with intraperitoneal chemotherapy in patients with colorectal peritoneal metastases. The study included 125 patients with peritoneal carcinomatosis: in Group 1 ($n = 67$), cytoreductive surgery with intraperitoneal chemotherapy in combination with intraoperative systemic chemotherapy was performed, and in Group 2 ($n = 56$), only cytoreductive surgery with intraperitoneal chemotherapy was performed. Median follow-up was 54 ± 5 months. Overall survival at 1, 3, and 5 years in Group 1 was 98, 59 and 35 % compared to 97, 77, and 56 % in Group 2 (HR = 1.46; 95% CI: 0.87–2.47; $p = 0.155$). The 1-, 3-, and 5-year recurrence-free survival in Group 1 was 47, 13 and 6 % compared to 58, 29 and 26 % in Group 2, respectively (HR = 1.22; 95% CI: 0.78–1.92; $p = 0.376$) [28].

The role of systemic drug therapy

At this stage, oncologists face a challenging task – stabilizing and achieving maximum possible regression of peritoneal carcinomatosis, assessed as a reduction in the PCI level. Accomplishing this task, in turn, will enable the implementation of surgical treatment methods and, consequently, improve overall survival. According to results from a meta-analysis conducted by R. Marques et al., which included 8 randomized studies with a total of 1772 patients, the use of the FOLFOXIRI regimen led to an increase in the objective response rate (objective response rate – 60.6 % vs. 47.6 %; complete response – 7.3 % vs. 4.1 % with FOLFOX/FOLFIRI). The authors concluded that using the FOLFOXIRI regimen increased the rate of cytoreductive surgeries achieving complete cytoreduction (CC-0) (18.2 % vs. 8.7 %; $p = 0.03$) [29].

Unresectable metastatic disease

The situation is considerably more complex for treating unresectable metastatic colorectal cancer and patients with negative mutational status. However, administering systemic chemotherapy while considering the location of the primary tumor relative to the colon, along with assessing mutational status, contributes to improved overall survival when the most effective

Table 1. Clinical studies on the treatment of patients using various combinations of cytoreductive surgery, hyperthermic intraperitoneal chemotherapy and systemic chemotherapy

Таблица 1. Клинические исследования по лечению больных с применением различных комбинаций циторедуктивной хирургии, гипертермической внутрибрюшной химиотерапии и системной химиотерапии

Author, year Автор, год	n	Treatment regimen Схема лечения	Postoperative complications / mortality, % Послеоперационные осложнения / летальность, %	3-/5-year overall survival rate, % 3-/5-летняя общая выживаемость, %	3-/5-year disease-free survival rate, % 3-/5-летняя безрецидивная выживаемость, %
D. Elias et al., 2010 [23]	523	CRS + HIPEC ЦРХ + HIPEC	31/3.3	—/27	—/10
D. Goere et al., 2020 [24]	150	aCT / aXT + «second look» + HIPEC	41/0	79/—	44/—
F. Quénét et al., 2017 [25] (PRODIGE 7)	265	CRS vs. CRS + HIPEC ЦРХ vs. ЦРХ + HIPEC	42/2 vs. 32/3	—/39 vs. —/29	—/14.8 vs. —/13.1
R. Mirnezami et al., 2014 [26]	342	CRS + HIPEC vs. CT ЦРХ + HIPEC vs. XT	72/7 vs. 8/6	61.75/31 vs. 34.5/8.25	—/— vs. —/—
M.C.E. Polderdijk et al., 2022 [27]	3137	CRS + HIPEC ЦРХ + HIPEC	39.9/5.3	14.4/—	33.9/24.6
J. Repullo et al., 2021 [28]	137	nCT + CRS + HIPEC vs. CRS + HIPEC nXT + ЦРХ + HIPEC vs. ЦРХ + HIPEC	81.1/93.2 vs. 1/1	59/35 vs. 77/56	13/6 vs. 20/26

Note: CRS — cytoreductive surgery; HIPEC — hyperthermic intraperitoneal chemotherapy; CT — chemotherapy; aCT — adjuvant chemotherapy; nCT — neoadjuvant chemotherapy; «second look» — repeat diagnostic surgery.

Примечание: ЦРХ — циторедуктивная хирургия; HIPEC — гипертермическая внутрибрюшная химиотерапия; XT — химиотерапия; aXT — адъювантная химиотерапия; nXT — неoadъювантная химиотерапия; «second look» — повторная диагностическая операция.

systemic chemotherapy regimen is selected. This is supported by data from several studies. The authors of the multicenter phase III randomized TRIBE study report that superior progression-free survival (23.7 months vs. 31 months; $p = 0.010$) and overall survival were achieved with “FOLFOXIRI + bevacizumab” therapy only in patients with primary tumors located in the right colon. For right-sided tumors, the FOLFOXIRI regimen without bevacizumab was effective regardless of mutational status [30].

The work by J. Holch et al., which pooled results from 13 randomized clinical trials, merits attention. A meta-analysis of the PRIME and CRYSTAL studies shows that primary tumor location is a prognostic factor for improved survival when using anti-EGFR (epidermal growth factor receptor) antibody targeted therapy combined with standard chemotherapy in patients with RAS wild-type tumors (overall

survival, hazard ratio for left-sided location — 0.69; 95% CI: 0.58–0.83; $p < 0.0001$; hazard ratio for right-sided location — 0.96; 95% CI: 0.68–1.35; $p = 0.802$).

A meta-analysis of the FIRE-3/AIO KRK0306, CALGB/SWOG 80405, and PEAK studies showed that patients with left-sided RAS wild-type tumors had increased overall survival when treated with anti-EGFR targeted therapy compared to anti-VEGF (vascular endothelial growth factor) targeted therapy (HR = 0.71; 95% CI: 0.58–0.85; $p = 0.0003$). For right-sided tumors, the use of bevacizumab was numerically associated with longer survival (HR = 1.3; 95% CI: 0.97–1.74; $p = 0.081$). This meta-analysis demonstrates that primary tumor location has prognostic significance in metastatic colorectal cancer. Furthermore, it confirms the conclusion that anti-EGFR antibody therapy should be used for patients with left-sided RAS wild-type metastatic

colorectal cancer. For right-sided metastatic colorectal cancer, chemotherapy combined with bevacizumab is also a treatment option; however, in the researchers' opinion, the most effective option for this patient category remains to be determined [10].

A. Avallone et al. presented results from the randomized phase II IMPROVE trial, based on data from patients with unresectable, previously

untreated RAS/BRAF wild-type metastatic colorectal cancer. They compared the efficacy of continuous "FOLFIRI + panitumumab" treatment until progression vs. administering the same regimen for 8 cycles followed by a treatment-free interval until progression, after which another 8 cycles were administered until progression occurred. The primary endpoint was 1-year progression-free survival. Patients received

Table 2. Clinical trials for the treatment of patients with unresectable metastatic colorectal cancer

Таблица 2. Клинические исследования по лечению больных с нерезектабельным метастатическим колоректальным раком

Author, year Автор, год	n	Primary endpoint Первичная конечная точка	Scheme of systemic chemotherapy Схема проведения системной химиотерапии	Number of cycles Количество циклов	Survival rate, months Выживаемость, мес.	Progression-free survival, months Выживаемость без прогрессирования, мес.
M. Koopman et al., 2006 [34] (CAIRO)	820	Overall survival, stabilization Общая выживаемость, стабилизация	Capecitabine, irinotecan, XELOX vs. XELIRI, XELOX Капецитабин, иринотекан, XELOX vs. XELIRI, XELOX	6	10.4 vs. 7.8	5.8 vs. 7.7
M. Koopman et al., 2007 [35] (CAIRO2)	755	Overall survival, stabilization Общая выживаемость, стабилизация	Capecitabine, oxaliplatin + bevacizumab vs. Capecitabine, oxaliplatin + bevacizumab + cetuximab Капецитабин, оксалиплатин + бевацизумаб vs. Капецитабин, оксалиплатин + бевацизумаб + цетуксимаб	9	15.2 vs. 13.9	6.6 vs. 7.2
R.P. Marques et al., 2017 [29] (PROSPERO)	1732	Overall survival, stabilization Общая выживаемость, стабилизация	FOLFOXIRI vs. FOLFOX or / или FOLFIRI	н.д.	23.4 vs. 16.7	14.1 vs. 9.2
C. Cremolini et al., 2014 [30] (TRIBE)	508	Overall survival, stabilization Общая выживаемость, стабилизация	FOLFOXIRI + bevacizumab vs. FOLFIRI + bevacizumab FOLFOXIRI + бевацизумаб vs. FOLFIRI + бевацизумаб	12	31.0 vs. 25.8	12.1 vs. 9.7
C. Antoniotti et al., [32] (TRIBE-2)	679	Overall survival, stabilization Общая выживаемость, стабилизация	mFOLFOX6 + bevacizumab – progression – FOLFIRI + bevacizumab vs. FOLFOXIRI + bevacizumab mFOLFOX6 + бевацизумаб – прогрессирование – FOLFIRI + бевацизумаб vs. FOLFOXIRI + бевацизумаб	8	22.5 vs. 27.4	5.6 vs. 6.2
A. Avallone et al., 2023 [31] (IMPROVE)	137	Progression-free survival, overall survival Выживаемость без прогрессирования, общая выживаемость	FOLFIRI + panitumumab (12 months) vs. FOLFIRI + panitumumab (8 cycles), break FOLFIRI + панитумумаб (12 мес.) vs. FOLFIRI + панитумумаб (8 циклов), перерыв	8	31.3 vs. 32.2	11.4 vs. 18.1

“FOLFIRI + panitumumab” treatment continuously (Group A, 69 patients) or intermittently (Group B, 67 patients). With a median follow-up of 28 months (interquartile range – 21–37 months), median progression-free survival was 11.4 months (95% CI: 9.1–13.7) in Group A and 18.1 months (95% CI: 6.8–29.3) in Group B. Median progression-free survival for left-sided colon tumors was 11.7 months (95% CI: 9.1–14.3) in Group A and 23.9 months (95% CI: 15.0–32.9) in Group B, compared to 10.7 months (95% CI: 7.3–14.1) and 7.9 months (95% CI: 5.7–10.1) for right-sided tumors. Overall survival was 31.0 months (95% CI: 24.7–37.2) in Group A and 32.2 months (95% CI: 23.6–40.8) in Group B [31].

Thus, administering 8 cycles of first-line with “FOLFIRI + panitumumab” systemic chemotherapy followed by chemotherapy holidays, repeated upon progression, improved progression-free survival compared to treatment with “FOLFIRI + panitumumab” scheme until progression [31].

Conclusion

Computed tomography demonstrates the highest sensitivity compared to other non-invasive diagnostic methods for peritoneal carcinomatosis.

Literature analysis indicates the promise of the “second-look” approach, both alone and in combination with fluorescent technologies, for diagnosing peritoneal carcinomatosis. However, definitive conclusions about the efficacy of any specific method will only be possible after studies involving larger patient cohorts.

The literature review revealed a substantial number of studies dedicated to the problem of peritoneal carcinomatosis in colorectal cancer patients. Researchers compare various combinations of treatment modalities, such as cytoreductive surgery combined with intraperitoneal chemotherapy, and sometimes obtain conflicting results. This indicates that peritoneal carcinomatosis remains and will continue to be a significant challenge in this particularly difficult patient population for the foreseeable future. Performing cytoreductive surgery with intraperitoneal chemotherapy is considered a safe and effective procedure, provided it is conducted in high-tech surgical centers equipped with the necessary resources and experienced personnel.

To date, results from large, randomized studies in patients with colorectal cancer complicated by peritoneal carcinomatosis, utilizing systemic chemotherapy and in combination with targeted therapy, show encouraging overall and recurrence-free survival rates.

References / Литература

1. 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
2. van Gestel Y.R., Thomassen I., Lemmens V.E., Puijt J.F., van Herk-Sukel M.P., Rutten H.J., et al. Metachronous peritoneal carcinomatosis after curative treatment of colorectal cancer. *Eur J Surg Oncol.* 2014;40(8):963–9. DOI: 10.1016/j.ejso.2013.10.001
3. Choi A.H., Farzaneh C., Kejriwal N., Calidas A., Cordeiro-Caban K., Roman M., et al. Rate of peritoneal carcinomatosis in resected stage II and III colon cancer. *Ann Surg Oncol.* 2020;27(13):4943–8. DOI: 10.1245/s10434-020-08689-y
4. Jacquet P., Sugarbaker P.H. Clinical research methodologies in diagnosis and staging of patients with peritoneal carcinomatosis. *Cancer Treat Res.* 1996;82:359–74. DOI: 10.1007/978-1-4613-1247-5_23
5. Franko J., Shi Q., Meyers J.P., Maughan T.S., Adams R.A., Seymour M.T., et al.; Analysis and Research in Cancers of the Digestive System (ARCAD) Group. Prognosis of patients with peritoneal metastatic colorectal cancer given systemic therapy: An analysis of individual patient data from prospective randomised trials from the Analysis and Research in Cancers of the Digestive System (ARCAD) database. *Lancet Oncol.* 2016;17(12):1709–19. DOI: 10.1016/S1470-2045(16)30500-9
6. Klaver Y.L.B., Simkens L.H.J., Lemmens V.E.P.P., Koopman M., Teerenstra S., Bleichrodt R.P., et al. Outcomes of colorectal cancer patients with peritoneal carcinomatosis treated with chemotherapy with and without targeted therapy. *Eur J Surg Oncol.* 2012;38(7):617–23. DOI: 10.1016/j.ejso.2012.03.008
7. Клинические рекомендации: Злокачественное новообразование ободочной кишки. 2022–2024. [Clinical practice guidelines: Malignant neoplasm of the colon. 2022–2024. (In Russ.)]. URL: <https://endoexpert.ru/dokumenty-i-prikazy/zloobodochnoykr/>
8. Федянин М.Ю., Ачкасов С.И., Болотина Л.В., Гладков О.А., Глебовская В.В., Гордеев С.С. и др. Практические рекомендации по лекарственному лечению рака ободочной кишки и ректосигмоидного соединения. Злокачественные опухоли. 2021;11(3S2-1):330–72. [Fedyanin M.Yu., Achkasov S.I., Bolotina L.V., Gladkov O.A., Glebovskaya V.V., Gordeev S.S. et al. Practical recommendations for drug treatment of colon cancer and rectosigmoid junction. *Malignant Tumors.* 2021;11(3S2-1):330–72. (In Russ.)]. DOI: 10.18027/2224-5057-2021-11-3s2-22
9. Dromain C., Leboulleux S., Auperin A., Goere D., Malka D., Lumbroso J., et al. Staging of peritoneal carcinomatosis: Enhanced CT vs. PET/CT. *Abdom Imaging.* 2008;33(1):87–93. DOI: 10.1007/s00261-007-9211-7
10. Holch J.W., Ricard I., Stintzing S., Modest D.P., Heinemann V. The relevance of primary tumour location in patients with metastatic colorectal cancer: A meta-analysis of first-line clinical trials. *Eur J Cancer.* 2017;70:87–98. DOI: 10.1016/j.ejca.2016.10.007
11. van 't Sant I., Engbersen M.P., Bhairosing P.A., Lambregts D.M.J., Beets-Tan R.G.H., van Driel W.J., et al. Diagnostic performance of imaging for the detection of peritoneal metastases: A meta-analysis. *Eur Radiol.* 2020;30(6):3101–12. DOI: 10.1007/s00330-019-06524-x
12. Satoh Y., Ichikawa T., Motosugi U., Kimura K., Sou H., Sano K., et al. Diagnosis of peritoneal dissemination: Comparison of 18F-FDG PET/CT, diffusion-weighted MRI, and contrast-enhanced MDCT. *AJR Am J Roentgenol.* 2011;196(2):447–53. DOI: 10.2214/AJR.10.4687

13. Griffen W.O. Jr., Gilbertsen V.A., Wangenstein O.H. The second-look operation for abdominal malignancies, 1948–1963. *Natl Cancer Inst Monogr.* 1964;15:267–76.
14. Thomassen I., van Gestel Y.R., Aalbers A.G., van Oudheusden T. R., Lemmens V.E.P.P., et al. Peritoneal carcinomatosis is less frequently diagnosed during laparoscopic surgery compared to open surgery in patients with colorectal cancer. *Eur J Surg Oncol.* 2014;40(5):511–4. DOI: 10.1016/j.ejso.2014.01.013
15. Najah H., Lo Dico R., Dohan A., Marry L., Eveno C., Pocard M. A feasibility study of the use of computed virtual chromoendoscopy for laparoscopic evaluation of peritoneal metastases. *Surg Endosc.* 2017;31(2):743–51. DOI: 10.1007/s00464-016-5028-1
16. Lieto E., Auricchio A., Cardella F., Mabilia A., Basile N., Castellano P., et al. Fluorescence-guided surgery in the combined treatment of peritoneal carcinomatosis from colorectal cancer: Preliminary results and considerations. *World J Surg.* 2018;42(4):1154–60. DOI: 10.1007/s00268-017-4237-7
17. Harlaar N.J., Koller M., de Jongh S.J., van Leeuwen B.L., Hemmer P.H., Kruijff S., et al. Molecular fluorescence-guided surgery of peritoneal carcinomatosis of colorectal origin: A single-centre feasibility study. *Lancet Gastroenterol Hepatol.* 2016;1(4):283–90. DOI: 10.1016/S2468-1253(16)30082-6
18. Segelman J., Granath F., Holm T., Machado M., Mahteme H., Martling A. Incidence, prevalence and risk factors for peritoneal carcinomatosis from colorectal cancer. *Br J Surg.* 2012;99(5):699–705. DOI: 10.1002/bjs.8679
19. Bastiaenen V.P., Aalbers A.G.J., Arjona-Sánchez A., Bellato V., van der Bilt J.D.W., D'Hoore A.D., et al. Risk of metachronous peritoneal metastases in patients with pT4a versus pT4b colon cancer: An international multicentre cohort. *Eur J Surg Oncol.* 2021;47(9):2405–13. DOI: 10.1016/j.ejso.2021.05.009
20. Zwanenburg E.S., Wisselink D.D., Klaver C.E.L., Brandt A.R.M., Bremers A.J.A., Burger J.W.A., et al.; COLOPEC trial collaborators. Adhesion formation after surgery for locally advanced colonic cancer in the COLOPEC trial. *Br J Surg.* 2022;109(4):315–8. DOI: 10.1093/bjs/znab467
21. Zwanenburg E.S., El Klaver C., Wisselink D.D., Punt C.J.A., Snaebjornsson P., Crezee J., et al.; COLOPEC Collaborators Group. Adjuvant hyperthermic intraperitoneal chemotherapy in patients with locally advanced colon cancer (COLOPEC): 5-Year results of a randomized multicenter trial. *J Clin Oncol.* 2024;42(2):140–5. DOI: 10.1200/JCO.22.02644
22. Bastiaenen V.P., Klaver C.E.L., Kok N.F.M., de Wilt J.H.W., de Hingh I.H.J.T., Aalbers A.G.J., et al. Second and third look laparoscopy in pT4 colon cancer patients for early detection of peritoneal metastases; the COLOPEC 2 randomized multicentre trial. *BMC Cancer.* 2019;19(1):254. DOI: 10.1186/s12885-019-5408-8
23. Elias D., Gilly F., Boutitie F., Quenet F., Bereder J.M., Mansvelt B., et al. Peritoneal colorectal carcinomatosis treated with surgery and perioperative intraperitoneal chemotherapy: retrospective analysis of 523 patients from a multicentric French study. *J Clin Oncol.* 2010;28(1):63–8. DOI: 10.1200/JCO.2009.23.9285
24. Goere D., Glehen O., Quenet F., Ducreux M., Guilloit J.-M., Texier M., et al. Results of a randomized phase 3 study evaluating the potential benefit of a second-look surgery plus HIPEC in patients at high risk of developing colorectal peritoneal metastases (PROPHY-LOCHIP-NTC01226394). *J Clin Oncol.* 2018;36(15 Suppl):3531. DOI: 10.1200/JCO.2018.36.15_suppl.3531
25. Quenet F., Elias D., Roca L., Goéré D., Ghouti L., Pocard M., et al.; UNICANCER-GI Group and BIG Renape Group. Cytoreductive surgery plus hyperthermic intraperitoneal chemotherapy versus cytoreductive surgery alone for colorectal peritoneal metastases (PRODIGE 7): A multicentre, randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2021;22(2):256–66. DOI: 10.1016/S1470-2045(20)30599-4
26. Mirnezami R., Mehta A.M., Chandrakumaran K., Cecil T., Moran B.J., Carr N., et al. Cytoreductive surgery in combination with hyperthermic intraperitoneal chemotherapy improves survival in patients with colorectal peritoneal metastases compared with systemic chemotherapy alone. *Br J Cancer.* 2014;111(8):1500–8. DOI: 10.1038/bjc.2014.419
27. Polderdijk M.C.E., Brouwer M., Haverkamp L., Ziesemer K.A., Tenhagen M., Boerma D., et al. Outcomes of combined peritoneal and local treatment for patients with peritoneal and limited liver metastases of colorectal origin: A systematic review and meta-analysis. *Ann Surg Oncol.* 2022;29(3):1952–62. DOI: 10.1245/s10434-021-10925-y
28. Repullo D.J., Barbois S., Leonard D., Bohlok A., Van den Audenaerden E.T., Hendlitz A., et al. The absence of benefit of perioperative chemotherapy in initially resectable peritoneal metastases of colorectal cancer origin treated with complete cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy: A retrospective analysis. *Eur J Surg Oncol.* 2021;47(7):1661–7. DOI: 10.1016/j.ejso.2021.01.018
29. Marques R.P., Duarte G.S., Sterrantino C., Pais H.L., Quintela A., Martins A.P., et al. Triplet (FOLFOXIRI) versus doublet (FOLFOX or FOLFIRI) backbone chemotherapy as first-line treatment of metastatic colorectal cancer: A systematic review and meta-analysis. *Crit Rev Oncol Hematol.* 2017;118:54–62. DOI: 10.1016/j.critrevonc.2017.08.006
30. Cremolini C., Antoniotti C., Lonardi S., Bergamo F., Cortesi E., Tomasello G., et al. Primary tumor sidedness and benefit from FOLFOXIRI plus bevacizumab as initial therapy for metastatic colorectal cancer. Retrospective analysis of the TRIBE trial by GONO. *Ann Oncol.* 2018;29(7):1528–34. DOI: 10.1093/annonc/mdy140
31. Avallone A., Giuliani F., Nasti G., Montesarchio V., Santabarbara G., Leo S., et al. Intermittent or continuous panitumumab (PAN) plus FOLFIRI for first-line treatment of patients (pts) with RAS/BRAF wild-type (WT) metastatic colorectal cancer (mCRC): A randomized phase II trial (IMPROVE). *J Clin Oncol.* 2023;41(16 suppl):3571. DOI: 10.1200/JCO.2023.41.16_suppl.3571
32. Antoniotti C., Germani M.M., Rossini D., Lonardi S., Pietrantonio F., Santini D., et al. FOLFOXIRI and bevacizumab in patients with early-onset metastatic colorectal cancer. A pooled analysis of TRIBE and TRIBE2 studies. *Eur J Cancer.* 2022;167:23–31. DOI: 10.1016/j.ejca.2022.02.031
33. Sun C.F., Zhang D., Gao Y., Mao X.Y., Tan Z.H., Bao S.L., et al. Application of imaging indicators based on 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography/computed tomography in colorectal peritoneal carcinomatosis. *Front Oncol.* 2022;12:888680. DOI: 10.3389/fonc.2022.888680
34. Koopman M., Antonini N.F., Douma J., Wals J., Honkoop A.H., Erdkamp F.L., et al. Randomised study of sequential versus combination chemotherapy with capecitabine, irinotecan and oxaliplatin in advanced colorectal cancer, an interim safety analysis. A Dutch Colorectal Cancer Group (DCCG) phase III study. *Ann Oncol.* 2006;17(10):1523–8. DOI: 10.1093/annonc/mdl179
35. Koopman M., Antonini N.F., Douma J., Wals J., Honkoop A.H., Erdkamp F.L., et al. Sequential versus combination chemotherapy with capecitabine, irinotecan, and oxaliplatin in advanced colorectal cancer (CAIRO): A phase III randomised controlled trial. *Lancet.* 2007;370(9582):135–42. DOI: 10.1016/S0140-6736(07)61086-1

Information about the authors

Sergey Yu. Trishchenkov* — Oncologist, Teaching Assistant at the Department of Surgery, N.V. Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenovskiy University).
Contact information: sergeyld2@gmail.com;
119435, Moscow, Pogodinskaya str., 1, build. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8019-0961>

Olga V. Levina — Resident at the Department of Surgery, N.V. Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenovskiy University).
Contact information: Levina.o1999@mail.ru;
119435, Moscow, Pogodinskaya str., 1, build. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0009-0008-7870-8777>

Valeriy M. Nekoval — Cand. Sci. (Med.), Coloproctologist, Clinic of Coloproctology and Minimally Invasive Surgery, University Clinical Hospital No. 2, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenovskiy University).
Contact information: nekoval_v_m@staff.sechenov.ru;
119435, Moscow, Pogodinskaya str., 1, build. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3192-3786>

Vladimir V. Balaban — Cand. Sci. (Med.), Associate Professor at the Department of Surgery, N.V. Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine; Head of the Coloproctology Department, Clinic of Coloproctology and Minimally Invasive Surgery, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenovskiy University).
Contact information: balaban_v_v@staff.sechenov.ru;
119435, Moscow, Pogodinskaya str., 1, build. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7226-4641>

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

Сведения об авторах

Трищенко Сергей Юрьевич* — врач-онколог, ассистент 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: sergeyld2@gmail.com;
119435, г. Москва, ул. Погодинская, 1, стр. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8019-0961>

Левина Ольга Владимировна — ординатор 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: Levina.o1999@mail.ru;
119435, г. Москва, ул. Погодинская, 1, стр. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0009-0008-7870-8777>

Нековаль Валерий Михайлович — кандидат медицинских наук, врач-колопроктолог Клиники колопроктологии и малоинвазивной хирургии Университетской клинической больницы № 2, ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет).
Контактная информация: nekoval_v_m@staff.sechenov.ru;
119435, г. Москва, ул. Погодинская, 1, стр. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3192-3786>

Балабан Владимир Владимирович — кандидат медицинских наук, доцент кафедры хирургии Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского, заведующий отделением колопроктологии Клиники колопроктологии и малоинвазивной хирургии, ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет).
Контактная информация: balaban_v_v@staff.sechenov.ru;
119435, г. Москва, ул. Погодинская, 1, стр. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7226-4641>

Царьков Петр Владимирович — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой 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: tsarkov@kkmx.ru;
119435, г. Москва, ул. Погодинская, 1, стр. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7134-6821>

* Corresponding author / Автор, ответственный за переписку

Authors' contributions

Concept and design of the study: Trishchenkov S.Yu., Nekoval V.M., Balaban V.V., Tsarkov P.V.

Collection and processing of the materials: Trishchenkov S.Yu., Nekoval V.M.

Writing the text: Trishchenkov S.Yu., Levina O.V.

Editing: Balaban V.V., Tsarkov P.V.

Proof checking and approval with authors: Levina O.V.

Вклад авторов

Концепция и дизайн исследования: Трищенко С.Ю., Нековаль В.М., Балабан В.В., Царьков П.В.

Сбор и обработка материалов: Трищенко С.Ю., Нековаль В.М.

Написание текста: Трищенко С.Ю., Левина О.В.

Редактирование: Балабан В.В., Царьков П.В.

Проверка и согласование верстки с авторским коллективом: Левина О.В.

Submitted: 05.09.2024 Accepted: 11.12.2024 Published: 30.06.2025
Поступила: 05.09.2024 Принята: 11.12.2024 Опубликовано: 30.06.2025



Факторы, влияющие на возникновение рецидивов и осложнений язвенной болезни

О.В. Штыгашева¹, Е.С. Агеева^{2*}, Е.В. Матвеева¹

¹ ФГБОУ ВО «Хакасский государственный университет им. Н.Ф. Катанова», Абакан, Российская Федерация

² ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет им. В.И. Вернадского», Симферополь, Российская Федерация

Цель исследования: оценить потенциальные факторы, влияющие на возникновение рецидивов и осложнений язвенной болезни у госпитализированных пациентов.

Материалы и методы. Ретроспективный анализ карт стационарного наблюдения 253 пациентов с язвенной болезнью в стадии обострения (134 женщины и 119 мужчин, возраст — от 18 до 89 лет), отобранных сплошным методом. Пациенты стратифицированы по полу и возрасту, а язвенная болезнь — по факторам этиологии, риска и эндоскопическим характеристикам язвенных дефектов слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки.

Результаты. Мужской пол и средний возраст ($52,1 \pm 8,2$ года) являются факторами риска развития язвенной болезни. Удельный вес осложненных форм язвенной болезни меняется в зависимости от пола, возраста и локализации язвы. Частота осложнений в когорте пациентов составила 38,3 % случаев, среди мужчин — 47,9 %. В структуре осложнений лидируют кровотечения: при дуоденальных язвах — 52,6 %, язвах двойной локализации — 42,9 %, желудочных язвах — 41,2 %. Максимальная частота рубцово-язвенной деформации ассоциирована с локализацией язвы в двенадцатиперстной кишке двойной локализации, такое расположение язвенных дефектов и, как следствие, осложнение в 2 раза чаще фиксируется у мужчин. С мужским полом в 3 раза чаще связаны перфорации при язвенной болезни желудка. Стеноз — редкое осложнение, отмечается преимущественно у женщин с дуоденальной язвой. Наиболее значимые факторы риска язвенной болезни у мужчин — курение и *H. pylori*, у женщин — *H. pylori*, нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) или их сочетание. Факторами риска осложненных форм язвенной болезни служат мужской пол и курение.

Выводы. Установлены факторы, влияющие на возникновение рецидивов и осложнений язвенной болезни в госпитальной когорте пациентов: мужской пол, увеличение возраста с пиком заболеваемости в 36–59 лет, инфекция *H. pylori*, курение табака, прием НПВП и одновременное воздействие нескольких факторов у одного пациента.

Ключевые слова: язвенная болезнь, факторы риска, пол, возраст, *H. pylori*, нестероидные противовоспалительные препараты

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования: Штыгашева О.В., Агеева Е.С., Матвеева Е.В. Факторы, влияющие на возникновение рецидивов и осложнений язвенной болезни. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2025;35(3):33–39. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2025-35-3-33-39>

Factors Affecting the Incidence of Recurrences and Complications of Peptic Ulcer Disease

Olga V. Shtygasheva¹, Elizaveta S. Ageeva^{2*}, Elizaveta V. Matveeva¹

¹ N.F. Katanov Khakass State University, Abakan, Russian Federation

² V.I. Vernadsky Crimean Federal University, Simferopol, Russian Federation

Aim: to analyze risk factors for relapses and complications of peptic ulcer disease in a cohort of patients.

Materials and methods. Retrospective analysis of hospital records of 253 patients (average age — 52.1 ± 8.2 years) with peptic ulcer disease in the acute stage. Patients were stratified by gender, age and anamnestic risk factors, the phenotype of peptic ulcer disease being stratified by etiology, endoscopic characteristics of ulcerative defects of the gastric mucosa and duodenum.

Results. The proportion of complicated forms of peptic ulcer disease varies depending on gender, age and ulcer localization. The total number of complications in the cohort is 38.3 %, men developing complications in every second case (47.9 %). Among complications, bleeding is the most common one and accounts for 52.6 %, 42.9 % and 41.2 % of all complications in duodenal, simultaneous and gastric ulcers correspondingly. Cicatricial and ulcerative deformations are associated with localization in the duodenum and combined location of ulcerative defects,

the complication being recorded in men 2 times more often than in women. Perforations of gastric ulcer are associated with the male gender (3 times more often). Stenosis is a rare complication, predominantly in women with duodenal ulcer. Significant predictors of complications of peptic ulcer disease are male gender and smoking. Factors associated with the manifestation of peptic ulcer disease include *H. pylori* and smoking in men, and *H. pylori*, nonsteroidal anti-inflammatory drugs or combination of these factors in women.

Conclusions. The factors influencing the incidence of complications and recurrences of peptic ulcer disease in the hospital cohort have been established: male gender, age of 36–59 years, *H. pylori* infection, tobacco smoking, NSAID use and simultaneous exposure to several factors in one individual.

Keywords: peptic ulcer, risk factors, gender, age, *H. pylori*, non-steroidal anti-inflammatory drug

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

For citation: Shtygasheva O.V., Ageeva E.S., Matveeva E.V. Factors Affecting the Incidence of Recurrences and Complications of Peptic Ulcer Disease. Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology. 2025;35(3):33–39. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2025-35-3-33-39>

Введение

Популяционный скрининг пациентов с диспепсией демонстрирует снижение распространенности язвенной болезни (ЯБ), связанной с инфекцией *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) [1]. Оценка других этиологических факторов и факторов риска рецидивирования и осложнений язвенной болезни становится все более актуальной. ЯБ желудка и двенадцатиперстной кишки (ДПК) у современных пациентов часто манифестирует именно осложнениями, в 10–15 % случаев возникают кровотечения, из них 10–14 % пациентов умирают при первом эпизоде кровотечения, а при рецидиве кровотечений летальность составляет до 30–40 % [1, 2]. Перспективным направлением улучшения результатов исходов является профилактика рецидива кровотечения [3]. Для пациентов с острыми кровотечениями из желудка и ДПК предложено разделение степени риска [4], но проблема до конца не решена, так как прогностические системы демонстрируют невысокие показатели чувствительности, специфичности и не играют существенной роли в реальной практике [5].

Цель исследования: оценить потенциальные факторы, влияющие на возникновение рецидивов и осложнений язвенной болезни у госпитализированных пациентов.

Материал и методы

Проведен ретроспективный анализ карт стационарного наблюдения (ф-003у) 253 пациентов с язвенной болезнью в стадии обострения (134 женщины и 119 мужчин, возраст — от 18 до 89 лет), отобранных сплошным методом. Пациенты когорты стратифицированы по полу и возрасту. Выделены возрастные группы: 18–35 лет (молодой), 36–59 лет (средний), 60–74 года (пожилой); 75–89 лет (старческий).

Фенотип болезни различали по эндоскопическим характеристикам язвенных дефектов слизистой оболочки желудка и ДПК на основании протоколов исследования. В желудке выделяли

проксимальную (кардиальный отдел и дно желудка); мезогастральную (большая и малая кривизна тела желудка) и дистальную (антральный и пилорический отделы) локализацию, в ДПК — луковицу и ретробульбарный отдел. Сочетанные язвенные дефекты слизистой оболочки желудка и ДПК относили к язвенной болезни двойной локализации. По числу язвенных поражений — одиночные язвы и множественные (более одного дефекта одновременно). В зависимости от размеров язвенного дефекта в диаметре — язвы малых (до 0,5 см) и средних (0,6–1,9 см) размеров, большие (2,0–3,0 см) и гигантские (свыше 3,0 см). Оценивали наличие осложнений: рубцово-язвенная деформация желудка или ДПК, рубцово-язвенный стеноз привратника, кровотечения, прободения.

Статистическая обработка материала проводилась с помощью пакета прикладных программ Statistica 8.1 с применением непараметрических методов. Качественные переменные описаны абсолютными и относительными частотами — n (%). Для оценки статистической значимости различий между группами пациентов использовался критерий Пирсона (χ^2). Критический уровень значимости — при $p < 0,05$. Показатель отношения шансов (ОШ) использовали в качестве количественной меры эффекта при сравнении относительных величин. Различия показателей считали статистически значимыми при уровне значимости $p < 0,05$.

Результат

Установлены особенности локализации язвенного дефекта в слизистой оболочке желудка и ДПК в зависимости от возраста и пола пациента. Каждый второй случай ЯБ в госпитальной когорте пациентов связан с локализацией в желудке (47,8 %). Соотношение между ЯБ желудка, ЯБ ДПК и язвами двойной локализации (комбинированными) составило 3,7:3,0:1,0. Пропорция мужчин и женщин при ЯБ в желудке складывалась как 1,0:1,4, а в ДПК — 1,2:1,0.

Манифестация ЯБ желудка в большинстве случаев приходилась на возраст 36–59 лет (52,0 %) и 60–74 года (42,0 %). У женщин среднего возраста чаще фиксировались мезогастральные язвы (55,6 %), а у мужчин — дистальные (68,0 %). В пожилом возрасте отмечалась диаметрально противоположная тенденция для локализации: у женщин чаще выявлялись дистальные язвы (48,0 %), а мужчин — мезогастральные (56,3 %). Возраст проявления ЯБ ДПК был аналогичен: 36–59 лет (40,4 %) и 60–74 года (35,4 %). Вне зависимости от пола пациентов самой частой локализацией в ДПК была ее луковица. Комбинированные язвы в 1,56 раза чаще встречались у мужчин (61,1 %), чем у женщин (38,9 %), средний возраст пациентов также доминировал (54,5 %) (табл. 1).

Множественные язвы фиксировались в госпитальной когорте пациентов чаще, чем одиночные (52,6 % vs. 47,4 %), доминировали в луковице ДПК (19,8 %) и дистальном отделе желудка (13,1 %). Преобладали средний (49,8 %) и малый (40,7 %) размеры язвенных дефектов. Язвы атипичного размера, большие (6,3 %) и гигантские (3,2 %), встречались и в желудке, и в ДПК, с более выраженной дистальной ориентацией.

Осложнения ЯБ документированы у 38,3 % пациентов, среди мужчин — у каждого второго (47,9 %). Кровотечения лидировали в структуре осложнений ЯБ. Частота кровотечений имела зависимость от локализации язвенных дефектов: 52,6 % случаев — в ДПК, 42,9 % — при симультанных язвах, 41,2 % — в желудке. Перфорация осложняла ЯБ желудка в 11,8 % случаев, у мужчин в 3 раза чаще. Рубцово-язвенная деформация фиксировалась в 10,3 % случаев, преимущественно при дуоденальном (73,7 %) и симультанном (100,0 %) расположении язвы, осложнение в 2 раза чаще было у мужчин, чем у женщин. Доля рубцово-язвенного стеноза составила 1,2 % случаев осложнений при локализации язвы в ДПК, преимущественно у женщин.

Выявлен половой диморфизм в ассоциации с осложнениями ЯБ. Анализ отношения шансов показал, что мужской пол является фактором риска осложненной ЯБ (ОШ = 1,6; 95% ДИ: 1,1–2,3) и риска перфорации язвы в брюшную полость (ОШ = 3,2; 95% ДИ: 1,1–9,6) (табл. 2).

В когорте подтверждено значение ведущих факторов этиологии ЯБ и риска осложнений: инфекция *H. pylori* (83,8 %), прием нестероидных

Таблица 1. Распределение пациентов по возрасту, полу и локализации язвенного дефекта в слизистой оболочке желудка и двенадцатиперстной кишки, *n* (%)

Table 1. Distribution of patients by age, gender and localization of ulcerative defect in the mucous membrane of the stomach and duodenum, *n* (%)

	Всего 253 пациента Total 253 patients							
Пол / Gender	женщины / females (n = 134)				мужчины / males (n = 119)			
Возраст, лет Age, years	18–35	36–59	60–74	75–89	18–35	36–59	60–74	75–89
Локализация язвенного дефекта Localization of ulcer defect								
Желудок / Stomach (n = 121)	10 (4,0 %)	27 (10,7 %)	25 (9,9 %)	13 (5,1 %)	2 (0,8 %)	25 (9,9 %)	16 (6,3 %)	3 (1,2 %)
проксимальная proximal (n = 11)	0 (0 %)	2 (0,8 %)	0 (0 %)	2 (0,8 %)	1 (0,4 %)	1 (0,4 %)	3 (1,2 %)	2 (0,8 %)
мезогастральная mesogastric (n = 48)	1 (0,4 %)	6 (2,4 %)	9 (3,6 %)	1 (0,4 %)	3 (1,2 %)	15 (5,9 %)	10 (4,0 %)	3 (1,2 %)
дистальная distal (n = 62)	1 (0,4 %)	17 (6,7 %)	7 (2,8 %)	0 (0 %)	6 (2,4 %)	11 (4,4 %)	12 (4,8 %)	8 (3,2 %)
ДПК / Duodenum (n = 99)	6 (2,4 %)	25 (9,9 %)	19 (7,5 %)	4 (1,6 %)	8 (3,2 %)	15 (5,9 %)	16 (6,3 %)	6 (2,4 %)
луковица bulb (n = 90)	6 (2,4 %)	24 (9,5 %)	17 (6,7 %)	4 (1,6 %)	7 (2,8 %)	13 (5,1 %)	13 (5,1 %)	6 (2,4 %)
постбульбарная postbulbar (n = 9)	0 (0 %)	1 (0,4 %)	2 (0,8 %)	0 (0 %)	1 (0,4 %)	2 (0,8 %)	3 (1,2 %)	0 (0 %)
двойной локализации (комбинированные) dual localization (combined) (n = 33)	1 (0,4 %)	11 (4,4 %)	5 (2,0 %)	2 (0,8 %)	1 (0,4 %)	7 (2,8 %)	5 (2,0 %)	1 (0,4 %)

Таблица 2. Частота осложнений язвенной болезни в зависимости от пола пациентов**Table 2.** Frequency of complications of peptic ulcer disease depending on the gender of patients

Осложнения язвенной болезни <i>Complications of ulcer disease</i>	Количество пациентов / <i>Number of patients</i> <i>n (%)</i>			ОШ (95 % ДИ) OR (95 % CI)
	Все <i>Total</i> (<i>n</i> = 253)	Мужчины <i>Males</i> (<i>n</i> = 119)	Женщины <i>Females</i> (<i>n</i> = 134)	
Суммарное бремя осложнений <i>Total burden of complications</i>	97 (38,3 %)	57 (47,9 %)	40 (29,9 %)*	1,6 (1,1–2,3)
Рубцово-язвенная деформация выходного отдела желудка и/или ДПК <i>Cicatricial and ulcerative deformation</i> <i>of the pylorus and/or duodenum</i>	26 (10,3 %)	16 (13,4 %)	10 (7,5 %)	
Стеноз привратника и/или ДПК <i>Pyloric and/or duodenal stenosis</i>	3 (1,2 %)	0	3 (2,2 %)	
Желудочно-кишечное кровотечение <i>Gastrointestinal bleeding</i>	4 (18,2 %)	25 (21,0 %)	21 (15,7 %)	
Перфорация язвы в брюшную полость <i>Perforation of the ulcer into the</i> <i>abdominal cavity</i>	22 (8,7 %)	16 (13,4 %)	6 (4,5 %)*	3,2 (1,1–9,6)

Примечание: * – статистическая значимость ($p < 0,05$) при сравнении мужчин и женщин; ОШ – отношение шансов; 95 % ДИ – 95%-ный доверительный интервал.

Note: * – statistical significance ($p < 0.05$) when comparing men and women; OR – odds ratio; 95 % CI – 95 % confidence interval.

противовоспалительных препаратов (НПВП) (16,2 %), сочетание НПВП с инфекцией *H. pylori* (18,2 %). У женщин негативное воздействие НПВП фиксировалось в 1,7 раза чаще, чем у мужчин. Высокий индекс курения (ИК ≥ 10) сигарет установлен в 15,4 % случаев, у мужчин этот фактор риска встречался в 3,3 раза чаще. Роль семейного характера заболевания подтверждена у 5,5 % пациентов с ЯБ, но данный раздел анамнеза жизни в историях болезни urgentных пациентов отсутствовал (табл. 3).

При оценке факторов, влияющих на риск возникновения ЯБ, показано доминирующее влияние *H. pylori* (табл. 4). Прием НПВП почти в 3 раза увеличивает риск развития ЯБ желудка по сравнению с риском ЯБ ДПК и симультанными язвами. Сопутствующая инфекция *H. pylori* в сочетании с НПВП увеличивает риск ЯБ ДПК в 2 раза и в 5 раз – риск сочетанных по локализации язв.

Нами было показано, что у мужчин ЯБ ДПК встречается в 3 раза чаще по сравнению с другими локализациями. Женский пол являлся фактором риска развития ЯБ с локализацией в желудке. К факторам риска относится и средний возраст (36–59 лет), особенно этот период характерен для развития симультанных язв.

Обсуждение

Манифестация язвенной болезни детерминирована эндогенными и экзогенными причинами, а развитие угрожающих жизни осложнений часто связано с воздействием/экспрессией факторов риска. Понимание причин роста заболеваемости ЯБ

и угрожающих жизни осложнений требует дальнейшего изучения [6].

Язвы с локализацией в ДПК встречаются чаще, чем в желудке. Доминирование дуоденальной локализации в структуре ЯБ соответствует мировой тенденции (60,1 % язв в Пакистане [7, 8]), за исключением Японии, Гренландии и высокогорных Анд, где структура ЯБ имеет обратное соотношение. Доля больных мужского пола с язвой ДПК значительно выше, особенно в молодом и среднем возрасте [7]. Аналогичный тренд прослеживался и в нашем наблюдении.

Рецидивирующие кровотечения характеризуются высокой послеоперационной летальностью (26,8 %). Установлены факторы, увеличивающие риск рецидива: локализация язвы на малой кривизне желудка и задней стенке ДПК, эндоскопический тип 2А по классификации Forrest, низкий уровень эритроцитов, общего белка и высокий уровень мочевины крови при поступлении пациента [9].

По данным ретроспективного исследования в Индии, смертность пациентов, оперированных по поводу перитонита на фоне перфорации пептической язвы, составила 11,1 % случаев, а гиповолемический шок оказался ведущей причиной летального исхода осложнений ЯБ [10].

Несмотря на популяционное снижение частоты инфекции *H. pylori* в некоторых регионах мира, ее роль в развитии ЯБ значительна. Активный антральный гастрит, развивающийся в ответ на персистенцию *H. pylori* в желудке, приводит к попаданию избытка соляной кислоты в ДПК, прогрессированию дуоденита с появлением участков желудочной метаплазии и манифестации ЯБ.

Таблица 3. Частота потенциальных факторов влияния на возникновение рецидивов и осложнений язвенной болезни

Table 3. Frequency of potential factors influencing the occurrence of relapses and complications of peptic ulcer disease

Потенциальные факторы влияния <i>Potential influencing factors</i>	Количество пациентов <i>Number of patients</i> <i>n (%)</i>			ОШ (95 % ДИ) <i>OR (95 % CI)</i>
	Все <i>Total</i> <i>(n = 253)</i>	Мужчины <i>Males</i> <i>(n = 119)</i>	Женщины <i>Females</i> <i>(n = 134)</i>	
Семейный анамнез ЯБ у родственников 1–2-й степени родства <i>Family history of peptic ulcer in 1st–2nd degree relatives</i>	14 (5,5 %)	6 (5,1 %)	8 (5,9 %)	
Прием НПВП, предшествующий манифестации ЯБ <i>NSAIDs use preceding the manifestation of peptic ulcer</i>	41 (16,2 %)	14 (11,8 %)	27 (20,1 %)	
Индекс курения ≥ 10 <i>Smoking index ≥ 10</i>	39 (15,4 %)	29 (24,4 %)	10 (7,5 %)*	4,2 (1,7–10,2)
Позитивный статус <i>H. pylori</i> при ЯБЖ <i>Positive status of H. pylori in stomach ulcer</i>	113 (44,7 %)	54 (45,4 %)	59 (44,0 %)	
Позитивный статус <i>H. pylori</i> при ЯБ ДПК <i>Positive status of H. pylori in duodenal ulcer</i>	99 (39,1 %)	54 (45,4 %)	45 (33,6 %)	
Сочетание <i>H. pylori</i> и приема НПВП <i>Combination of H. pylori and NSAIDs use</i>	46 (18,2 %)	16 (13,4 %)	30 (22,4 %)	

Примечание: ЯБ — язвенная болезнь; ЯБЖ — язвенная болезнь желудка; ЯБ ДПК — язвенная болезнь двенадцатиперстной кишки; НПВП — нестероидные противовоспалительные препараты; * — статистическая значимость ($p < 0,05$) при сравнении мужчин и женщин; ОШ — отношение шансов; 95 % ДИ — 95%-ный доверительный интервал.
Note: NSAIDs — non-steroidal anti-inflammatory drugs; * — statistical significance ($p < 0.05$) when comparing men and women; OR — odds ratio; 95 % CI — 95 % confidence interval.

Таблица 4. Отношение шансов по факторам риска возникновения рецидивов и осложнений язвенной болезни у пациентов когорты

Table 4. Odds ratio for risk factors for recurrence and complications of peptic ulcer disease in patients of the cohort

Факторы риска <i>Risk factors</i>	ОШ (95 % ДИ) <i>OR (95 % CI)</i>
Позитивный статус по инфекции <i>H. pylori</i> <i>Positive status for H. pylori infection</i>	1,1 (1,03–1,20)
Прием нестероидных противовоспалительных препаратов <i>Taking nonsteroidal anti-inflammatory drugs</i>	2,7 (1,2–5,8)
Сочетание инфекции <i>H. pylori</i> и приема нестероидных противовоспалительных препаратов <i>Combination of H. pylori infection and nonsteroidal anti-inflammatory drug use</i>	2,7 (1,67–4,38)
Осложнения язвенной болезни <i>Complications of peptic ulcer disease</i>	1,6 (1,1–2,3)
Мужской пол / <i>Male gender</i>	2,8 (1,7–4,6)
Женский пол / <i>Female gender</i>	3,4 (1,7–6,5)
Возраст 36–59 лет / <i>Age 36–59 years</i>	1,37 (1,02–1,85)

В исследовании эпидемиологических, социальных и демографических характеристик в генезе ЯБ с участием 204 стран в период с 1990 по 2019 г. (исследование GBD — Global Burden of Disease) показано, что инфекция *H. pylori* увеличивала риск пептических язв в 4 раза [6].

Показатель заболеваемости ЯБ, стандартизированный по возрасту, продемонстрировал тренд ежегодного увеличения заболеваемости с возрастом на всем протяжении. Но сопоставление уровня роста заболеваемости ЯБ в популяции и динамики изменения контаминации населения *H. pylori* выявило различия. Положительный тест на антитела класса IgG к *H. pylori* в сыворотке крови ассоциирован с тенденцией увеличения в периоды 30–39 и 60–69 лет, а затем со снижением у пациентов старше 70 лет [11].

Среди причин, объясняющих рост заболеваемости ЯБ, может быть использование НПВП у пожилых людей для лечения хронических заболеваний. Основным механизмом развития ЯБ при приеме НПВП является снижение синтеза простагландинов PGE2 и PGE1. Прием НПВП увеличивает риск образования язв в 3 раза, а риск язв, локализованных в желудке и ДПК, — в 6 раз по сравнению с другими отделами желудочно-кишечного тракта [12].

Эскалация риска развития пептических язв в 17 раз обусловлена одновременным воздействием НПВП и инфекции *H. pylori*. Вероятность кровотечения повышается на фоне приема НПВП в 5 раз, на фоне инфекции *H. pylori* — в 2 раза, а их симультанное воздействие детерминирует увеличение риска кровотечения в 6–20 раз. Поскольку аспирин, НПВП и инфекция *H. pylori* представляют собой независимые факторы риска, при планировании приема аспирина и НПВП рекомендуется тестирование на инфекцию *H. pylori* [13, 14].

Мужской пол признан конвенционным фактором риска в развитии пептических язв и их осложнений. Возможно, данный феномен обусловлен половыми различиями в базальной кислотности и селективной секреции бикарбоната слизистой ДПК, стимулируемой рецептором эстрогена у женщин по сравнению с мужчинами [2]. Эстроген, ингибируя синтез и высвобождение гастрина, снижает секрецию соляной кислоты и проявляет защитный

эффект против кислотно-пептического повреждения ДПК у женщин. Снижение у них уровня этого гормона ассоциировано с повышенным риском дуоденального ulcerогенеза. Установлено, что ЯБ ДПК протекает более тяжело у женщин в постменопаузе, чем у женщин в пременопаузе.

Предполагаемые ежегодные процентные изменения (estimated annual percentage changes) зафиксировали тенденцию к увеличению стандартизированной по возрасту распространенности и тренд роста заболеваемости ЯБ с 1990 по 2019 г., главным образом, за счет увеличения заболевших женщин. Постоянное увеличение доли женщин с ЯБ может быть связан с такими факторами, как инфекция *H. pylori* и прием лекарственных препаратов по поводу лечения других заболеваний.

Ограничения нашей работы заключались в отсутствии динамического наблюдения пациентов когорты, подтверждающего повторные осложнения и рецидивы.

Выводы

1. Установлено, что мужской пол и возраст 36–59 лет являются факторами риска развития ЯБ. В зависимости от пола, возраста и локализации язвы меняется удельный вес осложненных форм ЯБ. Частота осложнений в когорте пациентов с ЯБ составила 38,3 % случаев, а среди мужчин они наблюдались у каждого второго (47,9 %).

2. В структуре осложнений лидируют кровотечения: при ЯБ ДПК — 52,6 %, комбинированных язвах — 42,9 % и ЯБЖ — 41,2 %. Максимальная частота рубцово-язвенных деформаций ассоциирована с локализацией в двенадцатиперстной кишке и комбинированным поражением. Такое расположение язвенных дефектов и, как следствие, осложнение в 2 раза чаще фиксируется у мужчин. С мужским полом в 3 раза чаще связаны перфорации при язвенной болезни желудка. Стеноз является редким осложнением, встречающимся преимущественно у женщин с ЯБ в ДПК.

3. Наиболее значимые предикторы ЯБ у мужчин — курение и *H. pylori*, у женщин — *H. pylori*, НПВП или их сочетание, а предикторами осложненных форм ЯБ были мужской пол и курение.

Литература / References

1. Цуканов В.В., Васютин А.В., Тонких Ю.Л., Перетяшко О.В. Распространенность и факторы риска язвенной болезни. *Врач*. 2018;29(12):63–5. [Tsukanov V.V., Vasyutin A.V., Tonkikh Yu.L., Pereatyashko O.V. The prevalence and risk factors of peptic ulcer disease. *Vrach*. 2018;29(12):63–5. (In Russ.)]. DOI: 10.29296/25877305-2018-12-15
2. Alhalabi M.M. Mortality and risk factors associated with peptic ulcer bleeding among adult inpatients of Damascus hospital, Syria: A cross-sectional study. *Medicine (Baltimore)*. 2023;102(17):e33699. DOI: 10.1097/MD.00000000000033699
3. Колесников Д.Л., Ногтева В.Е., Лобанова А.В., Кукош М.В. Оценка риска рецидива язвенного гастродуоденального кровотечения. *Вестник экспериментальной и клинической хирургии*. 2019;12(1):17–22. [Kolesnikov D.L., Nogteva V.E., Lobanova A.V., Kukosh M.V. Risk assessment of ulcerative gastroduodenal bleeding recurrence. *Journal of Experimental and Clinical Surgery*. 2019;12(1):17–22. (In Russ.)]. DOI: 10.18499/2070-478X-2019-12-1-17-22
4. Ивашкин В.Т., Маев И.В., Царьков П.В., Королев М.П., Андреев Д.Н., Баранская Е.К. и др. Диагностика и лечение язвенной болезни у взрослых (Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации, Российского общества колоректальных хирургов, Российского эндоскопического общества и Научного сообщества по содействию клиническому

- изучению микробиома человека). *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2024;34(2):101–31. [Ivashkin V.T., Mayev I.V., Tsarkov P.V., Korolev M.P., Andreev D.N., Baranskaya E.K., et al. Diagnostics and treatment of peptic ulcer in adults (Clinical guidelines of the Russian Gastroenterological Association, the Russian Society of Colorectal Surgeons, the Russian Endoscopic Society and the Scientific Society for the Clinical Study of Human Microbiome). *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2024;34(2):101–31. (In Russ.)]. DOI: 10.22416/1382-4376-2024-34-2-101-131
5. Brullet E., Garcia-Iglesias P., Calvet X., Papo M., Planella M., Pardo A., et al. Endoscopist's judgment is as useful as risk scores for predicting outcome in peptic ulcer bleeding: A multicenter study. *J Clin Med*. 2020;9(2):408. DOI: 10.3390/jcm9020408
 6. Xie X., Ren K., Zhou Z., Dang C., Zhang H. The global, regional and national burden of peptic ulcer disease from 1990 to 2019: A population-based study. *BMC Gastroenterol*. 2022;22(1):58. DOI: 10.1186/s12876-022-02130-2
 7. Zahir S., Tariq A., Latif A., Ali M., Din J.U., Jahan S., et al. Exploring the associations of age, gender, and blood group with peptic ulcer disease: A comprehensive study of frequency, clinical manifestations, risk factors, and ulcer types. *Journal of Population Therapeutics and Clinical Pharmacology*. 2023;30(19):899–906. DOI: 10.53555/jptcp.v30i19.3769
 8. Malik T.F., Gnanapandithan K., Singh K. Peptic ulcer disease. 2023 StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024.
 9. Валеев М.В., Тимербулатов Ш.В. Факторы риска рецидива язвенного кровотечения. *Казанский медицинский журнал*. 2020;101(3):435–40. [Valeev M.V., Timerbulatov Sh.V. Risk factors for rebleeding in patients with peptic ulcer bleeding. *Kazan Medical Journal*. 2020;101(3):435–40. (In Russ.)]. DOI: 10.17816/KMJ2020-435
 10. Rohit D.K., Verma R.S., Pandey G. Clinical study and management of peritonitis secondary to perforated peptic ulcer. *Int Surg J*. 2017;4(8):2721–6. DOI: 10.18203/2349-2902.isj20173209
 11. Lim S., Kim N., Kwon J., Kim S., Baik G., Lee J., et al. Trends in the seroprevalence of *Helicobacter pylori* infection and its putative eradication rate over 18 years in Korea: A cross-sectional nationwide multicenter study. *PLoS One*. 2018;13(10):e0204762 DOI: 10.1371/journal.pone.0204762
 12. Hooi J.K.Y., Lai W.Y., Ng W.K., Suen M.M.Y., Underwood F.E., Tanyingoh D., et al. Global prevalence of *Helicobacter pylori* infection: Systematic review and meta-analysis. *Gastroenterology*. 2017;153(2):420–9. DOI: 10.1053/j.gastro.2017.04.022
 13. Malfertheiner P., Megraud F., O'Morain C.A., Gisbert J.P., Kuipers E.J., Axon A.T., et al.; European *Helicobacter and Microbiota Study Group and Consensus panel*. Management of *Helicobacter pylori* infection – the Maastricht V/Florence Consensus Report. *Gut*. 2017;66(1):6–30. DOI: 10.1136/gutjnl-2016-312288
 14. Chey W.D., Leontiadis G.I., Howden C.W., Moss S.F. ACG clinical guideline: Treatment of *Helicobacter pylori* infection. *Am J Gastroenterol*. 2017;112(2):212–39. DOI: 10.1038/ajg.2016.563

Сведения об авторах

Штыгашева Ольга Владимировна — доктор медицинских наук, профессор кафедры внутренних болезней, ФГАОУ ВО «Хакасский государственный университет им. Н.Ф. Катанова». Контактная информация: olgashtygasheva@rambler.ru; 655000, г. Абакан, просп. Ленина, 92. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5522-1148>

Агеева Елизавета Сергеевна* — доктор медицинских наук, заведующий кафедрой биологии медицинской, ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет им. В.И. Вернадского». Контактная информация: ageevaeliz@rambler.ru; 295051, г. Симферополь, б-р Ленина, 5/2. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4590-3580>

Матвеева Елизавета Викторовна — ординатор кафедры внутренних болезней, ФГАОУ ВО «Хакасский государственный университет им. Н.Ф. Катанова». Контактная информация: olgashtygasheva@rambler.ru; 655000, г. Абакан, просп. Ленина, 92. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0767-0501>

Вклад авторов

Концепция и дизайн исследования: Штыгашева О.В.
Сбор и обработка материалов: Штыгашева О.В., Матвеева Е.В.
Статистическая обработка: Агеева Е.С.
Написание текста: Штыгашева О.В., Агеева Е.С.
Редактирование: Штыгашева О.В., Агеева Е.С.
Проверка верстки и ее согласование с авторским коллективом: Агеева Е.С.

Information about the authors

Olga V. Shtygasheva — Dr. Sci. (Med.), Professor of the Department of Internal Diseases, N.F. Katanov Khakass State University. Contact information: olgashtygasheva@rambler.ru; 655000, Abakan, Lenina ave., 92. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5522-1148>

Elizaveta S. Ageeva* — Dr. Sci. (Med.), Head of the Department of Medical Biology, V.I. Vernadsky Crimean Federal University. Contact information: ageevaeliz@rambler.ru; 295051, Simferopol, Lenina blvd. 5/7. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4590-3580>

Elizaveta V. Matveeva — Resident of the Department of Internal Disease, N.F. Katanov Khakass State University. Contact information: olgashtygasheva@rambler.ru; 655000, Abakan, Lenin ave., 92. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0767-0501>

Authors' contributions

Concept and design of the study: Shtygasheva O.V.
Collection and processing of the material: Shtygasheva O.V., Matveeva E.V.
Statistical processing: Ageeva E.S.
Writing of the text: Shtygasheva O.V., Ageeva E.S.
Editing: Shtygasheva O.V., Ageeva E.S.
Proof checking and approval with authors: Ageeva E.S.

Поступила: 10.05.2024 Принята: 15.08.2024 Опубликовано: 30.06.2025
 Submitted: 10.05.2024 Accepted: 15.08.2024 Published: 30.06.2025

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author



Factors Affecting the Incidence of Recurrences and Complications of Peptic Ulcer Disease

Olga V. Shtygasheva¹, Elizaveta S. Ageeva^{2*}, Elizaveta V. Matveeva¹

¹ N.F. Katanov Khakass State University, Abakan, Russian Federation

² V.I. Vernadsky Crimean Federal University, Simferopol, Russian Federation

Aim: to analyze risk factors for relapses and complications of peptic ulcer disease in a cohort of patients.

Materials and methods. Retrospective analysis of hospital records of 253 patients (average age — 52.1 ± 8.2 years) with peptic ulcer disease in the acute stage. Patients were stratified by gender, age and anamnestic risk factors, the phenotype of peptic ulcer disease being stratified by etiology, endoscopic characteristics of ulcerative defects of the gastric mucosa and duodenum.

Results. The proportion of complicated forms of peptic ulcer disease varies depending on gender, age and ulcer localization. The total number of complications in the cohort is 38.3 %, men developing complications in every second case (47.9 %). Among complications, bleeding is the most common one and accounts for 52.6 %, 42.9 % and 41.2 % of all complications in duodenal, simultaneous and gastric ulcers correspondingly. Cicatricial and ulcerative deformations are associated with localization in the duodenum and combined location of ulcerative defects, the complication being recorded in men 2 times more often than in women. Perforations of gastric ulcer are associated with the male gender (3 times more often). Stenosis is a rare complication, predominantly in women with duodenal ulcer. Significant predictors of complications of peptic ulcer disease are male gender and smoking. Factors associated with the manifestation of peptic ulcer disease include *H. pylori* and smoking in men, and *H. pylori*, nonsteroidal anti-inflammatory drugs or combination of these factors in women.

Conclusions. The factors influencing the incidence of complications and recurrences of peptic ulcer disease in the hospital cohort have been established: male gender, age of 36–59 years, *H. pylori* infection, tobacco smoking, NSAID use and simultaneous exposure to several factors in one individual.

Keywords: peptic ulcer, risk factors, gender, age, *H. pylori*, non-steroidal anti-inflammatory drug

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

For citation: Shtygasheva O.V., Ageeva E.S., Matveeva E.V. Factors Affecting the Incidence of Recurrences and Complications of Peptic Ulcer Disease. Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology. 2025;35(3):33–39. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2025-35-3-33-39>

Факторы, влияющие на возникновение рецидивов и осложнений язвенной болезни

О.В. Штыгашева¹, Е.С. Агеева^{2*}, Е.В. Матвеева¹

¹ ФГБОУ ВО «Хакасский государственный университет им. Н.Ф. Катанова», Абакан, Российская Федерация

² ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет им. В.И. Вернадского», Симферополь, Российская Федерация

Цель исследования: оценить потенциальные факторы, влияющие на возникновение рецидивов и осложнений язвенной болезни у госпитализированных пациентов.

Материалы и методы. Ретроспективный анализ карт стационарного наблюдения 253 пациентов с язвенной болезнью в стадии обострения (134 женщины и 119 мужчин, возраст — от 18 до 89 лет), отобранных сплошным методом. Пациенты стратифицированы по полу и возрасту, а язвенная болезнь — по факторам этиологии, риска и эндоскопическим характеристикам язвенных дефектов слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки.

Результаты. Мужской пол и средний возраст ($52,1 \pm 8,2$ года) являются факторами риска развития язвенной болезни. Удельный вес осложненных форм язвенной болезни меняется в зависимости от пола, возраста и локализации язвы. Частота осложнений в когорте пациентов составила 38,3 % случаев, среди мужчин — 47,9 %. В структуре осложнений лидируют кровотечения: при дуоденальных язвах — 52,6 %, язвах двойной локализации — 42,9 %, желудочных язвах — 41,2 %. Максимальная частота рубцово-язвенной деформации ассоциирована с локализацией язвы в двенадцатиперстной кишке двойной локализации, такое расположение язвенных дефектов и, как следствие, осложнение в 2 раза чаще фиксируется у мужчин. С мужским полом в 3 раза чаще связаны перфорации при язвенной болезни желудка. Стеноз — редкое осложнение, отмечается преимущественно у женщин с дуоденальной язвой. Наиболее значимые факторы риска язвенной

болезни у мужчин — курение и *H. pylori*, у женщин — *H. pylori*, нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) или их сочетание. Факторами риска осложненных форм язвенной болезни служат мужской пол и курение.

Выводы. Установлены факторы, влияющие на возникновение рецидивов и осложнений язвенной болезни в госпитальной когорте пациентов: мужской пол, увеличение возраста с пиком заболеваемости в 36–59 лет, инфекция *H. pylori*, курение табака, прием НПВП и одновременное воздействие нескольких факторов у одного пациента.

Ключевые слова: язвенная болезнь, факторы риска, пол, возраст, *H. pylori*, нестероидные противовоспалительные препараты

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования: Штыгашева О.В., Агеева Е.С., Матвеева Е.В. Факторы, влияющие на возникновение рецидивов и осложнений язвенной болезни. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2025;35(3):33–39. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2025-35-3-33-39>

Introduction

Population-based screening of patients with dyspepsia shows a decrease in the occurrence of peptic ulcer disease associated with *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) infection [1]. However, the high frequency of other etiological and risk factors should not be accompanied by a low prevalence of the pathology. It is in complications that peptic ulcer of the stomach and duodenum (DU) mostly manifests itself in modern patients: hemorrhage develops in 10–15 % of the patients, 10–14 % of which die in the clinic, in case of recurrent bleeding the mortality rate being up to 30–40 % [1, 2]. Thus, a promising direction to improve the outcomes is the prevention of recurrent bleeding [3]. Risk stratification has been proposed for patients with acute gastric and duodenal bleeding [4], but the problem has not been solved completely, since prognostic systems demonstrate low sensitivity, specificity, and popularity among surgeons [5].

The aim of the study is to analyze risk factors for recurrence and complications of peptic ulcer disease in a cohort of patients.

Materials and methods

Retrospective analysis of inpatient hospital records (f-003u) of 253 patients with peptic ulcer in the acute stage (134 women and 119 men, aged 18 to 89), selected by a continuous method, has been applied. The patients of the cohort were stratified by gender and age. The following age groups were distinguished: 18–35 years (young), 36–59 years (middle-aged), 60–74 years (elderly), 75–89 years (senile).

The disease phenotype was determined based on endoscopic characteristics of ulcerative defects of the gastric and duodenal mucosa according to the examination protocols. The proximal (the cardiac section and fundus of the stomach), mesogastric (greater and lesser curvature of the body of the stomach) and distal (the antral and pyloric sections) types of localization were distinguished in the stomach, the bulb and the retrobulbar section — in the duodenum. Combined ulcerative

defects of the gastric and duodenal mucosa were referred to as combined ulcers. Depending on the number of ulcerative lesions, single and multiple (more than one defect at the same time) ulcers were distinguished. According to the size of the ulcerative defect (in diameter), ulcers were regarded as small (up to 0.5 cm) and medium (0.6–1.9 cm), large (2.0–3.0 cm) and giant (over 3.0 cm). The presence of complications was assessed as well: cicatricial ulcerative deformation of the stomach or duodenum, cicatricial ulcerative stenosis of the pylorus, bleeding, and perforation.

Statistical processing of the material was performed using Statistica 8.1 software package with nonparametric methods. Qualitative variables were described by absolute and relative frequencies — n (%). The Pearson criterion (χ^2) was used to assess the statistical significance of differences between patient groups. The critical significance level was $p < 0.05$. The odds ratio (OR) was used as a quantitative measure of effect when comparing relative values. Differences in the values were considered statistically significant at a level of significance of $p < 0.05$.

Results

The peculiarities of the localization of the ulcer defect in the mucous membrane of the stomach and duodenum were established to depend on the age and gender of the patient. Every second case of ulcerative colitis in the hospital cohort of the patients was associated with localization in the stomach (47.8 %). The ratio between gastric ulcerative colitis, duodenal ulcerative colitis and combined ulcers was 3.7:3.0:1.0. The proportion of men and women was 1.0:1.4 in case of gastric ulcer and 1.2:1.0 if ulcer was located in the duodenum.

Gastric ulcer manifested itself most often at 36–59 (52.0 %) and 60–74 (42.0 %) years of age. Mesogastric ulcers were the most common in the middle-aged women (55.6 %), while the most widespread localization of ulcers in the middle-aged

men was distal (68.0 %). An opposite tendency for localization was observed in the elderly: women were more likely to have distal ulcers (48.0 %), while men developed mesogastric ulcers (56.3 %). The age for the manifestation of the duodenal ulcer was similar: at 36–59 (40.4 %) and 60–74 (35.4 %) years of age. Regardless of gender of the patients, the most common localization in the duodenum was its bulb. Combined ulcers were 1.56 times more common in men (61.1 %) than in women (38.9 %), and the middle age of the patients was also predominant (54.5 %) (Table 1).

Multiple ulcers were recorded in the hospital cohort of the patients more often than single ones (52.6 % vs. 47.4 %) and developed predominantly in the duodenal bulb (19.8 %) and distal stomach (13.1 %). Medium (49.8 %) and small (40.7 %) sizes of ulcer defects were the most widespread. Ulcers of atypical size, large (6.3 %) and giant (3.2 %), were found both in the stomach and in the duodenum, with a more pronounced distal orientation.

Complications of gastric ulcer were documented in 38.3 % of all the patients, men developing complications in every second case (47.9 %). Bleeding was the leading complication of gastric ulcers. The

incidence of bleeding depended on the localization of the ulcerative defects: 52.6 % of cases in the duodenum, 42.9 % with simultaneous combined ulcers, and 41.2 % in the stomach. Gastric ulcer was complicated with perforation in 11.8 % of all the cases, 3 times more often in men than in women. Cicatricial ulcerative deformation was recorded in 10.3 % of all the cases, mainly with duodenal (73.7 %) and simultaneous combined (100.0 %) ulcer location, the complication being twice as common in men than in women. The share of cicatricial ulcerative stenosis was 1.2 % of all the cases of complications with ulcer localization in the duodenum, mainly in women.

Sexual dimorphism was revealed in association with complications of peptic ulcer disease. Odds ratio (OR) analysis showed that male gender is a risk factor for complicated peptic ulcer disease (OR = 1.6; 95 % CI: 1.1–2.3) and ulcer perforation into the abdominal cavity (OR = 3.2; 95 % CI: 1.1–9.6) (Table 2).

The significance of the leading factors in the etiology of peptic ulcer disease and the risk of complications was confirmed in the cohort, namely, *H. pylori* infection (83.8 %), use of non-steroidal

Table 1. Distribution of patients by age, gender and localization of ulcerative defect in the mucous membrane of the stomach and duodenum, *n* (%)

Таблица 1. Распределение пациентов по возрасту, полу и локализации язвенного дефекта в слизистой оболочке желудка и двенадцатиперстной кишки, *n* (%)

	Total 253 patients Всего 253 пациента							
Gender / Пол	females / женщины (<i>n</i> = 134)				males / мужчины (<i>n</i> = 119)			
Age, years Возраст, лет	18–35	36–59	60–74	75–89	18–35	36–59	60–74	75–89
Localization of ulcer defect Локализация язвенного дефекта								
Stomach / Желудок (<i>n</i> = 121)	10 (4.0 %)	27 (10.7 %)	25 (9.9 %)	13 (5.1 %)	2 (0.8 %)	25 (9.9 %)	16 (6.3 %)	3 (1.2 %)
proximal проксимальная (<i>n</i> = 11)	0 (0 %)	2 (0.8 %)	0 (0 %)	2 (0.8 %)	1 (0.4 %)	1 (0.4 %)	3 (1.2 %)	2 (0.8 %)
mesogastric мезогастральная (<i>n</i> = 48)	1 (0.4 %)	6 (2.4 %)	9 (3.6 %)	1 (0.4 %)	3 (1.2 %)	15 (5.9 %)	10 (4.0 %)	3 (1.2 %)
distal дистальная (<i>n</i> = 62)	1 (0.4 %)	17 (6.7 %)	7 (2.8 %)	0 (0 %)	6 (2.4 %)	11 (4.4 %)	12 (4.8 %)	8 (3.2 %)
Duodenum / ДПК (<i>n</i> = 99)	6 (2.4 %)	25 (9.9 %)	19 (7.5 %)	4 (1.6 %)	8 (3.2 %)	15 (5.9 %)	16 (6.3 %)	6 (2.4 %)
bulb луковица (<i>n</i> = 90)	6 (2.4 %)	24 (9.5 %)	17 (6.7 %)	4 (1.6 %)	7 (2.8 %)	13 (5.1 %)	13 (5.1 %)	6 (2.4 %)
postbulbar постбульбарная (<i>n</i> = 9)	0 (0 %)	1 (0.4 %)	2 (0.8 %)	0 (0 %)	1 (0.4 %)	2 (0.8 %)	3 (1.2 %)	0 (0 %)
dual localization (combined) двойной локализации (комбинированные) (<i>n</i> = 33)	1 (0.4 %)	11 (4.4 %)	5 (2.0 %)	2 (0.8 %)	1 (0.4 %)	7 (2.8 %)	5 (2.0 %)	1 (0.4 %)

Table 2. Frequency of complications of peptic ulcer disease depending on the gender of patients
Таблица 2. Частота осложнений язвенной болезни в зависимости от пола пациентов

Complications of ulcer disease Осложнения язвенной болезни	Number of patients / Количество пациентов n (%)			OR (95 % CI) ОШ (95 % ДИ)
	Total Все (n = 253)	Males Мужчины (n = 119)	Females Женщины (n = 134)	
Total burden of complications Суммарное бремя осложнений	97 (38.3 %)	57 (47.9 %)	40 (29.9 %)*	1.6 (1.1–2.3)
Cicatricial and ulcerative deformation of the pylorus and/or duodenum Рубцово-язвенная деформация выходного отдела желудка и/или ДПК	26 (10.3 %)	16 (13.4 %)	10 (7.5 %)	
Pyloric and/or duodenal stenosis Стеноз привратника и/или ДПК	3 (1.2 %)	0	3 (2.2 %)	
Gastrointestinal bleeding Желудочно-кишечное кровотечение	4 (18.2 %)	25 (21.0 %)	21 (15.7 %)	
Perforation of the ulcer into the abdominal cavity Перфорация язвы в брюшную полость	22 (8.7 %)	16 (13.4 %)	6 (4.5 %)*	3.2 (1.1–9.6)

Note: * – statistical significance ($p < 0.05$) when comparing men and women; OR – odds ratio; 95 % CI – 95 % confidence interval.

Примечание: * – статистическая значимость ($p < 0,05$) при сравнении мужчин и женщин; ОШ – отношение шансов; 95 % ДИ – 95%-ный доверительный интервал.

anti-inflammatory drugs (NSAIDs) (16.2 %), and a combination of NSAIDs with *H. pylori* infection (18.2 %). In women, the negative impact of NSAIDs was recorded 1.7 times more often than in men. A high smoking index (≥ 10 cigarettes) was established in 15.4 % of cases, men having this risk factor 3.3 times more often than women. The role of the familial nature of the disease was confirmed in 5.5 % of patients with peptic ulcers, but this section of the anamnesis of life was absent in the medical histories of urgent patients (Table 3).

When assessing the factors influencing the risk of peptic ulcer disease development, the prevailing role of *H. pylori* was shown (Table 4). Taking NSAIDs increases the risk of gastric ulcers by almost three times compared to the risk of duodenal and combined ulcers. Concomitant *H. pylori* infection in combination with NSAIDs increases the risk of duodenal ulcer by 2 times and the risk of ulcers in combination by localization combined by 5 times.

We have shown that in men, duodenal ulcers were 3 times more common than any other localization. Female gender was a risk factor for the development of peptic ulcers localized in the stomach. Risk factors also include middle age (36–59 years), this period being particularly characteristic of the development of combined ulcers.

Discussion

The manifestation of peptic ulcer disease is determined by endogenous and exogenous causes, and the development of life-threatening complications is often associated with the impact/expression of

risk factors. Understanding the causes of the increase in the incidence of peptic ulcer disease and life-threatening complications requires further study [6].

Ulcers localized in the duodenum are more common than those in the stomach. The prevalence of duodenal localization in the structure of ulcers corresponds to the global trend (60.1 % of ulcers in Pakistan [7, 8]), with the exception of Japan, Greenland and the highland Andes, where the structure of ulcers has an inverse ratio. The proportion of male patients with duodenal ulcer is significantly higher, especially in young and middle age [7]. A similar trend was observed in our study.

Recurrent bleeding is characterized by high postoperative mortality (26.8 %). Factors that increase the risk of recurrence have been identified and include ulcer localization on the lesser curvature of the stomach and the posterior wall of the duodenum, endoscopic type 2A according to the Forrest classification, low levels of red blood cells and total protein, and high levels of blood urea on the patient's admission [9].

According to a retrospective study in India, the mortality rate of patients operated on for peritonitis due to perforated peptic ulcer was 11.1 % of cases, and hypovolemic shock was the leading cause of death from complications of peptic ulcer [10].

Despite the lower incidence of *H. pylori* infection among the population in some regions of the world, its role in the development of peptic ulcer disease is significant. Active antral gastritis, developing in response to the persistence of *H. pylori* in the stomach, leads to the entry of excess hydrochloric acid into the duodenum, development of

Table 3. Frequency of potential factors influencing the occurrence of relapses and complications of peptic ulcer disease**Таблица 3.** Частота потенциальных факторов влияния на возникновение рецидивов и осложнений язвенной болезни

Potential influencing factors <i>Потенциальные факторы влияния</i>	Number of patients <i>Количество пациентов</i> <i>n (%)</i>			OR (95 % CI) <i>ОШ (95 % ДИ)</i>
	Total <i>Все</i> <i>(n = 253)</i>	Males <i>Мужчины</i> <i>(n = 119)</i>	Females <i>Женщины</i> <i>(n = 134)</i>	
Family history of peptic ulcer in 1st–2nd degree relatives <i>Семейный анамнез ЯБ у родственников 1–2-й степени родства</i>	14 (5.5 %)	6 (5.1 %)	8 (5.9 %)	
NSAIDs use preceding the manifestation of peptic ulcer <i>Прием НПВП, предшествующий манифестации ЯБ</i>	41 (16.2 %)	14 (11.8 %)	27 (20.1 %)	
Smoking index ≥ 10 <i>Индекс курения ≥ 10</i>	39 (15.4 %)	29 (24.4 %)	10 (7.5 %)*	4.2 (1.7–10.2)
Positive status of <i>H. pylori</i> in stomach ulcer <i>Позитивный статус H. pylori при ЯБЖ</i>	113 (44.7 %)	54 (45.4 %)	59 (44.0 %)	
Positive status of <i>H. pylori</i> in duodenal ulcer <i>Позитивный статус H. pylori при ЯБ ДПК</i>	99 (39.1 %)	54 (45.4 %)	45 (33.6 %)	
Combination of <i>H. pylori</i> and NSAIDs use <i>Сочетание H. pylori и приема НПВП</i>	46 (18.2 %)	16 (13.4 %)	30 (22.4 %)	

Note: NSAIDs – non-steroidal anti-inflammatory drugs; * – statistical significance ($p < 0.05$) when comparing men and women; OR – odds ratio; 95 % CI – 95 % confidence interval.

Примечание: ЯБ – язвенная болезнь; ЯБЖ – язвенная болезнь желудка; ЯБ ДПК – язвенная болезнь двенадцатиперстной кишки; НПВП – нестероидные противовоспалительные препараты; * – статистическая значимость ($p < 0,05$) при сравнении мужчин и женщин; ОШ – отношение шансов; 95 % ДИ – 95%-ный доверительный интервал.

Table 4. Odds ratio for risk factors for recurrence and complications of peptic ulcer disease in patients of the cohort**Таблица 4.** Отношение шансов по факторам риска возникновения рецидивов и осложнений язвенной болезни у пациентов когорты

Risk factors <i>Факторы риска</i>	OR (95 % CI) <i>ОШ (95 % ДИ)</i>
Positive status for <i>H. pylori</i> infection <i>Позитивный статус по инфекции H. pylori</i>	1.1 (1.03–1.20)
Taking nonsteroidal anti-inflammatory drugs <i>Прием нестероидных противовоспалительных препаратов</i>	2.7 (1.2–5.8)
Combination of <i>H. pylori</i> infection and nonsteroidal anti-inflammatory drug use <i>Сочетание инфекции H. pylori и приема нестероидных противовоспалительных препаратов</i>	2.7 (1.67–4.38)
Complications of peptic ulcer disease <i>Осложнения язвенной болезни</i>	1.6 (1.1–2.3)
Male gender / <i>Мужской пол</i>	2.8 (1.7–4.6)
Female gender / <i>Женский пол</i>	3.4 (1.7–6.5)
Age 36–59 years / <i>Возраст 36–59 лет</i>	1.37 (1.02–1.85)

duodenitis with the appearance of areas of gastric metaplasia and manifestation of peptic ulcer disease. A study of epidemiological, social and demographic characteristics in the genesis of peptic ulcers involving 204 countries from 1990 to 2019 (the Global Burden of Disease (GBD) study) showed that *H. pylori* infection increased the risk of peptic ulcers by 4 times [6].

The age-standardized incidence rate of peptic ulcer disease demonstrated a trend of annual increase in incidence with age throughout the entire period. However, a comparison of the growth rate of peptic ulcer disease incidence in the population and the dynamics of changes in *H. pylori* contamination of the population revealed differences. A positive test for IgG antibodies to *H. pylori* in the blood serum is associated with a tendency to increase in the periods of 30–39 and 60–69 years of age, and then to decrease in patients over 70 years of age [11].

The use of NSAIDs in elderly people for the treatment of chronic diseases may be among the reasons explaining the increase in the incidence of ulcerative colitis. The main mechanism of development of ulcers when taking NSAIDs is a decrease in the synthesis of prostaglandins PGE2 and PGE1. Taking NSAIDs increases the risk of ulcer development by 3 times, and the risk of ulcers localized in the stomach and duodenum by 6 times compared to other parts of the gastrointestinal tract [12].

The 17-fold increase in the risk of peptic ulcers is due to the simultaneous effect of NSAIDs and *H. pylori* infection. The likelihood of bleeding increases with NSAIDs by 5 times, with *H. pylori* infection — by 2 times, and their simultaneous effect determines an increase in the risk of bleeding by 6–20 times. As aspirin, NSAIDs, and *H. pylori* infection are independent risk factors, testing for *H. pylori* infection is recommended when planning the use of aspirin and NSAIDs [13, 14].

Male gender is recognized as a conventional risk factor in the development of peptic ulcers and their complications. This phenomenon may be due to sex differences in basal acidity and selective secretion of bicarbonate by the duodenal mucosa stimulated by the estrogen receptor in women compared to men [15]. Estrogen, by inhibiting the synthesis and release of gastrin, reduces the secretion of

hydrochloric acid and exhibits a protective effect against acid-peptic damage to the duodenum in women. A decrease in the level of this hormone in females is associated with an increased risk of duodenal ulcerogenesis. It has been established that duodenal ulcer is more severe in postmenopausal women than in premenopausal women.

Estimated annual percentage changes showed an increasing trend in age-standardized prevalence and an increasing trend in the incidence of peptic ulcers from 1990 to 2019, mainly due to an increase in the incidence of the condition in women. The steady increase in the proportion of women with peptic ulcer may be associated with factors such as *H. pylori* infection and the use of medications for the treatment of other diseases.

The limitations of our study were the lack of dynamic follow-up of patients in the cohort, confirming recurrent complications and relapses.

Conclusions

1. It has been established that male gender and the age of 36 to 59 years are risk factors for the development of ulcer. Depending on gender, age and ulcer localization, the proportion of complicated forms of ulcer changes. The prevalence of complications in the cohort of patients with ulcer was 38.3 % of cases, and among men they were observed in every second case (47.9 %).

2. Bleeding is the most widespread complication and accounts for 52.6 %, 42.9 % and 41.2 % of all the complications in duodenal, combined and gastric ulcers, respectively. The maximum incidence of cicatricial ulcerative deformations is associated with localization in the duodenum and simultaneous combined damage. Such location of ulcer defects and, as a consequence, such a complication is recorded 2 times more often in men than in women. Perforations in gastric ulcer disease are related to the male gender 3 times more often. Stenosis is a rare complication, occurring mainly in women with duodenal ulcers.

3. The most significant predictors of peptic ulcer disease were smoking and *H. pylori* in men and *H. pylori*, NSAIDs or combination of these factors in women, and the predictors of complicated forms of peptic ulcer disease were male gender and smoking.

References / Литература

1. Цуканов В.В., Васютин А.В., Тонких Ю.Л., Перетятко О.В. Распространенность и факторы риска язвенной болезни. *Врач*. 2018;29(12):63–5. [Tsukanov V.V., Vasyutin A.V., Tonkikh Yu.L., Perevyatko O.V. The prevalence and risk factors of peptic ulcer disease. *Vrach*. 2018;29(12):63–5. (In Russ.)]. DOI: 10.29296/25877305-2018-12-15
2. Alhalabi M.M. Mortality and risk factors associated with peptic ulcer bleeding among adult inpatients of Damascus hospital, Syria: A cross-sectional study. *Medicine (Baltimore)*. 2023;102(17):e33699. DOI: 10.1097/MD.00000000000033699
3. Колесников Д.Л., Ногтева В.Е., Лобанова А.В., Кукош М.В. Оценка риска рецидива язвенного гастродуоденального кровотечения. *Вестник экспериментальной и клинической хирургии*. 2019;12(1):17–22. [Kolesnikov D.L., Nogteva V.E., Lobanova A.V., Kukosh M.V. Risk assessment of ulcerative gastroduodenal bleeding recurrence. *Journal of Experimental and Clinical Surgery*. 2019;12(1):17–22. (In Russ.)]. DOI: 10.18499/2070-478X-2019-12-1-17-22
4. Ивашкин В.Т., Маев И.В., Царьков П.В., Королев М.П., Андреев Д.Н., Баранская Е.К. и др. Диагностика и лечение язвенной болезни у взрослых (Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации, Российского общества колоректальных хирургов, Российского эндоскопического общества и Научного сообщества по содействию клиническому

- изучению микробиома человека). *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2024;34(2):101–31. [Ivashkin V.T., Mayev I.V., Tsarkov P.V., Korolev M.P., Andreev D.N., Baranskaya E.K., et al. Diagnostics and treatment of peptic ulcer in adults (Clinical guidelines of the Russian Gastroenterological Association, the Russian Society of Colorectal Surgeons, the Russian Endoscopic Society and the Scientific Society for the Clinical Study of Human Microbiome). *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2024;34(2):101–31. (In Russ.)]. DOI: 10.22416/1382-4376-2024-34-2-101-131
5. Brullet E., Garcia-Iglesias P., Calvet X., Papo M., Planella M., Pardo A., et al. Endoscopist's judgment is as useful as risk scores for predicting outcome in peptic ulcer bleeding: A multicenter study. *J Clin Med*. 2020;9(2):408. DOI: 10.3390/jcm9020408
 6. Xie X., Ren K., Zhou Z., Dang C., Zhang H. The global, regional and national burden of peptic ulcer disease from 1990 to 2019: A population-based study. *BMC Gastroenterol*. 2022;22(1):58. DOI: 10.1186/s12876-022-02130-2
 7. Zahir S., Tariq A., Latif A., Ali M., Din J.U., Jahan S., et al. Exploring the associations of age, gender, and blood group with peptic ulcer disease: A comprehensive study of frequency, clinical manifestations, risk factors, and ulcer types. *Journal of Population Therapeutics and Clinical Pharmacology*. 2023;30(19):899–906. DOI: 10.53555/jptcp.v30i19.3769
 8. Malik T.F., Gnanapandithan K., Singh K. Peptic ulcer disease. 2023 StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024.
 9. Валеев М.В., Тимербулатов Ш.В. Факторы риска рецидива язвенного кровотечения. *Казанский медицинский журнал*. 2020;101(3):435–40. [Valeev M.V., Timerbulatov Sh.V. Risk factors for rebleeding in patients with peptic ulcer bleeding. *Kazan Medical Journal*. 2020;101(3):435–40. (In Russ.)]. DOI: 10.17816/KMJ2020-435
 10. Rohit D.K., Verma R.S., Pandey G. Clinical study and management of peritonitis secondary to perforated peptic ulcer. *Int Surg J*. 2017;4(8):2721–6. DOI: 10.18203/2349-2902.isj20173209
 11. Lim S., Kim N., Kwon J., Kim S., Baik G., Lee J., et al. Trends in the seroprevalence of *Helicobacter pylori* infection and its putative eradication rate over 18 years in Korea: A cross-sectional nationwide multicenter study. *PLoS One*. 2018;13(10):e0204762 DOI: 10.1371/journal.pone.0204762
 12. Hooi J.K.Y., Lai W.Y., Ng W.K., Suen M.M.Y., Underwood F.E., Tanyingoh D., et al. Global prevalence of *Helicobacter pylori* infection: Systematic review and meta-analysis. *Gastroenterology*. 2017;153(2):420–9. DOI: 10.1053/j.gastro.2017.04.022
 13. Malfertheiner P., Megraud F., O'Morain C.A., Gisbert J.P., Kuipers E.J., Axon A.T., et al.; European *Helicobacter and Microbiota Study Group and Consensus panel*. Management of *Helicobacter pylori* infection – the Maastricht V/Florence Consensus Report. *Gut*. 2017;66(1):6–30. DOI: 10.1136/gutjnl-2016-312288
 14. Chey W.D., Leontiadis G.I., Howden C.W., Moss S.F. ACG clinical guideline: Treatment of *Helicobacter pylori* infection. *Am J Gastroenterol*. 2017;112(2):212–39. DOI: 10.1038/ajg.2016.563

Information about the authors

Olga V. Shtygasheva — Dr. Sci. (Med.), Professor of the Department of Internal Diseases, N.F. Katanov Khakass State University.

Contact information: olgashtygasheva@rambler.ru; 655000, Abakan, Lenina ave., 92.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5522-1148>

Elizaveta S. Ageeva* — Dr. Sci. (Med.), Head of the Department of Medical Biology, V.I. Vernadsky Crimean Federal University.

Contact information: ageevaeliz@rambler.ru; 295051, Simferopol, Lenina blvd, 5/7.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4590-3580>

Elizaveta V. Matveeva — Resident of the Department of Internal Disease, N.F. Katanov Khakass State University.

Contact information: olgashtygasheva@rambler.ru; 655000, Abakan, Lenin ave., 92.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0767-0501>

Authors' contributions

Concept and design of the study: Shtygasheva O.V.

Collection and processing of the material: Shtygasheva O.V., Matveeva E.V.

Statistical processing: Ageeva E.S.

Writing of the text: Shtygasheva O.V., Ageeva E.S.

Editing: Shtygasheva O.V., Ageeva E.S.

Proof checking and approval with authors: Ageeva E.S.

Сведения об авторах

Штыгашева Ольга Владимировна — доктор медицинских наук, профессор кафедры внутренних болезней, ФГАОУ ВО «Хакасский государственный университет им. Н.Ф. Катанова».

Контактная информация: olgashtygasheva@rambler.ru; 655000, г. Абакан, просп. Ленина, 92.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5522-1148>

Агеева Елизавета Сергеевна* — доктор медицинских наук, заведующий кафедрой биологии медицинской, ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет им. В.И. Вернадского».

Контактная информация: ageevaeliz@rambler.ru; 295051, г. Симферополь, 6-й Ленин, 5/2.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4590-3580>

Матвеева Елизавета Викторовна — ординатор кафедры внутренних болезней, ФГАОУ ВО «Хакасский государственный университет им. Н.Ф. Катанова».

Контактная информация: olgashtygasheva@rambler.ru; 655000, г. Абакан, просп. Ленина, 92.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0767-0501>

Вклад авторов

Концепция и дизайн исследования: Штыгашева О.В.

Сбор и обработка материалов: Штыгашева О.В., Матвеева Е.В.

Статистическая обработка: Агеева Е.С.

Написание текста: Штыгашева О.В., Агеева Е.С.

Редактирование: Штыгашева О.В., Агеева Е.С.

Проверка верстки и ее согласование с авторским коллективом: Агеева Е.С.

Submitted: 10.05.2024 Accepted: 15.08.2024 Published: 30.06.2025
Поступила: 10.05.2024 Принята: 15.08.2024 Опубликовано: 30.06.2025

* Corresponding author / Автор, ответственный за переписку



Особенности желудочно-кишечных кровотечений у больных ВИЧ-ассоциированными инфекциями

У.О. Гафаров^{1,2}, Д.В. Плоткин^{1,3}, М.Н. Решетников^{1,4*}, Н.О. Демченков³, А.А. Волков¹, Е.Ю. Романова¹, Е.В. Щепкина⁵, В.М. Мануйлов³, Е.М. Богородская⁴

¹ ГБУЗ «Московский городской научно-практический центр борьбы с туберкулезом Департамента здравоохранения г. Москвы», Москва, Российская Федерация

² ГБУЗ МО «Московская областная больница им. профессора В.Н. Розанова», Московская область, г.о. Пушкинский, Пушкино, Российская Федерация

³ ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Российская Федерация

⁴ ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Российская Федерация

⁵ ФГБОУ ВО «Российская академия народного хозяйства и государственной службы при Президенте Российской Федерации», Москва, Российская Федерация

Среди ВИЧ-инфицированных пациентов желудочно-кишечные кровотечения встречаются чаще примерно в 1,3 раза, чем среди ВИЧ-негативных пациентов. При этом структурно-этиологические причины кровотечений при ВИЧ во многом отличаются от основной популяции, что, несомненно, связано с использованием современной антиретровирусной терапии, оппортунистическими инфекциями и сочетанными заболеваниями.

Цель: изучить факторы, отягощающие течение и влияющие на структуру желудочно-кишечных кровотечений, у пациентов с ВИЧ-инфекцией на фоне иммуносупрессивных расстройств в сравнении с ВИЧ-негативными больными.

Материал и методы. Для достижения поставленной цели было проведено многоцентровое ретроспективное когортное исследование трех групп больных с желудочно-кишечными кровотечениями. В исследовании участвовали 500 пациентов: 111 чел. — в основной группе (42 в группе 1 — ВИЧ+, CD4⁺ > 200; 69 в группе 2 — ВИЧ+, CD4⁺ < 200); 389 чел. — в группе контроля (группа 3 — ВИЧ-негативный статус).

Результаты. Было установлено, что группы сравнения отличаются по возрасту, наличию предшествующей гематологической патологии (анемия, тромбоцитопения), а также источникам желудочно-кишечного кровотечения. Можно отметить, что во всех группах сравнения эндоскопические методы гемостаза оказались эффективны примерно в половине случаев (50,0, 42,0 и 49,7 %), в остальных наблюдениях эффективной и достаточной оказалась гемостатическая терапия (47,6, 33,3 и 39,7 %). Статистически значимо показано, что оперативное лечение было чаще необходимо в группе пациентов с низким иммунным статусом (29,0 %), что связано с «редкими источниками» кровотечений: туберкулезные язвы кишечника, цитомегаловирусные язвы кишечника и распадающаяся саркома Капоши различных отделов пищеварительного тракта. Общая выживаемость ВИЧ-инфицированных пациентов с низким иммунным статусом и желудочно-кишечным кровотечением статистически значимо ниже, чем у пациентов без ВИЧ-инфекции или пациентов с удовлетворительным иммунным статусом.

Заключение. Желудочно-кишечные кровотечения при ВИЧ-инфекции имеют ряд существенных особенностей, которые непосредственно влияют на тяжесть кровопотери, методы лечения и выживаемость пациентов.

Ключевые слова: ВИЧ-инфекция, желудочно-кишечное кровотечение, анемия, туберкулезная язва, цитомегаловирусная язва, иммунный статус

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования: Гафаров У.О., Плоткин Д.В., Решетников М.Н., Демченков Н.О., Волков А.А., Романова Е.Ю., Щепкина Е.В., Мануйлов В.М., Богородская Е.М. Особенности желудочно-кишечных кровотечений у больных ВИЧ-ассоциированными инфекциями. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2025;35(3):40–53. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2025-35-3-40-53>

Features of Gastrointestinal Bleeding in Patients with HIV-Related Infections

Umedzhon O. Gafarov^{1,2}, Dmitry V. Plotkin^{1,3}, Mikhail N. Reshetnikov^{1,4*}, Nikita O. Demchenkov³, Andrey A. Volkov¹, Elena Yu. Romanova¹, Elena V. Schepkina⁵, Vladimir V. Manuylov², Elena M. Bogorodskaya⁴

¹ Moscow Research and Clinical Center for Tuberculosis Control of the Moscow Government Department of Health, Moscow, Russian Federation

² Moscow Regional Hospital named after Professor V.N. Rozanov, Moscow region, Pushkino, Russian Federation

³ Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russian Federation

⁴ Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russian Federation

⁵ Russian Presidential Academy of National Economy and Public Administration, Moscow, Russian Federation

Gastrointestinal hemorrhage is about 1.3 times more common in HIV-infected patients than in HIV-negative ones. At the same time the structural and etiological causes of hemorrhage in HIV differ in many ways from the main population which is undoubtedly due to the use of modern antiretroviral therapy, opportunistic infections and comorbidities.

Aim: to study the factors which are aggravating the course and influencing the structure of gastrointestinal bleeding in patients with HIV infection on the background of immunosuppressive disorders in comparison with HIV-negative patients.

Material and methods. To achieve this goal a multicenter retrospective cohort study of three groups of patients with gastrointestinal hemorrhage was conducted. Five hundred patients participated in the study: $n = 111$ — the main group (42 in Group 1 — HIV⁺, CD4⁺ > 200; 69 in Group 2 — HIV⁺, CD4⁺ < 200); $n = 389$ — in the control group (Group 3 — HIV-negative status).

Results. It was found that the comparison groups differ in age, the presence of previous hematological pathology (anemia, thrombocytopenia) as well as the sources of gastrointestinal bleeding. It can be noted that in all comparison groups endoscopic hemostasis methods were effective in about half of the cases (50.0 %, 42.0 % and 49.7 %), in the remaining findings hemostatic therapy was effective and sufficient (47.6 %, 33.3 % and 39.7 %). Surgical treatment was much more often required (statistically significant) in the group of patients with low immune status (29.0 %), and the need for it was associated with “rare sources” of bleeding: tuberculous intestinal ulcers, cytomegalovirus intestinal ulcers and decomposing Kaposi’s sarcoma of various parts of the digestive tract. The overall survival rate of HIV-infected patients with low immune status and gastrointestinal bleeding was statistically lower than in HIV-negative patients or patients with satisfactory immune status.

Conclusion. Gastrointestinal bleeding in HIV-positive patients has a number of significant features, that directly affect severity of blood loss, treatment methods and patient survival.

Keywords: HIV infection, gastrointestinal bleeding, anemia, tuberculous ulcer, cytomegalovirus ulcer, immune status

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

For citation: Gafarov U.O., Plotkin D.V., Reshetnikov M.N., Demchenkov N.O., Volkov A.A., Romanova E.Yu., Schepkina E.V., Manuylov V.V., Bogorodskaya E.M. Features of Gastrointestinal Bleeding in Patients with HIV-Related Infections. Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology. 2025;35(3):40–53. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2025-35-3-40-53>

Введение

В структуре urgentных хирургических заболеваний желудочно-кишечные кровотечения (ЖКК) прочно занимают одно из лидирующих положений. Это во многом связано с многообразием заболеваний и состояний, которые послужили непосредственной причиной развития кровотечений [1, 2]. Летальность при ЖКК в среднем составляет 4,87–11,24 % и значительно возрастает при рецидивирующих кровотечениях — 28,3–82,5 % [3]. К сожалению, по данным статистики, частота развития кровотечений из различных отделов желудочно-кишечного тракта только увеличивается, что непосредственно связано с широким распространением в популяции цирроза печени (приводящего к портальной гипертензии), воспалительных заболеваний кишечника (гранулематозный колит, язвенный колит), острых язвенных поражений желудочно-кишечного тракта (на фоне применения лекарственных препаратов), опухолей пищевода, желудка и кишечника [4, 5]. Своевременная диагностика желудочно-кишечных кровотечений, применение методов эндоскопического или оперативного гемостаза, восполнение кровопотери, а также лечение заболеваний, послуживших причиной геморрагических осложнений, является приоритетной задачей современной клинической медицины.

Структура этиологических факторов развития ЖКК достаточно хорошо известна. Так,

кровотечения из верхних отделов желудочно-кишечного тракта (80 %) чаще всего непосредственно связаны с язвами двенадцатиперстной кишки и/или желудка — 45 %; эрозивно-язвенными поражениями слизистой оболочки (стрессовые, лекарственные, азотемические и другие язвы или эрозии) — 20 %; варикозно-расширенными венами пищевода — 15 %; синдромом Мэллори — Вейсса — 10 %; опухолями пищевода, желудка, поджелудочной железы и большого дуоденального сосочка — 5 %; другими причинами (сосудистые мальформации, ожоги и т. д.) — 5 % [2, 6, 7]. Кровотечения из нижних отделов желудочно-кишечного тракта встречаются значительно реже (20 %), и факторами их возникновения служат геморрой, дивертикулез с дивертикулитом, опухоли и полипы толстой кишки, врожденные ангиодисплазии, язвенный колит и болезнь Крона, а также некоторые редкие инфекционные заболевания (брюшной тиф, амебиаз, туберкулез и др.) [8].

В нашей стране на конец 2021 г. насчитывалось более 1,5 млн человек ВИЧ-инфицированных. Среди этой группы пациентов желудочно-кишечные кровотечения встречались чаще, чем среди ВИЧ-негативных пациентов [9]. Так, по данным Е. Bratton et al. (2017), распространенность ЖКК среди лиц с ВИЧ была в 1,3 раза выше, чем у пациентов с ВИЧ-негативным статусом (9 и 6,9 %

соответственно) [10]. При этом структурно-этиологические причины кровотечений при ВИЧ во многом отличаются от основной популяции, что, несомненно, связано с использованием современной антиретровирусной терапии (АРТ), оппортунистическими инфекциями и сочетанными заболеваниями. Соответственно, подход к диагностике и лечению геморрагических осложнений при заболеваниях желудочно-кишечного тракта у лиц с ВИЧ-инфекцией должен быть индивидуальным и учитывать множество факторов.

В настоящее время количество работ, посвященных проблемам кровотечений у ВИЧ-положительных пациентов, невелико, а в отечественной литературе такие исследования единичны [11, 12]. Для восполнения пробела в этом научном и клиническом направлении мы попытались проанализировать и сравнить этиологические факторы ЖКК среди лиц, живущих с ВИЧ, и пациентов без ВИЧ-инфекции, с учетом иммунного статуса больных, тяжести кровопотери и наличия ВИЧ-ассоциированных заболеваний.

Цель исследования: изучить факторы, отягощающие течение и влияющие на структуру желудочно-кишечных кровотечений у пациентов с ВИЧ-инфекцией на фоне иммуносупрессивных расстройств в сравнении с ВИЧ-негативными больными.

Материал и методы

Для достижения поставленной цели было проведено многоцентровое ретроспективное когортное исследование трех групп пациентов с желудочно-кишечными кровотечениями (изучаемая документация — медицинская карта стационарного больного, форма 003) в период с 2020 по 2022 г. на базе клиники № 2 ГБУЗ «Московский научно-практический центр борьбы с туберкулезом ДЗМ» и ГБУЗ МО «Московская областная больница им. профессора В.Н. Розанова».

Участники исследования:

1. Основная группа — ВИЧ-положительные пациенты клиники № 2 ГБУЗ «МНПЦ борьбы с туберкулезом ДЗМ» (группы 1–2). Критерии включения: возраст старше 18 лет; установленный диагноз ЖКК в сочетании с ВИЧ-инфекцией (подтвержденной иммунным блоттингом). Критерии невключения: беременность, ВИЧ-негативный статус. В группе ВИЧ-положительных пациентов были изучены иммунограммы каждого из больных, которые отражали состояние иммунной системы на фоне антиретровирусного лечения или без терапии ВИЧ-инфекции. Количество Т-лимфоцитов хелперов в 1 мкл крови ($CD4^+$) более 200 считали приемлемым иммунным показателем, при котором риск развития оппортунистических инфекций минимален; напротив, количество $CD4^+$ клеток менее 200 в мкл определяли как иммуносупрессию с высоким риском развития вторичных заболеваний [13]. Таким образом, мы оценили целесообразность

разделения всех ВИЧ-положительных больных на две группы: с удовлетворительным (группа 1, $CD4^+ > 200$) и низким (группа 2, $CD4^+ < 200$) иммунным статусом. Пациенты описанных выше групп госпитализированы в «МНПЦ борьбы с туберкулезом ДЗМ» с подозрением на туберкулез органов дыхания, который позднее подтвержден в 92 (82,9 %) наблюдениях. При обследовании у 27 (24,3 %) больных были выявлены маркеры гепатита С, а у 38 (34,2 %) — маркеры гепатита В, причем сочетание этих маркеров было подтверждено в 7 (6,3 %) случаях.

2. Группа контроля — ВИЧ-негативные пациенты ГБУЗ МО «Московская областная больница им. профессора В.Н. Розанова» (группа 3). Критерии включения: возраст старше 18 лет; установленный диагноз «желудочно-кишечное кровотечение»; ВИЧ-негативный статус.

В ходе исследования был проведен анализ результатов диагностики и лечения всех трех групп пациентов. Предварительный диагноз желудочно-кишечного кровотечения устанавливался на основе анамнестических данных, клинической картины: гиповолемии (наличие тахикардии, тахипноэ, бледности, потливости, олигурии, спутанности сознания), симптомов анемии (бледность, потливость), а также прямых лабораторных показателей (снижение уровня гематокрита и гемоглобина, уменьшение числа эритроцитов в 1 мкл). Окончательный диагноз устанавливался при визуализации источника кровотечения во время проведения эзофагогастродуоденоскопии (ЭГДС), колоноскопии, интраоперационно или при ректальном исследовании. Руководствуясь рекомендациями ВОЗ, наличие анемии считали при снижении уровня гемоглобина ниже 120 г/л у мужчин и ниже 110 г/л у женщин; под тромбоцитопенией понимали снижение числа тромбоцитов периферической крови менее 50 тыс. в мкл.

Дополнительно в группе пациентов с ВИЧ-инфекцией были проведены следующие лабораторные исследования: выявление возбудителя туберкулеза в мокроте и других биологических жидкостях методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) и с использованием культуральных и бактериоскопических методов; количественное определение ДНК цитомегаловируса (ДНК ЦМВ) в крови; а также определение генетического материала токсоплазмы и пневмоцисты в биологическом материале с помощью ПЦР-диагностики. Помимо этого, изучались биоптаты, полученные при эндоскопических исследованиях, с помощью гистологических, молекулярно-генетических и культуральных методов лабораторной диагностики. В случаях летальных исходов для подтверждения диагноза использовали гистологические исследования, полученные при аутопсии.

Диагностику и лечение пациентов осуществляли, руководствуясь «Международными клиническими рекомендациями по ведению пациентов

с неварикозными кровотечениями из верхних отделов желудочно-кишечного тракта» (2005), клиническими рекомендациями Российского общества хирургов «Язвенные гастродуоденальные кровотечения» (Москва — Воронеж, 2014), клиническими рекомендациями Российского общества хирургов по лечению кровотечений из варикозно расширенных вен пищевода и желудка (Воронеж, 2014), клиническими рекомендациями Российского общества колоректальных хирургов [14–16].

Тяжесть острой кровопотери оценивали с помощью классификации кровопотери, предложенной М.И. Лыткиным и В.В. Румянцевым в 1972 г. Эта классификация помогает специалистам быстро оценить объем кровопотери на основании достаточно простых, но очень информативных физиологических показателей [17]:

— *Легкая степень.* Состояние удовлетворительное. Однократная рвота или однократный оформленный стул черного цвета. ЧСС 80–100 в минуту; систолическое АД > 100 мм рт. ст.; диурез > 2 л/сут.

— *Средняя степень.* Состояние больного средней степени тяжести. Повторная рвота кровью или мелена. ЧСС 100–110 в минуту; систолическое АД — 100–120 мм рт. ст.; диурез < 2 л/сут.

— *Тяжелая степень кровопотери.* Состояние тяжелое, возможно нарушение сознания вплоть до комы. Повторная рвота малоизмененной кровью, жидкий дегтеобразный стул или стул малоизмененной кровью. ЧСС > 120 в минуту; систолическое АД < 90 мм рт. ст. Олигурия, метаболический ацидоз.

Статистическая обработка результатов проводилась посредством компьютерного анализа данных с использованием языка Питон (Python 3.11.). Количественные показатели оценивались на предмет соответствия нормальному распределению, для этого использовался критерий Шапиро — Уилка. В качестве центра распределения была посчитана медиана, а в качестве показателей вариации — квартили (Me [Q1; Q3]). Для сравнения двух несвязанных выборок использовался U -критерий Манна — Уитни. Результаты качественных признаков выражены в абсолютных числах с указанием долей (%). Сравнение номинальных данных в группах проводилось при помощи критерия χ^2 Пирсона. В тех случаях, когда число ожидаемых наблюдений в любой из ячеек четырехпольной таблицы было менее 10, для оценки уровня значимости различий использовался точный критерий Фишера. Доверительный интервал для долей рассчитан методом Вилсона. Функция выживаемости и кумулятивная вероятность анализируемого события рассчитана по методу Каплана — Майера. Сравнение функции выживаемости выполняли при помощи критерия Log Rank. Анализ выживаемости пациентов проводился по методу однофакторной и многофакторной регрессии Кокса. В качестве оценочной метрики модели выживания использовался индекс конкордации Харрелла

(C-index) и Time-dependent ROC-AUC. Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$. Размер выборки предварительно не рассчитывали.

На проведение исследования было получено разрешение независимого этического комитета ГБУЗ «Московский городской научно-практический центр борьбы с туберкулезом Департамента здравоохранения г. Москвы» (протокол заседания № 3.6 от 15.02.2023).

Результаты

В исследовании участвовали 500 пациентов, из них 111 в основной группе (группа 1 — $n = 42$, ВИЧ+, $CD4^+ > 200$; группа 2 — $n = 69$, ВИЧ+, $CD4^+ < 200$); 389 чел. составили группу контроля (группа 3, ВИЧ-негативный статус). Среди пациентов с удовлетворительным иммунным статусом 39 (92,9 %) получали АРТ; пациенты с низким иммунным статусом АРТ не получали (100 %).

Гендерно-возрастной состав исследуемых групп представлен в таблице 1, при анализе которой видно, что группы статистически значимо не различаются по полу ($p = 0,301$), но статистически значимо различаются по возрасту ($p < 0,001$).

Проведен анализ причин развития желудочно-кишечных кровотечений, тяжести течения и исходов в исследуемых группах пациентов. Основное внимание в нашем исследовании было уделено некоторым патофизиологическим особенностям, влияющим на тяжесть кровопотери и определяющим возможный исход заболевания. Такими факторами мы посчитали предшествующие кровотечению тромбоцитопению и анемию. При анализе клинических данных оказалось, что тромбоцитопения наблюдалась у большинства ВИЧ-позитивных пациентов — преимущественно в группе лиц с низким иммунным статусом, в то время как в группе ВИЧ-негативных пациентов мы регистрировали тромбоцитопению статистически значимо реже ($p < 0,05$) — примерно у каждого десятого больного. Наибольшее количество пациентов исходно с анемией различной степени тяжести мы также наблюдали в группах пациентов с ВИЧ-инфекцией (более половины больных), в то время как среди пациентов с ВИЧ-отрицательным статусом их количество не превышало 25 % ($p < 0,05$) (табл. 2).

Другим отличительным признаком в группах сравнения явился источник желудочно-кишечного кровотечения. При анализе стационарных карт оказалось, что у пациентов с ВИЧ-негативным статусом статистически значимо преобладали кровотечения из верхних отделов желудочно-кишечного тракта (79 %), в то время как в группах пациентов с ВИЧ-позитивным статусом кровотечения из тех же источников составили от 52 до 60 % ($p < 0,001$). У больных с низким иммунным статусом (группа 2) кровотечения из верхних и нижних отделов желудочно-кишечного тракта регистрировались

Таблица 1. Гендерный состав исследуемых групп**Table 1.** Gender composition of the study groups

Показатель Parameter	Группа 1 (ВИЧ+; CD4 ⁺ > 200) Group 1 (HIV+; CD4 ⁺ > 200) (n = 42)	Группа 2 (ВИЧ+; CD4 ⁺ > 200) Group 2 (HIV+; CD4 ⁺ > 200) (n = 69)	Группа 3 (ВИЧ-нег.) Group 3 (HIV-neg.) (n = 389)	p Попарное сравнение Pairwise comparison
Пол / Gender				p ₁₋₂ = 0,526 p ₁₋₃ = 0,155 p ₂₋₃ = 0,428
мужской / male	23 (55,0 %)	42 (61,0 %)	256 (65,8 %)	
женский / female	19 (45,0 %)	27 (39,0 %)	133 (34,2 %)	
Возраст, лет Age, years Me (Q1; Q3)	38,5 [36,0; 46,75]	39,0 [33,0; 44,0]	48,0 [38,0; 61,0]	p ₁₋₂ = 0,278 p ₁₋₃ < 0,001* p ₂₋₃ < 0,001*

Примечание (здесь и далее в таблицах): * — наличие статистически значимых различий при $p < 0,05$.

Note (hereinafter in Tables): * — statistically significant differences where $p < 0.05$.

Таблица 2. Распределение пациентов по наличию исходных изменений в гемограммах**Table 2.** Distribution of patients by the presence of initial changes in hemograms

Гемограмма Hemogram	Группа 1 (ВИЧ+; CD4 ⁺ > 200) Group 1 (HIV+; CD4 ⁺ > 200) (n = 42)	Группа 2 (ВИЧ+; CD4 ⁺ > 200) Group 2 (HIV+; CD4 ⁺ > 200) (n = 69)	Группа 3 (ВИЧ-нег.) Group 3 (HIV-neg.) (n = 389)	p Попарное сравнение Pairwise comparison
	% (95 % ДИ) / % (95 % CI)			
Тромбоцитопения Thrombocytopenia	28,6 % (17,2–43,6)	50,7 % (39,2–62,2)	13,9 % (10,8–17,7)	p ₁₋₂ = 0,022* p ₁₋₃ = 0,012* p ₂₋₃ < 0,001*
Анемия Anemia	59,5 % (44,5–73,0)	59,4 % (47,6–70,2)	24,9 % (20,9–29,5)	p ₁₋₂ = 0,991 p ₁₋₃ < 0,001* p ₂₋₃ < 0,001*

Таблица 3. Частота регистрации различных источников кровотечения**Table 3.** Frequency of registration of various sources of bleeding

Источник кровотечения Source of bleeding	Группа 1 (ВИЧ+; CD4 ⁺ > 200) Group 1 (HIV+; CD4 ⁺ > 200) (n = 42)	Группа 2 (ВИЧ+; CD4 ⁺ > 200) Group 2 (HIV+; CD4 ⁺ > 200) (n = 69)	Группа 3 (ВИЧ-нег.) Group 3 (HIV-neg.) (n = 389)	p Попарное сравнение Pairwise comparison
	n (%)			
Верхние отделы ЖКТ Upper gastrointestinal tract	25 (60,0 %)	36 (52,0 %)	307 (78,9 %)	p ₁₋₂ = 0,450 p ₁₋₃ = 0,005* p ₂₋₃ < 0,001*
Нижние отделы ЖКТ Lower gastrointestinal tract	17 (40,0 %)	33 (48,0 %)	82 (21,1 %)	

примерно с одинаковой частотой (52 и 48 %) (табл. 3).

У пациентов с ВИЧ-негативным статусом (группа 3) среди источников кровотечения преобладали язвы двенадцатиперстной кишки (36,2 %), кровотечения из полипов и злокачественных образований пищевода, желудка и большого дуоденального сосочка (3,3 %), а также из полипов и злокачественных новообразований левых отделов толстой кишки (8,2 %). В данной группе пациентов чаще наблюдались редкие ангиодисплазии различных отделов желудочно-кишечного тракта (3,6 %) и воспалительные заболевания кишечника (2,1 %).

У ВИЧ-положительных пациентов мы регистрировали увеличение частоты острых язв и эрозий верхних отделов ЖКТ, послуживших причиной кровотечений (группа 1 — 29,0 %; группа 2 — 20,0 %; против 16,5 % в группе 3). По нашим наблюдениям, одним из наиболее частых источников кровотечений из нижних отделов пищеварительного тракта являются геморроидальные узлы, однако геморроидальные кровотечения регистрировались значительно чаще у пациентов с ВИЧ-инфекцией (группа 1 — 29,0 %; группа 2 — 13,0 %), в то время как у ВИЧ-негативных больных они составили 7,5 % наблюдений. Такие распространенные

Таблица 4. Источники желудочно-кишечных кровотечений в группах сравнения
Table 4. Sources of gastrointestinal bleeding in comparison groups

Источник кровотечения <i>Source of bleeding</i>	Группа 1 (ВИЧ+; CD4 ⁺ > 200) <i>Group 1</i> (HIV+; CD4 ⁺ > 200) (n = 42)	Группа 2 (ВИЧ+; CD4 ⁺ > 200) <i>Group 2</i> (HIV+; CD4 ⁺ > 200) (n = 69)	Группа 3 (ВИЧ-нег.) <i>Group 3</i> (HIV-neg.) (n = 389)	<i>p</i> Попарное сравнение <i>Pairwise comparison</i>
	<i>n</i> (%)			
Варикозные вены пищевода и желудка <i>Varicose veins of the esophagus and stomach</i>	3 (7,0 %)	7 (10,0 %)	42 (10,8 %)	<i>p</i> ₁₋₂ = 0,256 <i>p</i> ₁₋₃ < 0,001* <i>p</i> ₂₋₃ < 0,001*
Острая язва верхних отделов пищеварительного тракта <i>Acute ulcer of the upper gastrointestinal tract</i>	12 (29,0 %)	14 (20,0 %)	64 (16,5 %)	
Опухоли и полипы верхних отделов пищеварительного тракта <i>Tumors and polyps of the upper gastrointestinal tract</i>	1 (2,0 %)	1 (1,0 %)	13 (3,3 %)	
Синдром Мэллори — Вейсса <i>Mallory — Weiss tears</i>	4 (10,0 %)	8 (12,0 %)	33 (8,5 %)	<i>p</i> ₁₋₂ = 0,256 <i>p</i> ₁₋₃ < 0,001* <i>p</i> ₂₋₃ < 0,001*
Язва ДПК или желудка <i>Duodenal ulcer or stomach ulcer</i>	5 (12,0 %)	6 (9,0 %)	141 (36,2 %)	
Ангиодисплазии верхних отделов пищеварительного тракта <i>Angiodysplasia of the upper gastrointestinal tract</i>	0 (0 %)	0 (0 %)	14 (3,6 %)	
Геморроидальные узлы <i>Hemorrhoids</i>	12 (29,0 %)	9 (13,0 %)	29 (7,5 %)	
Опухоли и полипы кишечника <i>Tumors and polyps of the intestine</i>	1 (2,0 %)	3 (4,0 %)	32 (8,2 %)	
Саркома Капоши <i>Kaposi's sarcoma</i>	1 (2,0 %)	2 (3,0 %)	0 (0 %)	
Туберкулезная язва кишечника <i>Tuberculous intestinal ulcer</i>	3 (7,0 %)	13 (19,0 %)	0 (0 %)	
Цитомегаловирусные язвы кишечника <i>Cytomegalovirus ulcers of the intestine</i>	0 (0 %)	6 (9,0 %)	0 (0 %)	
Дивертикулез толстой кишки <i>Diverticular disease of the colon</i>	0 (0 %)	0 (0 %)	6 (1,5 %)	
Ангиодисплазии нижних отделов пищеварительного тракта <i>Angiodysplasia of the lower gastrointestinal tract</i>	0 (0 %)	0 (0 %)	7 (1,8 %)	
Воспалительные заболевания кишечника <i>Inflammatory bowel disease</i>	0 (0 %)	0 (0 %)	8 (2,1 %)	

в популяции причины кровотечений, как варикозные вены пищевода (7,0, 10,0 и 10,8 %) и синдром Мэллори — Вейсса (10,0, 12,0 и 8,5 %), также были зафиксированы в исследуемых группах пациентов примерно с одинаковой частотой. В то же время среди ВИЧ-позитивных больных в качестве источников кровотечения были выявлены такие причины, которых мы не встретили у ВИЧ-негативных пациентов: саркома Капоши (группа 1 — 2,0 %; группа 2 — 3,0 %), туберкулезные язвы кишечника

(группа 1 — 7,0 %; группа 2 — 19,0 %), цитомегаловирусные язвы кишечника (группа 2 — 9,0 %). В таблице 4 представлена частота регистрации различных источников кровотечения в анализируемых группах пациентов.

Проведенный анализ показал, что исследуемые группы больных статистически значимо отличались по тяжести кровопотери и необходимости переливания компонентов крови (эритроцитарная масса или взвесь). Так, у пациентов с ВИЧ-негативным

Таблица 5. Тяжесть кровопотери и частота гемотрансфузий в группах сравнения
Table 5. Severity of blood loss and frequency of blood transfusions in comparison groups

Степень кровопотери <i>Blood loss degree</i>	Группа 1 (ВИЧ+; CD4 ⁺ > 200) <i>Group 1 (HIV⁺; CD4⁺ > 200)</i> (n = 42)	Группа 2 (ВИЧ+; CD4 ⁺ > 200) <i>Group 2 (HIV⁺; CD4⁺ > 200)</i> (n = 69)	Группа 3 (ВИЧ-нег.) <i>Group 3 (HIV-neg.)</i> (n = 389)	<i>p</i> Попарное сравнение <i>Pairwise comparison</i>
	% (95 % ДИ) / % (95 % CI)			
Легкая <i>Mild</i>	57,1 % (42,2–70,9)	31,9 % (22,1–43,6)	58,2 % (53,3–63,1)	<i>p</i> _{1–2} = 0,019* <i>p</i> _{1–3} = 0,26 <i>p</i> _{2–3} < 0,001*
Средняя <i>Moderate</i>	38,1 % (25,0–53,2)	52,2 % (40,6–63,5)	29,6 % (25,3–34,4)	
Тяжелая <i>Severe</i>	4,8 % (1,3–15,8)	15,9 % (9,1–26,3)	12,1 % (9,2–15,7)	
Гемотрансфузия <i>Blood transfusion</i>	45,2 % (31,2–60,1)	66,7 % (54,9–76,6)	42,5 % (37,7–47,5)	<i>p</i> _{1–2} = 0,026* <i>p</i> _{1–3} = 0,736 <i>p</i> _{2–3} < 0,001*

статусом (группа 3) кровопотеря средней тяжести регистрировалась в 29,6 % случаев, а тяжелая кровопотеря наблюдалась лишь у 12,1 % больных, что потребовало гемотрансфузии в 42,5 % случаев. Похожую картину мы наблюдали у пациентов с удовлетворительным иммунным статусом (группа 1). Напротив, в группе 2 тяжелая кровопотеря регистрировалась у 16,0 % пациентов, а кровопотеря средней степени тяжести наблюдалась в 52,0 % случаев, что потребовало гемотрансфузии у 67,0 % больных (табл. 5). Таким образом, по тяжести кровопотери ВИЧ-негативные пациенты статистически значимо не отличались от ВИЧ-инфицированных больных с удовлетворительным иммунным статусом.

Кровопотеря легкой и средней степени тяжести практически с одинаковой частотой встречалась у пациентов с удовлетворительным иммунным статусом и больных без ВИЧ-инфекции, в то время как у пациентов с низким иммунным статусом мы в большинстве случаев регистрировали тяжелую и среднетяжелую кровопотери, что можно объяснить исходными коморбидными и ВИЧ-ассоциированными гематологическими нарушениями.

Эндоскопический гемостаз и консервативные методы остановки кровотечения были эффективны у подавляющего большинства пациентов, и только в каждом десятом наблюдении возникала необходимость в оперативном лечении. При этом в группе ВИЧ-негативных пациентов операции

Таблица 6. Общая выживаемость в зависимости от различных влияющих факторов
Table 6. Overall survival rate depending on various influencing factors

Показатель <i>Parameter</i>	Общая выживаемость / <i>Overall survival</i>	
	Медиана вероятности 10-дневной выживаемости (95 % ДИ) <i>10-day survival probability median (95 % CI)</i>	<i>p</i> (log rank)
Тромбоцитопения / <i>Thrombocytopenia</i>		
нет / <i>no</i>	0,959 (0,930–0,976)	<i>p</i> < 0,001*
есть / <i>yes</i>	0,807 (0,714–0,872)	
Хроническая анемия / <i>Chronic anemia</i>		
нет / <i>no</i>	0,964 (0,934–0,980)	<i>p</i> < 0,001*
есть / <i>yes</i>	0,852 (0,783–0,900)	
Эндоскопический гемостаз / <i>Endoscopic hemostasis</i>		
не эффективен / <i>ineffective</i>	0,911 (0,861–0,944)	<i>p</i> = 0,234
успешный / <i>successful</i>	0,935 (0,895–0,961)	
необходимо оперативное лечение <i>surgical treatment is needed</i>	0,735 (0,598–0,832)	<i>p</i> < 0,001*
Переливание эритроцитарной массы / <i>Packed red cell transfusion</i>		
не требуется / <i>not required</i>	1,0 (1,0–1,0)	<i>p</i> < 0,001*
необходимо / <i>is needed</i>	0,855 (0,802–0,895)	
Тяжесть кровопотери / <i>Blood loss degree</i>		
легкая / <i>mild</i>	0,996 (0,970–0,999)	<i>p</i> < 0,001*
средняя / <i>moderate</i>	0,964 (0,922–0,984)	
тяжелая / <i>severe</i>	0,565 (0,430–0,679)	

потребовались у 10,6 % (95% ДИ: 7,9–14,0) больных, у ВИЧ-позитивных пациентов с удовлетворительным иммунным статусом в 4,8 % (95% ДИ: 1,3–15,8) случаев, а в группе больных с низким иммунным статусом операция оказалась необходимой в 29,0 % (95% ДИ: 19,6–40,6) наблюдений. Соответственно, и смертность в группах сравнения статистически значимо отличалась. Если в группах 1 и 3 она составляла 4,8 % (95% ДИ: 1,3–15,8) и 7,2 % (95% ДИ: 5,0–10,2) соответственно, то у ВИЧ-позитивных больных с низким иммунным статусом смертность регистрировалась на уровне 18,8 % (95% ДИ: 11,4–29,6), что превышало средний показатель практически в 3 раза.

Рассматривая отдельные отягощающие коморбидные факторы, можно отметить, что общая выживаемость пациентов с предшествующей тромбоцитопенией статистически значимо отличалась от выживаемости пациентов без тромбоцитопении ($p < 0,05$). Вероятность 10-дневной выживаемости в группе пациентов с тромбоцитопенией составила

80,7 % (95% ДИ: 71,4–87,2), а без тромбоцитопении — 95,9 % (95% ДИ: 93,0–97,6).

Выживаемость пациентов с хронической анемией статистически значимо отличалась от выживаемости пациентов без хронической анемии ($p < 0,05$). Вероятность 10-дневной выживаемости в группе пациентов с предшествующей хронической анемией составила 85,2 % (95% ДИ: 78,3–90,0), а без анемии — 96,4 % (95% ДИ: 93,4–98,0). Наименьшая 10-дневная выживаемость зарегистрирована при кровотечениях из туберкулезных язв кишечника — 81,3 % (95% ДИ: 52,5–93,5), полипов и злокачественных новообразований верхних отделов желудочно-кишечного тракта — 78,3 % (95% ДИ: 46,5–92,5) и цитомегаловирусных язвах тонкой и толстой кишки — 66,7 % (95% ДИ: 19,5–90,4). В таблице 6 представлена общая выживаемость в группах сравнения в зависимости от влияющих факторов.

Исследование показало, что общая выживаемость статистически значимо зависит от источника

Таблица 7. Общая выживаемость в зависимости от источника кровотечения

Table 7. Overall survival rate depending on the source of bleeding

Источник кровотечения <i>Source of bleeding</i>	Общая выживаемость / <i>Overall survival</i>	
	Медиана вероятности 10-дневной выживаемости (95 % ДИ) <i>10-day survival probability median (95 % CI)</i>	<i>p</i> (log rank)
Варикозные вены пищевода и желудка <i>Varicose veins of the esophagus and stomach</i>	0,901 (0,779–0,958)	$p = 0,008^*$
Острая язва верхних отделов пищеварительного тракта <i>Acute ulcer of the upper gastrointestinal tract</i>	0,891 (0,799–0,942)	
Опухоли и полипы верхних отделов пищеварительного тракта <i>Tumors and polyps of the upper gastrointestinal tract</i>	0,783 (0,465–0,925)	
Синдром Мэллори — Вейсса <i>Mallory — Weiss tears</i>	0,955 (0,830–0,988)	
Язва двенадцатиперстной кишки или желудка <i>Duodenal ulcer or stomach ulcer</i>	0,973 (0,929–0,990)	
Ангиодисплазия верхних отделов пищеварительного тракта <i>Angiodysplasia of the upper gastrointestinal tract</i>	0,917 (0,539–0,988)	
Геморроидальные узлы <i>Hemorrhoidal bolus</i>	1,000 (1,000–1,000)	
Опухоли и полипы кишечника <i>Tumors and polyps of the intestine</i>	0,921 (0,710–0,981)	
Саркома Капоши <i>Kaposi's sarcoma</i>	1,000 (1,000–1,000)	
Туберкулезная язва кишечника <i>Tuberculous intestinal ulcer</i>	0,813 (0,525–0,935)	
Цитомегаловирусные язвы кишечника <i>Cytomegalovirus ulcers of the intestine</i>	0,667 (0,195–0,904)	
Дивертикулез толстой кишки <i>Diverticular disease of colon</i>	1,000 (1,000–1,000)	
Ангиодисплазия нижних отделов пищеварительного тракта <i>Angiodysplasia of the lower gastrointestinal tract</i>	0,857 (0,334–0,979)	
Воспалительные заболевания кишечника <i>Inflammatory bowel disease</i>	0,875 (0,387–0,981)	

кровотечения. Так, наибольшая выживаемость была выявлена среди пациентов со следующими источниками кровотечения: геморроидальные узлы, дивертикулез толстой кишки и саркома Капоши, а наименьшая — среди пациентов с цитомегаловирусными язвами кишечника, опухолями и полипами верхних отделов пищеварительного тракта, туберкулезными язвами кишечника (табл. 7).

Проверка факторов, значимо влияющих на выживаемость, показала, что выявленные факторы существенно не коррелируют друг с другом ($|R| > 0,7$). Статистически значимые факторы ($p < 0,05$), выявленные при проведении однофакторного анализа, были включены в многофакторный регрессионный анализ Кокса, который продемонстрировал, что возраст пациентов, наличие тромбоцитопении, факт оперативного лечения, тяжесть кровопотери, язва двенадцатиперстной кишки или желудка и цитомегаловирусные язвы кишечника (в качестве источника кровотечения) являются факторами риска, влияющими

на прогноз общей госпитальной выживаемости больных с ЖКК ($p < 0,05$). При оценке качества построенной многофакторной модели получен достаточно высокий индекс конкордации Харрелла — 0,931. Time-dependent ROC-AUC = 0,908, что говорит о высоком прогностическом качестве модели за весь госпитальный период наблюдения (табл. 8).

В таблице указаны коэффициенты рисков (HR) с 95%-ным доверительным интервалом и значениями p факторов риска в многофакторной регрессионной модели Кокса. Как видно из таблицы 8, наличие у пациента ВИЧ-инфекции (в том числе показатели иммунного статуса) статистически значимо не влияет на общую госпитальную выживаемость пациентов при ЖКК. В то же время низкий иммунный статус определяет такой возможный источник кровотечения, как цитомегаловирусные язвы кишечника, панцитопению (анемия и тромбоцитопения) и другие отягощающие факторы, которые, в свою очередь, определяют низкую выживаемость пациентов с кровотечениями.

Таблица 8. Однофакторный и многофакторный регрессионный анализ Кокса в зависимости от различных факторов, влияющих на выживаемость пациентов с кровотечениями

Table 8. Single-factor and multifactorial regression analysis of Cox depending on various factors affecting the survival of patients with bleeding

Показатель <i>Parameter</i>	Однофакторный анализ <i>Univariate analysis</i>			Многофакторный анализ <i>Multivariate analysis</i>		
	B 95 % ДИ 95 % CI	HR 95 % ДИ 95 % CI	<i>p</i>	B 95 % ДИ 95 % CI	HR 95 % ДИ 95 % CI	<i>p</i>
Возраст <i>Age</i>	0,364 (0,188–0,539)	1,438 (1,207–1,715)	<0,001*	0,395 (0,172–0,617)	1,484 (1,188–1,853)	
Тромбоцитопения <i>Thrombocytopenia</i>	1,684 (1,057–2,311)	5,385 (2,877–10,081)	<0,001*	0,856 (0,175–1,536)	2,353 (1,192–4,646)	0,014*
Хроническая анемия <i>Chronic anemia</i>	1,180 (0,545–1,814)	3,253 (1,725–6,134)	<0,001*			
Консервативная терапия <i>Nonsurgical treatment</i>	–1,368 (–2,304;–0,432)	0,255 (0,100–0,649)	0,004*			
Оперативное лечение <i>Surgical treatment</i>	1,581 (0,973–2,189)	4,859 (2,645–8,924)	<0,001*	0,670 (0,032–1,308)	1,953 (1,032–3,697)	0,040*
Степень кровопотери <i>Blood loss degree</i>	2,224 (1,661–2,787)	9,240 (5,262–16,225)	<0,001*	2,047 (1,447–2,647)	7,744 (4,250–14,108)	
ВИЧ+, CD4+ > 200 <i>HIV+, CD4+ > 200</i>	–0,976 (–2,400–0,447)	0,377 (0,091–1,564)	0,179			
ВИЧ+, CD4+ < 200 <i>HIV+, CD4+ < 200</i>	0,605 (–0,070–1,279)	1,831 (0,933–3,593)	0,079			
Туберкулезная язва кишечника <i>Tuberculous intestinal ulcer</i>	0,241 (–0,970–1,452)	1,272 (0,379–4,272)	0,697			
Саркома Капоши <i>Kaposi's sarcoma</i>	1,645 (0,218–3,072)	5,182 (1,244–21,582)	0,024*			
ЦМВ-язвы кишечника <i>CMV-intestinal ulcers</i>	1,637 (0,454–2,820)	5,140 (1,574–16,783)	0,007*	1,373 (0,065–2,681)	3,946 (1,067–14,596)	0,040*
Язва ДПК или желудка <i>Ulcer duodenum or stomach</i>	–0,985 (–1,849;–0,121)	0,373 (0,157–0,886)	0,025*	–1,631 (–2,569;–0,692)	0,196 (0,077–0,501)	0,001*

На графике (рис.) указаны коэффициенты В с 95%-ным доверительным интервалом и значениями p факторов риска в многофакторной регрессионной модели Кокса, где отчетливо показано, что такой источник кровотечения, как язва двенадцатиперстной кишки или желудка, является прогностически благоприятным фактором выживаемости при ЖКК, а остальные указанные факторы справа от разделительной черты, наоборот, отягощают прогноз такой выживаемости в разной степени.

Обсуждение

Проведенное исследование позволило продемонстрировать, что у пациентов, обратившихся в стационары с желудочно-кишечными кровотечениями, имеются значительные отличия в зависимости от наличия у них ВИЧ-инфекции и особенностей иммунного статуса. В первую очередь обращают на себя внимание межгрупповые возрастные отличия больных, что, несомненно, связано с различной продолжительностью жизни в группах сравнения и наличием коморбидных заболеваний. Так, среди ВИЧ-негативных пациентов до 26 % составляют больные старше 61 года, остальные возрастные группы представлены примерно в равных долях (24 % — 31–40 лет; 22 % — 41–50 лет; 19 % — 51–60 лет). Тяжесть кровопотери и тяжелое течение болезни у лиц пожилого возраста во многом объясняется наличием коморбидного фона (сахарный диабет, хроническая анемия, ишемическая болезнь сердца, онкологические заболевания и др.), который, наряду с кровопотерей, определяет летальность от желудочно-кишечных кровотечений [18, 19]. В нашем исследовании летальность у больных пожилого возраста составила 18,2 %, что сравнимо с общей летальностью среди больных с низким иммунным статусом.

Несмотря на широкий охват антиретровирусной терапией (АРТ) в нашей стране, примерно 40 % пациентов либо не получают АРТ, либо самостоятельно прервали лечение, что напрямую отразилось на иммунном статусе и продолжительности жизни в когорте ВИЧ-позитивных больных. Появление эффективных антиретровирусных препаратов в начале 2000-х годов, приверженность к терапии определяет и возраст пациентов с ВИЧ-инфекцией, в группе которых мы не наблюдали пациентов старше 61 года. Основной контингент в группах 1 и 2 представлен молодыми пациентами (до 30 лет — 5 и 10 %; 31–40 лет — 52 и 46 %; 41–60 лет — 43 и 43 % соответственно). Вероятно, со временем, благодаря разработке новых препаратов для лечения ВИЧ-инфекции и широкому охвату АРТ различных слоев населения, продолжительность жизни в группах сравнивается.

На общую выживаемость и тяжесть кровотечения существенное влияние имеет хроническая анемия, предшествующая развитию кровопотери. И если среди ВИЧ-негативных пациентов анемия

в качестве коморбидного фона встречается чаще у лиц пожилого возраста (44,8 % случаев у лиц старше 60 лет), то у пациентов с ВИЧ-инфекцией она доминирует в группах как с низким, так и удовлетворительным иммунным статусом во всех возрастных группах (примерно у 60 % больных). По мнению С. Durandt et al. (2019), А. Marchionatti (2021), ВИЧ может прямо или косвенно влиять на выживаемость и функционирование гемопоэтических стволовых клеток / клеток-предшественников, находящихся в костном мозге; кроме того, препараты, используемые для АРТ, медиаторы воспаления, высвобождаемые при ВИЧ-инфекции и ко-инфекциях или оппортунистических инфекциях, также могут влиять на пролиферацию и дифференцировку клеток-предшественников и ретикулоцитов в процессе кроветворения [20, 21].

В проведенном в 2022 г. метаанализе оценивались популяционные исследования из разных регионов мира, и авторы работы статистически доказали, что анемия среди ВИЧ-инфицированных лиц во многом зависит от гендерной и этнической принадлежности пациентов (генетическая зависимость — к анемии более склонны афроамериканцы и женщины любых национальностей), рациона питания (недостаток в рационе железа и нарушение его всасывания), а также препаратов АРТ (токсическое влияние зидовудина на эритропоэз) [22, 23].

Сопутствующая кровотечению тромбоцитопения во многом определяет риск его возникновения и тяжесть кровопотери. В популяции ВИЧ-негативных пациентов тромбоцитопения встречалась примерно у каждого десятого больного и чаще выявлялась у лиц старше возрастной группы (40,7 % случаев у пациентов старше 60 лет). В когорте ВИЧ-инфицированных больных мы регистрировали тромбоцитопению в 3 и 5 раз чаще во всех возрастных группах, что во многом объясняется иммуноопосредованным разрушением тромбоцитов циркулирующими иммунными комплексами, прямым инфицированием мегакариоцитов, а также токсическим и миелосупрессивным эффектом АРТ [24–26]. По нашим данным, тромбоцитопения встречалась примерно у половины пациентов с низким иммунным статусом и у одной трети пациентов, получающих АРТ, следовательно, во втором случае, вероятно, она была обусловлена миелотоксическим действием используемых препаратов [27].

По нашим наблюдениям, на исход заболевания существенное влияние оказывал способ окончательной остановки кровотечения. Можно отметить, что во всех группах сравнения эндоскопические методы гемостаза оказались эффективны примерно в половине случаев (50,0, 42,0 и 49,7 %), в остальных наблюдениях эффективной и достаточной оказалась консервативная гемостатическая терапия (47,6, 33,3 и 39,7 %). Это во многом объясняется превалированием «традиционных» источников кровотечения, таких, как язвы верхних отделов пищеварительного тракта, варикозные

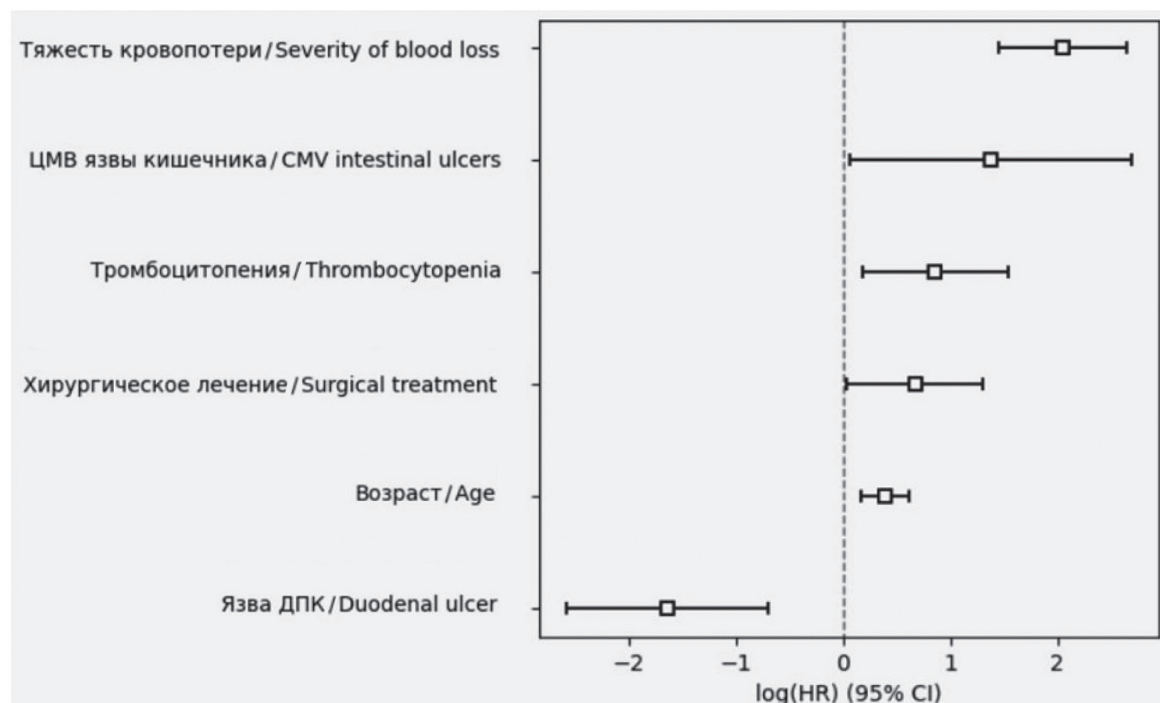


Рисунок. Коэффициенты анализа общей выживаемости пациентов с ВИЧ и желудочно-кишечными кровотечениями (многофакторная регрессионная модель Кокса)

Figure. Overall survival analysis coefficients for patients with HIV and gastrointestinal bleeding (multivariate Cox regression model)

вены пищевода, геморроидальные узлы и другие, при которых разработана лечебная тактика. Оперативное лечение значительно чаще оказалось обоснованным в группе пациентов с низким иммунным статусом (29,0 %), и необходимость его была связана с «редкими источниками» кровотечений: туберкулезными язвами кишечника, цитомегаловирусными язвами кишечника и распадающейся саркомой Капоши различных отделов пищеварительного тракта [28, 29].

Ограничением исследования являлся его ретроспективный характер.

Заключение

Проведенное исследование наглядно показало, что желудочно-кишечные кровотечения при ВИЧ-инфекции имеют ряд существенных этиопатогенетических особенностей, которые непосредственно влияют на тяжесть кровопотери, методы лечения и выживаемость пациентов.

1. Источник желудочно-кишечного кровотечения у ВИЧ-положительных больных и тяжесть кровопотери напрямую зависят от исходного иммунного статуса пациента.

2. Тяжесть кровопотери у ВИЧ-инфицированных пациентов определяется исходными коморбидными гематологическими нарушениями (анемия и тромбоцитопения), которые чаще встречаются

у лиц с низким иммунным статусом ($CD4^+ < 200$) и реже у пациентов с удовлетворительными показателями иммунограммы. Тяжелая кровопотеря и необходимость переливания газотранспортных компонентов крови при ЖКК наиболее часто отмечаются у ВИЧ-положительных лиц с низким иммунным статусом.

3. У пациентов с $CD4^+ < 200$ в качестве источников кровотечений в одной трети случаев встречаются туберкулезные и цитомегаловирусные язвы кишечника, а также распадающаяся саркома Капоши, что требует выполнения «открытых» гемостатических резекционных оперативных вмешательств.

4. Общая выживаемость ВИЧ-инфицированных пациентов с низким иммунным статусом и желудочно-кишечным кровотечением ниже, чем у пациентов без ВИЧ-инфекции или у ВИЧ-положительных пациентов с удовлетворительным иммунным статусом, что обусловлено тяжестью кровопотери, более частой необходимостью оперативных гемостатических пособий.

Таким образом, люди, живущие с ВИЧ и желудочно-кишечными кровотечениями, являются сложной и, к сожалению, нередкой категорией больных, особенности диагностики и подходы к лечению которых требуют дальнейшего внимания хирургического сообщества и выработки индивидуализированной рациональной лечебно-диагностической тактики.

Литература / References

1. Wuerth B.A., Rockey D.C. Changing epidemiology of upper gastrointestinal hemorrhage in the last decade: A nationwide analysis. *Dig Dis Sci.* 2018;63(5):1286–93. DOI: 10.1007/s10620-017-4882-6
2. Дарвин В.В., Ильканич А.Я., Сатинов А.В., Рыжиков М.Г., Оганян А.В., Брюхов А.Н. и др. Характеристика структуры больных с острыми кровотечениями из верхних отделов желудочно-кишечного тракта. *Вестник СурГУ. Медицина.* 2021;2(48):22–9. [Darvin V.V., Il'kanich A.Ya., Satinov A.V., Ryzhikov M.G., Oganyan A.V., Bryukhov A.N., et al. Characteristics of the structure of patients with acute bleeding from the upper gastrointestinal tract. *Vestnik SurGU. Meditsina.* 2021;2(48):22–9. (In Russ.)]. DOI: 10.34822/2304-9448-2021-2-22-29
3. Подолужный В.И., Ооржак О.В., Краснов К.А. Динамика объемов и структуры госпитализации больных с кровотечениями из верхних отделов желудочно-кишечного тракта. *Фундаментальная и клиническая медицина.* 2018;3(4):39–43. [Podoluzhnyy V.I., Oorzhak O.V., Krasnov K.A. Hospitalization patterns in patients with upper gastrointestinal bleeding. *Fundamental and Clinical Medicine.* 2018;3(4):39–43. (In Russ.)]. DOI: 10.23946/2500-0764-2018-3-4-39-43
4. Fouad T.R., Abdelsamea E., Abdel-Razek W., Attia A., Mohamed A., Metwally K., et al. Upper gastrointestinal bleeding in Egyptian patients with cirrhosis: Post-therapeutic outcome and prognostic indicators. *J Gastroenterol Hepatol.* 2019;34(9):1604–10. DOI: 10.1111/jgh.14659
5. Long B., Gottlieb M. Emergency medicine updates: Upper gastrointestinal bleeding. *Am J Emerg Med.* 2024;81:116–23. DOI: 10.1016/j.ajem.2024.04.052
6. Arikoglu S., Tezel O., Büyükturan G., Başgöz B.B. The efficacy and comparison of upper gastrointestinal bleeding risk scoring systems on predicting clinical outcomes among emergency unit patients. *BMC Gastroenterol.* 2025;25(1):93. DOI: 10.1186/s12876-025-03684-7
7. Atri S., Hammami M., Belhadj A., Chebbi F., Chaker Y., Kacem M. A rare case of upper gastrointestinal hemorrhage due to tuberculous lymphadenitis fistulized in the duodenum. *Int J Emerg Med.* 2025;18(1):84. DOI: 10.1186/s12245-025-00883-7
8. Imran H., Alexander J.T., Jackson C.D. Lower gastrointestinal hemorrhage. *JAMA.* 2024;331(19):1666–7. DOI: 10.1001/jama.2023.25841
9. Цыбикова Э.Б., Котловский М.Ю., Фадеева С.О., Лорсанов С.М. Заболеваемость ВИЧ-инфекцией в России и субъектах Российской Федерации в динамике за 2016–2022 годы. *Социальные аспекты здоровья населения.* 2024;70(1):14. [Tsybikova E.B., Kotlovskiy M.Yu., Fadeeva S.O., Lorsanov S.M. Dynamics in HIV incidence in Russia and constituent entities of the Russian Federation, 2016–2022. *Social'nye aspekty zdorov'a naseleniya.* 2024;70(1):14. (In Russ.)]. DOI: 10.21045/2071-5021-2024-70-1-14
10. Bratton E., Vannappagari V., Kobayashi M.G. Prevalence of and risk for gastrointestinal bleeding and peptic ulcerative disorders in a cohort of HIV patients from a U.S. healthcare claims database. *PLoS ONE.* 2017;12(6):e0180612. DOI: 10.1371/journal.pone.0180612
11. Хасанова Г.М., Урунова Д.М., Ахмеджанова З.И., Гиясова Г.М., Черникова А.А., Хасанова А.Н. Поражение желудочно-кишечного тракта при ВИЧ-инфекции. *Тихоокеанский медицинский журнал.* 2019;3(77):24–8. [Khasanova G.M., Urunova D.M., Akhmedzhanova Z.I., Giyasova G.M., Chernikova A.A., Khasanova A.N. Defeat of the gastrointestinal tract in HIV infection. *Pacific Medical Journal.* 2019;3(77):24–8. (In Russ.)]. DOI: 10.17238/PmJ1609-1175.2019.3.24–28
12. Полуэктов В.Л., Назарова О.И., Никитин В.Н., Клипач С.Г., Ситникова М.В. Осложненная гигантская дуоденальная язва у ВИЧ-инфицированного пациента. *Вестник хирургии имени И.И. Грекова.* 2019;178(3):58–62. [Poluektov V.L., Nazarova O.I., Nikitin V.N., Klipach S.G., Sitnikova M.V. Complicated giant duodenal ulcer in the HIV-infected patient. *Grekov's Bulletin of Surgery.* 2019;178(3):58–62. (In Russ.)]. DOI: 10.24884/0042-4625-2019-178-3-54-58
13. Balasubramaniam M., Pandhare J., Dash C. Immune control of HIV. *J Life Sci (Westlake Village).* 2019;1(1):4–37. DOI: 10.36069/JoLS/20190603
14. Barkun A.N., Almadi M., Kuipers E.J., Laine L., Sung J., Tse F., et al. Management of nonvariceal upper gastrointestinal bleeding: Guideline recommendations from the International Consensus Group. *Ann Intern Med.* 2019;171(11):805–22. DOI: 10.7326/M19-1795
15. Клинические рекомендации Российского общества хирургов: Язвенные гастродуоденальные кровотечения. 2014. [Clinical recommendations of the Russian Society of Surgeons: Ulcerative gastroduodenal bleeding. (In Russ.)]. URL: https://www.mrckb.ru/files/yazvennye_gastroduodenalnye_krovotecheniya.PDF
16. Клинические рекомендации Российского общества хирургов: По лечению кровотечений из варикозно расширенных вен пищевода и желудка. 2014. [Clinical recommendations of the Russian Society of Surgeons: On the treatment of bleeding from varicose veins of the esophagus and stomach. (In Russ.)]. URL: https://www.mrckb.ru/files/krovotecheniya_iz_varikozno-rasshirenykh_ven_pishhevoda_i_zheludka.PDF
17. Скорая медицинская помощь. Клинические рекомендации. Под ред. С.Ф. Багненко. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2022. [Emergency medical care. Clinical recommendations. Ed. S.F. Bagnenko. Moscow: GEOTAR-Media, 2022. (In Russ.)].
18. Vakil N. Peptic ulcer disease: A review. *JAMA.* 2024;332(21):1832–42. DOI: 10.1001/jama.2024.19094
19. Cagir Y., Durak M.B., Yuksel I. Optimal endoscopy timing in elderly patients presenting with acute non-variceal upper gastrointestinal bleeding. *BMC Gastroenterol.* 2024;24(1):444. DOI: 10.1186/s12876-024-03541-z
20. Durandt C., Potgieter J.C., Mellet J., Herd C., Khoosal R., Nel J.G., et al. HIV and haematopoiesis. *S Afr Med J.* 2019;109(8b):40–5. DOI: 10.7196/SAMJ.2019.v109i8b.13829
21. Marchionatti A., Parisi M.M. Anemia and thrombocytopenia in people living with HIV/AIDS: A narrative literature review. *Int Health.* 2021;13(2):98–109. DOI: 10.1093/inthealth/ihaa036
22. Cao G., Wang Y., Wu Y., Jing W., Liu J., Liu M. Prevalence of anemia among people living with HIV: A systematic review and meta-analysis. *EClinicalMedicine.* 2022;44:101283. DOI: 10.1016/j.eclinm.2022.101283
23. Xie B., Huang W., Hu Y., Dou Y., Xie L., Zhang Y., et al. Anemia and opportunistic infections in hospitalized people living with HIV: A retrospective study. *BMC Infect Dis.* 2022;22(1):912. DOI: 10.1186/s12879-022-07910-5
24. Fiseha T., Ebrahim H. Prevalence and predictors of cytopenias in HIV-infected adults at initiation of antiretroviral therapy in Mehal Meda Hospital, Central Ethiopia. *J Blood Med.* 2022;13:201–11. DOI: 10.2147/JBM.S355966
25. Lv X., Li P., Yue P., Tang P., Zhou F. Risk factors and prognosis of thrombocytopenia in people living with HIV/AIDS. *Ther Adv Hematol.* 2023;14:20406207231170513. DOI: 10.1177/20406207231170513
26. Getawa S., Aynalem M., Bayleyegn B., Adane T. The global prevalence of thrombocytopenia among HIV-infected adults: A systematic review and meta-analysis. *Int J Infect Dis.* 2021;105:495–504. DOI: 10.1016/j.ijid.2021.02.118
27. Nka A.D., Sosso S.M., Fokam J., Bouba Y., Teto G., Simo Rachel R., et al. Thrombocytopenia according to antiretroviral drug combinations, viremia and CD4 lymphocytes among HIV-infected patients in Cameroon: A snapshot from the City of Yaoundé. *BMC Res Notes.* 2019;12(1):632. DOI: 10.1186/s13104-019-4664-7

28. Yavuz A., Toksöz Yıldırım A.N., Akan K., Çolak Y., Tuncer İ. Recurrent gastrointestinal bleeding in an HIV-positive patient: A case report. *Cureus*. 2020;12(9):e10688. DOI: 10.7759/cureus.10688

29. Riedel D.J., Nugent S.L., Gilliam B.L. Upper gastrointestinal bleeding in a patient with HIV infection. *Clin Infect Dis*. 2009;48(3):321–69. DOI: 10.1086/395849

Сведения об авторах

Гафаров Умеджон Олимджонович — кандидат медицинских наук, врач-хирург туберкулезно-хирургического отделения № 2, ГБУЗ «Московский городской научно-практический центр борьбы с туберкулезом Департамента здравоохранения г. Москвы»; врач-хирург Ивантеевского филиала, ГБУЗ МО «Московская областная больница им. профессора В.Н. Розанова».

Контактная информация: umed_78@mail.ru;

107014, г. Москва, ул. Стромьнка, 10.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0445-4053>

Плоткин Дмитрий Владимирович — доктор медицинских наук, доцент, ведущий научный сотрудник научно-клинического отдела, врач-хирург туберкулезно-хирургического отделения № 2, ГБУЗ «Московский городской научно-практический центр борьбы с туберкулезом Департамента здравоохранения г. Москвы»; профессор кафедры общей хирургии им. В.М. Буянова института хирургии, ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Контактная информация: kn13@list.ru;

107014, г. Москва, ул. Стромьнка, 10.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6659-7888>

Решетников Михаил Николаевич* — кандидат медицинских наук, ведущий научный сотрудник научно-клинического отдела, врач-хирург туберкулезно-хирургического отделения № 2, ГБУЗ «Московский городской научно-практический центр борьбы с туберкулезом Департамента здравоохранения г. Москвы»; доцент кафедры фтизиатрии, ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Контактная информация: taxol@bk.ru;

107014, г. Москва, ул. Стромьнка, 10.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4418-4601>

Демченков Никита Олегович — студент, ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Контактная информация: demchenkov03@bk.ru;

117997, г. Москва, ул. Островитянова, 1.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8027-0179>

Волков Андрей Александрович — доктор медицинских наук, научный сотрудник научно-клинического отдела, ГБУЗ «Московский городской научно-практический центр борьбы с туберкулезом Департамента здравоохранения г. Москвы».

Контактная информация: volkov73a@bk.ru;

107014, г. Москва, ул. Стромьнка, 10.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8374-191X>

Романова Елена Юрьевна — врач-инфекционист, ГБУЗ «Московский городской научно-практический центр борьбы с туберкулезом Департамента здравоохранения г. Москвы».

Контактная информация: docavgust@yandex.ru;

107014, г. Москва, ул. Стромьнка, 10.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6092-9100>

Information about the authors

Umedzhon O. Gafarov — Cand. Sci. (Med.), Surgeon at the Tuberculosis Surgical Department No. 2, Moscow Research and Clinical Center for Tuberculosis Control of the Moscow Government Department of Health; Surgeon at the Surgical Department, Moscow Regional Hospital named after Professor V.N. Rozanov.

Contact information: umed_78@mail.ru;

107014, Moscow, Stromynka str., 10.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0445-4053>

Dmitriy V. Plotkin — Dr. Sci. (Med.), Docent, Leading Research Officer at the Clinical Research Department, Surgeon at the Tuberculosis Surgical Department No. 2, Moscow Research and Clinical Center for Tuberculosis Control of the Moscow Government Department of Health; Professor of the Department of General Surgery at the V.M. Buyanov Institute of Surgery, Pirogov Russian National Research Medical University.

Contact information: kn13@list.ru;

107014, Moscow, Stromynka str., 10.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6659-7888>

Mikhail N. Reshetnikov* — Cand. Sci. (Med.), Leading Research Officer at the Clinical Research Department, Surgeon at the Tuberculosis Surgical Department No. 2, Moscow Research and Clinical Center for Tuberculosis Control of the Moscow Government Department of Health; Associate Professor at the Phthisiology Department, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation.

Contact information: taxol@bk.ru;

107014, Moscow, Stromynka str., 10.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4418-4601>

Nikita O. Demchenkov — Student, Pirogov Russian National Research Medical University.

Contact information: demchenkov03@bk.ru;

117997, Moscow, Ostrovityanova str., 1.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8027-0179>

Andrey A. Volkov — Dr. Sci. (Med.), Research Officer at the Clinical Research Department, Moscow Research and Clinical Center for Tuberculosis Control of the Moscow Government Department of Health.

Contact information: volkov73a@bk.ru;

107014, Moscow, Stromynka str., 10.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8374-191X>

Elena Yu. Romanova — Infectiologist, Moscow Research and Clinical Center for Tuberculosis Control of the Moscow Government Department of Health.

Contact information: docavgust@yandex.ru;

107014, Moscow, Stromynka str., 10.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6092-9100>

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

Щепкина Елена Викторовна — кандидат социологических наук, заместитель начальника отдела сводного контингента и статистики учебно-методического управления, ФГБОУ ВО «Российская академия народного хозяйства и государственной службы при Президенте РФ».

Контактная информация: elenaschepkina@gmail.com;
119571, г. Москва, просп. Вернадского, 82, стр. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2079-1482>

Мануйлов Владимир Михайлович — доктор медицинских наук, профессор, главный врач, ГБУЗ МО «Московская областная больница им. профессора В.Н. Розанова».

Контактная информация: pushkino_rb@mail.ru;
141206, Московская обл., г.о. Пушкинский, г. Пушкино,
ул. Авиационная, 35.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0945-0839>

Богородская Елена Михайловна — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой фтизиатрии, ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Контактная информация: BogorodskayaEM@rmapo.ru;
125993, г. Москва, ул. Баррикадная, 2/1, стр. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4552-5022>

Вклад авторов

Концепция и дизайн исследования: Гафаров У.О., Плоткин Д.В., Мануйлов В.М.

Сбор и обработка материалов: Демченков Н.О., Волков А.А., Романова Е.Ю.

Статистическая обработка: Щепкина Е.В.

Написание текста: Плоткин Д.В., Волков А.А.

Редактирование: Богородская Е.М., Решетников М.Н.

Проверка верстки и ее согласование с авторским коллективом: Решетников М.Н., Гафаров У.О.

Elena V. Schepkina — Cand. Sci. (Soc.), Deputy Head of the Department of Consolidated Contingent and Statistics of the Educational and Methodological Department, Russian Presidential Academy of National Economy and Public Administration.

Contact information: elenaschepkina@gmail.com;
119571, Moscow, Vernadskogo ave., 82, build. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2079-1482>

Vladimir M. Manuylov — Dr. Sc. (Med.), Professor, Chief Physician, Moscow Regional Hospital named after Professor V.N. Rozanov.

Contact information: pushkino_rb@mail.ru;
141206, Moscow region, Pushkino, Aviationsnaya str., 35.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0945-0839>

Elena M. Bogorodskaya — Dr. Sc. (Med.), Professor, Head of the Phthisiology Department, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation.

Contact information: BogorodskayaEM@rmapo.ru;
125993, Moscow, Barrikadnaya str., 2/1, build. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4552-5022>

Authors' contributions

Concept and design of the study: Gafarov U.O., Plotkin D.V., Manuylov V.M.

Collection and processing of the material: Demchenkov N.O., Volkov A.A., Romanova E.Yu.

Statistical analysis: Schepkina E.V.

Writing of the text: Plotkin D.V., Volkov A.A.

Editing: Bogorodskaya E.M., Reshetnikov M.N.

Proof checking and approval with authors: Reshetnikov M.N., Gafarov U.O.

Поступила: 12.08.2024 Принята: 19.11.2024 Опубликовано: 30.06.2025
Submitted: 12.08.2024 Accepted: 19.11.2024 Published: 30.06.2025



Features of Gastrointestinal Bleeding in Patients with HIV-Related Infections

Umedzhon O. Gafarov^{1,2}, Dmitriy V. Plotkin^{1,3}, Mikhail N. Reshetnikov^{1,4,*}, Nikita O. Demchenkov³, Andrey A. Volkov¹, Elena Yu. Romanova¹, Elena V. Schepkina⁵, Vladimir V. Manuylov², Elena M. Bogorodskaya⁴

¹ Moscow Research and Clinical Center for Tuberculosis Control of the Moscow Government Department of Health, Moscow, Russian Federation

² Moscow Regional Hospital named after Professor V.N. Rozanov, Moscow region, Pushkino, Russian Federation

³ Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russian Federation

⁴ Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russian Federation

⁵ Russian Presidential Academy of National Economy and Public Administration, Moscow, Russian Federation

Gastrointestinal hemorrhage is about 1.3 times more common in HIV-infected patients than in HIV-negative ones. At the same time the structural and etiological causes of hemorrhage in HIV differ in many ways from the main population which is undoubtedly due to the use of modern antiretroviral therapy, opportunistic infections and comorbidities.

Aim: to study the factors which are aggravating the course and influencing the structure of gastrointestinal bleeding in patients with HIV infection on the background of immunosuppressive disorders in comparison with HIV-negative patients.

Material and methods. To achieve this goal a multicenter retrospective cohort study of three groups of patients with gastrointestinal hemorrhage was conducted. Five hundred patients participated in the study: $n = 111$ — the main group (42 in Group 1 — HIV⁺, CD4⁺ > 200; 69 in Group 2 — HIV⁺, CD4⁺ < 200); $n = 389$ — in the control group (Group 3 — HIV-negative status).

Results. It was found that the comparison groups differ in age, the presence of previous hematological pathology (anemia, thrombocytopenia) as well as the sources of gastrointestinal bleeding. It can be noted that in all comparison groups endoscopic hemostasis methods were effective in about half of the cases (50.0 %, 42.0 % and 49.7 %), in the remaining findings hemostatic therapy was effective and sufficient (47.6 %, 33.3 % and 39.7 %). Surgical treatment was much more often required (statistically significant) in the group of patients with low immune status (29.0 %), and the need for it was associated with “rare sources” of bleeding: tuberculous intestinal ulcers, cytomegalovirus intestinal ulcers and decomposing Kaposi’s sarcoma of various parts of the digestive tract. The overall survival rate of HIV-infected patients with low immune status and gastrointestinal bleeding was statistically lower than in HIV-negative patients or patients with satisfactory immune status.

Conclusion. Gastrointestinal bleeding in HIV-positive patients has a number of significant features, that directly affect severity of blood loss, treatment methods and patient survival.

Keywords: HIV infection, gastrointestinal bleeding, anemia, tuberculous ulcer, cytomegalovirus ulcer, immune status

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

For citation: Gafarov U.O., Plotkin D.V., Reshetnikov M.N., Demchenkov N.O., Volkov A.A., Romanova E.Yu., Schepkina E.V., Manuylov V.V., Bogorodskaya E.M. Features of Gastrointestinal Bleeding in Patients with HIV-Related Infections. Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology. 2025;35(3):40–53. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2025-35-3-40-53>

Особенности желудочно-кишечных кровотечений у больных ВИЧ-ассоциированными инфекциями

У.О. Гафаров^{1,2}, Д.В. Плоткин^{1,3}, М.Н. Решетников^{1,4,*}, Н.О. Демченков³, А.А. Волков¹, Е.Ю. Романова¹, Е.В. Щепкина⁵, В.М. Мануйлов², Е.М. Богородская⁴

¹ ГБУЗ «Московский городской научно-практический центр борьбы с туберкулезом Департамента здравоохранения г. Москвы», Москва, Российская Федерация

² ГБУЗ МО «Московская областная больница им. профессора В.Н. Розанова», Московская область, г.о. Пушкинский, Пушкино, Российская Федерация

³ ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Российская Федерация

⁴ ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Российская Федерация

⁵ ФГБОУ ВО «Российская академия народного хозяйства и государственной службы при Президенте Российской Федерации», Москва, Российская Федерация

Среди ВИЧ-инфицированных пациентов желудочно-кишечные кровотечения встречаются чаще примерно в 1,3 раза, чем среди ВИЧ-негативных пациентов. При этом структурно-этиологические причины кровотечений при ВИЧ во многом отличаются от основной популяции, что, несомненно, связано с использованием современной антиретровирусной терапии, оппортунистическими инфекциями и сочетанными заболеваниями. **Цель:** изучить факторы, отягощающие течение и влияющие на структуру желудочно-кишечных кровотечений, у пациентов с ВИЧ-инфекцией на фоне иммуносупрессивных расстройств в сравнении с ВИЧ-негативными больными.

Материал и методы. Для достижения поставленной цели было проведено многоцентровое ретроспективное когортное исследование трех групп больных с желудочно-кишечными кровотечениями. В исследовании участвовали 500 пациентов: 111 чел. — в основной группе (42 в группе 1 — ВИЧ+, CD4⁺ > 200; 69 в группе 2 — ВИЧ+, CD4⁺ < 200); 389 чел. — в группе контроля (группа 3 — ВИЧ-негативный статус).

Результаты. Было установлено, что группы сравнения отличаются по возрасту, наличию предшествующей гематологической патологии (анемия, тромбоцитопения), а также источникам желудочно-кишечного кровотечения. Можно отметить, что во всех группах сравнения эндоскопические методы гемостаза оказались эффективны примерно в половине случаев (50,0 %, 42,0 % и 49,7 %), в остальных наблюдениях эффективной и достаточной оказалась гемостатическая терапия (47,6 %, 33,3 % и 39,7 %). Статистически значимо показано, что оперативное лечение было чаще необходимо в группе пациентов с низким иммунным статусом (29,0 %), что связано с «редкими источниками» кровотечений: туберкулезные язвы кишечника, цитомегаловирусные язвы кишечника и распадающаяся саркома Капоши различных отделов пищеварительного тракта. Общая выживаемость ВИЧ-инфицированных пациентов с низким иммунным статусом и желудочно-кишечным кровотечением статистически значимо ниже, чем у пациентов без ВИЧ-инфекции или пациентов с удовлетворительным иммунным статусом.

Заключение. Желудочно-кишечные кровотечения при ВИЧ-инфекции имеют ряд существенных особенностей, которые непосредственно влияют на тяжесть кровопотери, методы лечения и выживаемость пациентов.

Ключевые слова: ВИЧ-инфекция, желудочно-кишечное кровотечение, анемия, туберкулезная язва, цитомегаловирусная язва, иммунный статус

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования: Гафаров У.О., Плоткин Д.В., Решетников М.Н., Демченков Н.О., Волков А.А., Романова Е.Ю., Щепкина Е.В., Мануйлов В.М., Богородская Е.М. Особенности желудочно-кишечных кровотечений у больных ВИЧ-ассоциированными инфекциями. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2025;35(3):40–53. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2025-35-3-40-53>

Introduction

Gastrointestinal bleeding (GIB) firmly holds one of the leading positions in the structure of urgent surgical diseases. This is largely due to the variety of diseases and conditions that directly caused the bleeding [1, 2]. Mortality in GIB averages 4.87–11.24 % and increases significantly with recurrent bleeding — 28.3–82.5 % [3]. Unfortunately, according to statistics, the incidence of bleeding from various parts of the gastrointestinal tract is only increasing, which is directly related to the widespread prevalence of hepatic cirrhosis in the population (leading to portal hypertension), inflammatory intestine diseases (granulomatous colitis, ulcerative colitis), acute ulcerative lesions of the gastrointestinal tract (against the background of the use of medications drugs), tumors of the esophagus, stomach and intestines [4, 5]. Timely diagnosis of gastrointestinal bleeding, the use of endoscopic or surgical hemostasis methods, replacement of blood loss, as well as the treatment of diseases that caused hemorrhagic complications is a priority task of modern clinical medicine.

The structure of etiological factors of GIB development is quite well known. Thus, the upper gastrointestinal tract bleeding (80 %) is most often directly related to ulcers of the duodenum and/or stomach (45 %); erosive and ulcerative lesions of the mucous membrane (stress, drug, azotemic and others ulcers or erosions) — 20 %; esophagus veins varicose — 15 %; Mallory — Weiss syndrome — 10 %; tumors of the esophagus, stomach, pancreas and large duodenal papilla — 5 %; other causes (vascular malformations, burns, etc.) — 5 % [2, 6, 7]. Bleedings from the lower gastrointestinal tract are much less common (20 %). Their occurrence caused by hemorrhoids, diverticulosis with diverticulitis, tumors and polyps of the colon, congenital dysplastic angiomatosis, ulcerative colitis and Crohn's disease, as well as some rare infectious diseases (typhoid fever, amoebiasis, tuberculosis, etc.) [8].

By the end of 2021, there are more than 1.5 million people living with HIV in the Russian Federation. Among this group of patients, gastrointestinal bleeding was more common than

among HIV-negative patients [9]. According to E. Bratton et al. (2017), the prevalence of GIB among people with HIV was 1.3 times higher than in patients with HIV-negative status (9 and 6.9 %, respectively) [10]. At the same time, the structural and etiological causes of bleeding in HIV differ in many ways from the general population, which is undoubtedly due to the use of modern antiretroviral therapy (ART), opportunistic infections and comorbidities. As a consequence, the approach to the diagnosis and treatment of hemorrhagic complications in diseases of the gastrointestinal tract in people with HIV infection should be individual and take into account many factors.

Currently, the number of studies devoted to the problems of bleeding in HIV-positive patients is small, and such studies are rare in the Russian literature [11, 12]. To fill the gap in this scientific and clinical field, we tried to analyze and compare the etiological factors of GIB in people living with HIV and patients without HIV infection, taking into account the immune status of patients, the severity of blood loss and the presence of concomitant HIV-related infections.

Aim of the study: to research the factors aggravating the course and affecting the structure of gastrointestinal bleeding in patients with HIV infection on the background of immunosuppressive disorders in comparison with HIV-negative patients.

Material and methods

To achieve this goal, a multicenter retrospective cohort study of three groups of patients with gastrointestinal bleeding was conducted (the documentation under study was an inpatient medical record, Form 003) in the period from 2020 to 2022 on the basis of Clinic No. 2 of the Moscow Research and Clinical Center for Tuberculosis Control of the Moscow Government Department of Health and Moscow Regional Hospital named after Professor V.N. Rozanov.

Study participants:

1. The main group included HIV-positive patients of Clinic No. 2 of the Moscow Research and Clinical Center for Tuberculosis Control of the Moscow Government Department of Health (Groups 1–2). Inclusion criteria: age over 18; diagnose of GIB in combination with HIV infection, confirmed by immune blotting. Exclusion criteria: pregnancy, HIV-negative status. The immunograms of each HIV-positive patient were examined which reflected the state of the immune system against the background of antiretroviral treatment or without therapy for HIV infection. The number of helper T-lymphocytes in 1 mL of blood ($CD4^+$)

above 200 was considered an acceptable immune indicator, at which the risk of developing opportunistic infections is minimal; on the contrary, the number of $CD4^+$ cells below 200 per mL was defined as immunosuppression with a high risk of secondary diseases [13]. Thus, we assessed the expediency of dividing all HIV-positive patients into two groups with satisfactory (Group 1, $CD4^+ > 200$) and low (Group 2, $CD4^+ < 200$) immune status. Patients of the groups described above were hospitalized in the Moscow Research and Clinical Center for Tuberculosis Control of the Moscow Government Department of Health with suspected tuberculosis of the respiratory system, which was subsequently confirmed in 92 (82.9 %) cases. The examination revealed hepatitis C markers in 27 (24.3 %) patients, hepatitis B markers in 38 (34.2 %) and the combination of these markers was confirmed in 7 (6.3 %) cases.

2. The control group consisted of HIV-negative patients of the Moscow Regional Hospital named after Professor V.N. Rozanov (Group 3). Inclusion criteria: age over 18 years; proven diagnosis of gastrointestinal bleeding; HIV-negative status.

The study analyzed the results of diagnosis and treatment of all three groups of patients. The preliminary diagnosis of gastrointestinal bleeding was determined on the basis of anamnestic data, clinical picture of hypovolemia (presence of tachycardia, tachypnea, pallor, sweating, oliguria, mental confusion), symptoms of anemia (pallor, sweating), as well as direct laboratory parameters (decrease in hematocrit and hemoglobin levels, decrease in the number of erythrocytes $1 \mu\text{L}$). The final diagnosis was made by imaging the source of bleeding during esophagogastroduodenoscopy (EGDS), colonoscopy, intraoperative or rectal examination. Following WHO recommendations, anemia was considered to be present with a decrease in hemoglobin levels below 120 g/L in men and below 110 g/L in women; and thrombocytopenia was understood as a decrease in the number of peripheral blood platelets of less than 50 thousand per mL.

Additionally, the following laboratory tests were performed in the group of patients with HIV infection: identification of the causative agent of tuberculosis in sputum and other biological fluids by polymerase chain reaction (PCR) and using cultural-based and bacterioscopic methods; quantitative determination of cytomegalovirus DNA (CMV DNA) in blood; as well as determination of the genetic material of toxoplasma and pneumocysts in biological material using PCR-based diagnostics. Apart from that, biopsies obtained during endoscopic examinations using histological, molecular genetic and cultural-based methods of

laboratory diagnostics were studied. In cases of fatal outcomes, histological examinations obtained during autopsy were used to confirm the diagnosis.

The diagnosis and treatment of patients were carried out in accordance with the International Clinical Guidelines for the management of patients with non-varicose bleeding from the upper gastrointestinal tract (2005), the Clinical Recommendations of the Russian Society of Surgeons "Ulcerative gastroduodenal bleeding" (Moscow – Voronezh, 2014), Clinical Recommendations of the Russian Society of Surgeons for the treatment of bleeding from varicosity of the esophagus and stomach (Voronezh, 2014), Clinical Recommendations of the Russian Society of Colorectal Surgeons [14–16].

The severity of acute blood loss was assessed using the classification of blood loss proposed by M.I. Lytkin and V.V. Rumyantsev in 1972. This classification helps specialists to quickly assess the amount of blood loss based on fairly simple but very informative physiological indicators [17]:

– *Mild severity.* The condition is satisfactory. A single vomiting or a single formed stool of black color. Heart rate 80–100 per minute; systolic blood pressure > 100 mmHg; diuresis > 2 L/day.

– *Moderate severity.* A patient's condition is of moderate severity. Repeated vomiting of blood or melaena. Heart rate 100–110 per minute; systolic blood pressure 100–120 mmHg; diuresis < 2 L/day.

– *Severe degree of blood loss.* The condition is severe, possible impairment of consciousness up to coma. Repeated vomiting with little-changed blood, liquid tarry stool or stool with little-changed blood. Heart rate > 120 per minute; systolic blood pressure < 90 mmHg. Oliguria, metabolic acidosis.

Statistical processing of the results was carried out through computer data analysis using Python (Python 3.11.). Quantitative data were evaluated for compliance with the normal distribution using the Shapiro – Wilk criterion. The median was calculated as the center of distribution and quartiles (Me [Q1; Q3]) as indicators of variation. The Mann – Whitney U -test was used to compare two unrelated samples. The results of qualitative characteristics are expressed in absolute numbers with fractions (%). The comparison of the nominal data in the groups was carried out using Pearson's χ^2 criterion. In cases where the number of expected observations in any of the cells of the four-field table was less than 10, Fisher's exact criterion was used to assess the significance of the differences. The confidence interval for the fractions is calculated by the Wilson method. The survival function and cumulative probability of the analyzed

event are calculated using the Kaplan – Mayer method. The survival function was compared using the Log Rank criterion. The analysis of patient survival was carried out using the method of univariate and multifactorial Cox regression. The Harrell concordance index (C-index) and Time-dependent ROC-AUC were used as the estimated metric of the survival model. The differences were considered statistically significant at $p < 0.05$. The sample size was not calculated in advance.

To conduct the study, permission was obtained from the independent Ethics Committee of the Moscow Research and Clinical Center for Tuberculosis Control of the Moscow Government Department of Health (Protocol No. 3.6 dated January 15, 2023).

Results

The study involved 500 patients, 111 of them in the main group (Group 1 – $n = 42$, HIV⁺, CD4⁺ > 200; Group 2 – $n = 69$, HIV⁺, CD4⁺ < 200); 389 patients comprised the control group (Group 3, HIV-negative status). Among patients with satisfactory immune status 39 (92.9 %) received antiretroviral therapy (ART) while patients with low immune status did not receive ART (100 %).

The gender and age composition of the studied groups is presented in Table 1, the analysis of which shows that the groups did not significantly differ in gender ($p = 0.301$), but statistically significantly differed in age ($p < 0.001$).

The analysis of the gastrointestinal bleeding cases, the severity of the course and outcomes in the studied groups of patients was carried out. The main focus of our study was on some pathophysiological features that affect the severity of blood loss and determine the possible disease outcome. We attributed thrombocytopenia and anemia preceding bleeding to such factors. Analyzing clinical data, it turned out that thrombocytopenia was observed in the majority of HIV-positive patients – mainly in the group of people with low immune status, while in the group of HIV-negative patients, thrombocytopenia was statistically significantly less common ($p < 0.05$) – in about one in ten patients. We also observed the largest number of patients with anemia of varying severity initially in groups of patients with HIV infection (more than half of the patients), while among patients with HIV-negative status their number did not exceed 25 % ($p < 0.05$) (Table 2).

An analysis of hospital records revealed that among patients with HIV-negative status there was a statistically significant predominance of bleeding from the upper gastrointestinal tract (79 %), whereas in the groups of patients with

Table 1. Gender composition of the study groups**Таблица 1.** Гендерный состав исследуемых групп

Parameter Показатель	Group 1 (HIV+; CD4 ⁺ > 200) Группа 1 (ВИЧ+; CD4 ⁺ > 200) (n = 42)	Group 2 (HIV+; CD4 ⁺ < 200) Группа 2 (ВИЧ+; CD4 ⁺ < 200) (n = 69)	Group 3 (HIV-neg.) Группа 3 (ВИЧ-нег.) (n = 389)	p Pairwise comparison Попарное сравнение
Gender / Пол				p ₁₋₂ = 0.526 p ₁₋₃ = 0.155 p ₂₋₃ = 0.428
male / мужской	23 (55.0 %)	42 (61.0 %)	256 (65.8 %)	
female / женский	19 (45.0 %)	27 (39.0 %)	133 (34.2 %)	
Age, years Возраст, лет Me (Q ₁ ; Q ₃)	38.5 [36.0; 46.75]	39.0 [33.0; 44.0]	48.0 [38.0; 61.0]	p ₁₋₂ = 0.278 p ₁₋₃ < 0.001* p ₂₋₃ < 0.001*

Note (hereinafter in Tables): * — statistically significant differences where $p < 0.05$.

Примечание (здесь и далее в таблицах): * — наличие статистически значимых различий при $p < 0,05$.

Table 2. Distribution of patients by the presence of initial changes in hemograms**Таблица 2.** Распределение пациентов по наличию исходных изменений в гемограммах

Немограмм Гемограмма	Group 1 (HIV+; CD4 ⁺ > 200) Группа 1 (ВИЧ+; CD4 ⁺ > 200) (n = 42)	Group 2 (HIV+; CD4 ⁺ < 200) Группа 2 (ВИЧ+; CD4 ⁺ < 200) (n = 69)	Group 3 (HIV-neg.) Группа 3 (ВИЧ-нег.) (n = 389)	p Pairwise comparison Попарное сравнение
% (95 % ДИ) / % (95 % CI)				
Thrombocytopenia Тромбоцитопения	28.6 % (17.2–43.6)	50.7 % (39.2–62.2)	13.9 % (10.8–17.7)	p ₁₋₂ = 0.022* p ₁₋₃ = 0.012* p ₂₋₃ < 0.001*
Anemia Анемия	59.5 % (44.5–73.0)	59.4 % (47.6–70.2)	24.9 % (20.9–29.5)	p ₁₋₂ = 0.991 p ₁₋₃ < 0.001* p ₂₋₃ < 0.001*

Table 3. Frequency of registration of various sources of bleeding**Таблица 3.** Частота регистрации различных источников кровотечения

Source of bleeding Источник кровотечения	Group 1 (HIV+; CD4 ⁺ > 200) Группа 1 (ВИЧ+; CD4 ⁺ > 200) (n = 42)	Group 2 (HIV+; CD4 ⁺ < 200) Группа 2 (ВИЧ+; CD4 ⁺ < 200) (n = 69)	Group 3 (HIV-neg.) Группа 3 (ВИЧ-нег.) (n = 389)	p Pairwise comparison Попарное сравнение
n (%)				
Upper gastrointestinal tract Верхние отделы ЖКТ	25 (60.0 %)	36 (52.0 %)	307 (78.9 %)	p ₁₋₂ = 0.450 p ₁₋₃ = 0.005* p ₂₋₃ < 0.001*
Lower gastrointestinal tract Нижние отделы ЖКТ	17 (40.0 %)	33 (48.0 %)	82 (21.1 %)	

HIV-positive status, bleeding from the same sources ranged from 52 to 60 % ($p < 0.001$). In patients with low immune status (Group 2), hemorrhages from the upper and lower gastrointestinal tract were recorded with approximately equal frequency (52 and 48 %, respectively) (Table 3).

In patients with HIV-negative status (Group 3), the predominant sources of bleeding were duodenal ulcers (36.2 %), bleeding from polyps and malignant neoplasms of the esophagus, stomach, and large duodenal papilla (3.3 %), as well as from polyps and malignant tumors in the left sections

of the large intestine (8.2 %). In this patient cohort, rare angiodysplasias of various segments of the gastrointestinal tract were observed more frequently (3.6 %), as well as inflammatory intestine diseases (2.1 %). Among HIV-positive patients, we recorded an increase in the incidence of acute ulcers and erosions in the upper gastrointestinal tract, which were the cause of bleeding (Group 1 — 29.0 %; Group 2 — 20.0 %; compared to 16.5 % in Group 3). According to our observations, hemorrhoids are one of the most frequent sources of bleeding from the lower digestive tract,

Table 4. Sources of gastrointestinal bleeding in comparison groups**Таблица 4.** Источники желудочно-кишечных кровотечений в группах сравнения

Source of bleeding <i>Источник кровотечения</i>	Group 1 (HIV+; CD4 ⁺ > 200) <i>Группа 1 (ВИЧ+; CD4⁺ < 200)</i> (n = 42)	Group 2 (HIV+; CD4 ⁺ < 200) <i>Группа 2 (ВИЧ+; CD4⁺ < 200)</i> (n = 69)	Group 3 (HIV-neg.) <i>Группа 3 (ВИЧ-нег.)</i> (n = 389)	<i>p</i> Pairwise comparison <i>Попарное сравнение</i>
	<i>n (%)</i>			
Varicose veins of the esophagus and stomach <i>Варикозные вены пищевода и желудка</i>	3 (7.0 %)	7 (10.0 %)	42 (10.8 %)	<i>p</i> ₁₋₂ = 0.256 <i>p</i> ₁₋₃ < 0.001* <i>p</i> ₂₋₃ < 0.001*
Acute ulcer of the upper gastrointestinal tract <i>Острая язва верхних отделов пищеварительного тракта</i>	12 (29.0 %)	14 (20.0 %)	64 (16.5 %)	
Tumors and polyps of the upper gastrointestinal tract <i>Опухоли и полипы верхних отделов пищеварительного тракта</i>	1 (2.0 %)	1 (1.0 %)	13 (3.3 %)	
Mallory — Weiss tears <i>Синдром Мэллори — Вейсса</i>	4 (10.0 %)	8 (12.0 %)	33 (8.5 %)	<i>p</i> ₁₋₂ = 0.256 <i>p</i> ₁₋₃ < 0.001* <i>p</i> ₂₋₃ < 0.001*
Duodenal ulcer or stomach ulcer <i>Язва ДПК или желудка</i>	5 (12.0 %)	6 (9.0 %)		
Angiodysplasia of the upper gastrointestinal tract <i>Ангиодисплазии верхних отделов пищеварительного тракта</i>	0 (0 %)	0 (0 %)	14 (3.6 %)	
Hemorrhoids <i>Геморроидальные узлы</i>	12 (29.0 %)	9 (13.0 %)	29 (7.5 %)	
Tumors and polyps of the intestine <i>Опухоли и полипы кишечника</i>	1 (2.0 %)	3 (4.0 %)	32 (8.2 %)	
Kaposi’s sarcoma <i>Саркома Капоши</i>	1 (2.0 %)	2 (3.0 %)	0 (0 %)	
Tuberculous intestinal ulcer <i>Туберкулезная язва кишечника</i>	3 (7.0 %)	13 (19.0 %)	0 (0 %)	
Cytomegalovirus ulcers of the intestine <i>Цитомегаловирусные язвы кишечника</i>	0 (0 %)	6 (9.0 %)	0 (0 %)	
Diverticular disease of the colon <i>Дивертикулез толстой кишки</i>	0 (0 %)	0 (0 %)	6 (1.5 %)	
Angiodysplasia of the lower gastrointestinal tract <i>Ангиодисплазии нижних отделов пищеварительного тракта</i>	0 (0 %)	0 (0 %)	7 (1.8 %)	
Inflammatory bowel disease <i>Воспалительные заболевания кишечника</i>	0 (0 %)	0 (0 %)	8 (2.1 %)	

however, hemorrhoidal bleeding was recorded much more often in patients with HIV infection (Group 1 — 29.0 %; Group 2 — 13.0 %), while in HIV-negative patients they accounted for 7.5 % of cases. Such common causes of bleeding in the population as varicose veins of the esophagus (7.0 %, 10.0 % and 10.8 %) and Mallory — Weiss syndrome (10.0 %, 12.0 % and 8.5 %) were also

recorded in the studied groups of patients with approximately the same frequency. At the same time, among HIV-positive patients the following causes were identified as sources of bleeding that we did not find in HIV-negative patients: Kaposi's sarcoma (Group 1 — 2.0 %; Group 2 — 3.0 %), tuberculous intestinal ulcers (Group 1 — 7.0 %; Group 2 — 19.0 %), cytomegalovirus ulcers of

Table 5. Severity of blood loss and frequency of blood transfusions in comparison groups
Таблица 5. Тяжесть кровопотери и частота гемотрансфузий в группах сравнения

Blood loss degree <i>Степень кровопотери</i>	Group 1 (HIV+; CD4 ⁺ > 200) <i>Группа 1 (ВИЧ+; CD4⁺ > 200)</i> (n = 42)	Group 2 (HIV+; CD4 ⁺ < 200) <i>Группа 2 (ВИЧ+; CD4⁺ < 200)</i> (n = 69)	Group 3 (HIV-neg.) <i>Группа 3 (ВИЧ-нег.)</i> (n = 389)	<i>p</i> Pairwise comparison <i>Попарное сравнение</i>
	% (95 % ДИ) / % (95 % CI)			
Mild <i>Легкая</i>	57.1 % (42.2–70.9)	31.9 % (22.1–43.6)	58.2 % (53.3–63.1)	<i>p</i> _{1–2} = 0.019* <i>p</i> _{1–3} = 0.26 <i>p</i> _{2–3} < 0.001*
Moderate <i>Средняя</i>	38.1 % (25.0–53.2)	52.2 % (40.6–63.5)	29.6 % (25.3–34.4)	
Severe <i>Тяжелая</i>	4.8 % (1.3–15.8)	15.9 % (9.1–26.3)	12.1 % (9.2–15.7)	
Blood transfusion <i>Гемотрансфузия</i>	45.2 % (31.2–60.1)	66.7 % (54.9–76.6)	42.5 % (37.7–47.5)	<i>p</i> _{1–2} = 0.026* <i>p</i> _{1–3} = 0.736 <i>p</i> _{2–3} < 0.001*

the intestine (Group 2 – 9.0 %). Table 4 shows the frequency of registration of various sources of bleeding in the analyzed patient groups.

The analysis showed that the studied groups of patients differed statistically significantly in the severity of blood loss and the need for transfusion of blood components (erythrocyte mass or suspension). Thus, in patients with HIV-negative status (Group 3), moderate blood loss was recorded in 29.6 % of cases, and severe blood loss was observed only in 12.1 % of patients, which required hemotransfusion in 42.5 % of cases. We observed a similar pattern in patients with satisfactory

immune status (Group 1). On the contrary, in Group 2, severe blood loss was recorded in 16.0 % of patients, and moderate blood loss was observed in 52.0 % of cases, which required hemotransfusion in 67.0 % of patients (Table 5). Thus, according to the severity of blood loss, HIV-negative patients did not significantly differ from HIV-infected patients with satisfactory immune status.

Mild and moderate blood loss occurred with almost the same frequency in patients with satisfactory immune status and patients without HIV infection, while in patients with low immune status, in most cases we recorded severe and

Table 6. Overall survival rate depending on various influencing factors

Таблица 6. Общая выживаемость в зависимости от различных влияющих факторов

Parameter Показатель	Overall survival / Общая выживаемость	
	10-day survival probability median (95 % CI) Медиана вероятности 10-дневной выживаемости (95 % ДИ)	p (log rank)
Thrombocytopenia / Тромбоцитопения		
no / нет	0.959 (0.930–0.976)	p < 0,001*
yes / есть	0.807 (0.714–0.872)	
Chronic anemia / Хроническая анемия		
no / нет	0.964 (0.934–0.980)	p < 0.001*
yes / есть	0.852 (0.783–0.900)	
Endoscopic hemostasis / Эндоскопический гемостаз		
ineffective / не эффективен	0.911 (0.861–0.944)	p = 0.234
successful / успешный	0.935 (0.895–0.961)	
surgical treatment is needed необходимо оперативное лечение	0.735 (0.598–0.832)	p < 0.001*
Packed red cell transfusion / Переливание эритроцитарной массы		
not required / не требуется	1.0 (1.0–1.0)	p < 0.001*
is needed / необходимо	0.855 (0.802–0.895)	
Blood loss degree / Тяжесть кровопотери		
mild / легкая	0.996 (0.970–0.999)	p < 0.001*
moderate / средняя	0.964 (0.922–0.984)	
severe / тяжелая	0.565 (0.430–0.679)	

moderate-severe blood loss, which can be explained by the initial comorbid and HIV-associated hematological disorders.

Endoscopic hemostasis and conservative methods of bleeding control were effective in the vast majority of patients and only one in ten cases required surgical treatment. At the same time, in the group of HIV-negative patients, surgery was required in 10.6 % (95% CI: 7.9–14.0) of patients, in 4.8 % (95% CI: 1.3–15.8) of HIV-positive patients with satisfactory immune status, and in the group of patients with low immune status, surgery was necessary in 29.0 % (95% CI: 19.6–40.6) of observations. Accordingly, mortality in the comparison groups was statistically significantly different. If in Groups 1 and 3 it was 4.8 % (95% CI: 1.3–15.8 %) and 7.2 % (95 % CI: 5.0–10.2), respectively, then in HIV-positive patients with low immune status, mortality was recorded at the level

of 18.8 % (95 % CI: 11.4–29.6), which exceeded the average rate by almost 3 times.

Considering individual aggravating comorbid factors, it can be noted that the overall survival of patients with previous thrombocytopenia was statistically significantly different from the survival of patients without thrombocytopenia ($p < 0.05$). The probability of 10-day survival in the group of patients with thrombocytopenia was 80.7 % (95% CI: 71.4–87.2), and without thrombocytopenia — 95.9 % (95% CI: 93.0–97.6).

The survival rate of patients with chronic anemia was statistically significantly different from that of patients without chronic anemia ($p < 0.05$). The probability of 10-day survival in the group of patients with previous chronic anemia was 85.2 % (95% CI: 78.3–90.0), and without anemia — 96.4 % (95% CI: 93.4–98.0). The lowest 10-day survival was recorded for bleeding from

Table 7. Overall survival rate depending on the source of bleeding

Таблица 7. Общая выживаемость в зависимости от источника кровотечения

Source of bleeding <i>Источник кровотечения</i>	Overall survival / Общая выживаемость	
	10-day survival probability median (95 % CI) <i>Медиана вероятности 10-дневной выживаемости (95 % ДИ)</i>	p (log rank)
Varicose veins of the esophagus and stomach <i>Варикозные вены пищевода и желудка</i>	0.901 (0.779–0.958)	$p = 0.008^*$
Acute ulcer of the upper gastrointestinal tract <i>Острая язва верхних отделов пищеварительного тракта</i>	0.891 (0.799–0.942)	
Tumors and polyps of the upper gastrointestinal tract <i>Опухоли и полипы верхних отделов пищеварительного тракта</i>	0.783 (0.465–0.925)	
Mallory – Weiss tears <i>Синдром Мэллори – Вейсса</i>	0.955 (0.830–0.988)	
Duodenal ulcer or stomach ulcer <i>Язва двенадцатиперстной кишки или желудка</i>	0.973 (0.929–0.990)	
Angiodysplasia of the upper gastrointestinal tract <i>Ангиодисплазия верхних отделов пищеварительного тракта</i>	0.917 (0.539–0.988)	
Hemorrhoidal bolus <i>Геморроидальные узлы</i>	1.000 (1.000–1.000)	
Tumors and polyps of the intestine <i>Опухоли и полипы кишечника</i>	0.921 (0.710–0.981)	
Kaposi's sarcoma <i>Саркома Капоши</i>	1.000 (1.000–1.000)	
Tuberculous intestinal ulcer <i>Туберкулезная язва кишечника</i>	0.813 (0.525–0.935)	
Cytomegalovirus ulcers of the intestine <i>Цитомегаловирусные язвы кишечника</i>	0.667 (0.195–0.904)	
Diverticular disease of colon <i>Дивертикулез толстой кишки</i>	1.000 (1.000–1.000)	
Angiodysplasia of the lower gastrointestinal tract <i>Ангиодисплазия нижних отделов пищеварительного тракта</i>	0.857 (0.334–0.979)	
Inflammatory bowel disease <i>Воспалительные заболевания кишечника</i>	0.875 (0.387–0.981)	

tuberculous intestinal ulcers — 81.3 % (95% CI: 52.5–93.5), polyps and malignant neoplasms of the upper gastrointestinal tract — 78.3 % (95% CI: 46.5–92.5) and cytomegalovirus ulcers of the small and large intestine — 66.7 % (95% CI: 19.5–90.4). Table 6 presents the overall survival in the comparison groups depending on the influencing factors.

The study showed that overall survival statistically significantly depends on the source of bleeding. Thus, the highest survival was found among patients with the following sources of bleeding: hemorrhoids, colon diverticulosis and Kaposi's sarcoma, and the lowest — among patients with cytomegalovirus intestinal ulcers, tumors and polyps of the upper gastrointestinal tract, tuberculous intestinal ulcers (Table 7).

A study of the factors significantly influencing survival rate showed that the identified factors do not significantly correlate with each

other ($|R| > 0.7$). Statistically significant factors ($p < 0.05$) identified in the univariate analysis were included in the multivariate Cox regression analysis, which demonstrated that the age of patients, the presence of thrombocytopenia, the fact of surgical treatment, the severity of blood loss, duodenal or gastric ulcer and cytomegalovirus intestinal ulcers (as a source of bleeding) are risk factors affecting the prognosis of overall hospital survival of patients with gastrointestinal tract bleeding ($p < 0.05$). When assessing the quality of the constructed multifactorial model, a sufficiently high Harrell Concordance Index of 0.931 was obtained. Time-dependent ROC-AUC of 0.908 indicates a high prognostic quality of the model for the entire hospital observation period (Table 8).

The table shows the hazard ratios (HR) with 95 % confidence interval and p values of risk factors in the multivariate Cox regression model. As

Table 8. Single-factor and multifactorial regression analysis of Cox depending on various factors affecting the survival of patients with bleeding

Таблица 8. Однофакторный и многофакторный регрессионный анализ Кокса в зависимости от различных факторов, влияющих на выживаемость пациентов с кровотечениями

Parameter Показатель	Univariate analysis Однофакторный анализ			Multivariate analysis Многофакторный анализ		
	B 95 % CI 95 % ДИ	HR 95 % CI 95 % ДИ	p	B 95 % CI 95 % ДИ	HR 95 % CI 95 % ДИ	p
Age Возраст	0.364 (0.188–0.539)	1.438 (1.207–1.715)	<0.001*	0.395 (0.172–0.617)	1.484 (1.188–1.853)	
Thrombocytopenia Тромбоцитопения	1.684 (1.057–2.311)	5.385 (2.877–10.081)	<0.001*	0.856 (0.175–1.536)	2.353 (1.192–4.646)	0.014*
Chronic anemia Хроническая анемия	1.180 (0.545–1.814)	3.253 (1.725–6.134)	<0.001*			
Nonsurgical treatment Консервативная терапия	–1.368 (–2.304;–0.432)	0.255 (0.100–0.649)	0.004*			
Surgical treatment Оперативное лечение	1.581 (0.973–2.189)	4.859 (2.645–8.924)	<0.001*	0.670 (0.032–1.308)	1.953 (1.032–3.697)	0.040*
Blood loss degree Степень кровопотери	2.224 (1.661–2.787)	9.240 (5.262–16.225)	<0.001*	2.047 (1.447–2.647)	7.744 (4.250–14.108)	
HIV+, CD4+ > 200 ВИЧ+, CD4+ > 200	–0.976 (–2.400–0.447)	0.377 (0.091–1.564)	0.179			
HIV+, CD4+ < 200 ВИЧ+, CD4+ < 200	0.605 (–0.070–1.279)	1.831 (0.933–3.593)	0.079			
Tuberculous intestinal ulcer Туберкулезная язва кишечника	0.241 (–0.970–1.452)	1.272 (0.379–4.272)	0.697			
Kaposi's sarcoma Саркома Капоши	1.645 (0.218–3.072)	5.182 (1.244–21.582)	0.024*			
CMV-intestinal ulcers ЦМВ-язвы кишечника	1.637 (0.454–2.820)	5.140 (1.574–16.783)	0.007*	1.373 (0.065–2.681)	3.946 (1.067–14.596)	0.040*
Ulcer duodenum or stomach Язва ДПК или желудка	–0.985 (–1.849;–0.121)	0.373 (0.157–0.886)	0.025*	–1.631 (–2.569;–0.692)	0.196 (0.077–0.501)	0.001*

can be seen from Table 8, the presence of HIV infection in a patient (including immune status parameters) does not statistically significantly affect the overall hospital survival rate of patients with gastrointestinal bleeding. At the same time, low immune status determines such a possible source of bleeding as cytomegalovirus intestinal ulcers, pancytopenia (anemia and thrombocytopenia) and other aggravating factors, which in turn determine the low survival rate of patients with bleeding.

The graph (Fig.) shows the B coefficients with 95 % confidence interval and p values of risk factors in the multivariate Cox regression model, which clearly shows that such a source of bleeding as a duodenal or gastric ulcer is a prognostically favorable factor for survival in GIB, while the other indicated factors to the right of the dividing line, on the contrary, aggravate the prognosis of such survival to varying degrees.

Discussion

The conducted study allowed to demonstrate that patients who came to hospitals with gastrointestinal bleeding have significant differences depending on the presence of HIV infection and different immune status. First of all, there are noticeable intergroup age differences in patients, which is undoubtedly associated with different life expectancies in the comparison groups and the presence of comorbid diseases. Thus, among HIV-negative patients, up to 26 % are patients over 61 years old, other age groups are represented in approximately equal proportions (24 % – 31–40 years old; 22 % – 41–50 years old; 19 % – 51–60 years old). The severity of blood loss and the severe course of the disease in elderly people is largely explained by the presence of a comorbid background (diabetes mellitus, chronic anemia, ischemic heart disease, cancer, etc.), which, along with blood loss, determines mortality from gastrointestinal bleeding [18, 19]. In our study, lethal outcome in elderly patients was 18.2 %, which is comparable to the overall mortality among patients with low immune status.

Despite the wide coverage of antiretroviral therapy (ART) in country the Russian Federation, approximately 40 % of patients either do not receive ART or have interrupted treatment on their own volition, which directly affected the immune status and life expectancy in the cohort of HIV-positive patients. The emergence of effective antiretroviral drugs in the early 2000s and adherence to therapy determine the age of patients with HIV infection, in the group of which we did not observe patients over 61 years old. The main contingent in Groups 1 and 2 is represented by young patients

(under 30 years old – 5 and 10 %; 31–40 years old – 52 and 46 %; 41–60 years old – 43 and 43 %, correspondingly). Probably, over time, due to the development of new drugs for the treatment of HIV infection and the widespread coverage of ART among various segments of the population, life expectancy in the groups will equalize.

Chronic anemia preceding the development of blood loss has a significant impact on overall survival rate and the severity of bleeding. And if among HIV-negative patients anemia as a comorbid background is more common in elderly people (44.8 % of cases in people over 60 years old), then in patients with HIV infection it dominates in groups with both low and satisfactory immune status in all age groups (approximately 60 % of patients). According to C. Durandt et al. (2019), A. Marchionatti (2021), HIV can directly or indirectly affect the survival and function of hematopoietic stem/progenitor cells located in the bone marrow. In addition, drugs used for ART, inflammatory mediators released during HIV infection and coinfections or opportunistic infections can also affect the proliferation and differentiation of progenitor cells and reticulocytes during hematopoiesis [20, 21]. A meta-analysis conducted in 2022 evaluated population studies from different regions of the world, and the authors of the work statistically proved that anemia among HIV-infected individuals largely depends on the gender and ethnicity of patients (genetic dependence – African Americans and women of any nationality are more prone to anemia), diet (lack of iron in the diet and impaired absorption), and ART drugs (toxic effect of zidovudine on erythropoiesis) [22, 23].

Thrombocytopenia accompanying bleeding largely determines the risk of its occurrence and the severity of blood loss. In the population of HIV-negative patients, thrombocytopenia was observed in approximately every tenth patient and was more often detected in individuals of the older age group (40.7 % of cases in patients over 60 years). In the cohort of HIV-infected patients, we recorded thrombocytopenia 3 and 5 times more often in all age groups, which is largely explained by immune-mediated destruction of platelets by circulating immune complexes, direct infection of megakaryocytes, and the toxic and myelosuppressive effect of ART [24–26]. According to our data, thrombocytopenia occurred in approximately half of patients with low immune status and in one third of patients receiving ART, therefore, in the second case it was probably due to the myelotoxic effect of the drugs used [27].

According to our observations, the disease outcome was significantly affected by the method of permanent hemostasis. It can be noted that in all comparison groups, endoscopic methods of

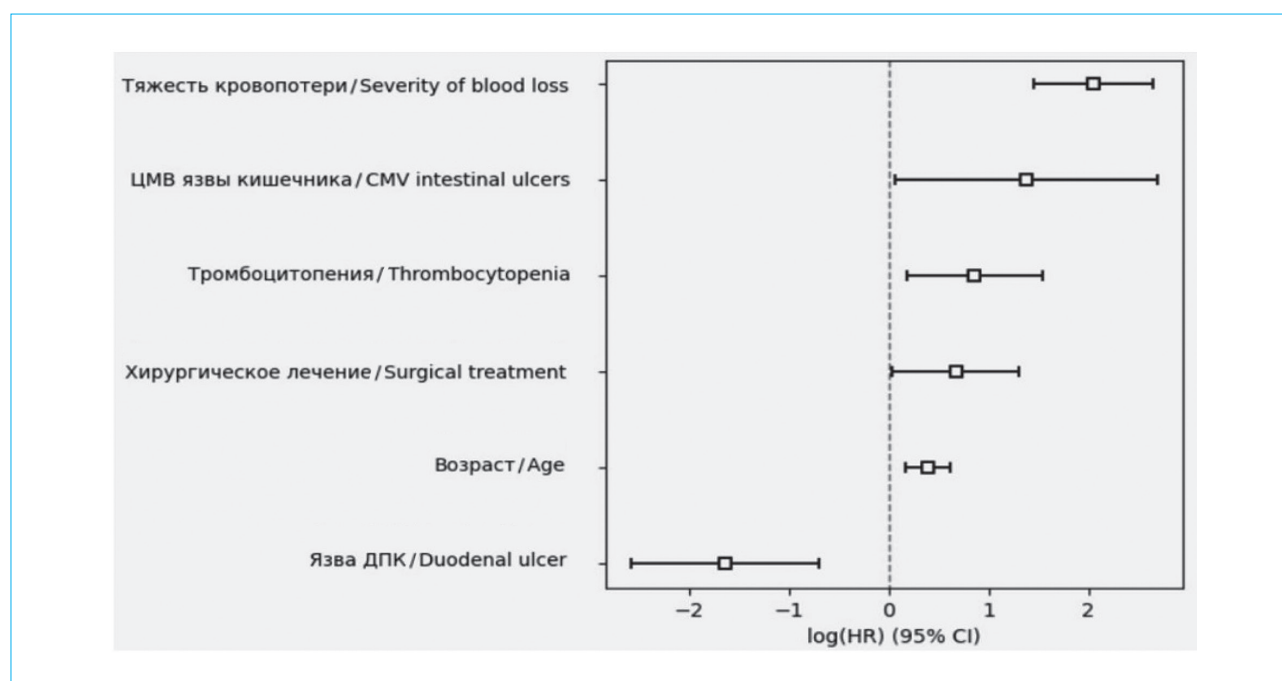


Figure. Overall survival analysis coefficients for patients with HIV and gastrointestinal bleeding (multivariate Cox regression model)

Рисунок. Overall survival analysis coefficients for patients with HIV and gastrointestinal bleeding (multivariate Cox regression model)

hemostasis were effective in approximately half of the cases (50.0 %, 42.0 % and 49.7 %), in the remaining observations, conservative hemostatic therapy was effective and sufficient (47.6 %, 33.3 % and 39.7 %). This is largely explained by the prevalence of “traditional” sources of bleeding, such as ulcers of the upper gastrointestinal tract, varicose veins of the esophagus, hemorrhoids and others, for which treatment tactics have been developed. Surgical treatment was significantly more often justified in the group of patients with low immune status (29.0 %) and its necessity was associated with “rare sources” of bleeding: tuberculous intestinal ulcers, cytomegalovirus intestinal ulcers and disintegrating Kaposi’s sarcoma of various parts of the digestive tract [28, 29].

The study was limited by its retrospective nature.

Conclusion

The conducted study clearly showed that gastrointestinal bleeding in HIV infection has a number of significant etiopathogenetic features that directly affect the severity of blood loss, treatment methods and patient survival rate.

1. The source of gastrointestinal bleeding in HIV-positive patients and the severity of blood loss directly depend on the initial immune status of the patient.

2. The severity of blood loss in HIV-infected patients is determined by the initial comorbid hematological disorders (anemia and thrombocytopenia), which are more common in individuals with a low immune status ($CD4^+ < 200$) and less common in patients with satisfactory immunogram parameters. Severe blood loss and the need for transfusion of gas-transporting blood components in gastrointestinal bleeding are most relevant for HIV-positive individuals with low immune status.

3. In patients with $CD4^+ < 200$, tuberculosis and cytomegalovirus intestinal ulcers, as well as disintegrating Kaposi’s sarcoma, are found as sources of bleeding in one third of cases, which requires “open” hemostatic resection surgeries.

4. Overall survival of HIV-infected patients with low immune status and gastrointestinal bleeding is lower than that of patients without HIV infection or HIV-positive patients with satisfactory immune status, which is due to the severity of blood loss, more frequent need for surgical hemostatic interventions.

Thus, people living with HIV and gastrointestinal bleeding are a complex and, unfortunately, frequent category of patients whose diagnostic features and approaches to treatment require further attention of the surgical community and the development of individualized rational treatment and diagnostic tactics.

References / Литература

1. Wuertth B.A., Rockey D.C. Changing epidemiology of upper gastrointestinal hemorrhage in the last decade: A nationwide analysis. *Dig Dis Sci*. 2018;63(5):1286–93. DOI: 10.1007/s10620-017-4882-6
2. Дарвин В.В., Ильканич А.Я., Сатинов А.В., Рыжиков М.Г., Оганян А.В., Брюхов А.Н. и др. Характеристика структуры больных с острыми кровотечениями из верхних отделов желудочно-кишечного тракта. *Вестник СурГУ. Медицина*. 2021;2(48):22–9. [Darvin V.V., Il'kanich A.Ya., Satinov A.V., Ryzhikov M.G., Oganyan A.V., Bryukhov A.N., et al. Characteristics of the structure of patients with acute bleeding from the upper gastrointestinal tract. *Vestnik SurGU. Meditsina*. 2021;2(48):22–9. (In Russ.)]. DOI: 10.34822/2304-9448-2021-2-22-29
3. Подолужный В.И., Ооржак О.В., Краснов К.А. Динамика объемов и структуры госпитализации больных с кровотечениями из верхних отделов желудочно-кишечного тракта. *Фундаментальная и клиническая медицина*. 2018;3(4):39–43. [Podoluzhnyy V.I., Oorzhak O.V., Krasnov K.A. Hospitalization patterns in patients with upper gastrointestinal bleeding. *Fundamental and Clinical Medicine*. 2018;3(4):39–43. (In Russ.)]. DOI: 10.23946/2500-0764-2018-3-4-39-43
4. Fouad T.R., Abdelsamea E., Abdel-Razek W., Attia A., Mohamed A., Metwally K., et al. Upper gastrointestinal bleeding in Egyptian patients with cirrhosis: Post-therapeutic outcome and prognostic indicators. *J Gastroenterol Hepatol*. 2019;34(9):1604–10. DOI: 10.1111/jgh.14659
5. Long B., Gottlieb M. Emergency medicine updates: Upper gastrointestinal bleeding. *Am J Emerg Med*. 2024;81:116–23. DOI: 10.1016/j.ajem.2024.04.052
6. Arikoglu S., Tezel O., Büyükturan G., Başgöz B.B. The efficacy and comparison of upper gastrointestinal bleeding risk scoring systems on predicting clinical outcomes among emergency unit patients. *BMC Gastroenterol*. 2025;25(1):93. DOI: 10.1186/s12876-025-03684-7
7. Atri S., Hammami M., Belhadj A., Chebbi F., Chaker Y., Kacem M. A rare case of upper gastrointestinal hemorrhage due to tuberculous lymphadenitis fistulized in the duodenum. *Int J Emerg Med*. 2025;18(1):84. DOI: 10.1186/s12245-025-00883-7
8. Imran H., Alexander J.T., Jackson C.D. Lower gastrointestinal hemorrhage. *JAMA*. 2024;331(19):1666–7. DOI: 10.1001/jama.2023.25841
9. Цыбикова Э.Б., Котловский М.Ю., Фадеева С.О., Лорсанов С.М. Заболеваемость ВИЧ-инфекцией в России и субъектах Российской Федерации в динамике за 2016–2022 годы. *Социальные аспекты здоровья населения*. 2024;70(1):14. [Tsybikova E.B., Kotlovskiy M.Yu., Fadeeva S.O., Lorsanov S.M. Dynamics in HIV incidence in Russia and constituent entities of the Russian Federation, 2016–2022. *Social'nye aspekty zdorov'a naseleniya*. 2024;70(1):14. (In Russ.)]. DOI: 10.21045/2071-5021-2024-70-1-14
10. Bratton E., Vannappagari V., Kobayashi M.G. Prevalence of and risk for gastrointestinal bleeding and peptic ulcerative disorders in a cohort of HIV patients from a U.S. healthcare claims database. *PLoS ONE*. 2017;12(6):e0180612. DOI: 10.1371/journal.pone.0180612
11. Хасанова Г.М., Урунова Д.М., Ахмеджанова З.И., Гиясова Г.М., Черникова А.А., Хасанова А.Н. Поражение желудочно-кишечного тракта при ВИЧ-инфекции. *Тихоокеанский медицинский журнал*. 2019;3(77):24–8. [Khasanova G.M., Urupova D.M., Akhmedzhanova Z.I., Giyasova G.M., Chernikova A.A., Khasanova A.N. Defeat of the gastrointestinal tract in HIV infection. *Pacific Medical Journal*. 2019;3(77):24–8. (In Russ.)]. DOI: 10.17238/PmJ1609-1175.2019.3.24–28
12. Полуэктов В.Л., Назарова О.И., Никитин В.Н., Клипач С.Г., Ситникова М.В. Осложненная гигантская дуоденальная язва у ВИЧ-инфицированного пациента. *Вестник хирургии имени И.И. Грекова*. 2019;178(3):58–62. [Poluektov V.L., Nazarova O.I., Nikitin V.N., Klipach S.G., Sitnikova M.V. Complicated giant duodenal ulcer in the HIV-infected patient. *Grekov's Bulletin of Surgery*. 2019;178(3):58–62. (In Russ.)]. DOI: 10.24884/0042-4625-2019-178-3-54-58
13. Balasubramaniam M., Pandhare J., Dash C. Immune control of HIV. *J Life Sci (Westlake Village)*. 2019;1(1):4–37. DOI: 10.36069/JoLS/20190603
14. Barkun A.N., Almadi M., Kuipers E.J., Laine L., Sung J., Tse F., et al. Management of nonvariceal upper gastrointestinal bleeding: Guideline recommendations from the International Consensus Group. *Ann Intern Med*. 2019;171(11):805–22. DOI: 10.7326/M19-1795
15. Клинические рекомендации Российского общества хирургов: Язвенные гастродуоденальные кровотечения. 2014. [Clinical recommendations of the Russian Society of Surgeons: Ulcerative gastroduodenal bleeding. (In Russ.)]. URL: https://www.mrckb.ru/files/yazvennye_gastroduodenalnye_krovotecheniya.PDF
16. Клинические рекомендации Российского общества хирургов: По лечению кровотечений из варикозно расширенных вен пищевода и желудка. 2014. [Clinical recommendations of the Russian Society of Surgeons: On the treatment of bleeding from varicose veins of the esophagus and stomach. (In Russ.)]. URL: https://www.mrckb.ru/files/krovotecheniya_iz_varikozno-rasshirenykh_ven_pishheвода_i_zheludka.PDF
17. Скорая медицинская помощь. Клинические рекомендации. Под ред. С.Ф. Багненко. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2022. [Emergency medical care. Clinical recommendations. Ed. S.F. Bagnenko. Moscow: GEOTAR-Media, 2022. (In Russ.)].
18. Vakil N. Peptic ulcer disease: A review. *JAMA*. 2024;332(21):1832–42. DOI: 10.1001/jama.2024.19094
19. Cagir Y., Durak M.B., Yuksel I. Optimal endoscopy timing in elderly patients presenting with acute non-variceal upper gastrointestinal bleeding. *BMC Gastroenterol*. 2024;24(1):444. DOI: 10.1186/s12876-024-03541-z
20. Durandt C., Potgieter J.C., Mellet J., Herd C., Khoosal R., Nel J.G., et al. HIV and haematopoiesis. *S Afr Med J*. 2019;109(8b):40–5. DOI: 10.7196/SAMJ.2019.v109i8b.13829
21. Marchionatti A., Parisi M.M. Anemia and thrombocytopenia in people living with HIV/AIDS: A narrative literature review. *Int Health*. 2021;13(2):98–109. DOI: 10.1093/inthealth/ihaa036
22. Cao G., Wang Y., Wu Y., Jing W., Liu J., Liu M. Prevalence of anemia among people living with HIV: A systematic review and meta-analysis. *EClinicalMedicine*. 2022;44:101283. DOI: 10.1016/j.eclinm.2022.101283
23. Xie B., Huang W., Hu Y., Dou Y., Xie L., Zhang Y., et al. Anemia and opportunistic infections in hospitalized people living with HIV: A retrospective study. *BMC Infect Dis*. 2022;22(1):912. DOI: 10.1186/s12879-022-07910-5
24. Fiseha T., Ebrahim H. Prevalence and predictors of cytopenias in HIV-infected adults at initiation of antiretroviral therapy in Mehal Meda Hospital, Central Ethiopia. *J Blood Med*. 2022;13:201–11. DOI: 10.2147/JBM.S355966
25. Lv X., Li P., Yue P., Tang P., Zhou F. Risk factors and prognosis of thrombocytopenia in people living with HIV/AIDS. *Ther Adv Hematol*. 2023;14:20406207231170513. DOI: 10.1177/20406207231170513
26. Getawa S., Aynalem M., Bayleyegn B., Adane T. The global prevalence of thrombocytopenia among HIV-infected adults: A systematic review and meta-analysis. *Int J Infect Dis*. 2021;105:495–504. DOI: 10.1016/j.ijid.2021.02.118
27. Nka A.D., Sosso S.M., Fokam J., Bouba Y., Teto G., Simo Rachel R., et al. Thrombocytopenia according to antiretroviral drug combinations, viremia and CD4 lymphocytes among HIV-infected patients in Cameroon: A snapshot from the City of Yaoundé. *BMC Res Notes*. 2019;12(1):632. DOI: 10.1186/s13104-019-4664-7

28. Yavuz A., Toksöz Yıldırım A.N., Akan K., Çolak Y., Tuncer İ. Recurrent gastrointestinal bleeding in an HIV-positive patient: A case report. *Cureus*. 2020;12(9):e10688. DOI: 10.7759/cureus.10688

29. Riedel D.J., Nugent S.L., Gilliam B.L. Upper gastrointestinal bleeding in a patient with HIV infection. *Clin Infect Dis*. 2009;48(3):321–69. DOI: 10.1086/395849

Information about the authors

Umedzhon O. Gafarov — Cand. Sci. (Med.), Surgeon at the Tuberculosis Surgical Department No. 2, Moscow Research and Clinical Center for Tuberculosis Control of the Moscow Government Department of Health; Surgeon at the Surgical Department, Moscow Regional Hospital named after Professor V.N. Rozanov.

Contact information: umed_78@mail.ru;

107014, Moscow, Stromynka str., 10.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0445-4053>

Dmitriy V. Plotkin — Dr. Sci. (Med.), Docent, Leading Research Officer at the Clinical Research Department, Surgeon at the Tuberculosis Surgical Department No. 2, Moscow Research and Clinical Center for Tuberculosis Control of the Moscow Government Department of Health; Professor of the Department of General Surgery at the V.M. Buyanov Institute of Surgery, Pirogov Russian National Research Medical University.

Contact information: kn13@list.ru;

107014, Moscow, Stromynka str., 10.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6659-7888>

Mikhail N. Reshetnikov* — Cand. Sci. (Med.), Leading Research Officer at the Clinical Research Department, Surgeon at the Tuberculosis Surgical Department No. 2, Moscow Research and Clinical Center for Tuberculosis Control of the Moscow Government Department of Health; Associate Professor at the Phthisiology Department, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation.

Contact information: taxol@bk.ru;

107014, Moscow, Stromynka str., 10.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4418-4601>

Nikita O. Demchenkov — Student, Pirogov Russian National Research Medical University.

Contact information: demchenkov03@bk.ru;

117997, Moscow, Ostrovityanova str., 1.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8027-0179>

Andrey A. Volkov — Dr. Sci. (Med.), Research Officer at the Clinical Research Department, Moscow Research and Clinical Center for Tuberculosis Control of the Moscow Government Department of Health.

Contact information: volkov73a@bk.ru;

107014, Moscow, Stromynka str., 10.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8374-191X>

Elena Yu. Romanova — Infectiologist, Moscow Research and Clinical Center for Tuberculosis Control of the Moscow Government Department of Health.

Contact information: docavgust@yandex.ru;

107014, Moscow, Stromynka str., 10.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6092-9100>

Сведения об авторах

Гафаров Умеджон Олимджонович — кандидат медицинских наук, врач-хирург туберкулезно-хирургического отделения № 2, ГБУЗ «Московский городской научно-практический центр борьбы с туберкулезом Департамента здравоохранения г. Москвы»; врач-хирург Ивантеевского филиала, ГБУЗ МО «Московская областная больница им. профессора В.Н. Розанова».

Контактная информация: umed_78@mail.ru;

107014, г. Москва, ул. Стромынка, 10.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0445-4053>

Плоткин Дмитрий Владимирович — доктор медицинских наук, доцент, ведущий научный сотрудник научно-клинического отдела, врач-хирург туберкулезно-хирургического отделения № 2, ГБУЗ «Московский городской научно-практический центр борьбы с туберкулезом Департамента здравоохранения г. Москвы»; профессор кафедры общей хирургии им. В.М. Буянова института хирургии, ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Контактная информация: kn13@list.ru;

107014, г. Москва, ул. Стромынка, 10.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6659-7888>

Решетников Михаил Николаевич* — кандидат медицинских наук, ведущий научный сотрудник научно-клинического отдела, врач-хирург туберкулезно-хирургического отделения № 2, ГБУЗ «Московский городской научно-практический центр борьбы с туберкулезом Департамента здравоохранения г. Москвы»; доцент кафедры фтизиатрии, ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Контактная информация: taxol@bk.ru;

107014, г. Москва, ул. Стромынка, 10.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4418-4601>

Демченков Никита Олегович — студент, ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Контактная информация: demchenkov03@bk.ru;

117997, г. Москва, ул. Островитянова, 1.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8027-0179>

Волков Андрей Александрович — доктор медицинских наук, научный сотрудник научно-клинического отдела, ГБУЗ «Московский городской научно-практический центр борьбы с туберкулезом Департамента здравоохранения г. Москвы».

Контактная информация: volkov73a@bk.ru;

107014, г. Москва, ул. Стромынка, 10.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8374-191X>

Романова Елена Юрьевна — врач-инфекционист, ГБУЗ «Московский городской научно-практический центр борьбы с туберкулезом Департамента здравоохранения г. Москвы».

Контактная информация: docavgust@yandex.ru;

107014, г. Москва, ул. Стромынка, 10.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6092-9100>

* Corresponding author / Автор, ответственный за переписку

Elena V. Schepkina — Cand. Sci. (Soc.), Deputy Head of the Department of Consolidated Contingent and Statistics of the Educational and Methodological Department, Russian Presidential Academy of National Economy and Public Administration.
Contact information: elenaschepkina@gmail.com;
119571, Moscow, Vernadskogo ave., 82, build. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2079-1482>

Vladimir M. Manuylov — Dr. Sc. (Med.), Professor, Chief Physician, Moscow Regional Hospital named after Professor V.N. Rozanov.
Contact information: pushkino_rb@mail.ru;
141206, Moscow region, Pushkino, Aviatzionnaya str., 35.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0945-0839>

Elena M. Bogorodskaya — Dr. Sc. (Med.), Professor, Head of the Phthisiology Department, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation.
Contact information: BogorodskayaEM@rmapo.ru;
125993, Moscow, Barrikadnaya str., 2/1, build. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4552-5022>

Authors' contributions

Concept and design of the study: Gafarov U.O., Plotkin D.V., Manuylov V.M.

Collection and processing of the material: Demchenkov N.O., Volkov A.A., Romanova E.Yu.

Statistical analysis: Schepkina E.V.

Writing of the text: Plotkin D.V., Volkov A.A.

Editing: Bogorodskaya E.M., Reshetnikov M.N.

Proof checking and approval with authors: Reshetnikov M.N., Gafarov U.O.

Щепкина Елена Викторовна — кандидат социологических наук, заместитель начальника отдела сводного контингента и статистики учебно-методического управления, ФГБОУ ВО «Российская академия народного хозяйства и государственной службы при Президенте РФ».
Контактная информация: elenaschepkina@gmail.com;
119571, г. Москва, просп. Вернадского, 82, стр. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2079-1482>

Мануйлов Владимир Михайлович — доктор медицинских наук, профессор, главный врач, ГБУЗ МО «Московская областная больница им. профессора В.Н. Розанова».
Контактная информация: pushkino_rb@mail.ru;
141206, Московская обл., г.о. Пушкинский, г. Пушкино, ул. Авиационная, 35.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0945-0839>

Богородская Елена Михайловна — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой фтизиатрии, ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации.
Контактная информация: BogorodskayaEM@rmapo.ru;
125993, г. Москва, ул. Баррикадная, 2/1, стр. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4552-5022>

Вклад авторов

Концепция и дизайн исследования: Гафаров У.О., Плоткин Д.В., Мануйлов В.М.

Сбор и обработка материалов: Демченков Н.О., Волков А.А., Романова Е.Ю.

Статистическая обработка: Щепкина Е.В.

Написание текста: Плоткин Д.В., Волков А.А.

Редактирование: Богородская Е.М., Решетников М.Н.

Проверка верстки и ее согласование с авторским коллективом: Решетников М.Н., Гафаров У.О.

Submitted: 12.08.2024 Accepted: 19.11.2024 Published: 30.06.2025
Поступила: 12.08.2024 Принята: 19.11.2024 Опубликовано: 30.06.2025



Определение метаболомного профиля пациентов с алкогольной болезнью печени и неалкогольной жировой болезнью печени методом главных компонент

М.С. Решетова*, П.А. Маркин, С.А. Апполонова, К.М. Шестакова, О.А. Байдалин, И.А. Волошин, И.Р. Юнусов, О.Ю. Зольникова, Р.В. Масленников, М.С. Жаркова, В.Т. Ивашкин

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

Цель исследования: изучение метаболомического профиля пациентов с алкогольной болезнью печени и неалкогольной жировой болезнью печени.

Материалы и методы. В настоящем исследовании приняли участие пациенты с диагнозом «неалкогольная жировая болезнь печени» (НАЖБП) ($n = 44$), пациенты с диагнозом «алкогольная болезнь печени» (АБП) ($n = 40$) и 14 здоровых добровольцев. Уровень метаболитов в сыворотке крови определяли с помощью высокоэффективной жидкостной хроматографии и тандемной масс-спектрометрии.

Результаты. Был проведен одномоментный целевой метаболомный анализ 96 метаболитов сыворотки крови пациентов. Статистический анализ с использованием метода главных компонент выявил шесть основных факторов, включающих метаболиты из различных метаболомических путей. Сравнительный анализ между группами пациентов и контрольной группой выявил статистически значимые различия в метаболомической активности отдельных факторов, в совокупности отражающие изменения метаболомного профиля. У пациентов с НАЖБП и АБП по сравнению с контрольной группой были повышены уровни ацилкарнитинов, уридина, метанефрина, асимметричного и общего диметиларгина. Напротив, уровни тирозина, эпинефрина и метионина были значительно повышены у пациентов с АБП по сравнению как с пациентами с НАЖБП, так и со здоровыми добровольцами. Среди пациентов с циррозом печени (как с АБП, так и с НАЖБП) наблюдалась заметная тенденция к изменению метаболомической активности факторов, коррелирующих с показателями печеночной недостаточности и индексом FIB-4. По мере прогрессирования цирроза печени на разных стадиях заболевания, согласно классификации по шкале Чайлда — Пью, наблюдались статистически значимые изменения уровней метаболитов с учетом наличия гипокоагуляции, гипоальбуминемии, гипербилирубинемии, асцита и печеночной энцефалопатии.

Ключевые слова: метаболомный профиль, метод главных компонент, алкогольная болезнь печени, неалкогольная жировая болезнь печени, цирроз печени

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования: Решетова М.С., Маркин П.А., Апполонова С.А., Шестакова К.М., Байдалин О.А., Волошин И.А., Юнусов И.Р., Зольникова О.Ю., Масленников Р.В., Жаркова М.С., Ивашкин В.Т. Определение метаболомного профиля пациентов с алкогольной болезнью печени и неалкогольной жировой болезнью печени методом главных компонент. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2025;35(3):54–70. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2025-35-3-54-70>

Metabolomic Profiling of Patients with Alcoholic Liver Disease and Non-Alcoholic Fatty Liver Disease Using Principal Component Analysis

Maria S. Reshetova*, Pavel A. Markin, Svetlana A. Appolonova, Kseniia M. Shestakova, Oleg A. Baydalin, Ilya A. Voloshin, Ismail R. Yunusov, Oxana Y. Zolnikova, Roman V. Maslennikov, Maria S. Zharkova, Vladimir T. Ivashkin
I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenovskiy University), Moscow, Russian Federation

Aim: to investigate the metabolomic profile of patients with alcoholic liver disease and non-alcoholic fatty liver disease.

Materials and methods. The present study included patients diagnosed with non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) ($n = 44$), patients diagnosed with alcoholic liver disease (ALD) ($n = 40$) and 14 healthy volunteers. The level of metabolites in the blood serum were determined via high-performance liquid chromatography and tandem mass spectrometry.

Results. In this study, a cross-sectional targeted metabolomic analysis of 96 serum metabolites was performed in patients. Statistical analysis using the principal component method identified six main factors, comprising metabolites from various metabolic pathways. Comparative analysis between patient groups and the control group revealed statistically significant differences in the metabolic activity of individual factors, collectively reflecting alterations in the metabolomic profile. Levels of acylcarnitines, uridine, metanephrene, asymmetric and total dimethylarginine were elevated in patients with NAFLD and ALD compared to the control group. Carnitine, short chain acylcarnitines, valine, leucine, lysine, and alanine were significantly higher in patients with NAFLD compared to those with ALD. In contrast, levels of tyrosine, epinephrine, and methionine were significantly increased in ALD patients compared to both NAFLD patients and healthy volunteers. Among patients with liver cirrhosis (both ALD and NAFLD), there was a noticeable trend toward altered metabolic activity of factors correlating with liver failure indicators and the FIB-4 index. As liver cirrhosis progressed, statistically significant changes in metabolite levels were observed across Child — Pugh classes, taking into account hypocoagulation, hypoalbuminemia, hyperbilirubinemia, the presence of ascites, and hepatic encephalopathy.

Keywords: metabolomic profile, principal component analysis, alcoholic liver disease, non-alcoholic fatty liver disease, liver cirrhosis

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

For citation: Reshetova M.S., Markin P.A., Appolonova S.A., Shestakova K.M., Baydalín O.A., Voloshin I.A., Yunusov I.R., Zolnikova O.Y., Maslennikov R.V., Zharkova M.S., Ivashkin V.T. Metabolomic Profiling of Patients with Alcoholic Liver Disease and Non-Alcoholic Fatty Liver Disease Using Principal Component Analysis. Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology. 2025;35(3):54–70. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2025-35-3-54-70>

Введение

Понимание процессов развития и прогрессирования заболеваний невозможно без совершенствования исследовательских подходов. Одним из таких научных направлений в настоящее время является развитие метаболомики — отрасли биохимии, призванной изучать концентрации малых молекул (метаболитов) в биологических средах [1]. В настоящее время описано более 220 тысяч активных метаболитов, принимающих участие в различных биохимических процессах в организме. Поддержание гомеостаза во многом определяется регуляцией процессов анаболизма и катаболизма высокоактивных малых молекул: аминокислот, липидов, сахаров, органических кислот и пр. Изменения метаболома наблюдаются на фоне различных эндогенных процессов внутри макроорганизма, и эти изменения более точно характеризуют определенный биологический фенотип.

В клинической медицине изучение метаболома позволяет более точно описать изменения на фоне заболеваний различных органов и систем. Проводимые исследования сконцентрированы на поиске новых, более точных биомаркеров, призванных улучшить диагностику и профилактику заболеваний, а также молекулярных точек приложения потенциальных лекарственных средств. На сегодняшний день уже определены некоторые метаболомные маркеры — предикторы сахарного диабета, сердечно-сосудистых осложнений и ряда онкологических заболеваний [2–4].

Современным доминирующим статистическим методом, используемым в метаболомике, является факторный анализ корреляционной матрицы методом главных компонент. В ходе этого анализа становится возможным выявить комплексные факторы (компоненты), включающие в себя основные

переменные, наиболее полно и точно объясняющие наблюдаемые корреляционные связи, а также факторы, которые могут отражать и скрытые взаимосвязи биохимических процессов в организме человека на фоне различных заболеваний.

Целью настоящего исследования являлось изучение метаболомного профиля пациентов с алкогольной болезнью печени (АБП) и неалкогольной жировой болезнью печени (НАЖБП).

Материалы и методы

Исследование было проведено в соответствии с Хельсинкской декларацией и одобрено комитетом по этике ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова (Сеченовский университет) № 01-22 от 20.01.2022, в период с 22.02.2022 по 14.02.2023. В работу были включены пациенты с установленным диагнозом НАЖБП. Диагноз устанавливался на основании данных анамнеза, клинической картины и данных лабораторных и инструментальных исследований, а также исключения других этиологических факторов повреждения печени (диагноз *per exclusionem*). При выявлении употребления алкоголя в гепатотоксических дозировках в течение > 6 мес. (> 30 г/день для мужчин и > 20 г/день для женщин) устанавливался диагноз АБП.

Всем пациентам выполнен скрининг на наличие маркеров вирусного гепатита (HBsAg, HBeAg, Anti-HBc-total, Anti-HBe, Anti-HBs, Anti-HCV-total, Anti-HAV-IgM, Anti-HAV-IgG), маркеров первичного билиарного холангита и аутоиммунного гепатита (AMA, ANA, SMA и anti-LKM1), а также гемохроматоза (уровень ферритина, насыщение трансферрина железом) и болезни Вильсона (уровень церулоплазмينا, кольца

Кайзера — Флейшера, суточное количество меди в моче, уровень свободной меди в плазме крови). Пациентам также проведено ультразвуковое исследование (УЗИ) органов брюшной полости и исследование уровня альфа-фетопroteина для исключения новообразований печени и органов брюшной полости. Вариант повреждения печени (стеатогепатит/цирроз печени) был установлен с учетом заключения гистологического исследования в совокупности с клиническими данными, а также данными лабораторных и инструментальных методов исследования.

Группу контроля составили здоровые добровольцы, не предъявляющие жалоб со стороны желудочно-кишечного тракта, без сопутствующих заболеваний дыхательной, мочевыделительной, эндокринной, сердечно-сосудистой систем и онкологических заболеваний, обратившиеся в клинику для проведения профилактического осмотра.

Метаболический анализ

На первом этапе при поступлении пациента в стационар производился забор крови из плечевой вены в вакуумные пробирки 2 мл с активатором свертывания. Образцы крови центрифугировали в стандартных условиях при ускорении 3000 g в течение 10 мин. После осаждения супернатант переливали во вторичную полипропиленовую пробирку типа Эппендорф. Образцы хранили при температуре ниже -80°C до момента анализа.

На втором этапе были приготовлены растворы внутренних стандартов метаболитов. После размораживания к 10 мкл исследуемых образцов сыворотки в полипропиленовой пробирке типа Эппендорф были добавлены 40 мкл смеси внутренних стандартов IS-mix. Образовавшуюся смесь упаривали досуха в центрифужном вакуумном испарителе при температуре 40°C . К сухому остатку была добавлена смесь для дериватизации (раствор фенилизотиоцианата в пиридине), далее раствор был перемешан на вортексе в течение 10 с и оставлен при комнатной температуре в течение 20 мин. Затем образцы были упарены досуха в центрифужном вакуумном испарителе при температуре 40°C . К сухому остатку было добавлено 100 мкл 5 мМ раствора ацетата аммония в метаноле. Образцы были перемешаны на шейкере в течение 30 мин. К образцам плазмы и лабораторным образцам плазмы были добавлены 100 мкл деионизированной воды, а к стандартным растворам (Cal1-6, QCs) — 100 мкл раствора 0.1 PBS. Образовавшиеся растворы были перемешаны на вортексе в течение 10 с и центрифугированы при 14 900 g и температуре 20°C в течение 10 мин. Супернатант объемом 150 мкл был перенесен в полипропиленовую микровиалку для последующего хромато-масс-спектрометрического анализа.

В ходе высокоэффективной жидкостной хроматографии и тандемной масс-спектрометрии (ВЭЖХ-МС/МС) определение соединений в пробе проводили по двум характеристикам:

времени удерживания вещества и характеристичным масс-спектрометрическим переходам. Хроматографическое разделение веществ проводили с помощью градиентного элюирования. Масс-спектрометрическое детектирование проводилось в режиме мониторинга множественных реакций (multiple reaction monitoring, MRM).

Параметры высокоэффективного жидкостного хроматографа: аналитическая колонка для ВЭЖХ — ACQUITY UPLC BEH c18 $2,1 \times 50$ мм; размер частиц — 1,7 мкм; предколоночный фильтр ACQUITY UPLC BEH C18; термостатирование аналитической колонки — 40°C ; скорость потока подвижной фазы — 0,50 мл/мин. Состав подвижной фазы: фаза а — 0,1%-ный раствор муравьиной кислоты в воде деионизированной; фаза б — 100%-ный ацетонитрил для хроматографии. Объем вводимой пробы — 5 мкл. Общее время анализа — 5 мин.

Параметры тандемного квадрупольного масс-спектрометрического детектора: тип ионизации — электрораспыление с нагреваемым потоком распыляющего газа (agilent jet stream); температура газа-распылителя — 300°C ; скорость потока газа-распылителя — 11 л/мин; давление на небулайзере — 35 psi; температура защитного газа — 300°C ; поток защитного газа — 11 л/мин; напряжение на капилляре (положительная ионизация) — 3,5 кВ; напряжение на капилляре (отрицательная ионизация) — 3,5 кВ. Анализ проводился в методе динамического анализа множественных реакций (dynamic MRM), длительность цикла динамического анализа — 600 мс.

После завершения анализа полученные данные были обработаны с использованием программного обеспечения MassHunter (В.08.00) с построением градуировочной кривой. Результат количественного определения проб выводился в виде общего файла Excel, содержащего номера проб и концентрации аналитов. В общей сложности в ходе метаболического анализа было определено 96 различных метаболитов сыворотки крови пациентов.

Статистический анализ

Статистическая обработка данных производилась с использованием прикладного программного обеспечения Excel 2019 (Microsoft Corp., США) и JMP Pro 17 (SAS, США). Для проверки распределения количественных показателей на нормальность применялся критерий Колмогорова — Смирнова с коррекцией Лиллиефорса. Показатели с распределением, отличным от нормального, описывались в виде медианы и межквартильного размаха — Me [Q1; Q3]. Качественные данные представлялись в виде абсолютного и относительного значения — n (%). Сравнение двух несвязанных групп по количественным переменным оценивалось с помощью непараметрического U -критерия Манна — Уитни, трех и более — с помощью критерия Краскела — Уоллиса. Оценка значимости различий между группами по качественным

показателям выполнялась с использованием критерия χ^2 Пирсона. Корреляционная связь между количественными показателями устанавливалась с помощью коэффициента корреляции Спирмена. Теснота корреляционной связи оценивалась в соответствии со шкалой Чеддока. Уровень значимости при проверке статистических гипотез был зафиксирован на уровне $p < 0,05$. Для коррекции уровня ошибки первого рода при проведении множественных попарных сравнений применялась поправка Бонферрони.

Для выявления и интерпретации скрытой структуры в наборе исследуемых показателей был применен факторный анализ методом главных компонент (principal component analysis) с ортогональным варимакс-вращением. Перед анализом проверялась пригодность данных с помощью критерия Кайзера — Мейера — Олкина (КМО) и теста Бартлетта на сферичность, подтверждающих наличие достаточно сильных взаимосвязей в корреляционной матрице. Первым этапом из общей совокупности признаков выделялись главные компоненты, упорядоченные по убыванию дисперсии, затем, опираясь на визуальный анализ «scree plot» и критерий Кайзера (собственные значения > 1), определялось оптимальное число факторов. После получения конечной факторной структуры анализировались нагрузки каждой переменной на факторы, для того чтобы установить, какие именно метаболиты и показатели образуют когерентные кластеры, отражающие подлежащие латентные процессы или общие пути метаболизма.

Результаты

В исследовании были проанализированы данные 98 человек: 44 пациентов с установленным диагнозом НАЖБП, 40 пациентов с диагнозом АБП и 14 здоровых добровольцев. Основные клинико-лабораторные признаки изучаемых групп представлены в таблице 1.

Все пациенты были сопоставимы по полу ($p > 0,05$), средний возраст группы контроля был несколько меньше ($p = 0,0001$), однако между группами пациентов с АБП и НАЖБП статистически значимых различий выявлено не было ($p = 0,30$). У пациентов с НАЖБП наблюдалось значимое повышение ИМТ ($< 0,0001$).

В биохимическом анализе крови у пациентов с АБП отмечена выраженная гипербилирубинемия за счет общей и прямой фракции ($p < 0,0001$ и $p = 0,003$ соответственно), и, в сравнении с группой контроля, повышение маркеров холестаза: гамма-глутамилтрансферазы ($p < 0,0001$) и щелочной фосфатазы ($p = 0,001$).

При анализе липидограммы при НАЖБП наблюдалось значимое повышение липопротеинов очень низкой плотности (ЛПОНП) в сравнении с АБП ($p < 0,0001$) и группой контроля ($p = 0,0024$). При анализе других фракций липидов статистически значимых различий в группах пациентов выявлено не было.

Группы пациентов статистически значимо различались по уровню фракций иммуноглобулинов. IgA и IgG были повышены у пациентов с АБП в сравнении с НАЖБП ($p = 0,0004$) и с группой

Таблица 1. Характеристика клинико-лабораторных данных исследуемых групп
Table 1. Characteristics of clinical and laboratory data of the study groups

Переменная <i>Variable</i>		АБП <i>ALD</i> (<i>n</i> = 40)	НАЖБП <i>NAFLD</i> (<i>n</i> = 44)	Группа контроля <i>Control group</i> (<i>n</i> = 14)	<i>p</i>
Демографические данные <i>Demographic data</i>					
Пол / <i>Gender</i> <i>n</i> (%)	Мужчины / <i>Males</i>	22 (55,00 %)	16 (36,36 %)	3 (21,43 %)	0,055
	Женщины / <i>Females</i>	18 (45,00 %)	28 (63,64 %)	11 (78,57 %)	
Возраст, годы / <i>Age, years</i>		51,50 [41,75; 60,25]	57,00 [48,00; 63,50]	40,50 [29,75; 44,75]	0,0001
Лабораторные показатели <i>Laboratory parameters</i>					
Тромбоциты, $\times 10^9/\text{л}$ <i>Platelets, $\times 10^9/\text{L}$</i>		163,50 [96,25; 265,00]	237,00 [192,75; 265,00]	307,50 [253,25; 369,50]	0,0001
Лейкоциты, $\times 10^9/\text{л}$ <i>White blood cells, $\times 10^9/\text{L}$</i>		5,31 [4,21; 6,93]	6,05 [4,94; 7,42]	6,01 [5,08; 7,68]	0,258
Эритроциты, $\times 10^{12}/\text{л}$ <i>Red blood cells, $\times 10^{12}/\text{L}$</i>		4,01 [3,39; 4,65]	4,68 [4,46; 5,03]	4,54 [4,33; 4,79]	$< 0,0001$
Иммуноглобулин А, г/л <i>Immunoglobulin A, g/L</i>		5,51 [3,42; 7,51]	2,66 [2,21; 3,33]	2,53 [2,03; 3,18]	$< 0,0001$
Иммуноглобулин М, г/л <i>Immunoglobulin M, g/L</i>		1,76 [1,26; 2,96]	1,01 [0,75; 1,36]	1,38 [1,31; 1,52]	$< 0,0001$
Иммуноглобулин G, г/л <i>Immunoglobulin G, g/L</i>		15,55 [13,26; 18,98]	11,13 [9,13; 13,23]	11,52 [10,81; 13,03]	$< 0,0001$

Окончание таблицы 1. Характеристика клинико-лабораторных данных исследуемых групп
End of Table 1. Characteristics of clinical and laboratory data of the study groups

Переменная <i>Variable</i>	АБП <i>ALD</i> (<i>n</i> = 40)	НАЖБП <i>NAFLD</i> (<i>n</i> = 44)	Группа контроля <i>Control group</i> (<i>n</i> = 14)	<i>p</i>
Билирубин общий, мкмоль/л <i>Serum total bilirubin, μmol/L</i>	29,45 [17,62; 47,53]	12,55 [10,10; 18,92]	10,40 [9,57; 12,65]	< 0,0001
Билирубин прямой, мкмоль/л <i>Serum direct bilirubin, μmol/L</i>	9,70 [4,40; 20,06]	2,40 [1,70; 3,30]	2,55 [2,22; 2,88]	< 0,0001
Аланинаминотрансфераза, Ед./л <i>Alanine aminotransferase, U/L</i>	26,00 [20,25; 52,25]	34,00 [28,00; 51,75]	17,00 [11,00; 21,00]	0,0004
Аспаратаминотрансфераза, Ед./л <i>Aspartate aminotransferase, U/L</i>	55,00 [31,00; 77,50]	26,50 [23,00; 42,00]	20,00 [17,00; 23,00]	< 0,0001
Гамма-глутамилтрансфераза, Ед./л <i>Gamma-glutamyl transferase, U/L</i>	97,50 [50,50; 312,00]	35,50 [20,75; 60,25]	14,50 [13,00; 33,25]	< 0,0001
Щелочная фосфатаза, Ед./л <i>Alkaline phosphatase, U/L</i>	137,00 [97,00; 263,25]	102,50 [72,75; 169,75]	75,00 [51,00; 104,69]	0,0008
Альбумин, г/л <i>Serum albumin, g/L</i>	37,35 [34,00; 43,48]	44,95 [42,92; 46,00]	44,90 [43,47; 46,62]	< 0,0001
Общий белок, г/л <i>Serum total protein, g/L</i>	72,00 [69,00; 75,25]	72,00 [69,30; 74,25]	72,05 [71,00; 75,38]	0,953
Глюкоза, ммоль/л <i>Glucose, mmol/L</i>	5,34 [5,00; 6,18]	5,56 [4,90; 6,90]	4,75 [4,35; 5,48]	0,016
Железо, мкмоль/л <i>Serum iron, μmol/L</i>	19,00 [15,55; 24,16]	17,35 [13,75; 19,85]	12,35 [10,07; 18,50]	0,050
ЛПВП, ммоль/л <i>Serum HDL, mmol/L</i>	1,06 [0,90; 1,31]	1,12 [0,91; 1,33]	1,33 [1,23; 1,47]	0,016
ЛПНП, ммоль/л <i>Serum LDL, mmol/L</i>	3,19 [2,65; 4,06]	3,54 [2,93; 4,34]	3,10 [2,88; 3,45]	0,086
ЛПОНП, ммоль/л <i>Serum VLDL, mmol/L</i>	0,57 [0,44; 0,67]	0,78 [0,66; 1,16]	0,60 [0,39; 0,62]	< 0,0001
Холестерин, ммоль/л <i>Serum cholesterol, mmol/L</i>	4,69 [3,88; 5,77]	5,44 [4,66; 6,23]	4,82 [4,22; 5,47]	0,049
Калий, ммоль/л <i>Potassium, mmol/L</i>	4,40 [4,20; 4,60]	4,60 [4,30; 4,90]	4,35 [4,15; 4,50]	0,049
Креатинин, мкмоль/л <i>Creatinine, μmol/L</i>	76,00 [65,00; 93,75]	84,50 [76,00; 92,48]	81,50 [74,78; 89,25]	0,194
МНО / INR	1,27 [1,09; 1,55]	1,03 [0,96; 1,10]	1,03 [0,99; 1,08]	< 0,0001
Сопутствующие заболевания <i>Associated diseases</i>				
Сахарный диабет 2-го типа, <i>n</i> (%) <i>Type 2 diabetes mellitus, n (%)</i>	5 (12,50 %)	17 (39,53 %)	(00,00 %)	0,0012
Гипертоническая болезнь, <i>n</i> (%) <i>Hypertension, n (%)</i>	11 (27,50 %)	29 (65,91 %)	(00,00 %)	< 0,0001
ИМТ, кг/м ² <i>BMI, kg/m²</i>	26,28 [22,20; 32,20]	30,60 [26,77; 33,60]	22,31 [20,90; 23,10]	< 0,0001
Вариант повреждения печени <i>Variant of liver damage</i>				
Стеатоз печени, <i>n</i> (%) <i>Steatosis, n (%)</i>	2 (5,00 %)	22 (50,00 %)	(00,00 %)	< 0,0001
Стеатогепатит, <i>n</i> (%) <i>Steatohepatitis, n (%)</i>	7 (17,50 %)	14 (31,82 %)	(00,00 %)	
Цирроз печени, <i>n</i> (%) <i>Cirrhosis, n (%)</i>	31 (77,50 %)	8 (18,18 %)	(00,00 %)	

Примечание: АБП — алкогольная болезнь печени; НАЖБП — неалкогольная жировая болезнь печени; ЛПВП — липопротеины высокой плотности; ЛПНП — липопротеины низкой плотности; ЛПОНП — липопротеины очень низкой плотности; МНО — международное нормализованное отношение, ИМТ — индекс массы тела.

Note: ALD — alcoholic liver disease; NAFLD — non-alcoholic fatty liver disease; HDL — high-density lipoproteins; LDL — low-density lipoproteins; VLDL — very low-density lipoproteins; INR — international normalized ratio, BMI — body mass index.

Таблица 2. Главные компоненты, выделенные в результаты многофакторного анализа метаболитов, в исследуемой популяции в общей когорте включенных в исследование людей (метаболиты распределены в порядке убывания весового коэффициента по вертикали)

Table 2. Principal components identified as a result of multifactorial analysis of metabolites in the overall cohort of study participants (the metabolites are distributed vertically in descending order of weight)

I МФ MF I	II МФ MF II	III МФ MF III	IV МФ MF IV	V МФ MF V	VI МФ MF VI
Оксо-пальмитоил-карнитин <i>O-palmitoyl-carnitine</i> (C16-1)	Серин <i>Serine</i>	Лауроил-карнитин <i>Lauroyl-carnitine</i> (C12)	Валерил-карнитин <i>Valeryl-carnitine</i> (C5)	Пантотеновая кислота <i>Pantothenic acid</i>	Тирозин <i>Tyrosin</i>
Ацетилкарнитин <i>Acetyl-carnitine</i> (C2)	Холин <i>Choline</i>	Додеценил-карнитин <i>Dodecenoyl-carnitine</i> (C12-1)	Пропионил-карнитин <i>Propionyl-carnitine</i> (C3)	Кортизол <i>Cortisol</i>	Метионин <i>Methionine</i>
Олеоилкарнитин <i>Oleoyle-carnitine</i> (C18-1)	Глицин <i>Glycine</i>	Тетрадеценил-карнитин <i>Tetradecenoyl-carnitine</i> (C14-1)	Валин <i>Valine</i>	Ксантуреновая кислота <i>Xanthurenic acid</i>	Эпинефрин <i>Epinephrine</i>
Уридин <i>Uridine</i>	Диметил-глицин <i>Dimethylglycine</i>	Деканоил-карнитин <i>Decanoyl-carnitine</i> (C10)	Тиглил-карнитин <i>Tiglyl-carnitine</i> (C5-1)	Стеароил-карнитин <i>Stearoyl-carnitine</i> (C18)	
Линолеил-карнитин <i>Linoleyl-carnitine</i> (C18-2)	Фенилаланин <i>Phenylalanine</i>	Капроил-карнитин <i>Caproyl-carnitine</i> (C6)	Лейцин <i>Leucine</i>		
Метанефрин <i>Metanephine</i>	Таурин <i>Taurine</i>	Миристоил-карнитин <i>Myristoyl-carnitine</i> (C14)	Карнитин <i>Carnitine</i> (C0)		
Асимметричный диметиларгинин <i>Asymmetric dimethylarginine</i>	Аспарагиновая кислота <i>Aspartic acid</i>		Лизин <i>Lysine</i>		
Общий диметиларгинин <i>Total dimethylarginine</i>			Бутирил-карнитин <i>Butyryl-carnitine</i> (C4)		
			Аланин <i>Alanine</i>		

Примечание: МФ — метаболомный фактор; I метаболомный фактор (I МФ) представлен ацетилкарнитинами: короткоцепочечным ацетил-карнитином, длинноцепочечными олеоил-карнитином и линолеил-карнитином; нуклеотидом (уридином); метанефрином и двумя фракциями диметиларгина — общим и асимметричным; II метаболомный фактор (II МФ) представлен холином, предшественником ацетилхолина, и различными аминокислотами: серином, глицином, аспарагиновой кислотой, фенилаланином и их производными (диметилглицином и таурином); III метаболомный фактор (III МФ) составляют представители ацетил-карнитинов: лауроил-карнитин (C12), додеценил-карнитин (C12-1), тетрадеценил-карнитин (C14-1), деканоил-карнитин (C10), капроил-карнитин (C6) и миристоил-карнитин (C14); IV метаболомный фактор (IV МФ) представлен ацетил-карнитинами: валерил-карнитином (C5), пропионил-карнитином (C3), тиглил-карнитином (C5-1), карнитином (C0), бутирил-карнитином (C4); незаменимыми аминокислотами: валином, лейцином, лизином и одной заменимой аминокислотой — аланином; V метаболомный фактор (V МФ) представлен витамином B5 (пантотеновой кислотой), кортизолом, метаболитом триптофана (ксантуреновой кислотой) и стеароил-карнитином (C18); VI метаболомный фактор (VI МФ) представлен метаболитами обмена катехоламинов: условно-заменимой аминокислотой (тирозином), эпинефрином и метанефрином.

Note: MF — metabolomic factor; Metabolomic factor I (MF I) is represented by acetyl-carnitines: short-chain acetyl-carnitine, long-chain oleoyl-carnitine and linoleoyl-carnitine; nucleotide (uridine); metanephine and two fractions of dimethylarginine — total and asymmetric; Metabolomic factor II (MF II) is represented by choline, a precursor of acetylcholine, and various amino acids: serine, glycine, aspartic acid, phenylalanine and their derivatives (dimethylglycine and taurine); Metabolomic factor III (MF III) consists of representatives of acetyl-carnitines: lauroyl-carnitine (C12), dodecenoyl-carnitine (C12-1), tetradecenoyl-carnitine (C14-1), decanoyl-carnitine (C10), caproyl-carnitine (C6) and myristoyl-carnitine (C14); Metabolomic factor IV (MF IV) is represented by acetyl-carnitines: valeryl-carnitine (C5), propionyl-carnitine (C3), tiglyl-carnitine (C5-1), carnitine (C0), butyryl-carnitine (C4); essential amino acids: valine, leucine, lysine and one replaceable amino acid — alanine; Metabolomic factor V (MF V) is represented by vitamin B5 (pantothenic acid), cortisol, tryptophan metabolite (xanthurenic acid) and stearoyl-carnitine (C18); Metabolomic factor VI (MF VI) is represented by metabolites of catecholamine metabolism: conditionally replaceable amino acid (tyrosine), epinephrine and metanephine.

Таблица 3. Корреляционная матрица метаболомных факторов пациентов с клинико-лабораторными данными

Table 3. Correlation matrix of metabolomic factors with clinical and laboratory data in patients

Показатель / <i>Parameter</i>	I	II	III	IV	V	VI
ИМТ, кг/м ² <i>BMI, kg/m²</i>	0,04	0,15	0,03	0,31**	−0,01	0,25*
Индекс FIB-4 <i>FIB-4 Index</i>	0,32**	0,01	0,12	−0,22*	0,19	0,61**
Лабораторные показатели <i>Laboratory parameters</i>						
Тромбоциты, ×10 ⁹ /л <i>Platelets, ×10⁹/L</i>	−0,29**	0,04	0,00	0,13	−0,17	−0,63**
Лейкоциты, ×10 ⁹ /л <i>White blood cells, ×10⁹/L</i>	−0,15	0,14	0,02	0,24*	−0,06	−0,17
Эритроциты, ×10 ¹² /л <i>Red blood cells, ×10¹²/L</i>	−0,25*	0,14	−0,03	0,46**	−0,22*	−0,31**
Иммуноглобулин А, г/л <i>Immunoglobulin A, g/L</i>	0,31**	−0,04	0,21*	−0,45**	0,21*	0,39**
Иммуноглобулин М, г/л <i>Immunoglobulin M, g/L</i>	0,13	0,02	0,10	−0,13	0,22*	0,33**
Иммуноглобулин G, г/л <i>Immunoglobulin G, g/L</i>	0,16	0,00	0,19	−0,39**	0,05	0,44**
Билирубин общий, мкмоль/л <i>Serum total bilirubin, μmol/L</i>	0,33**	−0,14	0,18	−0,24*	0,07	0,49**
Билирубин прямой, мкмоль/л <i>Serum direct bilirubin, μmol/L</i>	0,27**	−0,12	0,23*	−0,33**	0,07	0,39**
Аланинаминотрансфераза, Ед./л <i>Alanine aminotransferase, U/L</i>	−0,16	0,02	0,01	0,15	0,10	0,11
Аспаратаминотрансфераза, Ед./л <i>Aspartate aminotransferase, U/L</i>	0,02	−0,02	0,14	−0,19	0,22*	0,54**
Гамма-глутамилтрансфераза, Ед./л <i>Gamma-glutamyl transferase, U/L</i>	0,19	0,14	0,19	−0,25*	0,39**	0,34**
Щелочная фосфатаза, Ед./л <i>Alkaline phosphatase, U/L</i>	0,18	−0,04	0,24*	−0,34**	−0,01	0,21*
Альбумин, г/л <i>Serum albumin, g/L</i>	−0,31**	0,05	0,01	0,37**	−0,08	−0,45**
Общий белок, г/л <i>Serum total protein, g/L</i>	−0,10	0,12	0,13	0,10	−0,04	−0,08
Глюкоза, ммоль/л <i>Glucose, mmol/L</i>	0,16	0,13	0,17	0,11	0,25*	0,07
Железо, мкмоль/л <i>Serum iron, μmol/L</i>	−0,01	0,10	0,10	0,12	−0,01	0,25*
ЛПВП, ммоль/л <i>Serum HDL, mmol/L</i>	−0,22*	−0,03	0,11	−0,10	−0,20	−0,18
ЛПНП, ммоль/л <i>Serum LDL, mmol/L</i>	−0,09	0,15	−0,08	0,14	0,15	−0,18
ЛПОНП, ммоль/л <i>Serum VLDL, mmol/L</i>	0,02	0,24*	−0,11	0,36**	0,15	−0,09
Холестерин, ммоль/л <i>Serum cholesterol, mmol/L</i>	−0,15	0,15	−0,05	0,14	0,1	−0,2*
Калий, ммоль/л <i>Potassium, mmol/L</i>	0,1	0,03	−0,16	0,04	0,03	−0,28**
Креатинин, мкмоль/л <i>Creatinine, μmol/L</i>	−0,06	−0,07	−0,09	0,36**	−0,16	−0,16
МНО / INR	0,24*	−0,10	0,00	−0,39**	0,16	0,48**

Примечание: ИМТ — индекс массы тела; ЛПВП — липопротеины высокой плотности; ЛПНП — липопротеины низкой плотности; ЛПОНП — липопротеины очень низкой плотности; МНО — международное нормализованное отношение; * — статистическая значимость < 0,05; ** — статистическая значимость < 0,001.

Note: BMI — body mass index; HDL — high-density lipoproteins; LDL — low-density lipoproteins; VLDL — very low-density lipoproteins; INR — international normalized ratio; * — statistical significance < 0.05; ** — statistical significance < 0.001.

контроля ($p = 0,015$). В сравнении с АБП было отмечено снижение концентрации IgM на фоне НАЖБП ($p < 0,0001$).

Группу пациентов с АБП отличала от НАЖБП ($p < 0,0001$) и группы контроля ($p = 0,015$) выраженная коагулопатия, повышение индекса международного нормализованного отношения (МНО), что, вероятно, обусловлено большей долей пациентов с циррозом печени (ЦП) в группе АБП.

В ходе нашего исследования были проанализированы уровни 96 метаболитов различных биохимических путей. Для более точного анализа взаимосвязи изучаемых метаболитов в представленной выборке, их влияния на развитие и прогрессирование заболевания нами был проведен многофакторный анализ, в результате которого выделены шесть главных компонент с кумулятивной объясняемой дисперсией 70,0 %. Каждый метаболомный фактор (МФ) представлен метаболитами с наибольшей факторной нагрузкой (более 0,53), которые отображены в таблице 2 по мере убывания весового коэффициента.

Для оценки взаимосвязи метаболитов с нарушениями гомеостаза организма на фоне развития и прогрессирования заболевания нами был проведен корреляционный анализ основных факторов с клинико-лабораторными данными пациентов. Результаты корреляционного анализа представлены в таблице 3.

Результаты анализа позволили выявить взаимосвязь метаболомных профилей пациентов с результатами лабораторных исследований. При интерпретации полученных данных нами отмечены статистически значимые корреляционные связи. Так, взаимосвязь факторов с развитием цирроза печени отражает статистически значимая положительная корреляция индекса FIB-4 и метаболитов внутри I МФ ($p < 0,001$) и VI МФ ($p < 0,001$) и отрицательная корреляция с IV МФ ($p < 0,05$).

Повышение уровня метаболитов I МФ статистически значимо коррелировало с тромбоцитопенией ($p < 0,001$) и анемией ($p < 0,05$), а также гипоальбуминемией ($p < 0,001$) и снижением ЛПВП ($p < 0,05$). Еще I метаболомный фактор ассоциирован с гипербилирубинемией ($p < 0,001$) и гипокоагуляцией ($p < 0,05$), а также повышением уровня IgA ($p < 0,001$).

II метаболомный фактор положительно коррелировал с уровнем ЛПОНП ($p < 0,05$).

Наблюдалась положительная корреляция между III метаболомным фактором и уровнем щелочной фосфатазы, прямым билирубином и IgA ($p < 0,05$).

Метаболиты IV МФ были в большей степени ассоциированы со снижением уровня маркеров холестаза (щелочная фосфатаза, гамма-глутамилтрансфераза) и билирубина, уменьшения показателя гипокоагуляции (МНО) и уровней фракций иммуноглобулинов (IgG и IgA). При этом наблюдалась положительная корреляция между концентрацией

метаболитов сыворотки крови и уровнем альбумина, повышением количества лейкоцитов и эритроцитов в общем анализе крови.

V метаболомный фактор был ассоциирован с повышенной секрецией иммуноглобулинов фракций А и М. Была отмечена положительная корреляционная связь с гипергликемией, повышением уровня гамма-глутамилтрансферазы и аспартат-аминотрансферазы, а также тенденцией к анемии в общем анализе крови.

Наиболее сильная корреляционная связь наблюдалась при анализе VI метаболомного фактора. В сочетании со значимой положительной корреляционной связью уровня метаболитов с показателем расчетного индекса FIB-4 наблюдалась связь с развитием тромбоцитопении в общем анализе крови. У пациентов преобладание VI МФ коррелировало с гипербилирубинемией, гипоальбуминемией, повышением маркеров холестаза (щелочная фосфатаза, гамма-глутамилтрансфераза) и уровнем аланинаминотрансферазы, дисбалансом секреции иммуноглобулинов всех фракций.

Нами проведен сравнительный анализ различий метаболомных факторов пациентов на фоне различной этиологии заболевания и в сравнении с группой контроля (табл. 4).

I МФ статистически значимо отличал как пациентов с АБП ($p = 0,003$), так и пациентов с НАЖБП ($p = 0,015$) от группы контроля. У пациентов с заболеванием печени, в отличие от здоровых добровольцев, было отмечено повышение активности метаболитических путей и повышения уровня всех метаболитов (рис. 1).

Метаболиты факторы IV и VI статистически значимо отличали пациентов с АБП от пациентов с НАЖБП ($p = 0,012$ и $p = 0,011$ соответственно). На фоне токсической этиологии заболевания печени наблюдалось повышение активности VI МФ и снижение активности с уменьшением концентрации метаболитов внутри IV МФ.

Учитывая наличие корреляционных связей метаболомных факторов с клинико-лабораторными данными, характерными для цирроза печени, был проведен сравнительный анализ пациентов с циррозом и общей когорты лиц без цирроза, включенных в исследование, в том числе из группы контроля. Включение здоровых добровольцев в факторный анализ обосновано с точки зрения повышения достоверности и интерпретируемости выявляемых латентных переменных. Это способствует корректной калибровке модели, помогает отделить естественную изменчивость данных от патологических вариаций и обеспечивает объективную оценку вклада каждого выявленного фактора в общую дисперсию. Кроме того, объединенная выборка увеличивает статистическую мощность анализа, что особенно важно при изучении сложных биохимических систем, где закономерности могут быть неочевидны при сравнительно ограниченной

Таблица 4. Различия метаболомного профиля пациентов с алкогольной болезнью печени, пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени и группы контроля

Table 4. Differences in the metabolomic profile of patients with alcoholic liver disease, non-alcoholic fatty liver disease, and the control group

МФ MF	АБП ALD (n = 40)	НАЖБП NAFLD (n = 44)	Группа контроля Control group (n = 14)	p	АБП/ НАЖБП ALD/ NAFLD	АБП/ Группа контроля ALD/ Control group	НАЖБП/ Группа контроля NAFLD/ Control group
	Me [Q ₁ ; Q ₃]						
I	0,02 [-0,41; 0,40]	-0,14 [-0,29; 0,13]	-0,47 [-0,53; -0,35]	0,003	0,767	0,003	0,015
II	-0,31 [-0,83; 0,19]	-0,09 [-0,42; 0,74]	-0,24 [-0,59; -0,05]	0,137	0,186	0,998	0,398
III	-0,14 [-0,55; 0,28]	-0,16 [-0,51; 0,35]	-0,09 [-0,46; 0,26]	0,981	0,981	0,997	0,997
IV	-0,37 [-1,11; 0,35]	0,29 [-0,30; 0,84]	-0,05 [-0,54; 0,49]	0,012	0,012	0,545	0,609
V	-0,08 [-0,29; 0,13]	-0,10 [-0,22; 0,01]	-0,22 [-0,37; -0,15]	0,061	0,983	0,078	0,098
VI	0,24 [-0,38; 1,15]	-0,34 [-0,63; 0,11]	-0,54 [-0,70; -0,41]	< 0,0001	0,011	0,0002	0,136

Примечание: МФ – метаболомный фактор; АБП – алкогольная болезнь печени; НАЖБП – неалкогольная жировая болезнь печени.

Note: MF – metabolomic factor; ALD – alcoholic liver disease; NAFLD – non-alcoholic fatty liver disease.

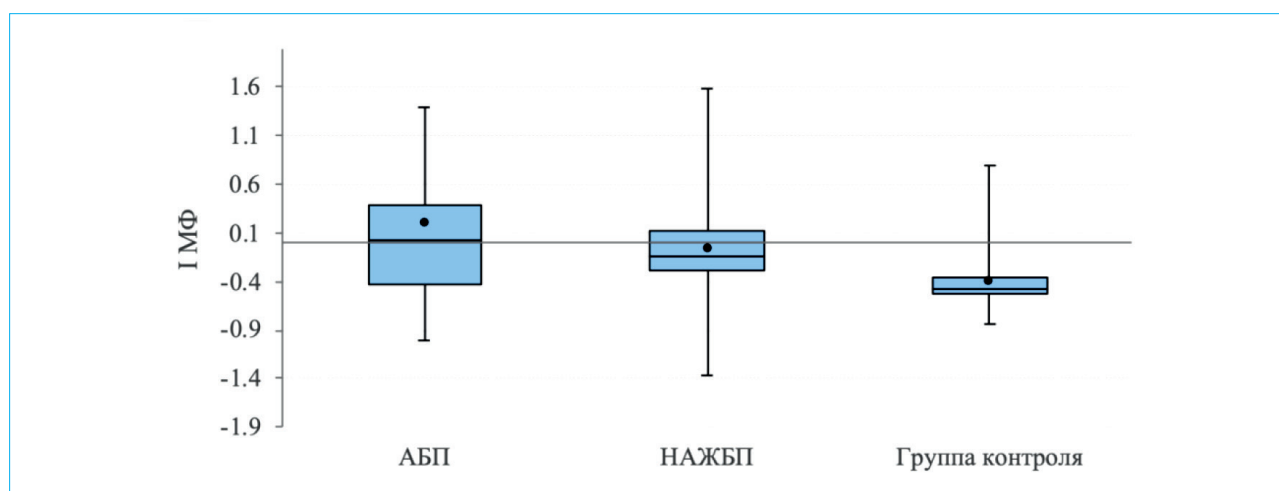


Рисунок 1. Различия метаболомного профиля I на фоне заболеваний различной этиологии в сравнении с группой контроля

Figure 1. Differences in the metabolomic profile I against the background of diseases of various etiologies in comparison with the control group

вариативности выборки, характерной для однородных групп пациентов.

Нами установлены статистически значимые разнонаправленные изменения метаболомных профилей пациентов с установленным диагнозом «цирроз печени» и без него, результаты представлены в таблице 5.

У пациентов с циррозом печени различной этиологии (АБП и НАЖБП) было отмечено повышение активности метаболитических путей I МФ

($p = 0,003$), V МФ ($p = 0,002$) и VI МФ ($p < 0,001$) с тенденцией к повышению концентрации метаболитов в сыворотке крови. В то время как в отношении IV МФ ($p < 0,001$) выявлена статистически значимая тенденция к снижению метаболитической активности и уменьшению уровня метаболитов.

Для оценки влияния этиологического фактора на изменения метаболома пациентов с циррозом печени был проведен анализ подгрупп пациентов с ЦП в исходе АБП и НАЖБП.

Таблица 5. Различия метаболомного профиля пациентов с циррозом печени и без цирроза печени
Table 5. Differences in the metabolomic profile of patients with and without liver cirrhosis

Метаболомный фактор <i>Metabolomic factor</i>	Пациенты с циррозом печени <i>Patients with liver cirrhosis</i> (n = 39)	Пациенты без цирроза печени <i>Patients without liver cirrhosis</i> (n = 59)	p
	<i>Me [Q₁; Q₃]</i>		
I	0,13 [–0,20; 0,42]	–0,23 [–0,43; –0,01]	0,003
II	–0,07 [–0,47; 0,51]	–0,26 [–0,63; 0,17]	0,351
III	–0,06 [–0,55; 0,35]	–0,16 [–0,48; 0,32]	0,588
IV	–0,47 [–1,02; 0,24]	0,31 [–0,31; 0,81]	0,0002
V	–0,02 [–0,15; 0,14]	–0,19 [–0,30; –0,05]	0,002
VI	0,50 [–0,15; 1,22]	–0,42 [–0,67; –0,19]	< 0,0001

Таблица 6. Различия метаболомного профиля пациентов с циррозом печени в исходе алкогольной болезни печени и неалкогольной жировой болезни печени
Table 6. Differences in the metabolomic profile of patients with liver cirrhosis resulting from alcoholic liver disease and non-alcoholic fatty liver disease

Метаболомный фактор <i>Metabolomic factor</i>	Цирроз печени в исходе АБП <i>Liver cirrhosis as a result of ALD</i> (n = 31)	Цирроз печени в исходе НАЖБП <i>Liver cirrhosis as a result of NAFLD</i> (n = 8)	p
	<i>Me [Q₁; Q₃]</i>		
I	0,14 [–0,12; 0,45]	0,12 [–0,36; 0,16]	0,531
II	–0,16 [–0,72; 0,23]	0,54 [0,05; 1,27]	0,007
III	–0,12 [–0,46; 0,21]	0,38 [–0,55; 0,52]	0,347
IV	–0,66 [–1,15; 0,24]	–0,23 [–0,59; 0,20]	0,347
V	–0,03 [–0,18; 0,14]	–0,02 [–0,11; 0,10]	0,531
VI	0,72 [–0,15; 1,46]	0,18 [–0,11; 0,46]	0,125

Примечание: АБП — алкогольная болезнь печени; НАЖБП — неалкогольная жировая болезнь печени.

Note: ALD — alcoholic liver disease; NAFLD — non-alcoholic fatty liver disease.

При анализе метаболомных профилей в подгруппах пациентов с ЦП были установлены статистически значимые различия в отношении II МФ у пациентов с циррозом печени в исходе НАЖБП — наблюдалось повышение уровня метаболитов сыворотки крови в сравнении с пациентами с ЦП в исходе АБП ($p = 0,007$) (табл. 6).

Для оценки связи метаболомных факторов с тяжестью заболевания нами был проведен сравнительный анализ пациентов с циррозом печени на разных стадиях заболевания по классификации Чайлда — Пью в сравнении с пациентами без цирроза печени (табл. 7).

При анализе пациентов с циррозом печени были отмечены статистически значимые различия между тяжестью цирроза печени по классификации Чайлда — Пью. Наблюдалась тенденция к снижению уровня метаболитов внутри метаболомного профиля II по мере прогрессирования заболевания. Цирроз печени класса А статистически значимо отличался от класса С по классификации Чайлда — Пью ($p = 0,0047$) (рис. 2).

По мере прогрессирования заболевания наблюдалась тенденция к повышению метаболической активности внутри VI метаболомного профиля. Статистически значимо уровень метаболитов

отличал пациентов без цирроза и ЦП класса В и С по классификации Чайлда — Пью ($p < 0,0001$) (рис. 3).

Нами отмечена тенденция к разнонаправленным изменениям концентраций метаболитов по мере прогрессирования заболевания: увеличение уровня метаболитов I МФ и снижение активности метаболомных путей IV МФ. Однако без статистически значимых различий в подгруппах пациентов.

Метаболомный фактор III, отражающий в большей степени метаболизм длинноцепочечных ацилкарнитинов, не продемонстрировал различия в зависимости от этиологии заболевания и принадлежности к группе с циррозом, что, возможно, объясняется небольшой выборкой.

Обсуждение

Метаболомный профиль отражает все биохимические процессы, непрерывно протекающие внутри организма человека, как на внутриклеточном, так и на внеклеточном уровне. На фоне развития болезни наблюдается активация многих скрытых компенсаторных механизмов, а последующий срыв адаптации макроорганизма к патологическим внутренним и внешним воздействиям влечет за собой

Таблица 7. Различия метаболомного профиля пациентов с циррозом печени на разных стадиях тяжести заболевания по классификации Чайлда — Пью в сравнении с пациентами без цирроза печени

Table 7. Differences in the metabolomic profile of patients with liver cirrhosis at various stages of severity according to the Child — Pugh classification, compared with patients without liver cirrhosis

Метаболомный фактор <i>Metabolomic factor</i>	Пациенты без цирроза печени <i>Patients without liver cirrhosis</i> (n = 59)	Пациенты с циррозом печени (по классификации Чайлда — Пью) <i>Patients with liver cirrhosis</i> (Child — Pugh classification)			p
		Класс А <i>Class A</i> (n = 16)	Класс В <i>Class B</i> (n = 15)	Класс С <i>Class C</i> (n = 8)	
I	−0,23 [−0,43; −0,01]	−0,05 [−0,69; 0,16]	0,19 [−0,02; 0,44]	0,30 [0,01; 0,73]	0,0059
II	−0,26 [−0,63; 0,17]	0,46* [−0,06; 0,93]	−0,14 [−0,51; 0,17]	−0,70* [−0,95; −0,36]	0,0023
III	−0,16 [−0,48; 0,32]	−0,12 [−0,55; 0,35]	−0,12 [−0,36; 0,16]	0,10 [−0,29; 0,59]	0,8017
IV	0,31 [−0,31; 0,81]	−0,23 [−0,66; 0,32]	−0,79 [−0,96; 0,03]	−0,99 [−1,70; −0,16]	0,0012
V	−0,19 [−0,30; −0,05]	−0,08 [−0,13; 0,10]	0,07 [−0,06; 0,17]	−0,11 [−0,21; −0,01]	0,0108
VI	−0,42* [−0,67; −0,19]	−0,11 [−0,42; 0,46]	0,76* [0,52; 1,71]	0,76* [0,29; 1,43]	<0,0001

Примечание: * — различия статистически значимы ($p < 0,05$).

Note: * — differences are statistically significant ($p < 0.05$).

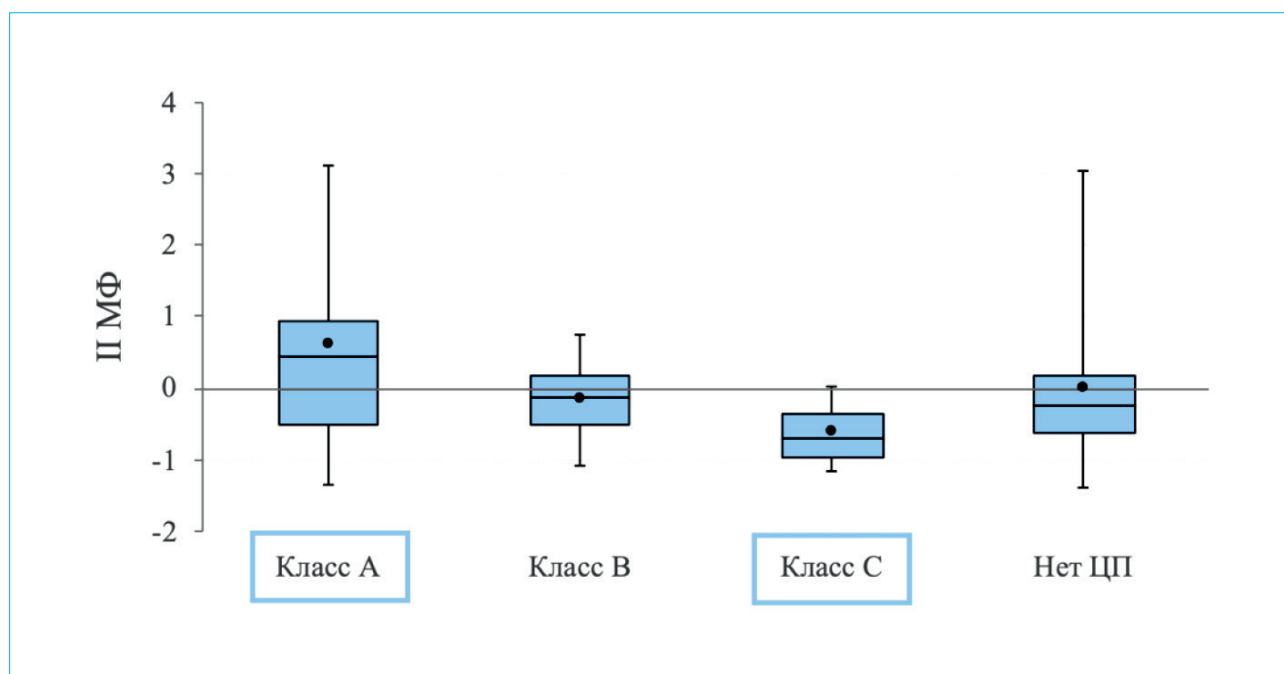


Рисунок 2. Различия метаболомного профиля II на фоне прогрессирования заболевания в сравнении с группой пациентов без цирроза печени

Figure 2. Differences in metabolomic profile II during disease progression compared with the group of patients without liver cirrhosis

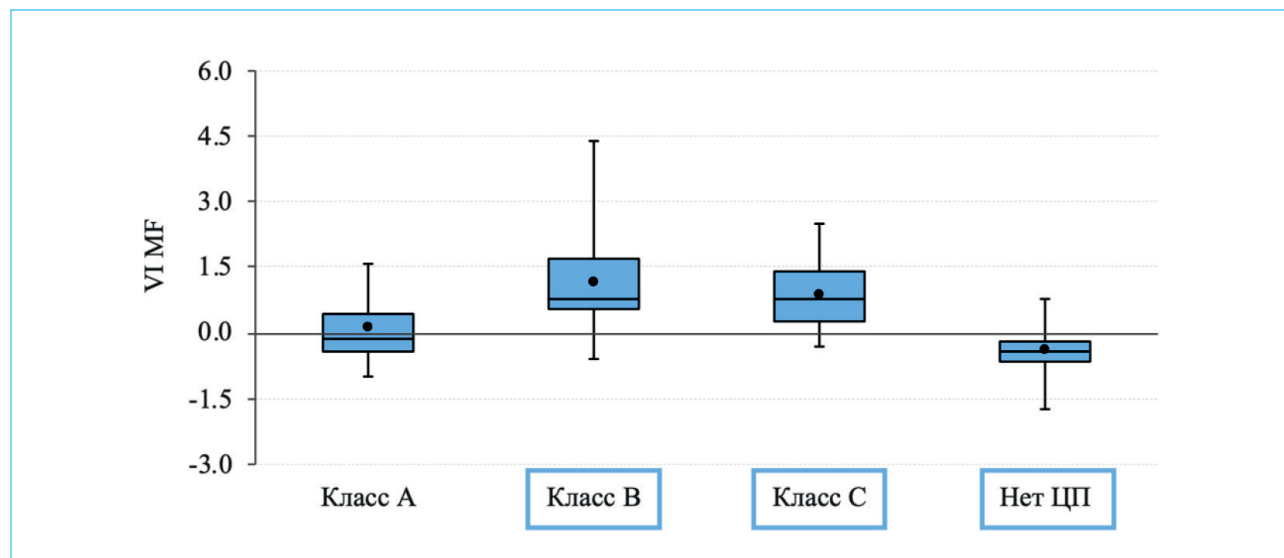


Рисунок 3. Различия метаболомного профиля VI на фоне прогрессирования заболевания в сравнении с группой пациентов без цирроза печени

Figure 3. Differences in metabolomic profile VI during disease progression compared with the group of patients without liver cirrhosis

декомпенсацию и прогрессирование заболеваний. С клинической точки зрения исследования в области метаболомики крайне важны как для поиска ранних биомаркеров развития заболеваний на доклинической стадии, так и для разработки терапии, направленной на регуляцию определенных биохимических связей.

Изменение метаболомного профиля на фоне различных заболеваний активно исследуется в последнее время. Определенную сложность в этом представляет большая стоимость метаболомных исследований. Большинство мировых работ по изучению метаболома на фоне заболеваний печени оценивают уровни отдельных групп метаболитов в биологических средах и тканях.

В рамках нашего исследования нам удалось провести одномоментный целевой метаболомный анализ 96 метаболитов сыворотки крови пациентов. Большой набор исследуемых молекул позволяет в большей степени охарактеризовать изменения метаболомного профиля на фоне исследуемых нозологических форм. При проведении анализа нами выделено шесть главных компонент, в отношении которых нами предложено применение термина «метаболомный фактор». Метаболомные факторы, включающие в себя различные биоактивные молекулы, могут как отражать процессы компенсации/декомпенсации организма на фоне заболевания, так и выступать в качестве повреждающего фактора, обуславливая прогрессирование болезни. При более детальном анализе групп пациентов и группы контроля установлены статистически значимые различия метаболомической активности отдельных метаболомных факторов,

что в совокупности более точно характеризует изменение метаболомного профиля наших пациентов. Опираясь на полученные нами данные, в последующем возможно изучать биохимические связи конкретных метаболомных факторов и их роль в развитии заболеваний.

Полученные нами данные во многом согласуются с описанными ранее результатами.

Многие исследования демонстрируют, что в основе развития и прогрессирования НАЖБП лежат метаболические нарушения, опосредованно приводящие к развитию митохондриальной дисфункции, оксидативного стресса, повреждению гепатоцитов, активации иммунной системы и развитию фиброза [5]. Отдельная роль в патогенезе НАЖБП отводится метаболизму аминокислот. Среди незаменимых аминокислот выделяют три с разветвленными боковыми цепями (branched chain amino acid, BCAA): лейцин, валин и изолейцин. Катаболизм BCAA протекает с участием аминотрансферазы «BCAT» с образованием соответствующих α -кетокислот и последующим участием метаболитов в образовании аденозинтрифосфата (АТФ) и включения метаболитов в цикл Кребса [6]. Однако возможен альтернативный биохимический путь, при котором активные метаболиты BCAA включаются в реакцию липогенеза. Это происходит путем присоединения карнитина к продуктам катаболизма BCAA и их транспорта через специфический транспортер в цитоплазму клеток.

В исследованиях с участием пациентов с ожирением была отмечена связь BCAA с ацилкарнитинами C3 и C5 [7]. P. Sánchez-Pintos et al. установили повышенный уровень C3 и C5 в крови

новорожденных, крупных для их гестационного возраста, с повышенным риском развития инсулинорезистентности, ожирения и метаболического синдрома в будущем [8]. В своей работе K. Tajiri et al. предположили наличие скрытой биохимической связи L-карнитина (C0) и ВСАА и ее роли в развитии печеночной энцефалопатии на фоне ЦП [9]. В исследованиях, посвященным изучению влияния ВСАА на метаболизм в печени, было показано, что катаболизм этих молекул снижается на фоне НАЖБП, и, как следствие, наблюдается повышение уровня аминокислот в сыворотке крови пациентов [10, 11]. Известно, что ВСАА, являясь донорами азота, принимают участие в синтезе аланина из пирувата в цикле Кребса [12]. Таким образом, в условиях изменения метаболизма ВСАА предположительно может увеличиваться уровень аланина. Эти данные согласуются с результатами нашего исследования, в ходе которого нами было отмечено повышение концентрации метаболитов IV МФ, представленного короткоцепочечными ацетилкарнитинами и аминокислотами, у пациентов с НАЖБП.

В ходе нашего исследования установлена связь между I, V и VI метаболическими факторами и наличием цирроза печени в когорте включенных в исследование пациентов. Установлена положительная корреляционная связь I и VI МФ с индексом FIB-4. Нами был проведен анализ метаболомного профиля пациентов в зависимости от тяжести заболевания по классификации Чайлда — Пью, с учетом наличия асцита, печеночной энцефалопатии, гипокоагуляции, уровня билирубина и снижения белково-синтетической функции печени. Так, по мере прогрессирования заболевания отмечено значимое повышение метаболической активности VI МФ, а значит уровень метионина, тирозина и эпинефрина может отражать прогрессирование печеночной недостаточности, желтухи и нарушения дезинтоксикационной функции печени. Данные клинические проявления отражает установленная корреляционная связь VI МФ и изменений в биохимическом анализе крови в исследуемой когорте.

Метионин является незаменимой протеогенной аминокислотой [13]. Исследования последних лет демонстрируют, что нарушение метаболизма метионина и функциональные изменения ферментов тесно связаны с прогрессированием фиброза и развитием гепатоцеллюлярной карциномы [14]. Хорошо описано влияние на гомеостаз активного метаболита катаболизма метионина — S-аденозилметионина (SAM). Существуют данные, что SAM способен оказывать прямой антиоксидантный эффект, предотвращать повреждение митохондриальной ДНК и диссоциации митохондрий, а также подавлять провоспалительные цитокины [15]. Кроме того, SAM является основным донором метильной группы для синтеза фосфатидилхолина, который необходим для экспорта ЛПОНП из печени [16]. Было показано, что у пациентов

с инсулинорезистентностью и неалкогольным стеатогепатитом наблюдается снижение скорости трансметилирования метионина в сравнении с группой контроля [17].

Согласно результатам многих наблюдений, печень является одним из основных органов метаболизма ароматических аминокислот (ААА: фенилаланина, тирозина и триптофана) [18]. В литературе описаны изменения, выявленные у пациентов с циррозом печени, повышение уровня ААА, в частности фенилаланина и тирозина, и снижение уровня ВСАА в плазме крови [19]. G. Dam et al. в своей работе показали, что соотношение ВСАА/ААА, так называемый «коэффициент Фишера», отрицательно коррелировало с тяжестью заболевания и оценкой выживаемости по шкале Чайлда — Пью [20]. Многие исследования демонстрируют, что на фоне гипераммониемии, которая может наблюдаться на фоне цирроза печени, усиливается катаболизм аминокислот с разветвленной цепью и, соответственно, снижается концентрация ВСАА в плазме крови [21]. Аналогичные изменения метаболомного профиля у пациентов с хроническим заболеванием печени отметили в своей работе M. Gaggini et al. [22].

Эти данные согласуются с изменениями метаболизма, выявленными в ходе нашего исследования. Нами была отмечена статистически значимая связь IV и VI метаболомных факторов с индексом FIB-4. На фоне цирроза печени наблюдалось разнонаправленное изменение концентраций метаболитов, а именно снижение уровня ВСАА (валина и лейцина) и повышение ААА (тирозина) у пациентов с циррозом печени. Однако фенилаланин был включен во II метаболомный фактор, и по мере прогрессирования ЦП наблюдалось снижение концентрации этого метаболита.

В литературе описаны изменения метаболизма катехоламинов на фоне развития и прогрессирования заболеваний печени. Нами были установлены статистически значимые изменения уровня эпинефрина и его метаболита, метанефрина. Однако в ходе анализа эти молекулы были включены в разные метаболомные факторы. Исследования показывают, что печень напрямую взаимодействует с катехоламинами посредством симпатической нервной системы. Было продемонстрировано, что нервные окончания контактируют с гепатоцитами, звездчатыми клетками, синусоидальными эндотелиоцитами, а также желчными протоками [23]. Установлено, что в печени катехоламины способны регулировать глюконеогенез и глюконеогенез [24, 25]. Исследования на животной модели демонстрируют, что катехоламины способны непосредственно регулировать внутриклеточное расщепление триглицеридов до свободных жирных кислот, а также ограничивать секрецию ЛПОНП [26, 27]. Как на животных моделях, так и на пациентах было показано, что уровень катехоламинов в плазме увеличивается на фоне приема алкоголя,

а также у пациентов с циррозом печени различной этиологии [28].

Наравне с I и VI метаболомными факторами нами были отмечены статистически значимые повышения уровня витамина B₅, кортизола, ксантуреновой кислоты и ацилкарнитина (C18) у пациентов с циррозом печени в сравнении с группой без цирроза. Ранее мы показали, что метаболит триптофана, ксантуреновая кислота, был статистически значимо повышен у пациентов с печеночной энцефалопатией [29]. Однако в отношении кортизола данные литературы и результаты нашего исследования несколько отличаются. Многие работы показали, что по мере прогрессирования цирроза печени может наблюдаться снижение уровня кортизола как проявление гепато-адреналового синдрома [30].

Еще одним метаболитом, который ассоциирован с заболеваниями печени и функция которого хорошо описана в исследованиях, является асимметричный диметиларгинин (ADMA). Установлено, что уровень этого метаболита, связанного с риском развития сердечно-сосудистых осложнений, повышается на фоне прогрессирования печеночной недостаточности [31]. Нами установлено повышение уровня этого метаболита в рамках I МФ у пациентов с циррозом печени.

Многие исследования последних лет направлены на изучение митохондриальной дисфункции и ее роли в патогенезе различных заболеваний. По данным литературы, митохондриальная дисфункция лежит в основе метаболического синдрома, нарушения липидного обмена и инсулинорезистентности [32]. Ранее мы показали, что на фоне цирроза печени в исходе АБП и НАЖБ наблюдаются снижение уровня короткоцепочечных жирных кислот (КЦЖК) в образцах стула пациентов [33]. КЦЖК являются субстратом для функционирования митохондрий, и снижение уровня этих метаболитов может потенциально приводить к митохондриальной дисфункции [34]. В ходе данного исследования было выявлено большое количество метаболитов, которые напрямую или опосредованно задействованы в энергетическом обмене. Так,

нами было отмечено повышение уровня длинноцепочечных ацилкарнитинов, что может быть следствием нарушения функционирования карнитинового транспортера жирных кислот и потенциально отражать повреждение митохондриальной мембраны [35]. Также нами было отмечено повышение уровня витамина B₅ у пациентов с циррозом печени. Данный метаболит является важным компонентом кофермента А и принимает участие в бета-окислении жирных кислот и цикле трикарбоновых кислот [36]. Таким образом, повышенный уровень пантотеновой кислоты, ассоциированный с прогрессированием заболевания, также может быть следствием нарушения энергообмена внутри митохондрии. Повышенный уровень метионина у пациентов с циррозом печени является следствием нарушения метаболизма данной молекулы до адеметионина и тем самым ассоциирован с потенцированием повреждения митохондрий на фоне оксидативного стресса [37].

Согласно исследованиям в области метаболомики печень является центральным органом, в котором реализуются многие биохимические процессы. В настоящее время в литературе приведены изменения метаболизма определенных классов веществ при ряде нозологических форм. В ходе нашего исследования представлены результаты многомерного анализа, позволяющие описать основные изменения в метаболомных профилях пациентов с НАЖБП и АБП. Результаты работы согласуются с описанными изменениями метаболома человека как на фоне повреждения печени в рамках АБП и НАЖБП, так и на фоне цирроза [38]. А дополнительные данные позволяют оценить скрытые биохимические связи в рамках патофизиологических процессов. Нами были установлены корреляционные закономерности метаболомных факторов с клинико-лабораторными данными. Изменчивость метаболомных профилей может рассматриваться и как причина, и как следствие развития и прогрессирования заболеваний. Для уточнения этих данных необходимы проспективные исследования с участием более крупной когорты пациентов.

Литература / References

1. Li S., Looby N., Chandran V., Kulasingam V. Challenges in the metabolomics-based biomarker validation pipeline. *Metabolites*. 2024;14(4):200. DOI: 10.3390/metabo14040200
2. Liu J., Semiz S., van der Lee S.J., van der Spek A., Verhoeven A., van Klinken J.B., et al. Metabolomics based markers predict type 2 diabetes in a 14-year follow-up study. *Metabolomics*. 2017;13(9):104. DOI: 10.1007/s11306-017-1239-2
3. Shah S.H., Kraus W.E., Newgard C.B. Metabolomic profiling for the identification of novel biomarkers and mechanisms related to common cardiovascular diseases: Form and function. *Circulation*. 2012;126(9):1110–20. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.111.060368
4. Shajahan-Haq A.N., Cheema M.S., Clarke R. Application of metabolomics in drug resistant breast cancer research. *Metabolites*. 2015;5(1):100–18. DOI: 10.3390/metabo5010100
5. Friedman S.L., Neuschwander-Tetri B.A., Rinella M., Sanyal A.J. Mechanisms of NAFLD development and therapeutic strategies. *Nat Med*. 2018;24(7):908–22. DOI: 10.1038/s41591-018-0104-9
6. Wegermann K., Henao R., Diehl A.M., Murphy S.K., Abdelmalek M.F., Moylan C.A. Branched chain amino acid transaminase 1 (BCAT1) is overexpressed and hypomethylated in patients with non-alcoholic fatty liver disease who experience adverse clinical events: A pilot study. *PLoS One*. 2018;13(9):e0204308. DOI: 10.1371/journal.pone.0204308
7. Wang T.J., Larson M.G., Vasan R.S., Cheng S., Rhee E.P., McCabe E., et al. Metabolite profiles and the risk of developing diabetes. *Nat Med*. 2011;17(4):448–53. DOI: 10.1038/nm.2307
8. Sánchez-Pintos P., de Castro M.J., Roca I., Rite S., López M., Couce M.L. Similarities between acylcarnitine profiles in large for gestational age newborns and obese

- ty. *Sci Rep.* 2017;7(1):16267. DOI: 10.1038/s41598-017-15809-4
9. Tajiri K., Futsukaichi Y., Kobayashi S., Yasumura S., Takahara T., Minemura M., et al. L-carnitine for the treatment of overt hepatic encephalopathy in patients with advanced liver cirrhosis. *J Nutr Sci Vitaminol (Tokyo)*. 2018;64(5):321–8. DOI: 10.3177/jnsv.64.321
 10. Cheng S., Wiklund P., Autio R., Borra R., Ojanen X., Xu L., et al. Adipose tissue dysfunction and altered systemic amino acid metabolism are associated with non-alcoholic fatty liver disease. *PLoS One*. 2015;10(10):e0138889. DOI: 10.1371/journal.pone.0138889
 11. Kakazu E., Sano A., Morosawa T., Inoue J., Nino-miya M., Iwata T., et al. Branched chain amino acids are associated with the heterogeneity of the area of lipid droplets in hepatocytes of patients with non-alcoholic fatty liver disease. *Hepatol Res.* 2019;49(8):860–71. DOI: 10.1111/hepr.13346
 12. Holecek M., Kandar R., Sispara L., Kovarik M. Acute hyperammonemia activates branched-chain amino acid catabolism and decreases their extracellular concentrations: Different sensitivity of red and white muscle. *Amino Acids*. 2011;40(2):575–84. DOI: 10.1007/s00726-010-0679-z
 13. Parkhitko A.A., Jouandin P., Mohr S.E., Perrimon N. Methionine metabolism and methyltransferases in the regulation of aging and lifespan extension across species. *Aging Cell*. 2019;18(6):e13034. DOI: 10.1111/acel.13034
 14. Pascale R.M., Peitta G., Simile M.M., Feo F. Alterations of methionine metabolism as potential targets for the prevention and therapy of hepatocellular carcinoma. *Medicina (Kaunas)*. 2019;55(6):296. DOI: 10.3390/medicina55060296
 15. Li Z., Wang F., Liang B., Su Y., Sun S., Xia S., et al. Methionine metabolism in chronic liver diseases: An update on molecular mechanism and therapeutic implication. *Signal Transduct Target Ther.* 2020;5(1):280. DOI: 10.1038/s41392-020-00349-7
 16. Choi S., Dong B., Lin C.J., Heo M.J., Kim K.H., Sun Z., et al. Methyl-sensing nuclear receptor liver receptor homolog-1 regulates mitochondrial function in mouse hepatocytes. *Hepatology*. 2020;71(3):1055–69. DOI: 10.1002/hep.30884
 17. Kalhan S.C., Edmison J., Marczewski S., Dasarathy S., Gruca L.L., Bennett C., et al. Methionine and protein metabolism in non-alcoholic steatohepatitis: Evidence for lower rate of transmethylation of methionine. *Clin Sci (Lond)*. 2011;121(4):179–89. DOI: 10.1042/CS20110060
 18. Tessari P., Vettore M., Millioni R., Puricelli L., Orlando R. Effect of liver cirrhosis on phenylalanine and tyrosine metabolism. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. 2010;13(1):81–6. DOI: 10.1097/MCO.0b013e32833383af
 19. Marrone G., Serra A., Miele L., Biolato M., Liguori A., Grieco A., et al. Branched chain amino acids in hepatic encephalopathy and sarcopenia in liver cirrhosis: Evidence and uncertainties. *World J Gastroenterol*. 2023;29(19):2905–15. DOI: 10.3748/wjg.v29.i19.2905
 20. Dam G., Sørensen M., Buhl M., Sandahl T.D., Møller N., Ott P., et al. Muscle metabolism and whole blood amino acid profile in patients with liver disease. *Scand J Clin Lab Invest.* 2015;75(8):674–80.
 21. Holeček M. Branched-chain amino acids and branched-chain keto acids in hyperammonemic states: Metabolism and as supplements. *Metabolites*. 2020;10(8):324. DOI: 10.3390/metabo10080324
 22. Gaggini M., Carli F., Rosso C., Younes R., D'Aurizio R., Bugianesi E., et al. Altered metabolic profile and adipocyte insulin resistance mark severe liver fibrosis in patients with chronic liver disease. *Int J Mol Sci*. 2019;20(24):6333. DOI: 10.3390/ijms20246333
 23. Lelou E., Corlu A., Nessler N., Rauch C., Mallédant Y., Seguin P., et al. The role of catecholamines in pathophysiological liver processes. *Cells*. 2022;11(6):1021. DOI: 10.3390/cells11061021
 24. Saccà L., Vigorito C., Cicala M., Corso G., Sherwin R.S. Role of gluconeogenesis in epinephrine-stimulated hepatic glucose production in humans. *Am J Physiol*. 1983;245(3):E294–302. DOI: 10.1152/ajpendo.1983.245.3.E294
 25. Meyer C., Stumvoll M., Welle S., Woerle H.J., Haymond M., Gerich J. Relative importance of liver, kidney, and substrates in epinephrine-induced increased gluconeogenesis in humans. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2003;285(4):E819–26. DOI: 10.1152/ajpendo.00145.2003
 26. Rasouli M., Zahraie M. Suppression of VLDL associated triacylglycerol secretion by both alpha- and beta-adrenoceptor agonists in isolated rat hepatocytes. *Eur J Pharmacol.* 2006;545(2–3):109–14. DOI: 10.1016/j.ejphar.2006.06.066
 27. Rasouli M., Mosavi-Mehr M., Tahmouri H. Liver denervation increases the levels of serum triglyceride and cholesterol via increases in the rate of VLDL secretion. *Clin Res Hepatol Gastroenterol*. 2012;36(1):60–5. DOI: 10.1016/j.clinre.2011.09.012
 28. Parlesak A., Reisenauer C., Biermann J., Ratge D., Bode J.C., Bode C. Reversibility of increased formation of catecholamines in patients with alcoholic liver disease. *Scand J Gastroenterol*. 2004;39(1):60–6. DOI: 10.1080/00365520310007738
 29. Reshetova M., Markin P., Appolonova S., Yunusov I., Zolnikova O., Bueverova E., et al. Tryptophan metabolites in the progression of liver diseases. *Biomolecules*. 2024;14(11):1449. DOI: 10.3390/biom14111449
 30. Lovato C.M., Thévenot T., Borot S., Di Martino V., Qualls C.R., Urban F.K. 3rd, et al. Decreased maximal cortisol secretion rate in patients with cirrhosis: Relation to disease severity. *JHEP Rep.* 2021;3(3):100277. DOI: 10.1016/j.jhepr.2021.100277
 31. Ferrigno A., Di Pasqua L.G., Berardo C., Richelmi P., Vairetti M. Liver plays a central role in asymmetric dimethylarginine-mediated organ injury. *World J Gastroenterol*. 2015;21(17):5131–7. DOI: 10.3748/wjg.v21.i17.5131
 32. Zong Y., Li H., Liao P., Chen L., Pan Y., Zheng Y., et al. Mitochondrial dysfunction: Mechanisms and advances in therapy. *Signal Transduct Target Ther.* 2024;9(1):124. DOI: 10.1038/s41392-024-01839-8
 33. Цао С., Зольникова О.Ю., Масленников Р.В., Полуэктова Е.А., Буюверова Е.Л., Решетова М.С. и др. Метаболические профили микробиоты кишечника у пациентов с разными стадиями метаболически ассоциированной жировой болезни печени. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2024;34(4):64–74. [Cao X., Zolnikova O.Yu., Maslennikov R.V., Poluektova E.A., Bueverova E.L., Reshetova M.S., et al. Metabolic profiles of the gut microbiota in patients with different stages of metabolism dysfunction-associated fatty liver disease. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2024;34(4):64–74. (In Russ.)]. DOI: 10.22416/1382-4376-2024-34-4-64-74
 34. Kassan M., Kwon Y., Munkhsaikhan U., Sahyoun A.M., Ishrat T., Galán M., et al. Protective role of short-chain fatty acids against Ang-II-induced mitochondrial dysfunction in brain endothelial cells: A potential role of heme oxygenase 2. *Antioxidants (Basel)*. 2023;12(1):160. DOI: 10.3390/antiox12010160
 35. Virmani M.A., Cirulli M. The role of l-carnitine in mitochondria, prevention of metabolic inflexibility and disease initiation. *Int J Mol Sci*. 2022;23(5):2717. DOI: 10.3390/ijms23052717
 36. Leonardi R., Jackowski S. Biosynthesis of pantothenic acid and coenzyme A. *EcoSal Plus*. 2007;2(2):10.1128/ecosalplus.3.6.3.4. DOI: 10.1128/ecosalplus.3.6.3.4
 37. Li Z., Wang F., Liang B., Su Y., Sun S., Xia S., et al. Methionine metabolism in chronic liver diseases: An update on molecular mechanism and therapeutic implication. *Signal Transduct Target Ther.* 2020;5(1):280. DOI: 10.1038/s41392-020-00349-7
 38. Beyoglu D., Popov Y.V., Idle J.R. The metabolomic footprint of liver fibrosis. *Cells*. 2024;13(16):1333. DOI: 10.3390/cells13161333

Сведения об авторах

Решетова Мария Сергеевна* — ассистент 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: reshetova_m_s@staff.sechenov.ru; 119435, г. Москва, ул. Погодинская, 1, стр. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9276-6924>

Маркин Павел Александрович — кандидат фармацевтических наук, заведующий лабораторией фармакокинетики и метаболомного анализа Института трансляционной медицины и биотехнологии, ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет).

Контактная информация: markin_p_a@staff.sechenov.ru; 119991, г. Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2240-2903>

Апполонова Светлана Александровна — кандидат химических наук, доцент кафедры фармакологии, руководитель Центра биофармацевтического анализа и метаболомных исследований Института трансляционной медицины и биотехнологии, ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет).

Контактная информация: appolonova_s_a@staff.sechenov.ru; 119991, г. Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9032-1558>

Шестакова Ксения Михайловна — кандидат фармацевтических наук, заведующий лабораторией биоинформатики и фармакологического моделирования биофармацевтического анализа и метаболомных исследований Института трансляционной медицины и биотехнологии, ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет).

Контактная информация: shestakova_k_m@staff.sechenov.ru; 119991, г. Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6554-3936>

Байдалин Олег Алексеевич — стажер-исследователь 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: baydalin_o_a@staff.sechenov.ru; 119435, г. Москва, ул. Погодинская, 1, стр. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0009-0007-4507-8783>

Волошин Илья Андреевич — стажер-исследователь 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: voloshin_i_a@staff.sechenov.ru; 119435, г. Москва, ул. Погодинская, 1, стр. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0009-0009-5108-6813>

Information about the authors

Maria S. Reshetova* — Teaching Assistant of the Department of Internal Disease Propaedeutics, Gastroenterology and Hepatology, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenovskiy University).

Contact information: reshetova_m_s@staff.sechenov.ru; 119435, Moscow, Pogodinskaya str., 1, build. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9276-6924>

Pavel A. Markin — Cand. Sci. (Pharm.), Head of the Laboratory of Pharmacokinetics and Metabolomic Analysis, Institute of Translational Medicine and Biotechnology, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenovskiy University).

Contact information: markin_p_a@staff.sechenov.ru; 119991, Moscow, Trubetskaya str., 8, build. 2.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2240-2903>

Svetlana A. Appolonova — Cand. Sci. (Chem.), Associate Professor of the Department of Pharmacology, Head of the Centre of Biopharmaceutical Analysis and Metabolomics, Institute of Translational Medicine and Biotechnology, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenovskiy University).

Contact information: appolonova_s_a@staff.sechenov.ru; 119991, Moscow, Trubetskaya str., 8, build. 2.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9032-1558>

Kseniia M. Shestakova — Cand. Sci. (Pharm.), Head of the Laboratory of Bioinformatics and Pharmacological Modelling of Biopharmaceutical Analysis and Metabolomics, Institute of Translational Medicine and Biotechnology, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenovskiy University).

Contact information: shestakova_k_m@staff.sechenov.ru; 119991, Moscow, Trubetskaya str., 8, build. 2.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6554-3936>

Oleg A. Baydalin — Research Assistant at the Department of Internal Disease Propaedeutics, Gastroenterology and Hepatology, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenovskiy University).

Contact information: baydalin_o_a@staff.sechenov.ru; 119435, Moscow, Pogodinskaya str., 1, build. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0009-0007-4507-8783>

Ilya A. Voloshin — Research Assistant at the Department of Internal Disease Propaedeutics, Gastroenterology and Hepatology, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenovskiy University).

Contact information: voloshin_i_a@staff.sechenov.ru; 119435, Moscow, Pogodinskaya str., 1, build. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0009-0009-5108-6813>

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

Юнусов Исмаил Рифкатович — студент 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: yunusov_i_r@student.sechenov.ru; 119435, г. Москва, ул. Большая Пироговская, 2, стр. 4. ORCID: <https://orcid.org/0009-0002-5184-6658>

Зольникова Оксана Юрьевна — доктор медицинских наук, профессор 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: zolnikova_o_yu@staff.sechenov.ru; 119435, г. Москва, ул. Погодинская, 1, стр. 1. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6701-789X>

Маслеников Роман Вячеславович — 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: maslennikov_r_v@staff.sechenov.ru; 119435, г. Москва, ул. Погодинская, 1, стр. 1. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7513-1636>

Жаркова Мария Сергеевна — кандидат медицинских наук, заведующий 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; 119435, г. Москва, ул. Погодинская, 1, стр. 1. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5939-1032>

Ивашкин Владимир Трофимович — доктор медицинских наук, профессор, академик РАН, заведующий 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» 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>

Вклад авторов

Концепция и дизайн исследования: Зольникова О.Ю., Ивашкин В.Т.

Сбор и обработка материалов: Маркин П.А., Апполонова С.А., Байдалин О.А., Волошин И.А., Жаркова М.С.

Статистическая обработка: Шестакова К.М., Маслеников Р.В.

Написание текста: Решетова М.С., Зольникова О.Ю., Юнусов И.Р.

Редактирование: Ивашкин В.Т.

Проверка верстки и ее согласование с авторским коллективом: Решетова М.С.

Ismail R. Yunusov — Student of the N.V. Sklifosovskiy Institute of Clinical Medicine, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenovskiy University). Contact information: yunusov_i_r@student.sechenov.ru; 119435, Moscow, Bolshaya Pirogovskaya str., 2, build. 4. ORCID: <https://orcid.org/0009-0002-5184-6658>

Oxana Yu. Zolnikova — Dr. Sci. (Med.), Professor at the Department of Internal Disease Propaedeutics, Gastroenterology and Hepatology, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenovskiy University). Contact information: zolnikova_o_yu@staff.sechenov.ru; 119435, Moscow, Pogodinskaya str., 1, build. 1. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6701-789X>

Roman V. Maslennikov — Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Internal Disease Propaedeutics, Gastroenterology and Hepatology, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenovskiy University). Contact information: maslennikov_r_v@staff.sechenov.ru; 119435, Moscow, Pogodinskaya str., 1, build. 1. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7513-1636>

Maria S. Zharkova — Cand. Sci. (Med.), Head of the Hepatology Department of V.Kh. Vasilenko Clinic of Internal Diseases Propedeutics, Gastroenterology and Hepatology, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenovskiy University). Contact information: zharkova_m_s@staff.sechenov.ru; 119435, Moscow, Pogodinskaya str., 1, build. 1. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5939-1032>

Vladimir T. Ivashkin — Dr. Sci. (Med.), Professor, Academician of the Russian Academy of Sciences, Head of the Department of Internal Diseases Propedeutics, Gastroenterology and Hepatology, Director of V.Kh. Vasilenko Clinic of Internal Diseases Propedeutics, Gastroenterology and Hepatology, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenovskiy University). Contact information: ivashkin_v_t@staff.sechenov.ru; 119435, Moscow, Pogodinskaya str., 1, build. 1. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6815-6015>

Authors' contributions

Concept and design of the study: Zolnikova O.Y., Ivashkin V.T.

Collection and processing of the material: Markin P.A., Appolonova S.A., Baydalina O.A., Voloshin I.A., Zharkova M.S.

Statistical processing: Shestakova K.M., Maslennikov R.V.

Writing of the text: Reshetova M.S., Zolnikova O.Y., Yunusov I.R.

Editing: Ivashkin V.T.

Proof checking and approval with authors: Reshetova M.S.

Поступила: 04.02.2025 Принята: 03.05.2025 Опубликовано: 30.06.2025
Submitted: 04.02.2025 Accepted: 03.05.2025 Published: 30.06.2025



Metabolomic Profiling of Patients with Alcoholic Liver Disease and Non-Alcoholic Fatty Liver Disease Using Principal Component Analysis

Maria S. Reshetova*, Pavel A. Markin, Svetlana A. Appolonova, Kseniia M. Shestakova, Oleg A. Baydalín, Ilia A. Voloshin, Ismail R. Yunusov, Oxana Y. Zolnikova, Roman V. Maslennikov, Maria S. Zharkova, Vladimir T. Ivashkin

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

Aim: to investigate the metabolomic profile of patients with alcoholic liver disease and non-alcoholic fatty liver disease.

Materials and methods. The present study included patients diagnosed with non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) ($n = 44$), patients diagnosed with alcoholic liver disease (ALD) ($n = 40$) and 14 healthy volunteers. The level of metabolites in the blood serum were determined via high-performance liquid chromatography and tandem mass spectrometry.

Results. In this study, a cross-sectional targeted metabolomic analysis of 96 serum metabolites was performed in patients. Statistical analysis using the principal component method identified six main factors, comprising metabolites from various metabolic pathways. Comparative analysis between patient groups and the control group revealed statistically significant differences in the metabolic activity of individual factors, collectively reflecting alterations in the metabolomic profile. Levels of acylcarnitines, uridine, metanephrine, asymmetric and total dimethylarginine were elevated in patients with NAFLD and ALD compared to the control group. Carnitine, short chain acylcarnitines, valine, leucine, lysine, and alanine were significantly higher in patients with NAFLD compared to those with ALD. In contrast, levels of tyrosine, epinephrine, and methionine were significantly increased in ALD patients compared to both NAFLD patients and healthy volunteers. Among patients with liver cirrhosis (both ALD and NAFLD), there was a noticeable trend toward altered metabolic activity of factors correlating with liver failure indicators and the FIB-4 index. As liver cirrhosis progressed, statistically significant changes in metabolite levels were observed across Child — Pugh classes, taking into account hypocoagulation, hypoalbuminemia, hyperbilirubinemia, the presence of ascites, and hepatic encephalopathy.

Keywords: metabolomic profile, principal component analysis, alcoholic liver disease, non-alcoholic fatty liver disease, liver cirrhosis

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

For citation: Reshetova M.S., Markin P.A., Appolonova S.A., Shestakova K.M., Baydalín O.A., Voloshin I.A., Yunusov I.R., Zolnikova O.Y., Maslennikov R.V., Zharkova M.S., Ivashkin V.T. Metabolomic Profiling of Patients with Alcoholic Liver Disease and Non-Alcoholic Fatty Liver Disease Using Principal Component Analysis. Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology. 2025;35(3):54–70. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2025-35-3-54-70>

Определение метаболомного профиля пациентов с алкогольной болезнью печени и неалкогольной жировой болезнью печени методом главных компонент

М.С. Решетова*, П.А. Маркин, С.А. Апполонова, К.М. Шестакова, О.А. Байдалин, И.А. Волошин, И.Р. Юнусов, О.Ю. Зольникова, Р.В. Маслеников, М.С. Жаркова, В.Т. Ивашкин

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

Цель исследования: изучение метаболомического профиля пациентов с алкогольной болезнью печени и неалкогольной жировой болезнью печени.

Материалы и методы. В настоящем исследовании приняли участие пациенты с диагнозом «неалкогольная жировая болезнь печени» (НАЖБП) ($n = 44$), пациенты с диагнозом «алкогольная болезнь печени» (АБП) ($n = 40$) и 14 здоровых добровольцев. Уровень метаболитов в сыворотке крови определяли с помощью высокоэффективной жидкостной хроматографии и тандемной масс-спектрометрии.

Результаты. Был проведен одномоментный целевой метаболомный анализ 96 метаболитов сыворотки крови пациентов. Статистический анализ с использованием метода главных компонент выявил шесть основных факторов, включающих метаболиты из различных метаболических путей. Сравнительный анализ между группами пациентов и контрольной группой выявил статистически значимые различия в метаболической активности отдельных факторов, в совокупности отражающие изменения метаболомного профиля. У пациентов с НАЖБП и АБП по сравнению с контрольной группой были повышены уровни ацилкарнитинов, уридина, метанефрина, асимметричного и общего диметиларгинина. Напротив, уровни тирозина, эpineфрина и метионина были значительно повышены у пациентов с АБП по сравнению как с пациентами с НАЖБП, так и со здоровыми добровольцами. Среди пациентов с циррозом печени (как с АБП, так и с НАЖБП) наблюдалась заметная тенденция к изменению метаболической активности факторов, коррелирующих с показателями печеночной недостаточности и индексом FIB-4. По мере прогрессирования цирроза печени на разных стадиях заболевания, согласно классификации по шкале Чайлда — Пью, наблюдались статистически значимые изменения уровней метаболитов с учетом наличия гипокоагуляции, гипоальбуминемии, гипербилирубинемии, асцита и печеночной энцефалопатии.

Ключевые слова: метаболомный профиль, метод главных компонент, алкогольная болезнь печени, неалкогольная жировая болезнь печени, цирроз печени

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования: Решетова М.С., Маркин П.А., Апполонова С.А., Шестакова К.М., Байдалин О.А., Волошин И.А., Юнусов И.Р., Зольникова О.Ю., Масленников Р.В., Жаркова М.С., Ивашкин В.Т. Определение метаболомного профиля пациентов с алкогольной болезнью печени и неалкогольной жировой болезнью печени методом главных компонент. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2025;35(3):54–70. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2025-35-3-54-70>

Introduction

Advancing our understanding of disease development and progression is impossible without improving research methodologies. One of such emerging scientific approaches is metabolomics, a branch of biochemistry designed to study the concentrations of small molecules (metabolites) in biological matrices [1]. Currently, more than 220,000 active metabolites involved in various biochemical processes in the human body have been described. The maintenance of homeostasis is largely depends on the regulation of anabolic and catabolic processes involving highly active small molecules such as amino acids, lipids, sugars, and organic acids. Alterations in the metabolome occur in response to various endogenous processes within the body and can more accurately characterize specific biological phenotypes.

In clinical medicine, metabolomic analysis enables a more precise description of biochemical changes associated with diseases of various organs and systems. Current research is focused on identifying new, more accurate biomarkers that can enhance disease diagnosis and prevention, as well as potential molecular targets for therapeutic intervention. To date, several metabolomic markers have already been identified as predictors of diabetes mellitus, cardiovascular complications, and certain types of cancer [2–4].

The modern predominant statistical method used in metabolomics is factor analysis of the correlation matrix via principal component analysis. In the course of this analysis, it becomes possible to identify complex factors (components) that

incorporate key variables and provide the most comprehensive explanation of observed correlations. It can also reveal hidden interconnections between biochemical processes occurring in the human body under various pathological conditions.

The aim of the present study was to investigate the metabolomic profile of patients with alcoholic liver disease (ALD) and non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD).

Materials and methods

The study was conducted in accordance with the Declaration of Helsinki and approved by the Ethics Committee of the I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University) No. 01-22 dated 01/20/2022, for the period from 02/22/2022 to 02/14/2023. Patients with an established diagnosis of NAFLD were included in the work. The diagnosis was established on the basis of anamnesis, clinical picture and data from laboratory and instrumental studies, as well as the exclusion of other etiological factors of liver damage (*diagnosis per exclusionem*). If alcohol consumption in hepatotoxic doses for > 6 months (> 30 g/day for men and > 20 g/day for women) was detected, a diagnosis of ALD was established.

All patients were screened for the presence of viral hepatitis markers (HBsAg, HBeAg, Anti-HBc-total, Anti-HBe, Anti-HBs, Anti-HCV-total, Anti-HAV-IgM, Anti-HAV-IgG), markers of primary biliary cholangitis and autoimmune hepatitis (AMA, ANA, SMA and anti-LKM1), as well

as hemochromatosis (ferritin level, transferrin saturation with iron) and Wilson's disease (ceruloplasmin level, Kayser — Fleischer rings, daily amount of copper in urine, free copper level in blood plasma). Patients also underwent ultrasound examination (US) of abdominal organs and study of alpha-fetoprotein level to exclude neoplasms of the liver and abdominal organs. The type of liver damage (steatohepatitis/cirrhosis) was determined considering the conclusion of the histological examination in combination with clinical data, as well as data from laboratory and instrumental research methods.

The control group consisted of healthy volunteers with no complaints from the gastrointestinal tract, without concomitant diseases of the respiratory, urinary, endocrine, cardiovascular systems and oncological diseases, who came to the clinic for a preventive examination.

Metabolomic analysis

At the first stage, upon the patient's admission to the hospital, blood was drawn from the brachial vein into 2 mL vacuum tubes with the clot activator. The blood samples were centrifuged under standard conditions at room temperature at an acceleration of 3,000 g for 10 minutes. After precipitation, the supernatant, blood serum, was poured into polypropylene Eppendorf tubes. The samples were stored at temperatures below -80°C until the analysis stage.

In the second stage, solutions of internal metabolite standards were prepared. After thawing, 40 μL of the internal standard mix (IS-mix) was added to 10 μL of the plasma samples in polypropylene Eppendorf tubes. The resulting mixture was evaporated to dryness in a centrifugal vacuum evaporator at a temperature of 40°C . To the dry residue, a derivatization mixture (a solution of phenylisothiocyanate in pyridine) was added, then the solution was mixed on a vortex for 10 seconds and left at room temperature for 20 minutes. The samples were then evaporated to dryness again in a centrifugal vacuum evaporator at a temperature of 40°C . To the dry residue, 100 μL of a 5 mM ammonium acetate solution in methanol was added. The samples were mixed on a shaker for 30 minutes. To the plasma samples and laboratory plasma samples, 100 μL of deionized water was added, and to the standard solutions (Cal1-6, QCs), 100 μL of a 0.1 PBS solution was added. The resulting solutions were mixed in a vortex for 10 seconds and centrifuged at 14,900 g and a temperature of 20°C for 10 minutes. A supernatant volume of 150 μL was transferred to a polypropylene microvial for subsequent chromatography—mass spectrometry analysis.

In the course of high-performance liquid chromatography and tandem mass spectrometry (HPLC-MS/MS), the identification of compounds in the sample was conducted based on two characteristics, retention time and characteristic mass spectrometric transitions. The chromatographic separation of substances was performed using gradient elution. Mass spectrometric detection was performed in the multiple reaction monitoring (MRM) mode.

Parameters of the high-performance liquid chromatography: analytical column for HPLC — ACQUITY UPLC BEH C18, 2.1×50 mm; particle size — 1.7 μm ; pre-column filter — ACQUITY UPLC BEH C18; the temperature control of the analytical column — 40°C ; the flow rate of the mobile phase — 0.50 mL/min. The composition of the mobile phase: phase a — 0.1 % formic acid solution in deionized water; phase b — 100 % acetonitrile for chromatography. Sample injection volume — 5 μL . Total analysis time — 5 minutes.

Parameters of the tandem quadrupole mass spectrometric detector: type of ionization — electrospray with heated nebulizing gas flow (Agilent Jet Stream); gas temperature — 300°C ; gas flow — 11 L/min; nebulizer — 35 psi; sheath gas temperature — 300°C ; sheath gas flow — 11 L/min; capillary voltage (positive ionization) — 3.5 kV; capillary voltage (negative ionization) — 3.5 kV. The analysis was carried out using the dynamic multiple reaction method (dynamic MRM), the duration of the dynamic analysis cycle was 600 ms.

After the analysis was completed, the obtained data were processed using the MassHunter software with the construction of a calibration curve. The result of the quantitative determination of the samples was outputted in the form of a general Excel file containing sample numbers and analyte concentrations. A total of 96 different serum metabolites were identified in the metabolomics analysis.

Statistical analysis

Statistical data processing was performed using application software. The Kolmogorov — Smirnov criterion with Lilliefors correction was used to check the distribution of quantitative indicators for normality. Variables with a non-normal distribution were described as median and interquartile range — Me [Q1; Q3]. Qualitative data were presented as absolute and relative values — n (%). Comparisons of two independent groups by quantitative variables were assessed using the non-parametric Mann — Whitney U criterion, and for three or more groups — the Kruskal — Wallis test. The significance of the differences between the groups in terms of qualitative indicators was evaluated

using the χ^2 Pearson criterion. The correlation between the quantitative variables was established using Spearman's rank correlation coefficient. The strength of the correlation was evaluated according to Chaddock's scale. The significance level for hypothesis testing was set at $p < 0.05$. To correct for type 1 error in multiple pairwise comparisons, the Bonferroni correction was applied.

To identify and interpret the hidden structure in the set of studied indicators, factor analysis using the Principal Component Analysis (PCA) method with orthogonal varimax rotation was performed. Prior to analysis, the adequacy of the data was assessed using the Kaiser – Meyer – Olkin (KMO) criterion and Bartlett's test of sphericity, confirming the presence of sufficiently strong relationships in the correlation matrix. In the first step, principal components were extracted from the total set of variables and ordered in descending order of explained variance; then, based on visual analysis of the "scree plot" and the Kaiser criterion (eigenvalues > 1), the optimal number of factors was determined. After obtaining the final factor structure, the loadings of each variable on the factors were analyzed to determine which metabolites and parameters formed coherent clusters reflecting underlying latent processes or common metabolic pathways.

Results

Data from 98 individuals were analyzed: 44 patients with a confirmed diagnosis of NAFLD, 40 patients with ALD diagnosis and 14 healthy volunteers. The main clinical and laboratory characteristics of the studied groups are presented in Table 1.

All patients were comparable by gender ($p > 0.05$), the average age in the control group was slightly lower ($p = 0.0001$), however, no statistically significant differences were found between the ALD and NAFLD patient groups ($p = 0.30$). Patients with NAFLD showed a significant increase in BMI ($p < 0.0001$).

In the biochemical blood analysis, patients with ALD had pronounced hyperbilirubinemia due to both total and direct bilirubin fractions ($p < 0.0001$ and $p = 0.003$, respectively), and compared to the control group, elevated markers of cholestasis were observed – gamma-glutamyl transferase ($p < 0.0001$) and alkaline phosphatase ($p = 0.001$).

In the lipid profile analysis, patients with NAFLD had a significant increase in very low-density lipoproteins (VLDL) compared to the ALD group ($p < 0.0001$) and the control group ($p = 0.0024$). No statistically significant differences were found between patient groups in other lipid fractions.

Table 1. Characteristics of clinical and laboratory data of the study groups

Таблица 1. Характеристика клинико-лабораторных данных исследуемых групп

Variable Переменная		ALD АБП (n = 40)	NAFLD НАЖБП (n = 44)	Control group Группа контроля (n = 14)	p
Demographic data Демографические данные					
Gender / Пол n (%)	Males / Мужчины	22 (55.00 %)	16 (36.36 %)	3 (21.43 %)	0.055
	Males / Женщины	18 (45.00 %)	28 (63.64 %)	11 (78.57 %)	
Age, years / Возраст, годы		51.50 [41.75; 60.25]	57.00 [48.00; 63.50]	40.50 [29.75; 44.75]	0.0001
Laboratory parameters Лабораторные показатели					
Platelets, $\times 10^9/L$ Тромбоциты, $\times 10^9/L$		163.50 [96.25; 265.00]	237.00 [192.75; 265.00]	307.50 [253.25; 369.50]	0.0001
White blood cells, $\times 10^9/L$ Лейкоциты, $\times 10^9/L$		5.31 [4.21; 6.93]	6.05 [4.94; 7.42]	6.01 [5.08; 7.68]	0.258
Red blood cells, $\times 10^{12}/L$ Эритроциты, $\times 10^{12}/L$		4.01 [3.39; 4.65]	4.68 [4.46; 5.03]	4.54 [4.33; 4.79]	< 0.0001
Immunoglobulin A, g/L Иммуноглобулин А, г/л		5.51 [3.42; 7.51]	2.66 [2.21; 3.33]	2.53 [2.03; 3.18]	< 0.0001
Immunoglobulin M, g/L Иммуноглобулин М, г/л		1.76 [1.26; 2.96]	1.01 [0.75; 1.36]	1.38 [1.31; 1.52]	< 0.0001
Immunoglobulin G, g/L Иммуноглобулин G, г/л		15.55 [13.26; 18.98]	11.13 [9.13; 13.23]	11.52 [10.81; 13.03]	< 0.0001

End of Table 1. Characteristics of clinical and laboratory data of the study groups

Окончание таблицы 1. Характеристика клинико-лабораторных данных исследуемых групп

Variable Переменная	ALD АБП (n = 40)	NAFLD НАЖБП (n = 44)	Control group Группа контроля (n = 14)	p
Serum total bilirubin, $\mu\text{mol/L}$ Билирубин общий, мкмоль/л	29.45 [17.62; 47.53]	12.55 [10.10; 18.92]	10.40 [9.57; 12.65]	< 0.0001
Serum direct bilirubin, $\mu\text{mol/L}$ Билирубин прямой, мкмоль/л	9.70 [4.40; 20.06]	2.40 [1.70; 3.30]	2.55 [2.22; 2.88]	< 0.0001
Alanine aminotransferase, U/L Аланинаминотрансфераза, Ед./л	26.00 [20.25; 52.25]	34.00 [28.00; 51.75]	17.00 [11.00; 21.00]	0.0004
Aspartate aminotransferase, U/L Аспаратаминотрансфераза, Ед./л	55.00 [31.00; 77.50]	26.50 [23.00; 42.00]	20.00 [17.00; 23.00]	< 0.0001
Gamma-glutamyl transferase, U/L Гамма-глутамилтрансфераза, Ед./л	97.50 [50.50; 312.00]	35.50 [20.75; 60.25]	14.50 [13.00; 33.25]	< 0.0001
Alkaline phosphatase, U/L Щелочная фосфатаза, Ед./л	137.00 [97.00; 263.25]	102.50 [72.75; 169.75]	75.00 [51.00; 104.69]	0.0008
Serum albumin, g/L Альбумин, г/л	37.35 [34.00; 43.48]	44.95 [42.92; 46.00]	44.90 [43.47; 46.62]	< 0.0001
Serum total protein, g/L Общий белок, г/л	72.00 [69.00; 75.25]	72.00 [69.30; 74.25]	72.05 [71.00; 75.38]	0.953
Glucose, mmol/L Глюкоза, ммоль/л	5.34 [5.00; 6.18]	5.56 [4.90; 6.90]	4.75 [4.35; 5.48]	0.016
Serum iron, $\mu\text{mol/L}$ Железо, мкмоль/л	19.00 [15.55; 24.16]	17.35 [13.75; 19.85]	12.35 [10.07; 18.50]	0.050
Serum HDL, mmol/L ЛПВП, ммоль/л	1.06 [0.90; 1.31]	1.12 [0.91; 1.33]	1.33 [1.23; 1.47]	0.016
Serum LDL, mmol/L ЛПНП, ммоль/л	3.19 [2.65; 4.06]	3.54 [2.93; 4.34]	3.10 [2.88; 3.45]	0.086
Serum VLDL, mmol/L ЛПОНП, ммоль/л	0.57 [0.44; 0.67]	0.78 [0.66; 1.16]	0.60 [0.39; 0.62]	< 0.0001
Serum cholesterol, mmol/L Холестерин, ммоль/л	4.69 [3.88; 5.77]	5.44 [4.66; 6.23]	4.82 [4.22; 5.47]	0.049
Potassium, mmol/L Калий, ммоль/л	4.40 [4.20; 4.60]	4.60 [4.30; 4.90]	4.35 [4.15; 4.50]	0.049
Creatinine, $\mu\text{mol/L}$ Креатинин, мкмоль/л	76.00 [65.00; 93.75]	84.50 [76.00; 92.48]	81.50 [74.78; 89.25]	0.194
INR / МНО	1.27 [1.09; 1.55]	1.03 [0.96; 1.10]	1.03 [0.99; 1.08]	< 0.0001
Associated diseases Сопутствующие заболевания				
Type 2 diabetes mellitus, n (%) Сахарный диабет 2-го типа, n (%)	5 (12.50 %)	17 (39.53 %)	(00.00 %)	0.0012
Hypertension, n (%) Гипертоническая болезнь, n (%)	11 (27.50 %)	29 (65.91 %)	(00.00 %)	< 0.0001
BMI, kg/m^2 ИМТ, кг/м ²	26.28 [22.20; 32.20]	30.60 [26.77; 33.60]	22.31 [20.90; 23.10]	< 0.0001
Variant of liver damage Вариант повреждения печени				
Steatosis, n (%) Стеатоз печени, n (%)	2 (5.00 %)	22 (50.00 %)	(00.00 %)	< 0.0001
Steatohepatitis, n (%) Стеатогепатит, n (%)	7 (17.50 %)	14 (31.82 %)	(00.00 %)	
Cirrhosis, n (%) Цирроз печени, n (%)	31 (77.50 %)	8 (18.18 %)	(00.00 %)	

Note: ALD – alcoholic liver disease; NAFLD – non-alcoholic fatty liver disease; HDL – high-density lipoproteins; LDL – low-density lipoproteins; VLDL – very low-density lipoproteins; INR – international normalized ratio, BMI – body mass index.

Примечание: АБП – алкогольная болезнь печени; НАЖБП – неалкогольная жировая болезнь печени; ЛПВП – липопротеины высокой плотности; ЛПНП – липопротеины низкой плотности; ЛПОНП – липопротеины очень низкой плотности; МНО – международное нормализованное отношение, ИМТ – индекс массы тела.

Table 2. Principal components identified as a result of multifactorial analysis of metabolites in the overall cohort of study participants (the metabolites are distributed vertically in descending order of weight)

Таблица 2. Главные компоненты, выделенные в результаты многофакторного анализа метаболитов, в исследуемой популяции в общей когорте включенных в исследование людей (метаболиты распределены в порядке убывания весового коэффициента по вертикали)

MF I I МФ	MF II II МФ	MF III III МФ	MF IV IV МФ	MF V V МФ	MF VI VI МФ
O-palmitoyl-carnitine Оксо-пальмитоил-карнитин (C16-1)	Serine Серин	Lauroyl-carnitine Лауроил-карнитин (C12)	Valeryl-carnitine Валерил-карнитин (C5)	Pantothenic acid Пантотеновая кислота	Tyrosin Тирозин
Acetyl-carnitine Ацетилкарнитин (C2)	Choline Холин	Dodecenoyl-carnitine Додеценоил-карнитин (C12-1)	Propionyl-carnitine Пропионил-карнитин (C3)	Cortisol Кортизол	Methionine Метионин
Oleoyl-carnitine Олеоилкарнитин (C18-1)	Glycine Глицин	Tetradecenoyl-carnitine Тетрадеценоил-карнитин (C14-1)	Valine Валин	Xanthurenic acid Ксантуруеновая кислота	Epinephrine Эпинефрин
Uridine Уридин	Dimethylglycine Диметил-глицин	Decanoyl-carnitine Деканоил-карнитин (C10)	Tiglyl-carnitine Тиглил-карнитин (C5-1)	Stearoyl-carnitine Стеароил-карнитин (C18)	
Linoleyl-carnitine Линолеил-карнитин (C18-2)	Phenylalanine Фенилаланин	Caproyl-carnitine Капроил-карнитин (C6)	Leucine Лейцин		
Metanephine Метанефрин	Taurine Таурин	Myristoyl-carnitine Миристоил-карнитин (C14)	Carnitine Карнитин (C0)		
Asymmetric dimethylarginine Асимметричный диметиларгинин	Aspartic acid Аспарагиновая кислота		Lysine Лизин		
Total dimethylarginine Общий диметиларгинин			Butyryl-carnitine Бутирил-карнитин (C4)		
			Alanine Аланин		

Note: MF — metabolomic factor; Metabolomic factor I (MF I) is represented by acetyl-carnitines: short-chain acetyl-carnitine, long-chain oleoyl-carnitine and linoleoyl-carnitine; nucleotide (uridine); metanephine and two fractions of dimethylarginine — total and asymmetric; Metabolomic factor II (MF II) is represented by choline, a precursor of acetylcholine, and various amino acids: serine, glycine, aspartic acid, phenylalanine and their derivatives (dimethylglycine and taurine); Metabolomic factor III (MF III) consists of representatives of acetyl-carnitines: lauroyl-carnitine (C12), dodecanoyl-carnitine (C12-1), tetradecenoyl-carnitine (C14-1), decanoyl-carnitine (C10), caproyl-carnitine (C6) and myristoyl-carnitine (C14); Metabolomic factor IV (MF IV) is represented by acetyl-carnitines: valeryl-carnitine (C5), propionyl-carnitine (C3), tiglyl-carnitine (C5-1), carnitine (C0), butyryl-carnitine (C4); essential amino acids: valine, leucine, lysine and one replaceable amino acid — alanine; Metabolomic factor V (MF V) is represented by vitamin B5 (pantothenic acid), cortisol, tryptophan metabolite (xanthurenic acid) and stearyl-carnitine (C18); Metabolomic factor VI (MF VI) is represented by metabolites of catecholamine metabolism: conditionally replaceable amino acid (tyrosine), epinephrine and metanephine.

Примечание: МФ — метаболомный фактор; I метаболомный фактор (I МФ) представлен ацетилкарнитинами: короткоцепочечным ацетил-карнитином, длинноцепочечными олеоил-карнитином и линолеил-карнитином; нуклеотидом (уридином); метанефрином и двумя фракциями диметиларгинина — общим и асимметричным; II метаболомный фактор (II МФ) представлен холином, предшественником ацетилхолина, и различными аминокислотами: серином, глицином, аспарагиновой кислотой, фенилаланином и их производными (диметилглицином и таурином); III метаболомный фактор (III МФ) составляют представители ацетил-карнитинов: лауроил-карнитин (C12), додеценоил-карнитин (C12-1), тетрадеценоил-карнитин (C14-1), деканоил-карнитин (C10), капроил-карнитин (C6) и миристоил-карнитин (C14); IV метаболомный фактор (IV МФ) представлен ацетил-карнитинами: валерил-карнитином (C5), пропионил-карнитином (C3), тиглил-карнитином (C5-1), карнитином (C0), бутирил-карнитином (C4); незаменимыми аминокислотами: валином, лейцином, лизином и одной заменимой аминокислотой — аланином; V метаболомный фактор (V МФ) представлен витамином B5 (пантотеновой кислотой), кортизолом, метаболитом триптофана (ксантуруеновой кислотой) и стеароил-карнитином (C18); VI метаболомный фактор (VI МФ) представлен метаболитами обмена катехоламинов: условно-заменимой аминокислотой (тирозином), эпинефрином и метанефрином.

Table 3. Correlation matrix of metabolomic factors with clinical and laboratory data in patients**Таблица 3.** Корреляционная матрица метаболомных факторов пациентов с клинико-лабораторными данными

Parameter / Показатель	I	II	III	IV	V	VI
BMI, kg/m ² ИМТ, кг/м ²	0.04	0.15	0.03	0.31**	−0.01	0.25*
FIB-4 Index Индекс FIB-4	0.32**	0.01	0.12	−0.22*	0.19	0.61**
Laboratory parameters Лабораторные показатели						
Platelets, ×10 ⁹ /L Тромбоциты, ×10 ⁹ /л	−0.29**	0.04	0.00	0.13	−0.17	−0.63**
White blood cells, ×10 ⁹ /L Лейкоциты, ×10 ⁹ /л	−0.15	0.14	0.02	0.24*	−0.06	−0.17
Red blood cells, ×10 ¹² /L Эритроциты, ×10 ¹² /л	−0.25*	0.14	−0.03	0.46**	−0.22*	−0.31**
Immunoglobulin A, g/L Иммуноглобулин А, г/л	0.31**	−0.04	0.21*	−0.45**	0.21*	0.39**
Immunoglobulin M, g/L Иммуноглобулин М, г/л	0.13	0.02	0.10	−0.13	0.22*	0.33**
Immunoglobulin G, g/L Иммуноглобулин G, г/л	0.16	0.00	0.19	−0.39**	0.05	0.44**
Serum total bilirubin, μmol/L Билирубин общий, мкмоль/л	0.33**	−0.14	0.18	−0.24*	0.07	0.49**
Serum direct bilirubin, μmol/L Билирубин прямой, мкмоль/л	0.27**	−0.12	0.23*	−0.33**	0.07	0.39**
Alanine aminotransferase, U/L Аланинаминотрансфераза, Ед./л	−0.16	0.02	0.01	0.15	0.10	0.11
Aspartate aminotransferase, U/L Аспаратаминотрансфераза, Ед./л	0.02	−0.02	0.14	−0.19	0.22*	0.54**
Gamma-glutamyl transferase, U/L Гамма-глутамилтрансфераза, Ед./л	0.19	0.14	0.19	−0.25*	0.39**	0.34**
Alkaline phosphatase, U/L Щелочная фосфатаза, Ед./л	0.18	−0.04	0.24*	−0.34**	−0.01	0.21*
Serum albumin, g/L Альбумин, г/л	−0.31**	0.05	0.01	0.37**	−0.08	−0.45**
Serum total protein, g/L Общий белок, г/л	−0.10	0.12	0.13	0.10	−0.04	−0.08
Glucose, mmol/L Глюкоза, ммоль/л	0.16	0.13	0.17	0.11	0.25*	0.07
Serum iron, μmol/L Железо, мкмоль/л	−0.01	0.10	0.10	0.12	−0.01	0.25*
Serum HDL, mmol/L ЛПВП, ммоль/л	−0.22*	−0.03	0.11	−0.10	−0.20	−0.18
Serum LDL, mmol/L ЛПНП, ммоль/л	−0.09	0.15	−0.08	0.14	0.15	−0.18
Serum VLDL, mmol/L ЛПОНП, ммоль/л	0.02	0.24*	−0.11	0.36**	0.15	−0.09
Serum cholesterol, mmol/L Холестерин, ммоль/л	−0.15	0.15	−0.05	0.14	0.1	−0.2*
Potassium, mmol/L Калий, ммоль/л	0.1	0.03	−0.16	0.04	0.03	−0.28**
Creatinine, μmol/L Креатинин, мкмоль/л	−0.06	−0.07	−0.09	0.36**	−0.16	−0.16
INR / МНО	0.24*	−0.10	0.00	−0.39**	0.16	0.48**

Note: BMI – body mass index; HDL – high-density lipoproteins; LDL – low-density lipoproteins; VLDL – very low-density lipoproteins; INR – international normalized ratio; * – statistical significance < 0.05; ** – statistical significance < 0.001.

Примечание: ИМТ – индекс массы тела; ЛПВП – липопротеины высокой плотности; ЛПНП – липопротеины низкой плотности; ЛПОНП – липопротеины очень низкой плотности; МНО – международное нормализованное отношение; * – статистическая значимость < 0,05; ** – статистическая значимость < 0,001.

The patient groups showed statistically significant differences in immunoglobulin fractions. IgA and IgG were elevated in patients with ALD compared to those with NAFLD ($p = 0.0004$) and the control group ($p = 0.015$). Compared to ALD, a decrease in IgM concentration was observed in NAFLD ($p < 0.0001$).

The ALD group differed significantly from the NAFLD ($p < 0.0001$) and control groups ($p = 0.015$) by the presence of pronounced coagulopathy, with an increased international normalised ratio (INR), likely due to a higher proportion of patients with liver cirrhosis (LC) in the ALD group.

In the course of our study, the levels of 96 metabolites of various biochemical pathways were analyzed. To better assess the interrelations between the studied metabolites in the presented sample, and their influence on disease development and progression, we performed a multifactorial analysis. As a result, six principal components were identified, with a cumulative explained variance of 70.0 %. Each metabolomic factor (MF) is represented by metabolites with the highest factor loadings (greater than 0.53) and presented in Table 2 in descending order of weighting coefficient.

To assess the relationship between metabolites and disturbances in systemic homeostasis in the context of disease development and progression, we conducted a correlation analysis of the principal factors with clinical and laboratory parameters of the patients. The results of the correlation analysis are presented in Table 3.

The analysis results allowed us to identify associations between patients' metabolomic profiles and laboratory findings. In interpreting the data obtained, statistically significant correlations were noted. Thus, the relationship between the factors and liver cirrhosis development is reflected by a statistically significant positive correlation between the FIB-4 index and metabolites within MF I ($p < 0.001$) and MF VI ($p < 0.001$), and a negative correlation with MF IV ($p < 0.05$).

An increase in metabolites of MF I showed statistically significant correlations with thrombocytopenia ($p < 0.001$), anemia ($p < 0.05$), as well as hypoalbuminemia ($p < 0.001$) and decreased HDL ($p < 0.05$). Metabolomic factor I was also associated with hyperbilirubinemia ($p < 0.001$), hypocoagulation ($p < 0.05$), and elevated IgA levels ($p < 0.001$).

Metabolomic factor II positively correlated with VLDL levels ($p < 0.05$).

A positive correlation was observed between metabolomic factor III and ALP, direct bilirubin, and IgA levels ($p < 0.05$).

Metabolites of MF IV were mostly associated with reduced levels of cholestasis markers (alkaline phosphatase, gamma-glutamyl transferase), bilirubin, INR, and immunoglobulin fractions (IgG and IgA). At the same time, a positive correlation was observed between metabolites concentrations in serum and albumin levels, as well as increased leukocyte and erythrocyte counts in the complete blood count.

Metabolomic factor V was associated with increased secretion of immunoglobulin fractions A and M. A positive correlation was noted with hyperglycemia, elevated gamma-glutamyl transferase and aspartate aminotransferase levels, and a tendency toward anemia in the complete blood count.

The strongest correlations were observed with metabolomic factor VI. Alongside a significant positive correlation between metabolite levels and the calculated FIB-4 index, there was an interconnection with thrombocytopenia in the complete blood count. In patients, a predominance of MF VI correlated with hyperbilirubinemia, hypoalbuminemia, elevated cholestasis markers (alkaline phosphatase and gamma-glutamyl transferase), alanine aminotransferase levels, and imbalanced secretion of all immunoglobulin fractions.

We also conducted a comparative analysis of differences in metabolomic factors across patients with different disease etiologies and, in comparison, with the control group (Table 4).

MF I showed statistically significant differences between both ALD patients ($p = 0.003$) and NAFLD patients ($p = 0.015$) compared to the control group. In patients with liver disease, unlike healthy volunteers, there was an increase in metabolic pathway activity and elevated levels of all metabolites (Fig. 1).

Metabolomic factors IV and VI significantly differentiated ALD patients from NAFLD patients ($p = 0.012$ and $p = 0.011$, respectively). In the context of toxic etiology of liver disease, an increase in the activity of MF VI and a decrease in the activity and concentration of metabolites within metabolomic factor IV were observed.

Given the presence of correlations between metabolomic factors and clinical-laboratory parameters characteristic of liver cirrhosis, a comparative analysis was conducted between patients with cirrhosis and the general cohort of individuals without cirrhosis, including those from the control group. The inclusion of healthy volunteers in the factor analysis is justified from the perspective of enhancing the reliability and interpretability of the identified latent variables. This contributes to proper model calibration,

Table 4. Differences in the metabolomic profile of patients with alcoholic liver disease, non-alcoholic fatty liver disease, and the control group

Таблица 4. Различия метаболомного профиля пациентов с алкогольной болезнью печени, пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени и группы контроля

MF МФ	ALD АБП (n = 40)	NAFLD НАЖБП (n = 44)	Control group Группа контроля (n = 14)	p	ALD/ NAFLD АБП/ НАЖБП	ALD/ Control group АБП/ Группа контроля	NAFLD/ Control group НАЖБП/ Группа контроля
	Me [Q ₁ ; Q ₃]						
I	0.02 [−0.41; 0.40]	−0.14 [−0.29; 0.13]	−0.47 [−0.53; −0.35]	0.003	0.767	0.003	0.015
II	−0.31 [−0.83; 0.19]	−0.09 [−0.42; 0.74]	−0.24 [−0.59; −0.05]	0.137	0.186	0.998	0.398
III	−0.14 [−0.55; 0.28]	−0.16 [−0.51; 0.35]	−0.09 [−0.46; 0.26]	0.981	0.981	0.997	0.997
IV	−0.37 [−1.11; 0.35]	0.29 [−0.30; 0.84]	−0.05 [−0.54; 0.49]	0.012	0.012	0.545	0.609
V	−0.08 [−0.29; 0.13]	−0.10 [−0.22; 0.01]	−0.22 [−0.37; −0.15]	0.061	0.983	0.078	0.098
VI	0.24 [−0.38; 1.15]	−0.34 [−0.63; 0.11]	−0.54 [−0.70; −0.41]	< 0.0001	0.011	0.0002	0.136

Note: MF – metabolomic factor; ALD – alcoholic liver disease; NAFLD – non-alcoholic fatty liver disease.

Примечание: МФ – метаболомный фактор; АБП – алкогольная болезнь печени; НАЖБП – неалкогольная жировая болезнь печени.

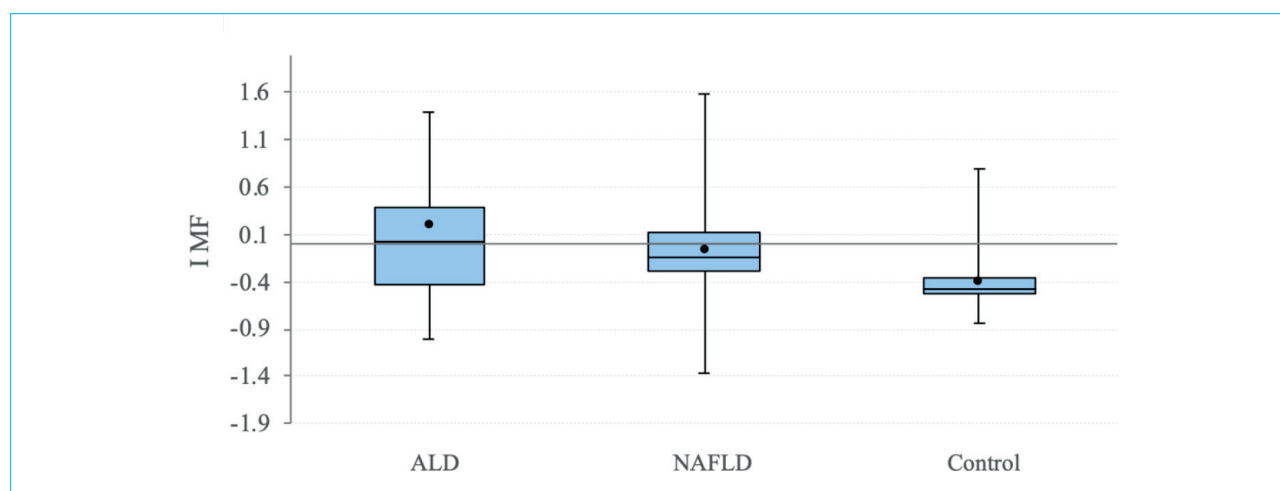


Figure 1. Differences in the metabolomic profile I against the background of diseases of various etiologies in comparison with the control group

Рисунок 1. Различия метаболомного профиля I на фоне заболеваний различной этиологии в сравнении с группой контроля

helps to distinguish natural data variability from pathological variations, and provides an objective assessment of the contribution of each identified factor to the total variance. Furthermore, the combined sample increases the statistical power of the analysis, which is particularly important when studying complex biochemical systems where patterns may be subtle in relatively homogeneous patient groups with limited variability.

We identified statistically significant, oppositely directed changes in the metabolomic profiles of patients with a confirmed diagnosis of liver cirrhosis versus those without cirrhosis and the results are presented in Table 5.

In patients with liver cirrhosis of various etiologies (ALD and NAFLD), an increased activity of metabolic pathways associated with MF I ($p = 0.003$), MF V ($p = 0.002$), and MF VI

Table 5. Differences in the metabolomic profile of patients with and without liver cirrhosis**Таблица 5.** Различия метаболомного профиля пациентов с циррозом печени и без цирроза печени

Metabolomic factor Метаболомный фактор	Patients with liver cirrhosis Пациенты с циррозом печени (n = 39)	Patients without liver cirrhosis Пациенты без цирроза печени (n = 59)	p
	<i>Me [Q₁; Q₃]</i>		
I	0.13 [−0.20; 0.42]	−0.23 [−0.43; −0.01]	0.003
II	−0.07 [−0.47; 0.51]	−0.26 [−0.63; 0.17]	0.351
III	−0.06 [−0.55; 0.35]	−0.16 [−0.48; 0.32]	0.588
IV	−0.47 [−1.02; 0.24]	0.31 [−0.31; 0.81]	0.0002
V	−0.02 [−0.15; 0.14]	−0.19 [−0.30; −0.05]	0.002
VI	0.50 [−0.15; 1.22]	−0.42 [−0.67; −0.19]	< 0.0001

Table 6. Differences in the metabolomic profile of patients with liver cirrhosis resulting from alcoholic liver disease and non-alcoholic fatty liver disease**Таблица 6.** Различия метаболомного профиля пациентов с циррозом печени в исходе алкогольной болезни печени и неалкогольной жировой болезни печени

Metabolomic factor Метаболомный фактор	Liver cirrhosis as a result of ALD Цирроз печени в исходе АБП (n = 31)	Liver cirrhosis as a result of NAFLD Цирроз печени в исходе НАЖБП (n = 8)	p
	<i>Me [Q₁; Q₃]</i>		
I	0.14 [−0.12; 0.45]	0.12 [−0.36; 0.16]	0.531
II	−0.16 [−0.72; 0.23]	0.54 [0.05; 1.27]	0.007
III	−0.12 [−0.46; 0.21]	0.38 [−0.55; 0.52]	0.347
IV	−0.66 [−1.15; 0.24]	−0.23 [−0.59; 0.20]	0.347
V	−0.03 [−0.18; 0.14]	−0.02 [−0.11; 0.10]	0.531
VI	0.72 [−0.15; 1.46]	0.18 [−0.11; 0.46]	0.125

Note: ALD — alcoholic liver disease; NAFLD — non-alcoholic fatty liver disease.**Примечание:** АБП — алкогольная болезнь печени; НАЖБП — неалкогольная жировая болезнь печени.

($p < 0.001$) was observed, with a trend toward elevated concentrations of metabolites in serum. In contrast, for MF IV ($p < 0.001$), a statistically significant trend toward decreased metabolic activity and lower metabolite levels was revealed.

To assess the influence of etiological factors on metabolome changes in patients with liver cirrhosis, a subgroup analysis was conducted among patients with cirrhosis resulting from ALD and NAFLD.

In the analysis of metabolomic profiles in cirrhosis subgroups, statistically significant differences were identified in relation to MF II among the patients with cirrhosis of NAFLD origin — an increase in serum metabolite levels was observed compared to the patients with cirrhosis of ALD origin ($p = 0.007$) (Table 6).

To assess the relationship between metabolomic factors and disease severity, we conducted a comparative analysis of patients with liver cirrhosis at different stages of the disease according to the Child — Pugh classification, compared with patients without liver cirrhosis (Table 7).

In the analysis of patients with liver cirrhosis, statistically significant differences were noted across cirrhosis severity classes according to the

Child — Pugh scale. A trend toward a decrease in metabolite levels within metabolomic profile II was observed with disease progression. Child — Pugh class A cirrhosis differed statistically significantly from class C ($p = 0.0047$) (Fig. 2).

As the disease progressed, a trend toward increased metabolic activity within metabolomic profile VI was observed. The metabolite levels differed significantly between patients without cirrhosis and those with class B and C cirrhosis according to the Child — Pugh scale ($p < 0.0001$) (Fig. 3).

We have noted a tendency towards multi-directional changes in metabolite concentrations as the disease progressed: an increase in the levels of metabolites in MF I and a decrease in the activity of metabolic pathways represented by MF IV. However, no statistically significant differences were found within the patient subgroups.

MF III, which primarily reflects the metabolism of long-chain acylcarnitines, did not show differences depending on the disease etiology or cirrhosis status, which may be explained by the relatively small sample size.

Table 7. Differences in the metabolomic profile of patients with liver cirrhosis at various stages of severity according to the Child – Pugh classification, compared with patients without liver cirrhosis

Таблица 7. Различия метаболомного профиля пациентов с циррозом печени на разных стадиях тяжести заболевания по классификации Чайлда – Пью в сравнении с пациентами без цирроза печени

Metabolomic factor Метаболомный фактор	Patients without liver cirrhosis Пациенты без цирроза печени (n = 59)	Patients with liver cirrhosis (Child – Pugh classification) Пациенты с циррозом печени (по классификации Чайлда – Пью)			p
		Class A Класс А (n = 16)	Class B Класс В (n = 15)	Class C Класс С (n = 8)	
I	–0.23 [–0.43; –0.01]	–0.05 [–0.69; 0.16]	0.19 [–0.02; 0.44]	0.30 [0.01; 0.73]	0.0059
II	–0.26 [–0.63; 0.17]	0.46* [–0.06; 0.93]	–0.14 [–0.51; 0.17]	–0.70* [–0.95; –0.36]	0.0023
III	–0.16 [–0.48; 0.32]	–0.12 [–0.55; 0.35]	–0.12 [–0.36; 0.16]	0.10 [–0.29; 0.59]	0.8017
IV	0.31 [–0.31; 0.81]	–0.23 [–0.66; 0.32]	–0.79 [–0.96; 0.03]	–0.99 [–1.70; –0.16]	0.0012
V	–0.19 [–0.30; –0.05]	–0.08 [–0.13; 0.10]	0.07 [–0.06; 0.17]	–0.11 [–0.21; –0.01]	0.0108
VI	–0.42* [–0.67; –0.19]	–0.11 [–0.42; 0.46]	0.76* [0.52; 1.71]	0.76* [0.29; 1.43]	<0.0001

Note: * – differences are statistically significant ($p < 0.05$).

Примечание: * – различия статистически значимы ($p < 0,05$).

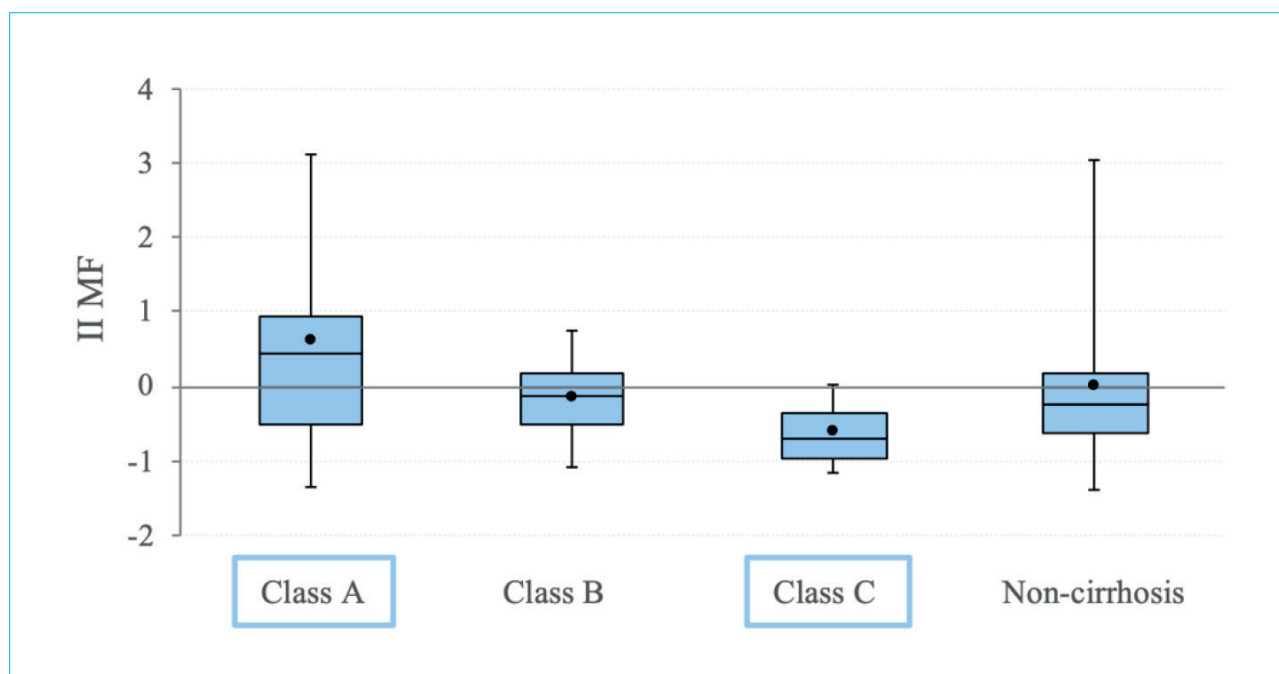


Figure 2. Differences in metabolomic profile II during disease progression compared with the group of patients without liver cirrhosis

Рисунок 2. Различия метаболомного профиля II на фоне прогрессирования заболевания в сравнении с группой пациентов без цирроза печени

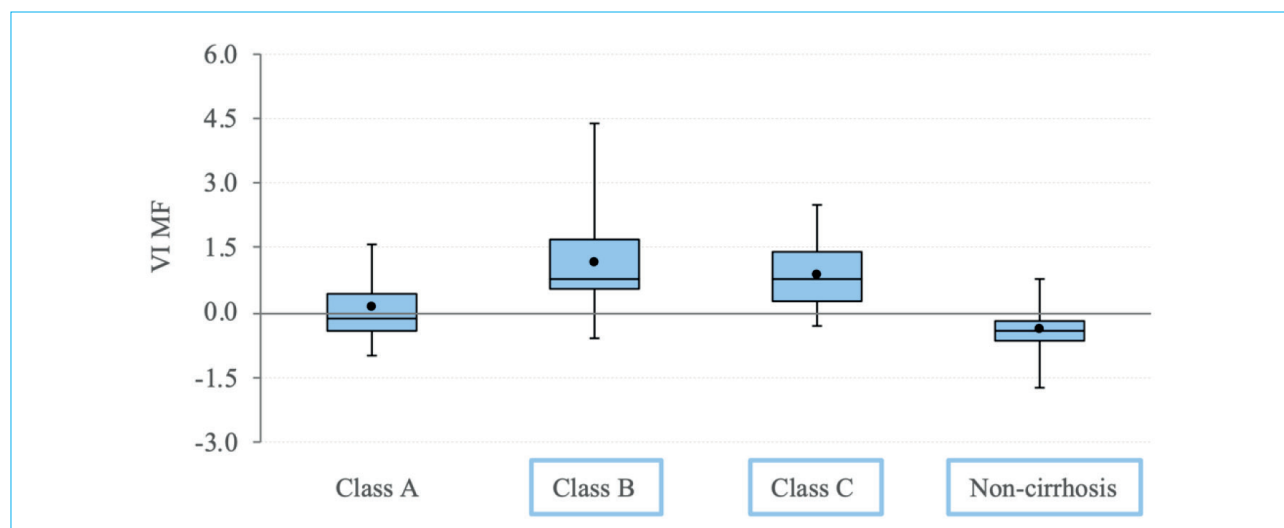


Figure 3. Differences in metabolomic profile VI during disease progression compared with the group of patients without liver cirrhosis

Рисунок 3. Различия метаболомного профиля VI на фоне прогрессирования заболевания в сравнении с группой пациентов без цирроза печени

Discussion

The metabolomic profile reflects all biochemical processes continuously occurring within the human body, both at the intracellular and extracellular levels. During disease development, the activation of numerous latent compensatory mechanisms is observed, and the subsequent failure of the organism's adaptation to pathological internal and external influences leads to decompensation and disease progression. From a clinical standpoint, research in the field of metabolomics is extremely important both for the search for early biomarkers of disease at the preclinical stage and for the development of therapies aimed at regulating specific biochemical pathways.

Changes in the metabolomic profile in the context of various diseases have recently become an active area of investigation. One of the main challenges in this field is the high cost of metabolomic studies. Most of international studies on liver disease-related metabolomics evaluate the levels of individual groups of metabolites in biological fluids and tissues.

In our study, we performed a one-time targeted metabolomic analysis of 96 serum metabolites in patients. A large set of analyzed molecules allows for a more comprehensive characterization of metabolomic profile changes in the studied disease forms. In the course of the analysis, we identified six principal components, for which we propose the term "metabolomic factor". These metabolomic factors, consisting of various bioactive molecules, may reflect both compensatory and decompensatory processes in the body during disease, as well as

serve as damaging contributors, driving disease progression. Upon more detailed analysis of patient groups and the control group, statistically significant differences in the metabolic activity of individual metabolomic factors were identified, which collectively more accurately characterize changes in the metabolomic profile of our patients. Based on the data obtained, it is possible in future studies to explore the biochemical interactions of specific metabolomic factors and their role in disease development.

The data we obtained largely agree with previously published findings.

Many studies have shown that the development and progression of NAFLD are based on metabolic disturbances that indirectly lead to mitochondrial dysfunction, oxidative stress, hepatocyte injury, immune system activation, and the development of fibrosis [5]. A specific role in the pathogenesis of NAFLD is attributed to amino acid metabolism. Among the essential amino acids, there are three branched-chains amino acids (BCAAs) — leucine, valine, and isoleucine. BCAA catabolism involves the enzyme branched-chain amino acid aminotransferase (BCAT), which forms the corresponding α -keto acids, with subsequent involvement of the metabolites in adenosine triphosphate (ATP) production and entry into the Krebs cycle [6]. However, an alternative biochemical pathway is possible, in which active BCAA metabolites participate in lipogenesis. This occurs through the conjugation of carnitine with BCAA catabolism products and their transport

into the cytoplasm via a specific transporter. Studies involving obese patients have reported an association between BCAAs and acylcarnitines C3 and C5 [7]. P. Sánchez-Pintos et al. identified elevated C3 and C5 levels in the blood of newborns who were large for their gestational age and at increased risk of developing insulin resistance, obesity, and metabolic syndrome later in life [8]. In their work, T. Kazuto et al. proposed a hidden biochemical link between L-carnitine (C0) and BCAA and its role in the development of hepatic encephalopathy in LC [9]. Studies investigating the effects of BCAA on liver metabolism have shown that catabolism of these molecules is reduced in NAFLD, leading to elevated levels of amino acids in the serum of affected patients [10, 11]. It is also known that BCAAs, as nitrogen donors, participate in the synthesis of alanine from pyruvate in the Krebs cycle [12]. Therefore, under altered BCAA metabolism, an increase in alanine levels is presumed. These findings are consistent with our results, in which we observed elevated concentrations of metabolites in MF IV, consisting of short-chain acyl-carnitines and amino acids, in patients with NAFLD.

In our study, an association was identified between metabolomic factors I, V, and VI and the presence of liver cirrhosis in the cohort of patients included in the study. A positive correlation was established between MF I and VI and the FIB-4 index. We have analyzed the metabolomic profile of patients depending on disease severity according to the Child – Pugh scale, taking into account the presence of ascites, hepatic encephalopathy, hypocoagulation, bilirubin level, and decreased protein-synthetic function of the liver. As the disease progressed, a significant increase in the metabolic activity of MF VI was observed, suggesting that the levels of methionine, tyrosine, and epinephrine may reflect the progression of liver failure, jaundice, and impaired liver detoxification function. These clinical manifestations are supported by the established correlation between MF VI and changes in biochemical blood analysis in the studied cohort.

Methionine is an essential proteogenic amino acid [13]. Recent studies have shown that disturbances in methionine metabolism and functional alterations of related enzymes are closely associated with fibrosis progression and the development of hepatocellular carcinoma [14]. The role of the active catabolite of methionine, S-adenosylmethionine (SAM), in maintaining homeostasis has been well described. Evidence suggests that SAM can exert a direct antioxidant effect, prevent mitochondrial DNA damage and mitoribosome dissociation, and suppress

pro-inflammatory cytokines [15]. In addition, SAM is the main methyl group donor for the synthesis of phosphatidylcholine, which is essential for the export of VLDL from the liver [16]. It has been demonstrated that patients with insulin resistance and non-alcoholic steatohepatitis show a reduced rate of methionine transmethylation compared to the control group [17].

According to many observations, the liver is one of the primary organs involved in the metabolism of aromatic amino acids (AAAs: phenylalanine, tyrosine, and tryptophan) [18]. Literature data describe changes observed in patients with liver cirrhosis, including elevated levels of AAAs, in particular phenylalanine and tyrosine, and reduced levels of BCAAs in plasma [19]. In their work, G. Dam et al. showed that the BCAA/AAA ratio, the so-called “Fisher ratio”, negatively correlated with disease severity and survival scores according to the Child – Pugh classification [20]. Many studies demonstrate that in the context of hyperammonemia, which may occur in liver cirrhosis, catabolism of branched-chain amino acids is enhanced, leading to a decrease in BCAA levels in plasma [21]. Similar changes in the metabolomic profile of patients with chronic liver disease were noted by M. Gaggini et al. [22]. These findings are consistent with the metabolomic alterations identified in our study. We found a statistically significant association of metabolomic factors IV and VI with the FIB-4 index. In the context of liver cirrhosis, we observed oppositely directed changes in metabolite concentrations, specifically, a decrease in BCAAs (valine and leucine) and an increase in AAA (tyrosine) in cirrhotic patients. However, phenylalanine was included in metabolomic factor II, and its concentration decreased as LC progressed.

Alterations in catecholamine metabolism during the development and progression of liver diseases have been described in the literature. In our study, statistically significant changes were found in the levels of epinephrine and its metabolite, metanephrine. However, during analysis, these molecules were grouped into different metabolomic factors. The researches indicate that the liver interacts directly with catecholamines via the sympathetic nervous system. It has been demonstrated that nerve endings contact hepatocytes, stellate cells, sinusoidal endothelial cells, as well as bile ducts [23]. It has been established that catecholamines in the liver are able to regulate glucogenolysis and gluconeogenesis [24, 25]. The studies in animal models have shown that catecholamines can directly regulate intracellular triglyceride breakdown into free fatty acids and restrict VLDL secretion [26, 27]. Both animal and human studies have shown that

plasma catecholamine levels increase with alcohol consumption and in patients with liver cirrhosis of various etiologies [28].

Along with metabolomic factors I and VI, we also identified statistically significant increases in vitamin B₅, cortisol, xanthurenic acid, and acylcarnitine (C18) in patients with liver cirrhosis compared to those without it. Previously, we demonstrated that the tryptophan metabolite xanthurenic acid was significantly elevated in patients with hepatic encephalopathy [29]. However, regarding cortisol, our results partially diverge from the literature. Several studies have shown that as liver cirrhosis progresses, cortisol levels may decrease as a manifestation of hepatoadrenal syndrome [30].

Another metabolite associated with liver diseases, and which function has been well described in the literature is asymmetric dimethylarginine (ADMA). It has been established that this metabolite, which is linked to the risk of cardiovascular complications, increases with the progression of liver failure [31]. In our study, an elevated level of this metabolite was observed within MF I in patients with liver cirrhosis.

In recent years, many studies have focused on mitochondrial dysfunction and its role in the pathogenesis of various diseases. According to the literature, mitochondrial dysfunction underlies metabolic syndrome, lipid metabolism disorders and insulin resistance [32]. Previously, we had demonstrated that in patients with liver cirrhosis resulting from ALD and NAFLD, there is a decrease in the levels of short-chain fatty acids (SCFAs) in stool samples [33]. SCFAs serve as substrates for mitochondrial function, and their reduction may potentially lead to mitochondrial dysfunction [34]. In this study, a large number of metabolites were identified that are directly or indirectly involved in energy metabolism. Specifically, we observed

increased levels of long-chain acylcarnitines, which may result from impaired function of the carnitine fatty acid transporter and potentially reflect damage to the mitochondrial membrane [35]. We also noted elevated levels of vitamin B₅ in patients with liver cirrhosis. This metabolite is a key component of coenzyme A and is involved in the β -oxidation of fatty acids and the tricarboxylic acid cycle [36]. Thus, an elevated level of pantothenic acid, associated with disease progression, may also indicate disturbances in mitochondrial energy metabolism. An increased level of methionine in patients with LC is the result of impaired metabolism of this molecule to S-adenosylmethionine and thus is associated with enhanced mitochondrial damage in the context of oxidative stress [37].

According to metabolomic research, the liver is a central organ in which numerous biochemical processes take place. Currently, the literature describes alterations in the metabolism of specific classes of compounds in a number of disease conditions. In our study, we have presented the results of multivariate analysis that allow us to characterize the main changes in the metabolomic profiles of patients with NAFLD and ALD. The findings are consistent with previously described alterations in the human metabolome observed in the context of liver injury associated with ALD and NAFLD, as well as in liver cirrhosis [38]. In addition, the obtained data provide insight into hidden biochemical interactions within pathophysiological processes. We have identified correlation patterns between metabolomic factors and clinical-laboratory parameters. Variability in metabolomic profiles may be considered both a cause and a consequence of disease development and progression. To further clarify these findings, prospective studies involving larger patient cohorts are essential.

References / Литература

1. Li S., Looby N., Chandran V., Kulasingam V. Challenges in the metabolomics-based biomarker validation pipeline. *Metabolites*. 2024;14(4):200. DOI: 10.3390/metabo14040200
2. Liu J., Semiz S., van der Lee S.J., van der Spek A., Verhoeven A., van Klinken J.B., et al. Metabolomics based markers predict type 2 diabetes in a 14-year follow-up study. *Metabolomics*. 2017;13(9):104. DOI: 10.1007/s11306-017-1239-2
3. Shah S.H., Kraus W.E., Newgard C.B. Metabolomic profiling for the identification of novel biomarkers and mechanisms related to common cardiovascular diseases: Form and function. *Circulation*. 2012;126(9):1110–20. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.111.060368
4. Shajahan-Haq A.N., Cheema M.S., Clarke R. Application of metabolomics in drug resistant breast cancer research. *Metabolites*. 2015;5(1):100–18. DOI: 10.3390/metabo5010100
5. Friedman S.L., Neuschwander-Tetri B.A., Rinella M., Sanyal A.J. Mechanisms of NAFLD development and therapeutic strategies. *Nat Med*. 2018;24(7):908–22. DOI: 10.1038/s41591-018-0104-9
6. Wegermann K., Henao R., Diehl A.M., Murphy S.K., Abdelmalek M.F., Moylan C.A. Branched chain amino acid transaminase 1 (BCAT1) is overexpressed and hypomethylated in patients with non-alcoholic fatty liver disease who experience adverse clinical events: A pilot study. *PLoS One*. 2018;13(9):e0204308. DOI: 10.1371/journal.pone.0204308
7. Wang T.J., Larson M.G., Vasan R.S., Cheng S., Rhee E.P., McCabe E., et al. Metabolite profiles and the risk of developing diabetes. *Nat Med*. 2011;17(4):448–53. DOI: 10.1038/nm.2307
8. Sánchez-Pintos P., de Castro M.J., Roca I., Rite S., López M., Couce M.L. Similarities between acylcarnitine profiles in large for gestational age newborns and obesity. *Sci Rep*. 2017;7(1):16267. DOI: 10.1038/s41598-017-15809-4
9. Tajiri K., Futsukaichi Y., Kobayashi S., Yasumura S., Takahara T., Minemura M., et al. L-carnitine for the treatment of overt hepatic encephalopathy in patients with advanced liver cirrhosis. *J Nutr Sci Vitaminol (Tokyo)*. 2018;64(5):321–8. DOI: 10.3177/jnsv.64.321

10. Cheng S., Wiklund P., Autio R., Borra R., Ojanen X., Xu L., et al. Adipose tissue dysfunction and altered systemic amino acid metabolism are associated with non-alcoholic fatty liver disease. *PLoS One*. 2015;10(10):e0138889. DOI: 10.1371/journal.pone.0138889
11. Kakazu E., Sano A., Morosawa T., Inoue J., Nino-miya M., Iwata T., et al. Branched chain amino acids are associated with the heterogeneity of the area of lipid droplets in hepatocytes of patients with non-alcoholic fatty liver disease. *Hepatol Res*. 2019;49(8):860–71. DOI: 10.1111/hepr.13346
12. Holecek M., Kandar R., Sispara L., Kovarik M. Acute hyperammonemia activates branched-chain amino acid catabolism and decreases their extracellular concentrations: Different sensitivity of red and white muscle. *Amino Acids*. 2011;40(2):575–84. DOI: 10.1007/s00726-010-0679-z
13. Parkhitko A.A., Jouandin P., Mohr S.E., Perrimon N. Methionine metabolism and methyltransferases in the regulation of aging and lifespan extension across species. *Aging Cell*. 2019;18(6):e13034. DOI: 10.1111/acer.13034
14. Pascale R.M., Peitta G., Simile M.M., Feo F. Alterations of methionine metabolism as potential targets for the prevention and therapy of hepatocellular carcinoma. *Medicina (Kaunas)*. 2019;55(6):296. DOI: 10.3390/medicina55060296
15. Li Z., Wang F., Liang B., Su Y., Sun S., Xia S., et al. Methionine metabolism in chronic liver diseases: An update on molecular mechanism and therapeutic implication. *Signal Transduct Target Ther*. 2020;5(1):280. DOI: 10.1038/s41392-020-00349-7
16. Choi S., Dong B., Lin C.J., Heo M.J., Kim K.H., Sun Z., et al. Methyl-sensing nuclear receptor liver receptor homolog-1 regulates mitochondrial function in mouse hepatocytes. *Hepatology*. 2020;71(3):1055–69. DOI: 10.1002/hep.30884
17. Kalhan L.C., Edmison J., Marczewski S., Dasarthy S., Gruca L.L., Bennett C., et al. Methionine and protein metabolism in non-alcoholic steatohepatitis: Evidence for lower rate of transmethylation of methionine. *Clin Sci (Lond)*. 2011;121(4):179–89. DOI: 10.1042/CS20110060
18. Tessari P., Vettore M., Million R., Puricelli L., Orlando R. Effect of liver cirrhosis on phenylalanine and tyrosine metabolism. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. 2010;13(1):81–6. DOI: 10.1097/MCO.0b013e32833383af
19. Marrone G., Serra A., Miele L., Biolato M., Liguori A., Grieco A., et al. Branched chain amino acids in hepatic encephalopathy and sarcopenia in liver cirrhosis: Evidence and uncertainties. *World J Gastroenterol*. 2023;29(19):2905–15. DOI: 10.3748/wjg.v29.i19.2905
20. Dam G., Sørensen M., Buhl M., Sandahl T.D., Møller N., Ott P., et al. Muscle metabolism and whole blood amino acid profile in patients with liver disease. *Scand J Clin Lab Invest*. 2015;75(8):674–80.
21. Holeček M. Branched-chain amino acids and branched-chain keto acids in hyperammonemic states: Metabolism and as supplements. *Metabolites*. 2020;10(8):324. DOI: 10.3390/metabo10080324
22. Gaggini M., Carli F., Rosso C., Younes R., D'Aurizio R., Bugianesi E., et al. Altered metabolic profile and adipocyte insulin resistance mark severe liver fibrosis in patients with chronic liver disease. *Int J Mol Sci*. 2019;20(24):6333. DOI: 10.3390/ijms20246333
23. Lelou E., Corlu A., Nessler N., Rauch C., Malledant Y., Seguin P., et al. The role of catecholamines in pathophysiological liver processes. *Cells*. 2022;11(6):1021. DOI: 10.3390/cells11061021
24. Saccà L., Vigorito C., Cicala M., Corso G., Sherwin R.S. Role of gluconeogenesis in epinephrine-stimulated hepatic glucose production in humans. *Am J Physiol*. 1983;245(3):E294–302. DOI: 10.1152/ajpendo.1983.245.3.E294
25. Meyer C., Stumvoll M., Welle S., Woerle H.J., Haymond M., Gerich J. Relative importance of liver, kidney, and substrates in epinephrine-induced increased gluconeogenesis in humans. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2003;285(4):E819–26. DOI: 10.1152/ajpendo.00145.2003
26. Rasouli M., Zahraie M. Suppression of VLDL associated triacylglycerol secretion by both alpha- and beta-adrenoceptor agonists in isolated rat hepatocytes. *Eur J Pharmacol*. 2006;545(2–3):109–14. DOI: 10.1016/j.ejphar.2006.06.066
27. Rasouli M., Mosavi-Mehr M., Tahmouri H. Liver denervation increases the levels of serum triglyceride and cholesterol via increases in the rate of VLDL secretion. *Clin Res Hepatol Gastroenterol*. 2012;36(1):60–5. DOI: 10.1016/j.clinre.2011.09.012
28. Parlesak A., Reisenauer C., Biermann J., Ratge D., Bode J.C., Bode C. Reversibility of increased formation of catecholamines in patients with alcoholic liver disease. *Scand J Gastroenterol*. 2004;39(1):60–6. DOI: 10.1080/00365520310007738
29. Reshetova M., Markin P., Appolonova S., Yunusov I., Zolnikova O., Bueverova E., et al. Tryptophan metabolites in the progression of liver diseases. *Biomolecules*. 2024;14(11):1449. DOI: 10.3390/biom14111449
30. Lovato C.M., Thévenot T., Borot S., Di Martino V., Qualls C.R., Urban F.K. 3rd, et al. Decreased maximal cortisol secretion rate in patients with cirrhosis: Relation to disease severity. *JHEP Rep*. 2021;3(3):100277. DOI: 10.1016/j.jhepr.2021.100277
31. Ferrigno A., Di Pasqua L.G., Berardo C., Richelmi P., Vairetti M. Liver plays a central role in asymmetric dimethylarginine-mediated organ injury. *World J Gastroenterol*. 2015;21(17):5131–7. DOI: 10.3748/wjg.v21.i17.5131
32. Zong Y., Li H., Liao P., Chen L., Pan Y., Zheng Y., et al. Mitochondrial dysfunction: Mechanisms and advances in therapy. *Signal Transduct Target Ther*. 2024;9(1):124. DOI: 10.1038/s41392-024-01839-8
33. Cao C., Зольникова О.Ю., Масленников Р.В., Полуэктова Е.А., Биеверова Е.Л., Решетова М.С. и др. Метаболические профили микробиоты кишечника у пациентов с разными стадиями метаболически ассоциированной жировой болезни печени. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2024;34(4):64–74. [Cao X., Zolnikova O.Yu., Maslennikov R.V., Poluektova E.A., Bueverova E.L., Reshetova M.S., et al. Metabolic profiles of the gut microbiota in patients with different stages of metabolism dysfunction-associated fatty liver disease. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2024;34(4):64–74. (In Russ.)]. DOI: 10.22416/1382-4376-2024-34-4-64-74
34. Kassan M., Kwon Y., Munkhsaikhan U., Sahyoun A.M., Ishrat T., Galán M., et al. Protective role of short-chain fatty acids against Ang-II-induced mitochondrial dysfunction in brain endothelial cells: A potential role of heme oxygenase 2. *Antioxidants (Basel)*. 2023;12(1):160. DOI: 10.3390/antiox12010160
35. Virmani M.A., Cirulli M. The role of l-carnitine in mitochondria, prevention of metabolic inflexibility and disease initiation. *Int J Mol Sci*. 2022;23(5):2717. DOI: 10.3390/ijms23052717
36. Leonardi R., Jackowski S. Biosynthesis of pantothenic acid and coenzyme A. *EcoSal Plus*. 2007;2(2):10.1128/ecosalplus.3.6.3.4. DOI: 10.1128/ecosalplus.3.6.3.4
37. Li Z., Wang F., Liang B., Su Y., Sun S., Xia S., et al. Methionine metabolism in chronic liver diseases: An update on molecular mechanism and therapeutic implication. *Signal Transduct Target Ther*. 2020;5(1):280. DOI: 10.1038/s41392-020-00349-7
38. Beyoglu D., Popov Y.V., Idle J.R. The metabolomic footprint of liver fibrosis. *Cells*. 2024;13(16):1333. DOI: 10.3390/cells13161333

Information about the authors

Maria S. Reshetova* — Teaching Assistant of the Department of Internal Disease Propaedeutics, Gastroenterology and Hepatology, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenovskiy University).

Contact information: reshetova_m_s@staff.sechenov.ru;

119435, Moscow, Pogodinskaya str., 1, build. 1.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9276-6924>

Pavel A. Markin — Cand. Sci. (Pharm.), Head of the Laboratory of Pharmacokinetics and Metabolomic Analysis, Institute of Translational Medicine and Biotechnology, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenovskiy University).

Contact information: markin_p_a@staff.sechenov.ru;

119991, Moscow, Trubetskaya str., 8, build. 2.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2240-2903>

Svetlana A. Appolonova — Cand. Sci. (Chem.), Associate Professor of the Department of Pharmacology, Head of the Centre of Biopharmaceutical Analysis and Metabolomics, Institute of Translational Medicine and Biotechnology, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenovskiy University).

Contact information: appolonova_s_a@staff.sechenov.ru;

119991, Moscow, Trubetskaya str., 8, build. 2.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9032-1558>

Kseniia M. Shestakova — Cand. Sci. (Pharm.), Head of the Laboratory of Bioinformatics and Pharmacological Modelling of Biopharmaceutical Analysis and Metabolomics, Institute of Translational Medicine and Biotechnology, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenovskiy University).

Contact information: shestakova_k_m@staff.sechenov.ru;

119991, Moscow, Trubetskaya str., 8, build. 2.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6554-3936>

Oleg A. Baydalin — Research Assistant at the Department of Internal Disease Propaedeutics, Gastroenterology and Hepatology, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenovskiy University).

Contact information: baydalin_o_a@staff.sechenov.ru;

119435, Moscow, Pogodinskaya str., 1, build. 1.

ORCID: <https://orcid.org/0009-0007-4507-8783>

Ilya A. Voloshin — Research Assistant at the Department of Internal Disease Propaedeutics, Gastroenterology and Hepatology, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenovskiy University).

Contact information: voloshin_i_a@staff.sechenov.ru;

119435, Moscow, Pogodinskaya str., 1, build. 1.

ORCID: <https://orcid.org/0009-0009-5108-6813>

Сведения об авторах

Решетова Мария Сергеевна* — ассистент 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: reshetova_m_s@staff.sechenov.ru;

119435, г. Москва, ул. Погодинская, 1, стр. 1.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9276-6924>

Маркин Павел Александрович — кандидат фармацевтических наук, заведующий лабораторией фармакокинетики и метаболомного анализа Института трансляционной медицины и биотехнологии, ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет).

Контактная информация: markin_p_a@staff.sechenov.ru;

119991, г. Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2240-2903>

Апполонова Светлана Александровна — кандидат химических наук, доцент кафедры фармакологии, руководитель Центра биофармацевтического анализа и метаболомных исследований Института трансляционной медицины и биотехнологии, ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет).

Контактная информация: appolonova_s_a@staff.sechenov.ru;

119991, г. Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9032-1558>

Шестакова Ксения Михайловна — кандидат фармацевтических наук, заведующий лабораторией биоинформатики и фармакологического моделирования биофармацевтического анализа и метаболомных исследований Института трансляционной медицины и биотехнологии, ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет).

Контактная информация: shestakova_k_m@staff.sechenov.ru;

119991, г. Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6554-3936>

Байдалин Олег Алексеевич — стажер-исследователь 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: baydalin_o_a@staff.sechenov.ru;

119435, г. Москва, ул. Погодинская, 1, стр. 1.

ORCID: <https://orcid.org/0009-0007-4507-8783>

Волошин Илья Андреевич — стажер-исследователь 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: voloshin_i_a@staff.sechenov.ru;

119435, г. Москва, ул. Погодинская, 1, стр. 1.

ORCID: <https://orcid.org/0009-0009-5108-6813>

* Corresponding author / Автор, ответственный за переписку

Ismail R. Yunusov — Student of the N.V. Sklifosovskiy Institute of Clinical Medicine, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenovskiy University).
Contact information: yunusov_i_r@student.sechenov.ru;
119435, Moscow, Bolshaya Pirogovskaya str., 2, build. 4.
ORCID: <https://orcid.org/0009-0002-5184-6658>

Oxana Yu. Zolnikova — Dr. Sci. (Med.), Professor at the Department of Internal Disease Propaedeutics, Gastroenterology and Hepatology, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenovskiy University).
Contact information: zolnikova_o_yu@staff.sechenov.ru;
119435, Moscow, Pogodinskaya str., 1, build. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6701-789X>

Roman V. Maslennikov — Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Internal Disease Propaedeutics, Gastroenterology and Hepatology, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenovskiy University).
Contact information: maslennikov_r_v@staff.sechenov.ru;
119435, Moscow, Pogodinskaya str., 1, build. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7513-1636>

Maria S. Zharkova — Cand. Sci. (Med.), Head of the Hepatology Department of V.Kh. Vasilenko Clinic of Internal Diseases Propedeutics, Gastroenterology and Hepatology, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenovskiy University).
Contact information: zharkova_m_s@staff.sechenov.ru;
119435, Moscow, Pogodinskaya str., 1, build. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5939-1032>

Vladimir T. Ivashkin — Dr. Sci. (Med.), Professor, Academician of the Russian Academy of Sciences, Head of the Department of Internal Diseases Propedeutics, Gastroenterology and Hepatology, Director of V.Kh. Vasilenko Clinic of Internal Diseases Propedeutics, Gastroenterology and Hepatology, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenovskiy University).
Contact information: ivashkin_v_t@staff.sechenov.ru;
119435, Moscow, Pogodinskaya str., 1, build. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6815-6015>

Authors' contributions

Concept and design of the study: Zolnikova O.Y., Ivashkin V.T.
Collection and processing of the material: Markin P.A., Appolonova S.A., Baydalina O.A., Voloshin I.A., Zharkova M.S.
Statistical processing: Shestakova K.M., Maslennikov R.V.
Writing of the text: Reshetova M.S., Zolnikova O.Y., Yunusov I.R.
Editing: Ivashkin V.T.
Proof checking and approval with authors: Reshetova M.S.

Юнусов Исмаил Рифкатович — студент 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: yunusov_i_r@student.sechenov.ru;
119435, г. Москва, ул. Большая Пироговская, 2, стр. 4.
ORCID: <https://orcid.org/0009-0002-5184-6658>

Зольникова Оксана Юрьевна — доктор медицинских наук, профессор 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: zolnikova_o_yu@staff.sechenov.ru;
119435, г. Москва, ул. Погодинская, 1, стр. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6701-789X>

Масленников Роман Вячеславович — 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: maslennikov_r_v@staff.sechenov.ru;
119435, г. Москва, ул. Погодинская, 1, стр. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7513-1636>

Жаркова Мария Сергеевна — кандидат медицинских наук, заведующий 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;
119435, г. Москва, ул. Погодинская, 1, стр. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5939-1032>

Ивашкин Владимир Трофимович — доктор медицинских наук, профессор, академик РАН, заведующий 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» 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>

Вклад авторов

Концепция и дизайн исследования: Зольникова О.Ю., Ивашкин В.Т.
Сбор и обработка материалов: Маркин П.А., Апполонова С.А., Байдалинов О.А., Волошин И.А., Жаркова М.С.
Статистическая обработка: Шестакова К.М., Масленников Р.В.
Написание текста: Решетова М.С., Зольникова О.Ю., Юнусов И.Р.
Редактирование: Ивашкин В.Т.
Проверка верстки и ее согласование с авторским коллективом: Решетова М.С.

Submitted: 04.02.2025 Accepted: 03.05.2025 Published: 30.06.2025
Поступила: 04.02.2025 Принята: 03.05.2025 Опубликовано: 30.06.2025



Отдаленные результаты лазерной подслизистой деструкции в лечении геморроя 2–3-й стадий

М.Г. Юсова*, В.Ю. Королик, А.М. Кузьминов, Д.В. Вышегородцев,
Ю.Л. Трубачева, Т.А. Алибекова

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр колопроктологии им. А.Н. Рыжих»
Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Российская Федерация

Цель: улучшение результатов лечения пациентов с геморроем 2–3-й стадий.

Материалы и методы. В одноцентровое проспективное исследование включены 90 пациентов с геморроидальной болезнью 2–3-й стадий, соответствующие критериям включения. Всем больным выполнялась трансдермальная лазерная подслизистая деструкция внутренних геморроидальных узлов водопоглощающим лазером с длиной волны 1940 нм по предложенной нами методике. В ходе выполнения процедуры лазерное воздействие оказывается как на кавернозную ткань геморроидальных узлов, так и на конечные ветви верхней прямокишечной артерии. Первичными точками исследования являлись деструкция кавернозной ткани внутренних геморроидальных узлов и частота рецидивов заболевания. Оценка эффективности методики проводилась при помощи аноскопии, ультразвукового исследования ректальным датчиком со спектрально-волновой доплерографией через 1, 3, 6 и 12 месяцев после операции. В эти же сроки выполнялась оценка качества жизни и степени выраженности симптомов геморроидальной болезни по шкале SF-36 и балльной оценки клинических проявлений геморроя. В первые 7 дней после операции проводился анализ интенсивности болевого синдрома при помощи визуально-аналоговой шкалы боли (ВАШ). С целью определения безопасности методики относительно воздействия на запирающий аппарат прямой кишки всем пациентам выполнялась сфинктерометрия. Также были зарегистрированы интра- и послеоперационные осложнения и рецидивы заболевания в течение 1 года, проанализированы причины возникновения возврата клинических проявлений геморроидальной болезни.

Результаты. Уровень болевого синдрома к 7-му дню после операции соответствовал 0 баллов по ВАШ у 52 (57,8 %) больных. Интраоперационно у 3 (3,3 %) пациентов возникло кровотечение и у 15 (16,7 %) больных образовалась подслизистая гематома. В раннем послеоперационном периоде у 5 (5,6 %) пациентов развился тромбоз наружных геморроидальных узлов, у 2 (2,2 %) из этих больных возникла острая задержка мочеиспускания. Определяемые до операции внутренние геморроидальные узлы через месяц после вмешательства не визуализировались как при аноскопии, так и при выполнении ультразвукового исследования ректальным датчиком. По результатам спектрально-волновой доплерографии отмечалось стойкое снижение показателей кровотока по конечным ветвям верхней прямокишечной артерии в сроки до 12 месяцев после операции. По данным сфинктерометрии не отмечено изменения параметров функции анальных сфинктеров по сравнению с дооперационными показателями. Через 18 и 24 месяца после операции у 2 (2,2 %) пациентов диагностирован рецидив геморроидальной болезни. Проведенный анализ показал, что причиной возврата клинических проявлений заболевания являлась подача недостаточного количества лазерной энергии.

Заключение. Лазерная подслизистая деструкция внутренних геморроидальных узлов с использованием лазера с длиной волны 1940 нм является малоинвазивным методом лечения геморроя 2–3-й стадий, продемонстрировавшим высокую эффективность в отдаленные сроки после операции. По результатам проведенного исследования возврат клинических проявлений геморроидальной болезни выявлен у 2 (2,2 %) пациентов через 18 и 24 месяца. Повторная процедура лазерной деструкции позволила добиться хороших результатов у этих пациентов.

Ключевые слова: геморрой, лазерная деструкция, малоинвазивные методы лечения геморроя, лазерная геморроидопластика, лазер, рецидив

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования: Юсова М.Г., Королик В.Ю., Кузьминов А.М., Вышегородцев Д.В., Трубачева Ю.Л., Алибекова Т.А. Отдаленные результаты лазерной подслизистой деструкции в лечении геморроя 2–3-й стадий. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2025;35(3):71–80. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2025-35-3-71-80>

Long-Term Results of Laser Submucosal Destruction in the Treatment of Grade 2–3 Hemorrhoids

Maria G. Yusova*, Vyacheslav Yu. Korolik, Alexandr M. Kuzminov, Dmitry V. Vyshegorodtsev, Yuliya L. Trubacheva, Tavus A. Alibekova

National Medical Research Center for Coloproctology named after A.N. Ryzhikh, Moscow, Russian Federation

Aim: improvement the results of treatment in patients with Grade 2–3 of hemorrhoids.

Materials and methods. A single-center prospective study included 90 patients with Grade 2–3 haemorrhoidal disease who met the inclusion criteria. All patients underwent transdermal laser submucosal destruction of internal hemorrhoids with a water-absorbed laser with a wavelength of 1940 nm according to the method proposed by us. In the course of the procedure the laser effect is applied both to the cavernous tissue of hemorrhoidal nodes and to the terminal branches of the superior rectal artery. The primary endpoints of the study were destruction of the cavernous tissue of internal hemorrhoidal nodes and the frequency of recurrence of the disease. The effectiveness of the technique was assessed using anoscopy, ultrasound examination with a rectal sensor with spectral-wave Dopplerography 1, 3, 6 and 12 months after surgery. At the same time, the quality of life and the severity of hemorrhoidal disease symptoms were assessed using the SF-36 scale and a point assessment of the clinical manifestations of hemorrhoids. In the first 7 days after surgery, the intensity of the pain syndrome was analyzed using the Visual Analog Scale (VAS). In order to determine the safety of the technique with respect to the effect on the locking apparatus of the rectum, sphincterometry was performed in all patients. Intra- and postoperative complications and recurrences of the disease within 1 year were also recorded, the causes of the return of clinical manifestations of hemorrhoidal disease were analyzed.

Results. The level of pain syndrome by day 7 after surgery corresponded to 0 points on the VAS in 52 (58 %) patients. Intraoperatively, bleeding occurred in 3 (3.3 %) patients and submucous hematoma formed in 15 (16.7 %) patients. In the early postoperative period, thrombosis of external hemorrhoids developed in 5 (5.6 %) patients, two of these patients developed acute urinary retention. Internal hemorrhoids determined before surgery were not visualized one month after surgery either by anoscopy or by ultrasound examination with a rectal sensor. According to the results of spectral wave Dopplerography, a persistent decrease in blood flow along the terminal branches of the superior rectal artery is noted for up to 12 months after the intervention. According to sphincterometry, no changes in the parameters of the anal sphincter function were noted compared with the preoperative parameters. 18 and 24 months after the operation, two patients were diagnosed with recurrence of hemorrhoidal disease. The analysis showed that the reason for the return of clinical manifestations of the disease was the supply of insufficient laser energy.

Conclusion. Laser submucosal destruction of internal hemorrhoids using a laser with a wavelength of 1940 nm is a minimally invasive method for treating Grade 2–3 of hemorrhoidal disease, which has demonstrated high efficiency (good results) in the late postoperative period. Thus, according to the results of our study, the return of clinical manifestations of hemorrhoidal disease was revealed only in 2 patients after 18 and 24 months. A repeated laser destruction procedure allowed us to achieve a good result in these patients.

Keywords: hemorrhoids, laser destruction, minimally invasive methods of hemorrhoid treatment, laser hemorrhoidoplasty, laser, relapse

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

For citation: Yusova M.G., Korolik V.Yu., Kuzminov A.M., Vyshegorodtsev D.V., Trubacheva Yu.L., Alibekova T.A. Long-Term Results of Laser Submucosal Destruction in the Treatment of Grade 2–3 Hemorrhoids. Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology. 2025;35(3):71–80. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2025-35-3-71-80>

Введение

Геморрой является одним из самых распространенных заболеваний прямой кишки. Радикальным и наиболее эффективным методом лечения 4-й стадии геморроидальной болезни остается геморроидэктомия [1, 2]. У пациентов трудоспособного возраста достаточно часто диагностируются 2–3-я стадии заболевания. В настоящее время в лечении геморроидальной болезни все большее предпочтение отдается различным малоинвазивным методам, позволяющим пациентам в короткие сроки, практически сразу после операции, возвращаться к привычной трудовой деятельности. Помимо этого, малоинвазивные методики обладают еще рядом неоспоримых преимуществ, таких как низкий уровень послеоперационного болевого синдрома, сокращение периода госпитализации, возможность

выполнения процедуры в амбулаторных условиях или дневном стационаре [3, 4].

В последнее время в связи с развитием медицинской техники и появлением новых аппаратов все большую популярность в лечении геморроя приобретают методы с использованием лазеров. К таким методикам относится лазерная дезартеризация, как самостоятельная (HeLP — hemorrhoid laser procedure), так и в сочетании с мукопексией (HeLPexx — hemorrhoid laser procedure with suture-pexy), а также лазерная деструкция внутренних геморроидальных узлов (LHP — laser hemorrhoidoplasty) [5–7].

Метод лазерной деструкции внутренних геморроидальных узлов, предложенный в 2006 г. A.F. Karahaliloglu, представляет большой интерес

[8]. По имеющимся литературным данным, эта методика может выполняться лазерами с различными длинами волн (810, 980, 1470, 1940 нм) как транснадально, так и трансдермально [8–10]. В связи с появлением публикаций, демонстрирующих преимущества длинноволновых водопоглощаемых лазеров, в нашем центре проведено исследование по применению волоконного лазера с диодной накачкой с длиной волны 1940 нм в малоинвазивном лечении геморроидальной болезни, и оценены отдаленные результаты лечения у пациентов со 2–3-й стадиями геморроя [11].

Материалы и методы

В ФГБУ «НМИЦ колопроктологии им. А.Н. Рыжих» Минздрава России проведен анализ отдаленных результатов исследования, посвященного применению лазерной трансдермальной деструкции в лечении геморроидальной болезни. В исследование включены 90 пациентов старше 18 лет с хроническим геморроем 2–3-й стадий, все они подписали добровольное информированное согласие и были прооперированы по предложенной нами методике, на которую получен патент на изобретение № 2785255 от 05.12.2022 «Способ лечения геморроя с применением волоконного лазера с длиной волны 1940 нм».

Стоит отметить, что 56 (62,2 %) пациентов, включенных в исследование, страдали геморроем 3-й стадии, у остальных 34 (37,8 %) больных была диагностирована 2-я стадия заболевания. Средний возраст пациентов составил 41 (19–78) год, а лица мужского пола существенно преобладали — 60 (66,7 %) человек. Анамнез заболевания в среднем составил 5 (0,2–21) лет, а средний показатель индекса массы тела — 24,8 (17,7–38,9) кг/м².

Всем пациентам проводилось комплексное обследование до операции и в определенные сроки после нее. На первичном осмотре выполнялась аноскопия, в ходе которой при помощи линейки по типу штангенциркуля производилось измерение протяженности внутренних геморроидальных узлов, что в последующем коррелировало с количеством лазерной энергии в джоулях (Дж), подаваемой на конкретный геморроидальный узел. Всем пациентам в предоперационном периоде была выполнена колоноскопия с целью исключения сопутствующих заболеваний кишечника, а также сфинктерометрия и ультразвуковое исследование ректальным датчиком со спектрально-волновой доплерографией. Все больные были анкетированы по опросникам SF-36 и балльной оценки клинических проявлений геморроя, отражающим качество жизни пациентов и степень выраженности симптомов заболевания.

После вышеописанного предоперационного обследования все пациенты были оперированы в объеме трансдермальной лазерной подслизистой деструкции внутренних геморроидальных узлов.

Учитывая предпочтения больных, данное вмешательство у 49 (54,4 %) человек было выполнено под местной анестезией, а у 41 (45,6 %) — под спинальной.

Деструкция осуществлялась при помощи волоконного лазера с диодной накачкой с длиной волны 1940 нм (ООО НТО «ИРЭ-Полус»), на который имеется регистрационное удостоверение на медицинское изделие № РЗН 2019/9361. Операция выполнялась по предложенной нами методике, подача лазерной энергии осуществлялась в импульсно-периодическом режиме, мощность подаваемой энергии составила 7 ватт, импульс — 500 мс, пауза — 750 мс [12].

Количество энергии, необходимое для обработки внутреннего геморроидального узла лазером в зависимости от его размера, было оценено на основании результатов нашего пилотного исследования с участием 28 человек [13]. Медиана переданной энергии составила 55,7 (48,1–82,8) Дж на 1 см кавернозной ткани [13]. При оценке отдаленных результатов у 2 (2,2 %) больных через 12 и 18 месяцев после операции был диагностирован рецидив заболевания. По итогам проведенного нами анализа было выявлено, что вышеуказанное количество лазерной энергии является недостаточным и служило причиной возврата клинических проявлений геморроидальной болезни у этих пациентов. Впоследствии, учитывая данные обстоятельства, а также анализ ROC-кривых вероятности развития осложнений, нами было установлено, что для обработки кавернозной ткани внутреннего геморроидального узла протяженностью 1 см лазером с длиной волны 1940 нм в импульсно-периодическом режиме мощностью 7 Вт требуется 100 Дж лазерной энергии.

Так, обобщая данные по всем пациентам, включенным в наше исследование, мы видим, что на геморроидальный узел на 3 часах со средней протяженностью 18 (11–28) мм в среднем нами подавалось 119 (56–245) Дж лазерной энергии. Для обработки кавернозной ткани внутреннего геморроидального узла на 7 часах средними размерами 21 (10–27) мм требовалось 123 (60–236) Дж энергии, а на геморроидальный узел на 11 часах протяженностью 19 (10–27) мм — 109 (60–243) Дж.

В связи с тем что глубина проникновения лазера с длиной волны 1940 нм составляет 0,76 мм, оказывается минимальное термическое воздействие на окружающие ткани, не приводящее к повреждению слизистой оболочки над внутренним геморроидальным узлом. Поэтому на момент обработки кавернозной ткани данным лазером никаких визуальных изменений геморроидальных узлов не происходит. Окончательный эффект процедуры развивается отсроченно в связи с постепенным замещением кавернозной ткани на соединительную, а также распространением фиброза на конечные ветви верхней прямокишечной артерии, обеспечивая, таким образом, дополнительный эффект дезартеризации.

Первичными точками нашего исследования являлись деструкция кавернозной ткани внутренних геморроидальных узлов, подтвержденная инструментально, и частота рецидивов заболевания. Для оценки результатов вмешательства все пациенты наблюдались и обследовались в определенные сроки после операции. В первые 7 дней после вмешательства оценивался уровень болевого синдрома по визуально-аналоговой шкале (ВАШ), а также регистрировались интра- и послеоперационные осложнения. Для оценки первичной точки всем больным через 1, 3, 6 и 12 месяцев после деструкции выполнялась аноскопия и трансректальное ультразвуковое исследование (ТРУЗИ) с доплерографией. В эти же сроки пациентам предлагалось заполнить анкеты SF-36 и балльной оценки клинических проявлений геморроидальной болезни. Через 1 месяц после операции выполнялась сфинктерометрия для оценки безопасности воздействия лазерного излучения на запирающий аппарат прямой кишки.

Результаты

Нами были проанализированы интра- и послеоперационные осложнения. Так, у 3 (3,3 %) из 90 пациентов возникло интраоперационное кровотечение по причине травматизации внутреннего геморроидального узла при проведении лазерного инструмента в кавернозную ткань и выхода его торца в просвет кишки. Данное осложнение потребовало выполнения геморроидэктомии всем этим больным.

У 15 (16,7 %) человек интраоперационно образовалась подслизистая гематома. Однако при выполнении ультразвукового исследования ректальным датчиком было установлено, что только у 3 (3,3 %) пациентов данная картина являлась истинной гематомой, у 12 (13,3 %) больных характерное изменение внутреннего геморроидального узла было обусловлено процессом взрывного пузырькового кипения тканей как результата воздействия лазерного излучения. Проведя анализ причин развития данных осложнений, мы пришли к выводу, что истинная гематома возникает в результате попадания лазерным инструментом в геморроидальную вену с подачей небольшого количества лазерной энергии, и сохраняется данная картина в течение нескольких суток после операции. «Ложная» гематома (взрывной пузырьковый эффект от воздействия лазерного излучения на кавернозную ткань) образуется при воздействии на геморроидальную вену большого количества лазерной энергии, и уже на следующий день какие-либо изменения узла не определяются. Ни у одного из 15 пациентов интраоперационного нарастания гематомы отмечено не было, в связи с этим дополнительного лечения не потребовалось.

На второй день после операции у 5 (5,6 %) пациентов развился тромбоз наружных геморроидальных узлов, который был купирован при помощи

консервативной терапии. Данное осложнение возникло на начальных этапах освоения методики и связано, по нашему мнению, с передачей лазерной энергии на ткань наружного геморроидального узла в процессе проведения лазерного инструмента. Также у 2 (2,2 %) из этих больных развилась острая задержка мочеиспускания, потребовавшая постановки уретрального катетера с последующим восстановлением самостоятельного мочеиспускания.

В первые 7 суток после вмешательства при помощи ВАШ нами была проведена оценка интенсивности послеоперационного болевого синдрома, причем как на фоне дефекации, так и без нее. Так, уже к третьему дню уровень болевого синдрома не превышал 2 баллов по ВАШ у 85 (94,4 %) пациентов. На фоне дефекации также отмечалось снижение интенсивности болевого синдрома: уже к третьему дню у 68 (75,6 %) пациентов болевой синдром снизился до 3 баллов, а к 7-му дню соответствовал 0 баллов у 52 (57,8 %) больных. Данная тенденция, по нашему мнению, напрямую связана с отсутствием ран в анальном канале.

Для оценки эффективности вмешательства всем больным в послеоперационном периоде выполнялась аноскопия. Так, уже через месяц после операции ранее определяемые внутренние геморроидальные узлы не визуализировались. Данный эффект сохранялся у пациентов через 3, 6 и 12 месяцев.

Для инструментального контроля эффективности лазерной деструкции в эти же сроки всем больным выполнялось ультразвуковое исследование ректальным датчиком со спектрально-волновой доплерографией. Через месяц после операции мы видели отсутствие определяемой ранее кавернозной ткани, также регистрировалось статистически значимое уменьшение скоростных показателей кровотока как минимум в 2–3 раза, что свидетельствовало об эффективности методики. Данные изменения стойко сохранялись у большинства пациентов и через 3, 6 и 12 месяцев после вмешательства.

Через месяц после операции для оценки безопасности методики всем больным была выполнена сфинктерометрия, по результатам которой различий между до- и послеоперационными показателями получено не было.

С помощью шкалы балльной оценки клинических проявлений геморроя проводилась субъективная оценка эффективности нашего вмешательства. Так, медиана баллов до операции составляла 18 (2–40) баллов, а уже к 7-му дню после вмешательства — 3 (0–16) балла. Через месяц после процедуры и в последующие сроки медиана баллов равнялась 0.

При помощи опросника SF-36 проведена оценка качества жизни пациентов, включенных в исследование. Мы отметили статистически значимое улучшение показателей физического функционирования (physical functioning — PF) и психологического здоровья (mental health — MH) после операции. Так, до вмешательства среднее значение

баллов РР и МН составляло 84,3 и 60,7 балла соответственно, а уже к 30-му дню после процедуры эти показатели увеличились до 90,6 и 75,4 балла соответственно ($p < 0,001$).

За период проведения исследования было выявлено 2 (2,2 %) человека с возвратом клинических проявлений геморроидальной болезни через 18 и 24 месяца. У первого пациента при первичном обращении была диагностирована 3-я стадия геморроидальной болезни. Больной предъявлял жалобы на выпадение геморроидальных узлов, вправляющихся только при помощи ручного пособия, а также на выделение крови из анального канала каплями. Данная клиническая картина соответствовала 18 баллам по шкале балльной оценки клинических проявлений геморроя. В ходе аноскопии

на 3, 7 и 11 часах по условному циферблату были визуализированы увеличенные внутренние геморроидальные узлы протяженностью 21, 18 и 16 мм соответственно. По данным трансректального ультразвукового исследования площадь кавернозной ткани внутренних геморроидальных узлов соответствовала 1,05, 1,08 и 0,64 см². Также были зарегистрированы дооперационные показатели скорости кровотока по результатам спектрально-волновой доплерографии (табл. 1).

Пациенту была выполнена трансдермальная лазерная подслизистая деструкция внутренних геморроидальных узлов по нашей методике, количество переданной энергии соответствовало 180, 105 и 100 Дж на геморроидальные узлы на 3, 7 и 11 часах соответственно. Через месяц после

Таблица 1. Анализ причин развития рецидива геморроя после лазерной подслизистой деструкции (Пациент 1)

Table 1. Analysis of the causes of hemorrhoid recurrence after laser submucosal destruction (Patient 1)

Геморроидальный узел на 7 часах <i>Hemorrhoidal node at 7 o'clock point</i>	Аноскопия <i>Anoscopy</i>	ТРУЗИ <i>Transrectal ultrasound</i>	Спектрально-волновая доплерография, см/с <i>Doppler flow imaging and spectral analysis, cm/s</i>	Сумма баллов по шкале балльной оценки <i>Total score on the scoring scale</i>	Количество переданной энергии <i>Amount of energy transmitted</i>
До операции <i>Before surgery</i>	Геморроидальный узел протяженностью 18 мм <i>Hemorrhoidal node with a length of 18 mm</i>	Площадь кавернозной ткани 1,08 см ² <i>Cavernous tissue area 1.08 cm²</i>	$Vp = 22,1$ $Vd = 2,3$ $Vm = 9,3$	18	105 Дж <i>105 J</i>
Через 1 месяц <i>In 1 month</i>	Кавернозная ткань не определяется <i>Cavernous tissue not identified</i>	Кавернозная ткань не определяется <i>Cavernous tissue not identified</i>	$Vp = 6,9$ $Vd = 0,5$ $Vm = 3,64$	1	
Через 3 месяца <i>In 3 months</i>	Кавернозная ткань не определяется <i>Cavernous tissue not identified</i>	Кавернозная ткань не определяется <i>Cavernous tissue not identified</i>	$Vp = 6,8$ $Vd = 0,3$ $Vm = 3,55$	1	
Через 6 месяцев <i>In 6 months</i>	Кавернозная ткань не определяется <i>Cavernous tissue not identified</i>	Кавернозная ткань не определяется <i>Cavernous tissue not identified</i>	$Vp = 6,8$ $Vd = 0,3$ $Vm = 3,55$	1	
Через 12 месяцев <i>In 12 months</i>	Кавернозная ткань не определяется <i>Cavernous tissue not identified</i>	Кавернозная ткань не определяется <i>Cavernous tissue not identified</i>	$Vp = 6,8$ $Vd = 0,3$ $Vm = 3,55$	1	
Через 18 месяцев <i>In 18 months</i>	Островок остаточной кавернозной ткани протяженностью 6 мм <i>An area of residual cavernous tissue measuring 6 mm in length</i>	Площадь кавернозной ткани 0,24 см ² <i>Cavernous tissue area 0.24 cm²</i>	$Vp = 12,3$ $Vd = 0,8$ $Vm = 6,4$	15	

Примечание: ТРУЗИ — трансректальное ультразвуковое исследование; Vp — пиковая систолическая скорость; Vd — конечная диастолическая скорость; Vm — средняя скорость.

Note: Vp — peak systolic velocity; Vd — end diastolic velocity; Vm — mean velocity.

проведенного лечения отмечено исчезновение основных жалоб, предъявляемых пациентом до вмешательства, при выполнении аноскопии внутренние геморроидальные узлы не определялись, что также подтверждалось данными ТРУЗИ. По результатам доплерографии зарегистрировано снижение скоростных показателей кровотока по конечным ветвям верхней прямокишечной артерии в 3 раза (с 22,1 до 6,8 см/с) (табл. 1). Количество баллов по шкале балльной оценки клинических проявлений геморроя равнялось 1 баллу. Данные результаты сохранялись при контрольных обследованиях в течение года.

Через 18 месяцев после операции пациент обратился с жалобами на выделение крови из заднего прохода и выпадение геморроидального узла при акте дефекации с последующим самостоятельным вправлением. Больному была установлена 2-я стадия геморроя, сумма баллов по шкале балльной оценки равнялась 15 баллам. При выполнении аноскопии нами был обнаружен островок остаточной кавернозной ткани протяженностью до 6 мм в проекции 7 часов по условному циферблату, что также подтвердилось результатами трансректального ультразвукового исследования, площадь остаточной геморроидальной ткани составила 0,24 см². По данным спектрально-волновой доплерографии в проекции 7 часов отмечено увеличение скоростных показателей кровотока по сравнению с данными, полученными через 3, 6 и 12 месяцев после операции. Так, через 12 месяцев после вмешательства пиковая систолическая скорость (Vp) составляла 6,8 см/с, конечная диастолическая скорость (Vd) — 0,3 см/с, средняя скорость (Vm) — 3,55 см/с. Через 18 месяцев эти показатели составляли 12,3, 0,8 и 6,4 см/с соответственно. При анализе причин развития рецидива мы пришли к выводу, что на данный геморроидальный узел протяженностью 18 мм, расположенный на 7 часах по условному циферблату, было подано недостаточное количество лазерной энергии (105 Дж).

Аналогичная ситуация наблюдалась и у второго пациента, возврат клинических проявлений заболевания у которого был отмечен через 24 месяца после операции. Изначально пациенту была установлена 2-я стадия геморроя, сумма баллов по шкале балльной оценки клинических проявлений составляла 16 баллов. По данным аноскопии протяженность внутренних геморроидальных узлов на 3, 7 и 11 часах равнялась 14, 13 и 19 мм соответственно. По результатам ТРУЗИ площадь кавернозной ткани вышеуказанных узлов составила 0,84, 0,65 и 1,33 см². При проведении спектрально-волновой доплерографии были зарегистрированы скоростные показатели кровотока до операции (табл. 2).

Пациент был оперирован в объеме трансдермальной лазерной подслизистой деструкции внутренних геморроидальных узлов, количество переданной энергии соответствовало 110, 95 и 150 Дж

на внутренние геморроидальные узлы на 3, 7 и 11 часах соответственно. При контрольном осмотре через месяц после оперативного вмешательства больной сообщил об отсутствии ранее предъявляемых им жалоб, количество баллов по шкале балльной оценки равнялось 0. По результатам аноскопии и трансректального ультразвукового исследования кавернозная ткань внутренних геморроидальных узлов не визуализировалась. По данным спектрально-волновой доплерографии отмечено, что на 3, 7 и 11 часах сосудистые локусы с кровотоком не определяются (табл. 2). Через 3, 6 и 12 месяцев после операции результаты контрольных обследований стойко сохранялись.

Однако через 24 месяца после вмешательства пациент обратился к нам с вновь возникшими жалобами на выделение крови из анального канала при дефекации, соответствующими 6 баллам по шкале балльной оценки. При выполнении аноскопии на 11 часах был визуализирован островок остаточной кавернозной ткани протяженностью 4 мм. По данным ТРУЗИ площадь геморроидальной ткани составила 0,12 см². На спектрально-волновой доплерографии также зарегистрировано появление сосудистого локуса со следующими скоростными показателями кровотока: пиковая систолическая скорость (Vp) — 5,4 см/с; конечная диастолическая скорость (Vd) — 0,2 см/с; средняя скорость (Vm) — 2,3 см/с. Проведя анализ причин развития рецидива, мы также пришли к выводу, что на данный геморроидальный узел протяженностью 19 мм, расположенный на 11 часах по условному циферблату, было подано недостаточное количество лазерной энергии (150 Дж).

Этим двум пациентам была выполнена повторная процедура трансдермальной лазерной подслизистой деструкции с последующим исчезновением симптомов геморроя.

Обсуждение

В последнее время все большее распространение в лечении геморроидальной болезни приобретают малоинвазивные методы с применением лазеров с различными длинами волн. Применение данных методов позволяет пациентам в кратчайшие сроки вернуться к привычной жизни, не испытывая при этом сильной боли в раннем послеоперационном периоде. Не стоит забывать, что наряду с этим основной задачей применения малоинвазивных методов является стойкое устранение симптомов геморроидальной болезни.

Большинство исследователей, проводя сравнение между радикальной операцией и малоинвазивным методом лечения геморроя, обращают внимание на болевой синдром, осложнения, длительность операции и периода госпитализации [14]. Однако одним из важных критериев выбора способа лечения является его эффективность в отдаленные сроки.

Таблица 2. Анализ причин развития рецидива геморроя после лазерной подслизистой деструкции (Пациент 2)

Table 2. Analysis of the causes of hemorrhoid recurrence after laser submucosal destruction (Patient 2)

Геморроидальный узел на 11 часах <i>Hemorrhoidal node at 11 o'clock point</i>	Аноскопия <i>Anoscopy</i>	ТРУЗИ <i>Transrectal ultrasound</i>	Спектрально-волновая доплерография, см/с <i>Doppler flow imaging and spectral analysis, cm/s</i>	Сумма баллов по шкале балльной оценки <i>Total score on the scoring scale</i>	Количество переданной энергии <i>Amount of energy transmitted</i>
До операции <i>Before surgery</i>	Геморроидальный узел протяженностью 19 мм <i>Hemorrhoidal node with a length of 19 mm</i>	Площадь кавернозной ткани 1,33 см ² <i>Cavernous tissue area 1.33 cm²</i>	$Vp = 11,4$ $Vd = 3,6$ $Vm = 6,1$	18	150 Дж <i>150 J</i>
Через 1 месяц <i>In 1 month</i>	Кавернозная ткань не определяется <i>Cavernous tissue not identified</i>	Кавернозная ткань не определяется <i>Cavernous tissue not identified</i>	$Vp = 0$ $Vd = 0$ $Vm = 0$	0	
Через 3 месяца <i>In 3 months</i>	Кавернозная ткань не определяется <i>Cavernous tissue not identified</i>	Кавернозная ткань не определяется <i>Cavernous tissue not identified</i>	$Vp = 0$ $Vd = 0$ $Vm = 0$	0	
Через 6 месяцев <i>In 6 months</i>	Кавернозная ткань не определяется <i>Cavernous tissue not identified</i>	Кавернозная ткань не определяется <i>cavernous tissue not identified</i>	$Vp = 0$ $Vd = 0$ $Vm = 0$	0	
Через 12 месяцев <i>In 12 months</i>	Кавернозная ткань не определяется <i>Cavernous tissue not identified</i>	Кавернозная ткань не определяется <i>Cavernous tissue not identified</i>	$Vp = 0$ $Vd = 0$ $Vm = 0$	0	
Через 24 месяца <i>In 24 months</i>	Остаточная кавернозная ткань протяженностью 4 мм <i>An area of residual cavernous tissue measuring 4 mm in length</i>	Площадь кавернозной ткани 0,12 см ² <i>Cavernous tissue area 0.12 cm²</i>	$Vp = 5,4$ $Vd = 0,2$ $Vm = 2,3$	6	

Примечание: ТРУЗИ — трансректальное ультразвуковое исследование; Vp — пиковая систолическая скорость; Vd — конечная диастолическая скорость; Vm — средняя скорость.

Note: Vp — peak systolic velocity; Vd — end diastolic velocity; Vm — mean velocity.

В настоящий момент в литературе имеются данные об отдаленных результатах малоинвазивных вмешательств с использованием лазеров с длинами волн 980 и 1470 нм.

Так, N. Crea et al. в своей работе оценили отдаленные результаты операции по методике HeLP, выполняемой при помощи диодного лазера с длиной волны 1470 нм. По результатам 2-летнего периода наблюдения 97 пациентов, прооперированных по данной методике, у 82 (85 %) отмечалось частичное исчезновение клинической симптоматики геморроидальной болезни. В общей сложности зарегистрировано уменьшение частоты таких симптомов, как выделение крови из анального

канала, боль, зуд на 75, 78 и 71 % соответственно. Так, у 33 (72 %) из 46 пациентов с 3-й стадией геморроя диагностировано снижение до 2-й стадии, а у 39 (77 %) из 51 больного со 2-й стадией заболевания — снижение до 1-й стадии. Частота рецидивов геморроидальной болезни за 2 года наблюдения составила всего 5 % [15].

Аналогичные результаты применения методики HeLP описали в своей публикации и P. Giamundo et al. В этом исследовании также использовался лазер с длиной волны 1470 нм. Общий показатель эффективности метода составил 93 % (158/170 пациентов) при среднем периоде наблюдения 37 (12–76) месяцев [5].

Для выполнения лазерной геморроидопластики в самом начале освоения методики LHP использовался диодный лазер с длиной волны 980 нм. Непосредственные и отдаленные результаты операции, выполненной при помощи этого лазера, описали в своей работе А. Jahanshahi et al. По результатам наблюдения 341 пациента с геморроем 2–3-й стадий, прооперированного по этой методике, послеоперационные осложнения в общей сложности были отмечены у 3,51 % больных и включали в себя отек наружных геморроидальных узлов (8 больных; 2,34 %), кровотечение (2 больных; 0,58 %), абсцесс (2 больных; 0,58 %). За период наблюдения в 1 год рецидивов заболевания отмечено не было [16].

L. Bruscianno et al. предложили использовать диодный лазер с длиной волны 1470 нм для выполнения лазерной геморроидопластики, отметив его преимущества в виде уменьшения проникающей способности в окружающие ткани до 2 мм. Авторы провели исследование с участием 50 пациентов с геморроем 2–3-й стадий, по результатам которого ни у одного человека не было отмечено значимых интраоперационных осложнений и рецидива заболевания в течение периода наблюдения 8,6 месяца [17].

M.F. Ferhatoglu et al. в своей работе проанализировали опыт лечения 47 пациентов с 2–3-й стадиями геморроя, прооперированных в объеме лазерной деструкции с применением диодного лазера с длиной волны 1470 нм. Через год после операции был отмечен возврат такого симптома, как кровотечение, у 14,9 % пациентов, а выпадения геморроидальных узлов — у 21,3 % больных [7].

По результатам рандомизированного исследования С. Gambardella et al. в течение среднего периода наблюдения 25 месяцев возникновение рецидива геморроидальной болезни было выявлено у 21,6 % пациентов, прооперированных в объеме лазерной деструкции внутренних геморроидальных узлов при помощи диодного лазера с длиной волны 1470 нм в сравнении с 8,1 % больных,

перенесших геморроидэктомию по Миллигану — Моргану [18].

В последнее время физиками установлено, что применение коротковолновых лазеров в режиме высокой мощности приводит к достаточно большой частоте осложнений. Поэтому нами проведено первое исследование, в ходе которого для выполнения лазерной подслизистой деструкции мы использовали лазер с большой длиной волны 1940 нм с небольшой мощностью 7 Вт.

Выводы

Таким образом, лазерная подслизистая деструкция внутренних геморроидальных узлов с использованием лазера с длиной волны 1940 нм является малоинвазивным методом лечения геморроидальной болезни 2–3-й стадий, продемонстрировавшей эффективность в отдаленные сроки после операции. Так, по результатам исследования возврат клинических проявлений геморроидальной болезни выявлен у 2 больных через 18 и 24 месяца. Изначально при первичном обращении у данных пациентов была диагностирована 3-я и 2-я стадии заболевания соответственно. После выполнения операции отмечено исчезновение основных жалоб, предъявляемых больными до вмешательства. Через 18 и 24 месяца после лазерной деструкции вышеуказанные пациенты отметили возврат клинических проявлений геморроидальной болезни, что сопровождалось ухудшением показателей при проведении инструментального обследования. Отмечено появление островков кавернозной ткани и увеличение скоростных показателей кровотока по конечным ветвям верхней прямокишечной артерии при выполнении ТРУЗИ с доплерографией. Повторная процедура лазерной деструкции позволила добиться хорошего эффекта у этих пациентов. Также нами было определено оптимальное количество лазерной энергии, необходимое для достижения максимального эффекта вмешательства и минимизации риска развития осложнений.

Литература / References

1. Lohsiriwat V. Treatment of hemorrhoids: A coloproctologist's view. *World J Gastroenterol.* 2015;21(31):9245–52. DOI: 10.3748/wjg.v21.i31.9245
2. Milito G., Cadeddu F., Muzi M.G., Nigro C., Farinon A.M. Haemorrhoidectomy with LigaSure vs conventional excisional techniques: Meta-analysis of randomized controlled trials. *Colorectal Dis.* 2010;12(2):85–93. DOI: 10.1111/j.1463-1318.2009.01807.x
3. Cocorullo G., Tutino R., Falco N., Licari L., Orlando G., Fontana T., et al. The non-surgical management for hemorrhoidal disease. A systematic review. *Il Giornale di Chirurgia — Journal of the Italian Association of Hospital Surgeons.* 2017;38(1):5–14. DOI: 10.11138/gchir/2017.38.1.005
4. Miyamoto H. Minimally invasive treatment for advanced hemorrhoids. *J Anus Rectum Colon.* 2023;7(1):8–16. DOI: 10.23922/jarc.2022-068
5. Giamundo P., Bruni A., Calabrò G., Crea N., De Nardi P., Fabiano F., et al. Doppler-guided hemorrhoidal dearterialization with laser (HeLP): Indications and clinical outcome in the long-term: Results of a multicenter trial. *Surg Endosc.* 2022;36(1):143–8. DOI: 10.1007/s00464-020-08248-2
6. Giamundo P., De Angelis M., Mereu A. Hemorrhoid laser procedure with suture-plex (HeLPexx): A novel effective procedure to treat hemorrhoidal disease. *Tech Coloproctol.* 2020;24(2):199–205. DOI: 10.1007/s10151-020-02152-6
7. Ferhatoglu M.F., Kivulcim T., Ekici U., Kebudi A. Laser hemorrhoidoplasty procedure for grade two and three hemorrhoidal disease. A retrospectively prospective study, analysis of forty-seven patients. *OSP J Surg.* 2019;1:101. DOI: 10.18203/2349-2902.isj20213978
8. Karahaliloglu A. First results after laser obliteration of first and second-degree hemorrhoids. *Coloproctology.* 2007;29(6):327–36. DOI: 10.1007/s00053-007-7029-y

9. Хитарьян А.Г., Алибеков А.З., Ковалев С.А., Орехов А.А., Бурдаков И.Ю., Головина А.А. и др. Результаты применения интранодальной лазерной коагуляции у больных хроническим внутренним геморроем III стадии. *Колопроктология*. 2021;20(1):33–40. [Khitar'yan A.G., Alibekov A.Z., Kovalev S.A., Orekhov A.A., Burdakov I.Yu., Golovina A.A., et al. Results of the use of intranodal laser coagulation in patients with chronic internal hemorrhoids stage III. *Koloproktologia*. 2021;20(1):33–40. (In Russ.)]. DOI: 10.33878/2073-7556-2021-20-1-33-40
10. Durgun C., Yiğit E. Laser hemorrhoidoplasty versus ligasure hemorrhoidectomy: A comparative analysis. *Cureus*. 23;15(8):e43119. DOI: 10.7759/cureus.43119
11. Żywicka B., Rybak Z., Janeczek M., Czerski A., Bujok J., Szymonowicz M., et al. Comparison of a 1940 nm thulium-doped fiber laser and a 1470 nm diode laser for cutting efficacy and hemostasis in a pig model of spleen surgery. *Materials (Basel)*. 2020;13(5):1167. DOI: 10.3390/ma13051167
12. Фролов С.А., Вышегородцев Д.В., Кузьминов А.М., Трубаева Ю.Л., Королик В.Ю., Богормистров И.С. и др. Лазерная субмукозная деструкция в лечении геморроя. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2023;33(2):70–8. [Frolov S.A., Vyshegorodtsev D.V., Kuzminov A.M., Trubacheva Yu.L., Korolik V.Yu., Bogormistrov I.S., et al. Laser submucous destruction in the treatment of hemorrhoids. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2023;33(2):70–8. (In Russ.)]. DOI: 10.22416/1382-4376-2023-33-2-70-78
13. Фролов С.А., Кузьминов А.М., Вышегородцев Д.В., Майновская О.А., Трубаева Ю.Л., Фоменко О.Ю. и др. Возможность применения диодного лазера с длиной волны 1940 нм в лечении геморроя. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2022;32(2):63–72. [Frolov S.A., Kuzminov A.M., Vyshegorodtsev D.V., Mainovskaya O.A., Trubacheva Yu.L., Fomenko O.Yu., et al. The opportunity of using diode laser with the length of 1940 nm in the treatment of hemorrhoids. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2022;32(2):63–72. (In Russ.)]. DOI: 10.22416/1382-4376-2022-32-2-63-72
14. Cemil A., Ugur K., Salih G.M., Merve K., Guray D.M., Emine B.S. Comparison of laser hemorrhoidoplasty and Milligan – Morgan hemorrhoidectomy techniques in the treatment of Grade 2 and 3 hemorrhoidal disease. *Am Surg*. 2024;90(4):662–71. DOI: 10.1177/00031348231207301
15. Crea N., Pata G., Lippa M., Chiesa D., Gregorini M.E., Gandolf P. Hemorrhoidal laser procedure: Short- and long-term results from a prospective study. *Am J Surg*. 2014;208(1):21–5. DOI: 10.1016/j.amjsurg.2013.10.020
16. Jahanshahi A., Mashhadizadeh E., Sarmast M.H. Diode laser for treatment of symptomatic hemorrhoid: A short term clinical result of a mini invasive treatment, and one year follow up. *Pol Przegl Chir*. 2012;84(7):329–32. DOI: 10.2478/v10035-012-0055-7
17. Bruscianno L., Gambardella C., Terracciano G., Gualtieri G., Schiano di Visconte M., Tolone S., et al. Post-operative discomfort and pain in the management of hemorrhoidal disease: Laser hemorrhoidoplasty, a minimal invasive treatment of symptomatic hemorrhoids. *Updates Surg*. 2020;72:851–7. DOI: 10.1007/s13304-019-00694-5
18. Gambardella C., Bruscianno L., Brillantino A., Parisi S., Lucido F.S., Del Genio G., et al. Mid-term efficacy and postoperative wound management of laser hemorrhoidoplasty (LHP) vs conventional excisional hemorrhoidectomy in grade III hemorrhoidal disease: The twisting trend. *Langenbecks Arch Surg*. 2023;408(1):140. DOI: 10.1007/s00423-023-02879-4

Сведения об авторах

Юсова Мария Геннадьевна* — врач-колопроктолог отделения колоректальной хирургии, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр колопроктологии им. А.Н. Рыжих» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Контактная информация: yusovamasha1996@gmail.com; 123423, г. Москва, ул. Саляма Адилы, 2.
ORCID: <https://orcid.org/0009-0001-2562-2645>

Королик Вячеслав Юрьевич — кандидат медицинских наук, научный сотрудник отдела малоинвазивной колопроктологии и тазовой хирургии, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр колопроктологии им. А.Н. Рыжих» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Контактная информация: v.korolik@mail.ru; 123423, г. Москва, ул. Саляма Адилы, 2.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2619-5929>

Кузьминов Александр Михайлович — доктор медицинских наук, профессор, главный научный сотрудник отделения колоректальной хирургии, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр колопроктологии им. А.Н. Рыжих» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Контактная информация: 9249591@mail.ru; 123423, г. Москва, ул. Саляма Адилы, 2.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7544-4752>

Information about the authors

Maria G. Yusova* — Coloproctologist, Department of Colorectal Surgery, National Medical Research Center for Coloproctology named after A.N. Ryzhikh.

Contact information: yusovamasha1996@gmail.com; 123423, Moscow, Salyama Adilya str., 2.
ORCID: <https://orcid.org/0009-0001-2562-2645>

Vyacheslav Yu. Korolik — Cand. Sci. (Med.), Researcher, Department of Minimally Invasive Proctology and Pelvic Surgery, National Medical Research Center for 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>

Alexandr M. Kuzminov — Dr. Sci. (Med.), Professor, Chief Researcher, Department of Colorectal Surgery, National Medical Research Center for Coloproctology named after A.N. Ryzhikh.

Contact information: 9249591@mail.ru; 123423, Moscow, Salyama Adilya str., 2.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7544-4752>

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

Вышегородцев Дмитрий Вячеславович — доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник отделения колоректальной хирургии, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр колопроктологии им. А.Н. Рыжих» Министерства здравоохранения Российской Федерации.
Контактная информация: info@gnck.ru;
123423, г. Москва, ул. Саляма Адилья, 2.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6679-1843>

Трубачева Юлия Леонидовна — доктор медицинских наук, руководитель отдела ультразвуковой диагностики, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр колопроктологии им. А.Н. Рыжих» Министерства здравоохранения Российской Федерации.
Контактная информация: info@gnck.ru;
123423, г. Москва, ул. Саляма Адилья, 2.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8403-195X>

Алибекова Тавус Абдулхалимовна — аспирант, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр колопроктологии им. А.Н. Рыжих» Министерства здравоохранения Российской Федерации.
Контактная информация: tavuska@yandex.ru;
123423, г. Москва, ул. Саляма Адилья, 2.
ORCID: <https://orcid.org/0009-0006-8121-4159>

Вклад авторов

Концепция и дизайн исследования: Юсова М.Г., Кузьминов А.М., Королик В.Ю.

Сбор и обработка материалов: Юсова М.Г., Королик В.Ю., Трубачева Ю.Л., Алибекова Т.А.

Анализ и интерпретация данных: Юсова М.Г., Кузьминов А.М., Королик В.Ю.

Написание текста: Юсова М.Г., Королик В.Ю.

Редактирование: Юсова М.Г., Кузьминов А.М., Вышегородцев Д.В.

Проверка верстки и ее согласование с авторским коллективом: Юсова М.Г.

Dmitry V. Vyshegorodtsev — Dr. Sci. (Med.), Senior Researcher, Department of Colorectal Surgery, National Medical Research Center for 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>

Yuliya L. Trubacheva — Dr. Sci. (Med.), Head of the Ultrasound Diagnostics Department, National Medical Research Center for Coloproctology named after A.N. Ryzhikh.

Contact information: info@gnck.ru;

123423, Moscow, Salyama Adilya str., 2.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8403-195X>

Tavus A. Alibekova — Postgraduate, National Medical Research Center for Coloproctology named after A.N. Ryzhikh.

Contact information: tavuska@yandex.ru;

123423, Moscow, Salyama Adilya str., 2.

ORCID: <https://orcid.org/0009-0006-8121-4159>

Authors' contributions

Concept and design of the study: Yusova M.G., Kuzminov A.M., Korolik V.Yu.

Collection and processing of the material: Yusova M.G., Korolik V.Yu., Trubacheva Yu.L., Alibekova T.A.

Data analysis and interpretation: Yusova M.G., Kuzminov A.M., Korolik V.Yu.

Writing of the text: Yusova M.G., Korolik V.Yu.

Editing: Yusova M.G., Kuzminov A.M., Vyshegorodtsev D.V.

Proof checking and approval with authors: Yusova M.G.

Поступила: 02.04.2025 Принята: 11.05.2025 Опубликовано: 30.06.2025
Submitted: 02.04.2025 Accepted: 11.05.2025 Published: 30.06.2025



Long-Term Results of Laser Submucosal Destruction in the Treatment of Grade 2–3 Hemorrhoids

Maria G. Yusova*, Vyacheslav Yu. Korolik, Alexandr M. Kuzminov, Dmitry V. Vyshegorodtsev, Yuliya L. Trubacheva, Tavus A. Alibekova

National Medical Research Center for Coloproctology named after A.N. Ryzhikh, Moscow, Russian Federation

Aim: improvement the results of treatment in patients with Grade 2–3 of hemorrhoids.

Materials and methods. A single-center prospective study included 90 patients with Grade 2–3 haemorrhoidal disease who met the inclusion criteria. All patients underwent transdermal laser submucosal destruction of internal hemorrhoids with a water-absorbed laser with a wavelength of 1940 nm according to the method proposed by us. In the course of the procedure the laser effect is applied both to the cavernous tissue of hemorrhoidal nodes and to the terminal branches of the superior rectal artery. The primary endpoints of the study were destruction of the cavernous tissue of internal hemorrhoidal nodes and the frequency of recurrence of the disease. The effectiveness of the technique was assessed using anoscopy, ultrasound examination with a rectal sensor with spectral-wave Dopplerography 1, 3, 6 and 12 months after surgery. At the same time, the quality of life and the severity of hemorrhoidal disease symptoms were assessed using the SF-36 scale and a point assessment of the clinical manifestations of hemorrhoids. In the first 7 days after surgery, the intensity of the pain syndrome was analyzed using the Visual Analog Scale (VAS). In order to determine the safety of the technique with respect to the effect on the locking apparatus of the rectum, sphincterometry was performed in all patients. Intra- and postoperative complications and recurrences of the disease within 1 year were also recorded, the causes of the return of clinical manifestations of hemorrhoidal disease were analyzed.

Results. The level of pain syndrome by day 7 after surgery corresponded to 0 points on the VAS in 52 (58 %) patients. Intraoperatively, bleeding occurred in 3 (3.3 %) patients and submucous hematoma formed in 15 (16.7 %) patients. In the early postoperative period, thrombosis of external hemorrhoids developed in 5 (5.6 %) patients, two of these patients developed acute urinary retention. Internal hemorrhoids determined before surgery were not visualized one month after surgery either by anoscopy or by ultrasound examination with a rectal sensor. According to the results of spectral wave Dopplerography, a persistent decrease in blood flow along the terminal branches of the superior rectal artery is noted for up to 12 months after the intervention. According to sphincterometry, no changes in the parameters of the anal sphincter function were noted compared with the preoperative parameters. 18 and 24 months after the operation, two patients were diagnosed with recurrence of hemorrhoidal disease. The analysis showed that the reason for the return of clinical manifestations of the disease was the supply of insufficient laser energy.

Conclusion. Laser submucosal destruction of internal hemorrhoids using a laser with a wavelength of 1940 nm is a minimally invasive method for treating Grade 2–3 of hemorrhoidal disease, which has demonstrated high efficiency (good results) in the late postoperative period. Thus, according to the results of our study, the return of clinical manifestations of hemorrhoidal disease was revealed only in 2 patients after 18 and 24 months. A repeated laser destruction procedure allowed us to achieve a good result in these patients.

Keywords: hemorrhoids, laser destruction, minimally invasive methods of hemorrhoid treatment, laser hemorrhoidoplasty, laser, relapse

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

For citation: Yusova M.G., Korolik V.Yu., Kuzminov A.M., Vyshegorodtsev D.V., Trubacheva Yu.L., Alibekova T.A. Long-Term Results of Laser Submucosal Destruction in the Treatment of Grade 2–3 Hemorrhoids. Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology. 2025;35(3):71–80. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2025-35-3-71-80>

Отдаленные результаты лазерной подслизистой деструкции в лечении геморроя 2–3-й стадий

М.Г. Юсова*, В.Ю. Королик, А.М. Кузьминов, Д.В. Вышегородцев, Ю.Л. Трубачева, Т.А. Алибекова
ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр колопроктологии им. А.Н. Рыжих» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Российская Федерация

Цель: улучшение результатов лечения пациентов с геморроем 2–3-й стадий.

Материалы и методы. В одноцентровое проспективное исследование включены 90 пациентов с геморроидальной болезнью 2–3-й стадий, соответствующие критериям включения. Всем больным выполнялась трансдермальная лазерная подслизистая деструкция внутренних геморроидальных узлов водопоглощающим лазером с длиной волны 1940 нм по предложенной нами методике. В ходе выполнения процедуры лазерное воздействие оказывается как на кавернозную ткань геморроидальных узлов, так и на конечные ветви верхней прямокишечной артерии. Первичными точками исследования являлись деструкция кавернозной ткани внутренних геморроидальных узлов и частота рецидивов заболевания. Оценка эффективности методики проводилась при помощи аноскопии, ультразвукового исследования ректальным датчиком со спектрально-волновой доплерографией через 1, 3, 6 и 12 месяцев после операции. В эти же сроки выполнялась оценка качества жизни и степени выраженности симптомов геморроидальной болезни по шкале SF-36 и балльной оценки клинических проявлений геморроя. В первые 7 дней после операции проводился анализ интенсивности болевого синдрома при помощи визуально-аналоговой шкалы боли (ВАШ). С целью определения безопасности методики относительно воздействия на запирающий аппарат прямой кишки всем пациентам выполнялась сфинктерометрия. Также были зарегистрированы интра- и послеоперационные осложнения и рецидивы заболевания в течение 1 года, проанализированы причины возникновения возврата клинических проявлений геморроидальной болезни.

Результаты. Уровень болевого синдрома к 7-му дню после операции соответствовал 0 баллов по ВАШ у 52 (57,8 %) больных. Интраоперационно у 3 (3,3 %) пациентов возникло кровотечение и у 15 (16,7 %) больных образовалась подслизистая гематома. В раннем послеоперационном периоде у 5 (5,6 %) пациентов развился тромбоз наружных геморроидальных узлов, у 2 (2,2 %) из этих больных возникла острая задержка мочеиспускания. Определяемые до операции внутренние геморроидальные узлы через месяц после вмешательства не визуализировались как при аноскопии, так и при выполнении ультразвукового исследования ректальным датчиком. По результатам спектрально-волновой доплерографии отмечалось стойкое снижение показателей кровотока по конечным ветвям верхней прямокишечной артерии в сроки до 12 месяцев после операции. По данным сфинктерометрии не отмечено изменения параметров функции анальных сфинктеров по сравнению с дооперационными показателями. Через 18 и 24 месяца после операции у 2 (2,2 %) пациентов диагностирован рецидив геморроидальной болезни. Проведенный анализ показал, что причиной возврата клинических проявлений заболевания являлась подача недостаточного количества лазерной энергии.

Заключение. Лазерная подслизистая деструкция внутренних геморроидальных узлов с использованием лазера с длиной волны 1940 нм является малоинвазивным методом лечения геморроя 2–3-й стадий, продемонстрировавшим высокую эффективность в отдаленные сроки после операции. По результатам проведенного исследования возврат клинических проявлений геморроидальной болезни выявлен у 2 (2,2 %) пациентов через 18 и 24 месяца. Повторная процедура лазерной деструкции позволила добиться хороших результатов у этих пациентов.

Ключевые слова: геморрой, лазерная деструкция, малоинвазивные методы лечения геморроя, лазерная геморроидопластика, лазер, рецидив

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования: Юсова М.Г., Королик В.Ю., Кузьминов А.М., Вышегородцев Д.В., Трубаева Ю.Л., Алибекова Т.А. Отдаленные результаты лазерной подслизистой деструкции в лечении геморроя 2–3-й стадий. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2025;35(3):71–80. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2025-35-3-71-80>

Introduction

Hemorrhoids are one of the most common diseases of the rectum. Hemorrhoidectomy remains the most radical and effective method of treating Grade 4 hemorrhoidal disease [1, 2]. Patients of working age are often diagnosed with Grade 2–3 hemorrhoids. Currently, various minimally invasive methods are increasingly preferred in the treatment of hemorrhoidal disease, allowing patients to return to their usual work activities shortly after surgery. In addition, minimally invasive techniques have a number of other undeniable advantages, such as low levels of postoperative pain, reduced hospitalization time, and the possibility of performing the procedure on an outpatient basis or in a day hospital [3, 4].

Recently, with the development of medical technology and the emergence of new devices, laser-based methods have become increasingly popular in the treatment of hemorrhoids. These methods include laser dearterization, both independently (HeLP — hemorrhoid laser procedure) and in combination with mucopexy (HeLPexx — hemorrhoid laser procedure with suture-pexy), and laser hemorrhoidoplasty (LHP) [5–7]. For the first time, the method of laser hemorrhoidoplasty for the treatment of hemorrhoids of Grade 2–3 was proposed in 2006 by A.F. Karahaliloglu [8]. According to available literature data, this technique can be performed with lasers of various wavelengths (810, 980, 1470, and 1940 nm)

both transnodally and transdermally [8–10]. In connection with the appearance of publications demonstrating the advantages of long-wave water-absorbing lasers, our Research Center conducted a study on the use of a diode-pumped fiber laser with a wavelength of 1940 nm in the minimally invasive treatment of hemorrhoidal disease and evaluated the long-term results of treatment in patients with Grade 2–3 hemorrhoids [11].

Materials and methods

At the National Medical Research Center for Coloproctology named after A.N. Ryzhikh we analyzed the long-term results of a study on the use of laser transdermal destruction in the treatment of hemorrhoidal disease. This study included 90 patients over the age of 18 with Grade 2–3 of hemorrhoids, all of whom signed a voluntary informed consent form and underwent surgery using the method we proposed, for which we received patent No. 2785255 on December 5, 2022 “Method for treating hemorrhoids using a fiber laser with a wavelength of 1940 nm”.

It is worth noting that 56 (62.2 %) of the patients included in the study suffered from Grade 3 hemorrhoids, while the remaining 34 (37.8 %) were diagnosed with Grade 2 disease. The average age of the patients was 41 (19–78) years, with males significantly outnumbering females – 60 (66.7 %) people. The average duration of the disease was 5 (0.2–21) years, and the average body mass index was 24.8 (17.7–38.9) kg/m².

All patients underwent a comprehensive examination before surgery and at specific intervals after surgery. During the initial examination, anoscopy was performed, during which the length of the internal hemorrhoidal nodes was measured using a caliper-type ruler, which was subsequently correlated with the amount of laser energy in joules delivered to a specific hemorrhoidal node. All patients also underwent colonoscopy in the preoperative period to rule out concomitant intestinal diseases, sphincterometry, and ultrasound examination with a rectal sensor with spectral wave Doppler imaging. All patients were surveyed using SF-36 questionnaires and a scoring system for clinical manifestations of hemorrhoids, reflecting the quality of life of patients and the severity of disease symptoms.

After the above-described preoperative examination, all patients underwent transdermal laser submucosal destruction of internal hemorrhoidal nodes. Taking into account the preferences of the patients, this intervention was performed under local anesthesia in 49 (54.4 %) people and under spinal anesthesia in 41 (45.6 %) cases.

The destruction was performed using a diode-pumped fiber laser with a wavelength of 1940 nm (OOO NTO “IRE-Polus”), which has a medical device registration certificate No. RZN 2019/9361. The operation was performed according to the method we proposed, with laser energy delivered in a pulsed-periodic mode, the power of the delivered energy was 7 Watts, the pulse was 500 ms, and the pause was 750 ms [12].

The amount of energy required to treat an internal hemorrhoidal node with a laser, depending on its size, was estimated based on the results of our pilot study involving 28 people [13]. The median energy transferred was 55.7 (48.1–82.8) J per 1 cm of cavernous tissue [13]. When evaluating the long-term results, 2 (2.2 %) patients were diagnosed with a recurrence of the disease 12 and 18 months after the operation. Based on the results of our analysis, it was found that the above amount of laser energy is insufficient and causes the return of clinical manifestations of hemorrhoidal disease in these patients. Subsequently, taking into account these circumstances, as well as the analysis of ROC-curve for the probability of complications, we determined that 100 J of laser energy is required to treat 1 cm of cavernous tissue of an internal hemorrhoidal node with a 1940 nm wavelength laser in a pulsed-periodic mode with a power of 7 W. Thus, summarizing the data for all patients included in our study, we see that for a hemorrhoidal node at 3 o'clock with an average length of 18 (11–28) mm, we applied an average of 119 (56–245) J of laser energy. To treat cavernous tissue of an internal hemorrhoidal node at 7 o'clock with an average size of 21 (10–27) mm, 123 (60–236) J of energy was required, and for a hemorrhoidal node at 11 o'clock with a length of 19 (10–27) mm, 109 (60–243) J was required. Since the penetration depth of a laser with a wavelength of 1940 nm is 0.76 mm, there is minimal thermal impact on the surrounding tissues, which does not lead to damage to the mucous membrane above the internal hemorrhoidal node. Therefore, at the time of treatment of the cavernous tissue with this laser, no visual changes in the hemorrhoidal nodes occur. The final effect of the procedure develops gradually due to the gradual replacement of cavernous tissue with connective tissue, as well as the spread of fibrosis to the terminal branches of the superior rectal artery, thus providing an additional effect of dearterialization.

The primary points of our study were the destruction of cavernous tissue of internal hemorrhoidal nodes, confirmed instrumentally, and the frequency of disease recurrence. To evaluate the results of the intervention, all patients were observed and examined at specific times after the

operation. In the first 7 days after the intervention, the level of pain syndrome was assessed using a visual analogue scale (VAS), and intra- and post-operative complications were recorded. To evaluate the primary endpoint, all patients underwent anoscopy and transrectal ultrasound with Doppler imaging 1, 3, 6, and 12 months after destruction. During these same periods, patients were asked to complete SF-36 questionnaires and clinical manifestations of hemorrhoidal disease scoring forms. One month after surgery, sphincterometry was performed to assess the safety of laser radiation exposure on the rectal sphincter.

Results

We analyzed intraoperative and postoperative complications. Thus, 3 (3.3 %) of 90 patients experienced intraoperative bleeding due to trauma to the internal hemorrhoidal node when the laser instrument was inserted into the cavernous tissue and its end entered the intestinal lumen. This complication required hemorrhoidectomy in all of these patients.

In 15 (16.7 %) patients, a submucosal hematoma formed intraoperatively. However, an ultrasound examination with a rectal sensor showed that only 3 (3.3 %) patients had a true hematoma, while in 12 (13.3 %) patients, the characteristic change in the internal hemorrhoidal node was due to explosive bubble boiling of the tissues as a result of laser radiation exposure. After analyzing the causes of these complications, we concluded that a true hematoma occurs as a result of the laser instrument entering the hemorrhoidal vein with a small amount of laser energy, and this condition persists for several days after the operation. A “false” hematoma (explosive bubble effect from the exposure of cavernous tissue to laser radiation) forms when a large amount of laser energy is applied to the hemorrhoidal vein, and no changes in the node are detected the next day. None of the 15 patients experienced intraoperative hematoma growth, so no additional treatment was required.

On the second day after surgery, 5 (5.6 %) patients developed thrombosis of the external hemorrhoidal nodes, which was treated with conservative therapy. This complication arose in the early stages of mastering the technique and, in our opinion, is associated with the transfer of laser energy to the tissue of the external hemorrhoidal node during the laser procedure. Also, 2 (2.2 %) of these patients developed acute urinary retention, requiring the placement of a urethral catheter with subsequent restoration of independent urination.

In the first 7 days after the intervention, we assessed the intensity of postoperative pain using

a visual analogue scale (VAS), both during and without defecation. Thus, by the third day, the level of pain did not exceed 2 points in 85 (94.4 %) patients. Against the background of defecation, a decrease in the intensity of pain syndrome was also noted: by the third day, in 68 (75.6 %) patients, the pain syndrome decreased to 3 points, and by the seventh day, it corresponded to 0 points in 52 (57.8 %) patients. In our opinion, this trend is directly related to the absence of wounds in the anal canal.

To assess the effectiveness of the intervention, all patients underwent anoscopy in the postoperative period. Thus, one month after the operation, the previously identified internal hemorrhoidal nodes were no longer visible. This effect persisted in patients at 3, 6, and 12 months.

To instrumentally monitor the effectiveness of laser destruction during the same period, all patients underwent an ultrasound examination with a rectal sensor using spectral wave Doppler imaging. One month after the operation, we observed the absence of previously detected cavernous tissue, as well as a statistically significant reduction in blood flow velocity by at least 2–3 times, which indicated the effectiveness of the technique. These changes persisted in most patients 3, 6, and 12 months after the intervention.

One month after the operation, sphincterometry was performed in all patients to assess the safety of the technique, and the results showed no differences between pre- and postoperative indicators.

A subjective assessment of the effectiveness of our intervention was performed using a scoring scale for clinical manifestations of hemorrhoids. Thus, the median score before surgery was 18 (2–40) points, and by day 7 after the intervention, it was 3 (0–16) points. One month after the procedure and in the subsequent periods, the median score was 0.

We used the SF-36 questionnaire to assess the quality of life of the patients included in the study. We observed a statistically significant improvement in physical functioning (PF) and mental health (MH) after surgery. Thus, before the intervention, the average PF and MH scores were 84.3 and 60.7 points, respectively, and by day 30 after the procedure, these indicators increased to 90.6 and 75.4 points ($p < 0.001$).

During the study period, 2 (2.2 %) patients experienced a recurrence of clinical manifestations of hemorrhoidal disease at 18 and 24 months. The first patient was diagnosed with Grade 3 hemorrhoidal disease at the initial visit. The patient complained of prolapse of hemorrhoidal nodes, which could only be corrected manually, as well

as droplets of blood from the anal canal. This clinical picture corresponded to 18 points on the clinical manifestations of hemorrhoids scoring scale. During anoscopy at 3, 7, and 11 o'clock on the conditional dial, enlarged internal hemorrhoids with a length of 21, 18, and 16 mm, respectively, were visualized. According to transrectal ultrasound examination, the area of cavernous tissue of internal hemorrhoidal nodes corresponded to 1.05, 1.08, and 0.64 cm². Preoperative blood flow velocity indicators were also recorded based on the results of spectral wave Doppler imaging (Table 1). The patient underwent transdermal laser submucosal destruction of internal hemorrhoidal nodes using our technique, with the

amount of energy transferred corresponding to 180, 105, and 100 J to the hemorrhoidal nodes at 3, 7, and 11 o'clock, respectively. One month after the treatment, the main complaints reported by the patient before the intervention disappeared. Anoscopy did not reveal any internal hemorrhoidal nodes, which was also confirmed by transrectal ultrasound data. Dopplerography showed a threefold decrease in blood flow velocity in the terminal branches of the superior rectal artery (from 22.1 to 6.8 cm/s) (Table 1). The score on the clinical manifestations of hemorrhoids rating scale was 1 point. These results were maintained during follow-up examinations throughout the year. Eighteen months after the operation, the

Table 1. Analysis of the causes of hemorrhoid recurrence after laser submucosal destruction (Patient 1)

Таблица 1. Анализ причин развития рецидива геморроя после лазерной подслизистой деструкции (Пациент 1)

Hemorrhoidal node at 7 o'clock point <i>Геморроидальный узел на 7 часах</i>	Anoscopy <i>Аноскопия</i>	Transrectal ultrasound <i>ТРУЗИ</i>	Doppler flow imaging and spectral analysis, cm/s <i>Спектрально-волновая доплерография, см/с</i>	Total score on the scoring scale <i>Сумма баллов по шкале балльной оценки</i>	Amount of energy transmitted <i>Количество переданной энергии</i>
Before surgery <i>До операции</i>	Hemorrhoidal node with a length of 18 mm <i>Геморроидальный узел протяженностью 18 мм</i>	Cavernous tissue area 1.08 cm ² <i>Площадь кавернозной ткани 1,08 см²</i>	Vp = 22,1 Vd = 2,3 Vm = 9,3	18	105 J 105 Дж
In 1 month <i>Через 1 месяц</i>	Cavernous tissue not identified <i>Кавернозная ткань не определяется</i>	Cavernous tissue not identified <i>Кавернозная ткань не определяется</i>	Vp = 6,9 Vd = 0,5 Vm = 3,64	1	
In 3 months <i>Через 3 месяца</i>	Cavernous tissue not identified <i>Кавернозная ткань не определяется</i>	Cavernous tissue not identified <i>Кавернозная ткань не определяется</i>	Vp = 6,8 Vd = 0,3 Vm = 3,55	1	
In 6 months <i>Через 6 месяцев</i>	Cavernous tissue not identified <i>Кавернозная ткань не определяется</i>	Cavernous tissue not identified <i>Кавернозная ткань не определяется</i>	Vp = 6,8 Vd = 0,3 Vm = 3,55	1	
In 12 months <i>Через 12 месяцев</i>	Cavernous tissue not identified <i>Кавернозная ткань не определяется</i>	Cavernous tissue not identified <i>Кавернозная ткань не определяется</i>	Vp = 6,8 Vd = 0,3 Vm = 3,55	1	
In 18 months <i>Через 18 месяцев</i>	An area of residual cavernous tissue measuring 6 mm in length <i>Островок остаточной кавернозной ткани протяженностью 6 мм</i>	Cavernous tissue area 0.24 cm ² <i>Площадь кавернозной ткани 0,24 см²</i>	Vp = 12,3 Vd = 0,8 Vm = 6,4	15	

Note: Vp — peak systolic velocity; Vd — end diastolic velocity; Vm — mean velocity.

Примечание: ТРУЗИ — трансректальное ультразвуковое исследование; Vp — пиковая систолическая скорость; Vd — конечная диастолическая скорость; Vm — средняя скорость.

patient complained of bleeding from the anus and prolapse of a hemorrhoidal node during defecation, followed by spontaneous reduction. The patient was diagnosed with Grade 2 hemorrhoids, with a score of 15 points on the scoring scale. During anoscopy, we found an island of residual cavernous tissue up to 6 mm long in the 7 o'clock position on the conventional dial, which was also confirmed by the results of a transrectal ultrasound examination; the area of residual hemorrhoidal tissue was 0.24 cm². According to spectral wave Doppler ultrasound, an increase in blood flow velocity was noted in the 7 o'clock projection compared to the data obtained 3, 6, and 12 months after the operation. Thus, 12 months after the intervention, the peak systolic velocity (Vp) was 6.8 cm/s; the end-diastolic velocity (Vd) was 0.3 cm/s; and the mean velocity (Vm) was 3.55 cm/s. After 18 months, these indicators were 12.3, 0.8, and 6.4 cm/s, respectively. When analyzing the causes of recurrence, we concluded that an insufficient amount of laser energy (105 J) was applied to this hemorrhoidal node, located at 7 o'clock on the conditional dial, with a length of 18 mm.

A similar situation was observed in the second patient, who experienced a recurrence of clinical manifestations of the disease 24 months after surgery. Initially, the patient was diagnosed with Grade 2 hemorrhoids, with a total score of 16 points on the clinical manifestation rating scale. According to anoscopy data, the length of the internal hemorrhoidal nodes at 3, 7, and 11 o'clock was 14, 13, and 19 mm, respectively. According to transrectal ultrasound results, the area of cavernous tissue of the above nodes was 0.84, 0.65, and 1.33 cm². Spectral wave Doppler imaging was used to record blood flow velocity indicators before the operation (Table 2). The patient underwent transdermal laser submucosal destruction of internal hemorrhoidal nodes, with the amount of energy transferred corresponding to 110, 95, and 150 J to the internal hemorrhoidal nodes at 3, 7, and 11 o'clock, respectively. During a follow-up examination one month after surgery, the patient reported no previous complaints, and the score on the rating scale was 0. According to the results of anoscopy and transrectal ultrasound examination, the cavernous tissue of the internal hemorrhoidal nodes was not visualized. Spectral wave Doppler imaging showed that vascular loci with blood flow were not detected at 3, 7, and 11 o'clock (Table 2). Three, six, and twelve months after the operation, the results of follow-up examinations remained stable. However, 24 months after the intervention, the patient returned to us with new complaints of blood discharge from the anal canal during defecation, corresponding to a score of 6 on the scoring scale. During anoscopy at

11 o'clock, an island of residual cavernous tissue 4 mm long was visualized. According to transrectal ultrasound, the area of hemorrhoidal tissue was 0.12 cm². Spectral wave Doppler imaging also recorded the appearance of a vascular locus with the following blood flow velocity indicators: peak systolic velocity (Vp) — 5.4 cm/s; end-diastolic velocity (Vd) — 0.2 cm/s; mean velocity (Vm) — 2.3 cm/s. After analyzing the causes of recurrence, we also concluded that insufficient laser energy (150 J) was applied to this hemorrhoidal node, located at 11 o'clock on the conditional dial, with a length of 19 mm. These two patients underwent a repeat transdermal laser submucosal destruction procedure, followed by the disappearance of hemorrhoid symptoms.

Discussion

Recently, minimally invasive techniques using lasers with different wavelengths have become increasingly popular in the treatment of hemorrhoidal disease. These methods allow patients to return to their normal lives as quickly as possible without experiencing severe pain in the early post-operative period. It should not be forgotten that, along with this, the main goal of using minimally invasive techniques is the permanent elimination of the symptoms of hemorrhoidal disease.

Most researchers, when comparing radical surgery and minimally invasive methods of treating hemorrhoids, focus on pain syndrome, complications, the duration of the operation, and the length of hospitalization [14]. However, one of the important criteria for choosing a treatment method is its long-term effectiveness.

Currently, there are data in the literature on the long-term results of minimally invasive interventions using lasers with wavelengths of 980 and 1470 nm.

Thus, N. Crea et al. in their work evaluated the long-term results of surgery using the HeLP technique, performed with a diode laser with a wavelength of 1470 nm. According to the results of a 2-year follow-up of 97 patients who underwent surgery using this technique, 82 (85 %) experienced a partial disappearance of the clinical symptoms of hemorrhoidal disease. Overall, there was a 75 %, 78 %, and 71 % reduction in the frequency of symptoms such as bleeding from the anal canal, pain, and itching, respectively. Thus, 33 (72 %) of 46 patients with Grade 3 hemorrhoids were diagnosed with a reduction to Grade 2, and 39 (77 %) of 51 patients with Grade 2 disease were diagnosed with a reduction to Grade 1. The frequency of recurrence of hemorrhoidal disease over 2 years of observation was only 5 % [15].

Table 2. Analysis of the causes of hemorrhoid recurrence after laser submucosal destruction (Patient 2)**Таблица 2.** Анализ причин развития рецидива геморроя после лазерной подслизистой деструкции (Пациент 2)

Hemorrhoidal node at 11 o'clock point Геморроидальный узел на 11 часах	Anoscopy Аноскопия	Transrectal ultrasound ТРУЗИ	Doppler flow imaging and spectral analysis, cm/s Спектрально-волновая доплерография, см/с	Total score on the scoring scale Сумма баллов по шкале балльной оценки	Amount of energy transmitted Количество переданной энергии
Before surgery До операции	Hemorrhoidal node with a length of 19 mm Геморроидальный узел протяженностью 19 мм	Cavernous tissue area 1.33 cm ² Площадь кавернозной ткани 1,33 см ²	Vp = 11,4 Vd = 3,6 Vm = 6,1	18	105 J 105 Дж
In 1 month Через 1 месяц	Cavernous tissue not identified Кавернозная ткань не определяется	Cavernous tissue not identified Кавернозная ткань не определяется	Vp = 0 Vd = 0 Vm = 0	0	
In 3 months Через 3 месяца	Cavernous tissue not identified Кавернозная ткань не определяется	Cavernous tissue not identified Кавернозная ткань не определяется	Vp = 0 Vd = 0 Vm = 0	0	
In 6 months Через 6 месяцев	Cavernous tissue not identified Кавернозная ткань не определяется	Cavernous tissue not identified Кавернозная ткань не определяется	Vp = 0 Vd = 0 Vm = 0	0	
In 12 months Через 12 месяцев	Cavernous tissue not identified Кавернозная ткань не определяется	Cavernous tissue not identified Кавернозная ткань не определяется	Vp = 0 Vd = 0 Vm = 0	0	
In 18 months Через 18 месяцев	An area of residual cavernous tissue measuring 4 mm in length Остаточная кавернозная ткань протяженностью 4 мм	Cavernous tissue area 0.12 cm ² Площадь кавернозной ткани 0,12 см ²	Vp = 5,4 Vd = 0,2 Vm = 2,3	6	

Note: Vp – peak systolic velocity; Vd – end diastolic velocity; Vm – mean velocity.**Примечание:** ТРУЗИ – трансректальное ультразвуковое исследование; Vp – пиковая систолическая скорость; Vd – конечная диастолическая скорость; Vm – средняя скорость.

Similar results of the HeLP technique were described in a publication by P. Giamundo et al. This study also used a laser with a wavelength of 1470 nm. The overall effectiveness of the method was 93 % (158/170 patients) with an average follow-up period of 37 (12–76) months [5].

To perform laser hemorrhoidoplasty at the very beginning of the development of the LHP technique, a diode laser with a wavelength of 980 nm was used. The immediate and long-term results of surgery performed with this laser were described in a paper by A. Jahanshahi et al. Based on the results of observing 341 patients with Grade 2–3

hemorrhoids who underwent surgery using this technique, postoperative complications were noted in a total of 3.51 % of patients and included swelling of external hemorrhoidal nodes (8 patients; 2.34 %), bleeding (2 patients; 0.58 %), and abscess (2 patients; 0.58 %). During the 1-year observation period, no recurrences of the disease were noted [16].

L. Bruscianno et al. suggested using a diode laser with a wavelength of 1470 nm for laser hemorrhoidoplasty, noting its advantages in terms of reducing the penetration capacity into surrounding tissues to 2 mm. The authors conducted

a study involving 50 patients with Grade 2–3 hemorrhoids, which showed that no one had any significant intraoperative complications or recurrence of the disease during the 8.6-month follow-up period [17].

M.F. Ferhatoglu et al. analyzed the treatment experience of 47 patients with Grade 2–3 hemorrhoids who underwent laser destruction using a diode laser with a wavelength of 1470 nm. One year after surgery, a recurrence of symptoms such as bleeding was noted in 14.9 % of patients and prolapse of hemorrhoidal nodes — in 21.3 % of patients [7].

According to the results of a randomized study by C. Gambardella, during an average observation period of 25 months, recurrence of hemorrhoidal disease was detected in 21.6 % of patients who underwent laser destruction of internal hemorrhoids using a diode laser with a wavelength of 1470 nm, compared with 8.1 % of patients who underwent Milligan — Morgan hemorrhoidectomy [18].

Recently, physicists have established that the use of short-wave lasers in high-power mode leads to a fairly high frequency of complications. Therefore, we conducted the first study in which we used a laser with a long wavelength of 1940 nm and a low power of 7 W to perform laser submucosal destruction.

Conclusion

Thus, laser submucosal destruction of internal hemorrhoidal nodes using a laser with a wavelength of 1940 nm is a minimally invasive method for treating Grade 2–3 hemorrhoidal disease, which has demonstrated high efficacy in the long term after surgery. According to the results of our study, the return of clinical manifestations of hemorrhoidal disease was detected in only 2 patients after 18 and 24 months. Initially, during the initial consultation, these patients were diagnosed with Grade 3 and Grade 2 disease, respectively. After the operation, the main complaints reported by the patients before the intervention disappeared. Eighteen and 24 months after laser destruction, the above patients noted a recurrence of clinical manifestations of hemorrhoidal disease, which was accompanied by a deterioration in the indicators during instrumental examination. The appearance of cavernous tissue islands and an increase in blood flow velocity in the terminal branches of the superior rectal artery were noted during with Doppler imaging. A repeat laser destruction procedure achieved good results in these patients. We also determined the optimal amount of laser energy required to achieve the maximum effect of the intervention and minimize the risk of complications.

References / Литература

1. Lohsiriwat V. Treatment of hemorrhoids: A coloproctologist's view. *World J Gastroenterol*. 2015;21(31):9245–52. DOI: 10.3748/wjg.v21.i31.9245
2. Milito G., Cadeddu F., Muzi M.G., Nigro C., Farinon A.M. Haemorrhoidectomy with LigaSure vs conventional excisional techniques: Meta-analysis of randomized controlled trials. *Colorectal Dis*. 2010;12(2):85–93. DOI: 10.1111/j.1463-1318.2009.01807.x
3. Cocorullo G., Tutino R., Falco N., Licari L., Orlando G., Fontana T., et al. The non-surgical management for hemorrhoidal disease. A systematic review. *Il Giornale di Chirurgia — Journal of the Italian Association of Hospital Surgeons*. 2017;38(1):5–14. DOI: 10.11138/gchir/2017.38.1.005
4. Miyamoto H. Minimally invasive treatment for advanced hemorrhoids. *J Anus Rectum Colon*. 2023;7(1):8–16. DOI: 10.23922/jarc.2022-068
5. Giamundo P., Braini A., Calabrò G., Crea N., De Nardi P., Fabiano F., et al. Doppler-guided hemorrhoidal dearterialization with laser (HeLP): Indications and clinical outcome in the long-term: Results of a multicenter trial. *Surg Endosc*. 2022;36(1):143–8. DOI: 10.1007/s00464-020-08248-2
6. Giamundo P., De Angelis M., Mereu A. Hemorrhoid laser procedure with suture-plex (HeLPexx): A novel effective procedure to treat hemorrhoidal disease. *Tech Coloproctol*. 2020;24(2):199–205. DOI: 10.1007/s10151-020-02152-6
7. Ferhatoglu M.F., Kıvılcım T., Ekici U., Kebudi A. Laser hemorrhoidoplasty procedure for grade two and three hemorrhoidal disease. A retrospectively prospective study, analysis of forty-seven patients. *OSP J Surg*. 2019;1:101. DOI: 10.18203/2349-2902.isj20213978
8. Karahaliloğlu A. First results after laser obliteration of first and second-degree hemorrhoids. *Coloproctology*. 2007;29(6):327–36. DOI: 10.1007/s00053-007-7029-y
9. Хитарьян А.Г., Алибеков А.З., Ковалев С.А., Орехов А.А., Бурдаков И.Ю., Головина А.А. и др. Результаты применения интранодальной лазерной коагуляции у больных хроническим внутренним геморроем III стадии. *Колонпроктология*. 2021;20(1):33–40. [Khitaryan A.G., Alibekov A.Z., Kovalev S.A., Orekhov A.A., Burdakov I.u., Golovina A.A., et al. Results of the use of intranodal laser coagulation in patients with chronic internal hemorrhoids stage III. *Kolonproktologia*. 2021;20(1):33–40. (In Russ.)]. DOI: 10.33878/2073-7556-2021-20-1-33-40
10. Durgun C., Yiğit E. Laser hemorrhoidoplasty versus ligasure hemorrhoidectomy: A comparative analysis. *Cureus*. 23;15(8):e43119. DOI: 10.7759/cureus.43119
11. Żywicka B., Rybak Z., Janeczek M., Czerski A., Bujok J., Szymonowicz M., et al. Comparison of a 1940 nm thulium-doped fiber laser and a 1470 nm diode laser for cutting efficacy and hemostasis in a pig model of spleen surgery. *Materials (Basel)*. 2020;13(5):1167. DOI: 10.3390/ma13051167
12. Фролов С.А., Вышегородцев Д.В., Кузьминов А.М., Трубачева Ю.Л., Королик В.Ю., Богормистров И.С. и др. Лазерная субмукозная деструкция в лечении геморроя. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2023;33(2):70–8. [Frollov S.A., Vyshegorodtsev D.V., Kuzminov A.M., Trubacheva Yu.L., Korolik V.Yu., Bogormistrov I.S., et al. Laser submucous destruction in the treatment of hemorrhoids. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2023;33(2):70–8. (In Russ.)]. DOI: 10.22416/1382-4376-2023-33-2-70-78

13. Фролов С.А., Кузьминов А.М., Вышегородцев Д.В., Майновская О.А., Трубаева Ю.Л., Фоменко О.Ю. и др. Возможность применения диодного лазера с длиной волны 1940 нм в лечении геморроя. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2022;32(2):63–72. [Frolov S.A., Kuzminov A.M., Vyshegorodtsev D.V., Mainovskaya O.A., Trubacheva Yu.L., Fomenko O.Yu., et al. The opportunity of using diode laser with the length of 1940 nm in the treatment of hemorrhoids. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2022;32(2):63–72. (In Russ.)]. DOI: 10.22416/1382-4376-2022-32-2-63-72
14. Cemil A., Ugur K., Salih G.M., Merve K., Guray D.M., Emine B.S. Comparison of laser hemorrhoidoplasty and Milligan – Morgan hemorrhoidectomy techniques in the treatment of Grade 2 and 3 hemorrhoidal disease. *Am Surg*. 2024;90(4):662–71. DOI: 10.1177/00031348231207301
15. Crea N., Pata G., Lippa M., Chiesa D., Gregorini M.E., Gandolf P. Hemorrhoidal laser procedure: Short- and long-term results from a prospective study. *Am J Surg*. 2014;208(1):21–5. DOI: 10.1016/j.amjsurg.2013.10.020
16. Jahanshahi A., Mashhadizadeh E., Sarmast M.H. Diode laser for treatment of symptomatic hemorrhoid: A short term clinical result of a mini invasive treatment, and one year follow up. *Pol Przegl Chir*. 2012;84(7):329–32. DOI: 10.2478/v10035-012-0055-7
17. Bruscianno L., Gambardella C., Terracciano G., Gualtieri G., Schiano di Visconte M., Tolone S., et al. Post-operative discomfort and pain in the management of hemorrhoidal disease: Laser hemorrhoidoplasty, a minimal invasive treatment of symptomatic hemorrhoids. *Updates Surg*. 2020;72:851–7. DOI: 10.1007/s13304-019-00694-5
18. Gambardella C., Bruscianno L., Brilantino A., Parisi S., Lucido F.S., Del Genio G., et al. Mid-term efficacy and postoperative wound management of laser hemorrhoidoplasty (LHP) vs conventional excisional hemorrhoidectomy in grade III hemorrhoidal disease: The twisting trend. *Langenbecks Arch Surg*. 2023;408(1):140. DOI: 10.1007/s00423-023-02879-4

Information about the authors

Maria G. Yusova* — Coloproctologist, Department of Colorectal Surgery, National Medical Research Center for Coloproctology named after A.N. Ryzhikh.
Contact information: yusovamasha1996@gmail.com;
123423, Moscow, Salyama Adilya str., 2.
ORCID: <https://orcid.org/0009-0001-2562-2645>

Vyacheslav Yu. Korolik — Cand. Sci. (Med.), Researcher, Department of Minimally Invasive Proctology and Pelvic Surgery, National Medical Research Center for 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>

Alexandr M. Kuzminov — Dr. Sci. (Med.), Professor, Chief Researcher, Department of Colorectal Surgery, National Medical Research Center for Coloproctology named after A.N. Ryzhikh.
Contact information: 9249591@mail.ru;
123423, Moscow, Salyama Adilya str., 2.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7544-4752>

Dmitry V. Vyshegorodtsev — Dr. Sci. (Med.), Senior Researcher, Department of Colorectal Surgery, National Medical Research Center for 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>

Yuliya L. Trubacheva — Dr. Sci. (Med.), Head of the Ultrasound Diagnostics Department, National Medical Research Center for Coloproctology named after A.N. Ryzhikh.
Contact information: info@gnck.ru;
123423, Moscow, Salyama Adilya str., 2.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8403-195X>

Сведения об авторах

Юсова Мария Геннадьевна* — врач-колопроктолог отделения колоректальной хирургии, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр колопроктологии им. А.Н. Рыжих» Министерства здравоохранения Российской Федерации.
Контактная информация: yusovamasha1996@gmail.com;
123423, г. Москва, ул. Салыма Адилья, 2.
ORCID: <https://orcid.org/0009-0001-2562-2645>

Королик Вячеслав Юрьевич — кандидат медицинских наук, научный сотрудник отдела малоинвазивной колопроктологии и тазовой хирургии, 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 Адилья, 2.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2619-5929>

Кузьминов Александр Михайлович — доктор медицинских наук, профессор, главный научный сотрудник отделения колоректальной хирургии, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр колопроктологии им. А.Н. Рыжих» Министерства здравоохранения Российской Федерации.
Контактная информация: 9249591@mail.ru;
123423, г. Москва, ул. Салыма Адилья, 2.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7544-4752>

Вышегородцев Дмитрий Вячеславович — доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник отделения колоректальной хирургии, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр колопроктологии им. А.Н. Рыжих» Министерства здравоохранения Российской Федерации.
Контактная информация: info@gnck.ru;
123423, г. Москва, ул. Салыма Адилья, 2.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6679-1843>

Трубаева Юлия Леонидовна — доктор медицинских наук, руководитель отдела ультразвуковой диагностики, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр колопроктологии им. А.Н. Рыжих» Министерства здравоохранения Российской Федерации.
Контактная информация: info@gnck.ru;
123423, г. Москва, ул. Салыма Адилья, 2.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8403-195X>

* Corresponding author / Автор, ответственный за переписку

Tavus A. Alibekova — Postgraduate, National Medical Research Center for Coloproctology named after A.N. Ryzhikh. Contact information: tavuska@yandex.ru; 123423, Moscow, Salyama Adilya str., 2. ORCID: <https://orcid.org/0009-0006-8121-4159>

Алибекова Тавус Абдулхалимовна — аспирант, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр колопроктологии им. А.Н. Рыжих» Министерства здравоохранения Российской Федерации. Контактная информация: tavuska@yandex.ru; 123423, г. Москва, ул. Саляма Адилы, 2. ORCID: <https://orcid.org/0009-0006-8121-4159>

Authors' contributions

Concept and design of the study: Yusova M.G., Kuzminov A.M., Korolik V.Yu.

Collection and processing of the material: Yusova M.G., Korolik V.Yu., Trubacheva Yu.L., Alibekova T.A.

Data analysis and interpretation: Yusova M.G., Kuzminov A.M., Korolik V.Yu.

Writing of the text: Yusova M.G., Korolik V.Yu.

Editing: Yusova M.G., Kuzminov A.M., Vyshegorodtsev D.V.

Proof checking and approval with authors: Yusova M.G.

Вклад авторов

Концепция и дизайн исследования: Юсова М.Г., Кузьминов А.М., Королик В.Ю.

Сбор и обработка материалов: Юсова М.Г., Королик В.Ю., Трубачева Ю.Л., Алибекова Т.А.

Анализ и интерпретация данных: Юсова М.Г., Кузьминов А.М., Королик В.Ю.

Написание текста: Юсова М.Г., Королик В.Ю.

Редактирование: Юсова М.Г., Кузьминов А.М., Вышегородцев Д.В.

Проверка верстки и ее согласование с авторским коллективом: Юсова М.Г.

Submitted: 02.04.2025 Accepted: 11.05.2025 Published: 30.06.2025
Поступила: 02.04.2025 Принята: 11.05.2025 Опубликовано: 30.06.2025



Отношение нейтрофилов к лимфоцитам как микробиота-зависимый показатель иммунной дисфункции и фактор долгосрочного прогноза у больных циррозом печени

Е.К. Цветаева^{1*}, Р.В. Масленников¹, М.С. Жаркова¹, Е.А. Полуэктова¹,
Г.С. Краснов², А.В. Кудрявцева², В.Т. Ивашкин¹

¹ ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), Москва, Российская Федерация

² ФГБУН «Институт молекулярной биологии им. В.А. Энгельгардта» Российской академии наук, Москва, Российская Федерация

Цель: оценить отношение нейтрофилов к лимфоцитам как микробиота-зависимый показатель иммунной дисфункции и фактор долгосрочного прогноза у больных циррозом печени.

Материалы и методы. В проспективное исследование были включены 47 пациентов с циррозом печени. Кишечная микробиота изучена с помощью секвенирования гена 16S рРНК. Долгосрочный прогноз для жизни был оценен в течение периода наблюдения длительностью 4 года, среднесрочный — 1 год.

Результаты. За 4-летний период наблюдения из 47 пациентов, включенных в исследование, умерли 15 пациентов, в том числе 6 в течение первого года. У умерших пациентов отношение нейтрофилов к лимфоцитам было выше, чем у выживших. Это было справедливо как в отношении долгосрочного, так и в отношении среднесрочного прогноза ($p = 0,021$ и $p = 0,048$ соответственно). При проведении многофакторного регрессионного анализа высокие цифры отношения нейтрофилов к лимфоцитам и низкий уровень альбумина в крови были независимыми предикторами летального исхода при оценке долго- и среднесрочного прогноза. Отношение нейтрофилов к лимфоцитам обратно коррелировало с содержанием в кишечной микробиоте *Roseburia*, *Alistipes*, *Rikenellaceae*, *Parabacteroides*, *Robinsoniella*, *Paraprevotella*, *Odoribacter* и прямо коррелировало с совокупным уровнем бактерий, которые образуют этанол. Значение отношения нейтрофилов к лимфоцитам значимо не различалось между пациентами, принимавшими и не принимавшими глюкокортикостероиды.

Выводы. Отношение нейтрофилов к лимфоцитам коррелирует с содержанием в кишечной микробиоте про- и противовоспалительных таксонов, а также является независимым фактором, определяющим среднесрочный и долгосрочный прогноз у пациентов с циррозом печени.

Ключевые слова: кишечная микробиота, ось «кишка — печень», инфекционные осложнения, цирроз, прогноз

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования: Цветаева Е.К., Масленников Р.В., Жаркова М.С., Полуэктова Е.А., Краснов Г.С., Кудрявцева А.В., Ивашкин В.Т. Отношение нейтрофилов к лимфоцитам как микробиота-зависимый показатель иммунной дисфункции и фактор долгосрочного прогноза у больных циррозом печени. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2025;35(3):81–93. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2025-35-3-81-93>

Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio as a Microbiota-Dependent Indicator of Immune Dysfunction and a Long-Term Prognostic Factor in Patients with Cirrhosis

Ekaterina K. Tsvetaeva^{1*}, Roman V. Maslennikov¹, Maria S. Zharkova¹, Elena A. Poluektova¹,
Georgiy S. Krasnov², Anna V. Kudryavtseva², Vladimir T. Ivashkin¹

¹ I. M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenovskiy University), Moscow, Russian Federation

² Engelhardt Institute of Molecular Biology of the Russian Academy of Sciences, Moscow, Russian Federation

Aim: to evaluate the neutrophil-to-lymphocyte ratio (NLR) as a microbiota-dependent indicator of immune dysfunction and a long-term prognostic factor in patients with cirrhosis.

Materials and methods. A prospective study included 47 patients with cirrhosis. Gut microbiota was analyzed using 16S rRNA gene sequencing. Long-term survival prognosis was assessed over a 4-year follow-up period, and medium-term survival prognosis was assessed over 1 year follow-up period.

Results. During the 4-year follow-up period, 15 patients died, including 6 who died within the first year. Deceased patients had a higher neutrophil-to-lymphocyte ratio compared to survivors. This was significant for both long-term and medium-term prognoses ($p = 0.021$ and $p = 0.048$, respectively). Multivariate regression analysis identified a high NLR and low serum albumin levels as independent predictors of mortality for both long- and medium-term outcomes. The NLR was inversely correlated with the abundance of *Roseburia*, *Alistipes*, *Rikenellaceae*, *Parabacteroides*, *Robinsoniella*, *Paraprevotella*, and *Odoribacter* in the gut microbiota, and positively correlated with the cumulative level of ethanol-producing bacteria. NLR values did not differ significantly between patients who received glucocorticosteroids and those who did not.

Conclusions. The neutrophil-to-lymphocyte ratio correlates with the composition of pro- and anti-inflammatory taxa of the gut microbiota and serves as an independent factor for medium- and long-term prognosis in patients with cirrhosis.

Keywords: gut microbiota, gut-liver axis, infectious complications, cirrhosis, prognosis

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

For citation: Tsvetaeva E.K., Maslennikov R.V., Zharkova M.S., Poluektova E.A., Krasnov G.S., Kudryavtseva A.V., Ivashkin V.T. Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio as a Microbiota-Dependent Indicator of Immune Dysfunction and a Long-Term Prognostic Factor in Patients with Cirrhosis. Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology. 2025;35(3):81–93. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2025-35-3-81-93>

Введение

При циррозе печени нарушается функция не только данного органа, но и других систем, включая иммунную. В частности, уменьшается образование лимфоцитов — клеток адаптивной иммунной системы, что приводит к компенсаторному увеличению продукции нейтрофилов — клеток иннатной иммунной системы [1]. Таким образом, отношение содержания нейтрофилов к лимфоцитам служит косвенным биомаркером иммунной дисфункции при циррозе печени. Данная дисфункция снижает резистентность организма к инфекции, что ухудшает прогноз для этих пациентов. Подобная закономерность была показана для больных с кардиальной, почечной и онкологической патологией [2, 3], а также в отношении краткосрочного прогноза для цирроза печени [4].

Кишечная микробиота — это совокупность микроорганизмов, обитающих в кишечнике человека [5]. В последние годы она оказалась в центре внимания множества исследователей [6]. Было показано, что при циррозе печени в кишечной микробиоте увеличивается количество вредных *Proteobacteria*, а количество полезных микроорганизмов уменьшается [7–10], то есть наблюдается кишечный дисбиоз, который приводит к развитию бактериальной транслокации — проникновению кишечных бактерий и их компонентов из содержимого кишечника в регионарные лимфатические узлы, систему воротной вены, а затем в ткань печени, где они, в свою очередь, усугубляют процессы цирротической трансформации [11–14]. Кроме того, бактериальная транслокация приводит к изменениям в работе иммунной системы, одним из индикаторов которой, как было упомянуто выше, является отношение нейтрофилов к лимфоцитам.

Хотя уже было показано, что высокое отношение нейтрофилов к лимфоцитам является предиктором неблагоприятного краткосрочного прогноза для жизни у пациентов с циррозом печени [4], корреляция этого показателя со средне- и долгосрочным

прогнозом, а также с состоянием кишечной микробиоты еще не была оценена, что и стало целью данной научной работы.

Материалы и методы

Пациенты

Для участия в данном проспективном исследовании были отобраны 47 пациентов с циррозом печени, проходивших лечение в отделении гепатологии Клиники внутренних болезней им. В.Х. Василенко (Сеченовский Университет). Потенциальным участникам были разъяснены цели, методы и риски исследования, после чего они дали письменное информированное согласие на участие. Настоящее исследование было одобрено локальным этическим комитетом Сеченовского Университета.

Критерии включения были следующими: диагноз «цирроз печени», установленный на основании гистологического исследования и/или по совокупности клинических, лабораторных и инструментальных данных; возраст от 18 до 70 лет.

Критерии исключения: прием пациентом лактулозы, лактитола или других пребиотиков, пробиотиков, антибиотиков или метформина в течение последних 6 недель; употребление алкоголя в течение последних 6 недель; воспалительное заболевание кишечника, онкологическое или любое другое серьезное сопутствующее заболевание.

Анализ кишечной микробиоты

В первый день госпитализации у каждого пациента был взят анализ кала в стерильный контейнер, который далее был заморожен при температуре -80°C . Дезоксирибонуклеиновая кислота была выделена из кала с помощью набора MagNa Pure Compact для выделения нуклеиновых кислот в соответствии с инструкциями производителя. Библиотеки для секвенирования были подготовлены с помощью двух циклов ПЦР-амплификации. На первом этапе использовались специфические

Таблица 1. Основные характеристики включенных пациентов
Table 1. Main characteristics of the patients included in the study

Параметр / <i>Parameter</i>	Значение / <i>Value</i>
Этиология цирроза печени, <i>n</i> <i>Etiology of liver cirrhosis, n</i>	Алкоголь / <i>Alcohol</i> – 15 Вирусный гепатит / <i>Viral hepatitis</i> – 15 Прочая / <i>Other</i> – 10 Смешанная / <i>Mixed</i> – 7
Возраст, лет / <i>Age, years</i>	51 (39–59)
ИМТ, кг/м ² / <i>BMI, kg/m²</i>	24,2 (22,7–27,7)
Баллы по Чайлду – Пью / <i>Child – Pugh scores</i>	8 (6–9)
Эритроциты, 10 ¹² /л <i>Erythrocytes, 10¹²/L</i>	3,86 (3,55–4,27)
Лейкоциты, 10 ⁹ /л <i>Leukocytes, 10⁹/L</i>	3,7 (2,8–5,2)
Нейтрофилы, 10 ⁹ /л <i>Neutrophils, 10⁹/L</i>	2,1 (1,6–2,9)
Лимфоциты, 10 ⁹ /л <i>Lymphocytes, 10⁹/L</i>	1,1 (0,7–1,5)
Отношение нейтрофилы/лимфоциты <i>Neutrophil/lymphocyte ratio</i>	2,0 (1,7–2,8)
Тромбоциты, 10 ⁹ /л <i>Platelets, 10⁹/L</i>	81,0 (57,8–109,0)
Скорость оседания эритроцитов, мм/ч <i>Erythrocyte sedimentation rate, mm/h</i>	12 (8–25)
Протромбиновый индекс, % <i>Prothrombin index, %</i>	63 (53–70)
Общий белок, г/л <i>Total protein, g/L</i>	71,2 (63,1–77,0)
Альбумин, г/л <i>Albumin, g/L</i>	35,9 (30,5–40,2)
Креатинин, мг/л <i>Creatinine, mg/L</i>	0,72 (0,62–0,88)
Глюкоза, ммоль/л <i>Glucose, mmol/L</i>	5,2 (4,7–5,6)
Общий билирубин, мкмоль/л <i>Total bilirubin, μmol/L</i>	35,5 (25,7–62,3)
Натрий, ммоль/л <i>Sodium, mmol/L</i>	141 (138–144)
Холестерин, ммоль/л <i>Cholesterol, mmol/L</i>	3,53 (3,12–4,09)
Холинэстераза, МЕ/л <i>Cholinesterase, IU/L</i>	3042 (2273–4183)
Аланинаминотрансфераза, МЕ/л <i>Alanine aminotransferase, IU/L</i>	35 (23–61)
Аспартатаминотрансфераза, МЕ/л <i>Aspartate aminotransferase, IU/L</i>	50 (32–71)
Щелочная фосфатаза, МЕ/л <i>Alkaline phosphatase, IU/L</i>	220 (166–310)
Гамма-глутамилтрансфераза, МЕ/л <i>Gamma-glutamyl transferase, IU/L</i>	77 (34–136)
С-реактивный белок, мг/л <i>C-reactive protein, mg/L</i>	5,2 (0,8–13,1)
Асцит, степени 0/1/2/3 <i>Ascites, grades 0/1/2/3</i>	21/11/10/5
Варикозное расширение вен пищевода, степени 0/1/2/3 <i>Esophageal varices, grades 0/1/2/3</i>	10/15/12/10
Печеночная энцефалопатия, минимальная/явная <i>Hepatic encephalopathy, minimal/overt</i>	19/16

праймеры для области v3–v4 гена 16S рибосомной рибонуклеиновой кислоты (PHK): 16S-F: TCGTCGGCA-GCGTCAGATGTGTATAAGAGAC AGCCTACGGGNGGCWGCAG и 16S-R: GTCTC GTGGGCTCGGAGATGTGTATAAGAGACAGGAC TACHVGGGTATCTAATCC.

После первого этапа ПЦР-амплификации проба была очищена с помощью магнитных частиц AMPure XP. Затем был проведен второй этап ПЦР-амплификации для присоединения специальных адаптеров и мультиплексирования образцов. После двух этапов амплификации образцы были очищены с помощью магнитных шариков, далее были добавлены праймеры, содержащие индексы Illumina и последовательность адаптеров, а также с помощью HiFi HotStart ReadyMix было оценено количество библиотек. Потом подготовленные библиотеки для секвенирования были измерены с помощью флуориметра Qubit 2.0 (Invitrogen, США). Качество библиотек было оценено с помощью биоанализатора Agilent (Agilent Technologies, США). Библиотеки были смешаны в равных пропорциях и разбавлены до необходимой концентрации для работы на устройстве MiSeq (Illumina, США). Были получены парные последовательности из 300 + 300 нуклеотидов. Последовательности были обрезаны с 3'-конца с помощью Trimmomatic (Illumina, США), а затем объединены в один ампликон [15, 16] с помощью инструмента MeFiT. Мы классифицировали последовательности нуклеотидов ампликона с помощью классификатора Ribosomal Database Project (RDP) и базы данных RDP [17].

Последующее наблюдение

С пациентами, принимавшими участие в данном исследовании, связывались по телефону каждые

3 месяца, чтобы убедиться, что пациент жив. Если пациент не отвечал на повторный звонок, то получали подтверждение жизненного статуса через родственников. В случаях, когда не удавалось установить контакт ни с пациентом, ни с родственником, информацию о жизненном статусе получали через электронную медицинскую карту пациента в Единой медицинской информационно-аналитической системе Москвы, в которую вносятся данные о регистрации смерти. Период наблюдения составил 4 года.

Методы статистического анализа

Статистический анализ проводился с помощью программного обеспечения Statistica 10 (StatSoft Inc., США) и SPSS Statistics (SPSS: An IBM Company, США). Данные представлены в виде медиан и межквартильных размахов. Различия между непрерывными переменными оценивались с помощью критерия Манна — Уитни. Для оценки различий между категориальными переменными использовался критерий Фишера. Выживаемость пациентов оценивалась с помощью метода Каплана — Мейера. Для того чтобы оценить влияние различных факторов на выживаемость пациентов, была построена модель регрессии Кокса. Статистически значимым считалось значение $p \leq 0,05$.

Результаты

В исследование были включены 47 пациентов. За 4-летний период наблюдения умерли 15 из них (долгосрочный прогноз), в том числе 6 в течение первого года наблюдения (среднесрочный прогноз). Основные характеристики включенных пациентов представлены в таблице 1.

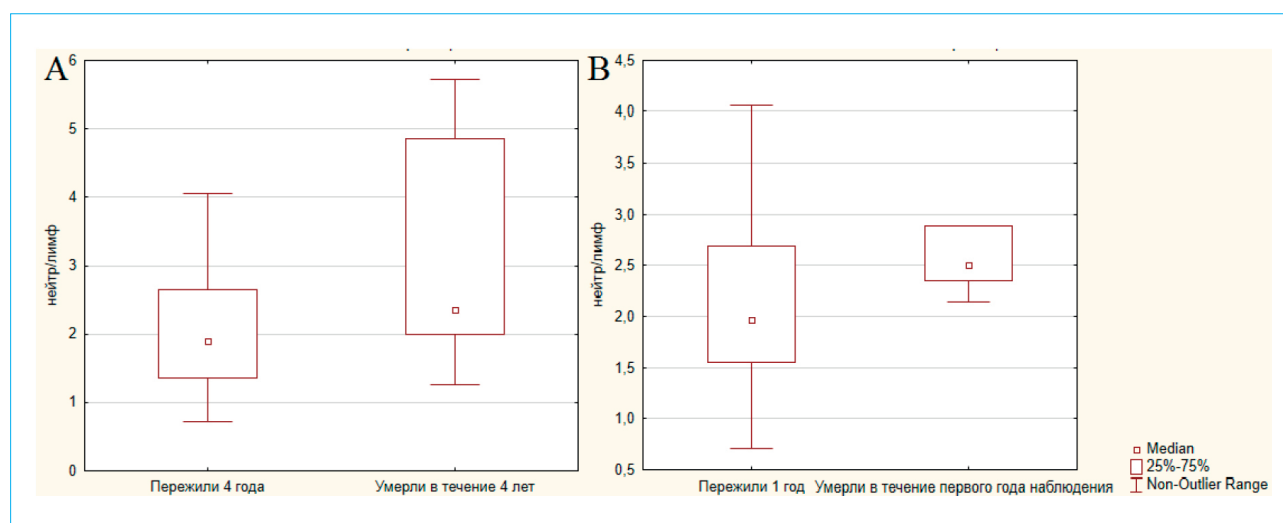


Рисунок 1. Отношение нейтрофилов к лимфоцитам у пациентов с циррозом печени, которые умерли в течение периода наблюдения (А — 4 года, В — 1 год) и которые его пережили

Figure 1. Neutrophil to lymphocyte ratio in patients with liver cirrhosis who died during the follow-up period (A — 4 years, B — 1 year) and who survived

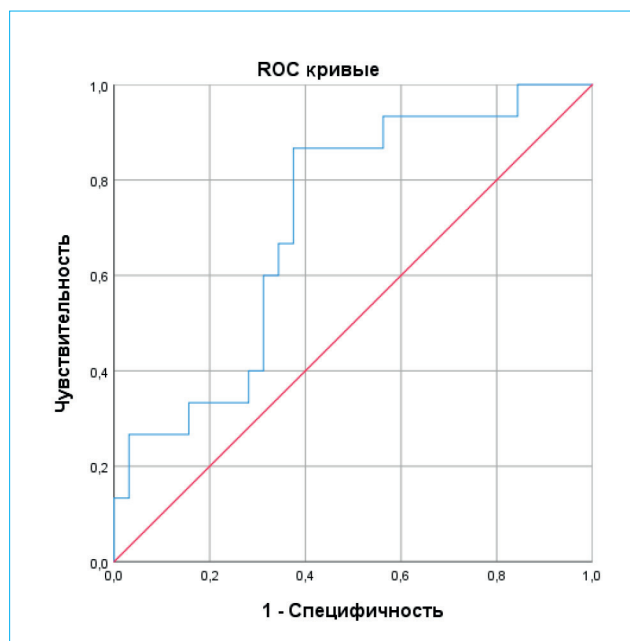


Рисунок 2. ROC-анализ использования отношения нейтрофилов к лимфоцитам как предиктора неблагоприятного долгосрочного прогноза для жизни у пациентов с циррозом печени

Figure 2. ROC analysis of the use of neutrophil-to-lymphocyte ratio as a predictor of poor long-term survival in patients with liver cirrhosis

Отношение нейтрофилов к лимфоцитам у умерших пациентов было выше, чем у выживших. Это было справедливо как для долгосрочного, как для среднесрочного прогноза ($p = 0,021$ и $p = 0,048$ соответственно; рис. 1).

ROC-анализ показал, что при использовании точки отсечения в 1,98 отношение нейтрофилов к лимфоцитам определяет неблагоприятный долгосрочный прогноз больных с циррозом печени с чувствительностью 86,7 % и специфичностью 62,5 % (AUC = 0,712 [0,559–0,866]; рис. 2).

Другой ROC-анализ выявил, что при использовании точки отсечения в 2,12 отношение нейтрофилов к лимфоцитам определяет неблагоприятный среднесрочный прогноз (смерть в течение первого года наблюдения) больных с циррозом печени с чувствительностью 100,0 % и специфичностью 63,4 % (AUC = 0,752 [0,604–0,900]; рис. 3).

У пациентов со значением отношения нейтрофилов к лимфоцитам выше 1,98 смертность в течение 4 лет составила 52 %, в то время как у тех, у кого этот показатель был ниже данного значения, — 9,1 % ($p = 0,002$; рис. 4).

У пациентов со значением отношения нейтрофилов к лимфоцитам выше 2,12 смертность в течение первого года наблюдения составила 28,6 %, в то время как у тех, у кого этот показатель был ниже данного значения, она была равна 0 ($p = 0,004$; рис. 5).

При проведении многофакторного регрессионного анализа высокие цифры отношения

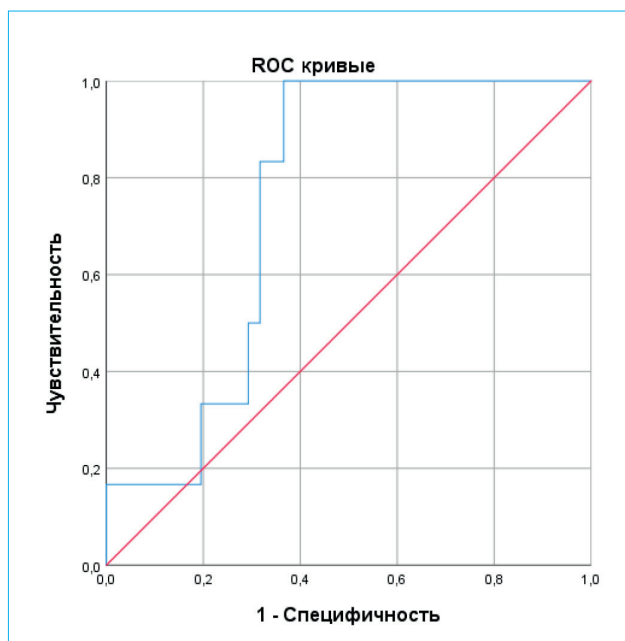


Рисунок 3. ROC-анализ использования отношения нейтрофилов к лимфоцитам как предиктора неблагоприятного среднесрочного прогноза для жизни у пациентов с циррозом печени

Figure 3. ROC analysis of the use of neutrophil-to-lymphocyte ratio as a predictor of poor mid-term survival in patients with liver cirrhosis

нейтрофилов к лимфоцитам и низкий уровень альбумина в крови были независимыми предикторами летального исхода при оценке долго- и среднесрочного прогноза (табл. 2).

Отношение нейтрофилов к лимфоцитам значимо обратно коррелировало с содержанием в кишечной микробиоте *Roseburia* ($r = -0,299$; $p = 0,041$), *Alistipes* ($r = -0,343$, $p = 0,018$), *Rikenellaceae* ($r = -0,310$; $p = 0,035$), *Parabacteroides* ($r = -0,328$; $p = 0,025$), *Robinsoniella* ($r = -0,290$; $p = 0,049$), *Paraprevotella* ($r = -0,388$; $p = 0,007$), *Odoribacter* ($r = -0,324$; $p = 0,026$) и прямо коррелировало с совокупным содержанием бактерий, которые образуют этанол ($r = 0,340$; $p = 0,020$).

У пациентов со значениями отношения нейтрофилов к лимфоцитам выше 1,98 содержание в кишечной микробиоте *Roseburia* ($p = 0,044$), *Alistipes* ($p = 0,021$), *Rikenellaceae* ($p = 0,038$), *Parabacteroides* ($p = 0,027$), *Bilophyla* ($p = 0,007$), *Paraprevotella* ($p = 0,005$) и *Odoribacter* ($p = 0,030$) было ниже, чем у пациентов со значениями ниже этого порога. В отношении продуцирующих этанол бактерий наблюдались противоположные изменения (рис. 6).

Поскольку прием глюкокортикостероидов меняет соотношение нейтрофилов к лимфоцитам, а именно увеличивает уровень первых клеток и снижает содержание вторых, мы разделили наших пациентов на подгруппы принимавших и не принимавших данные препараты. В первой

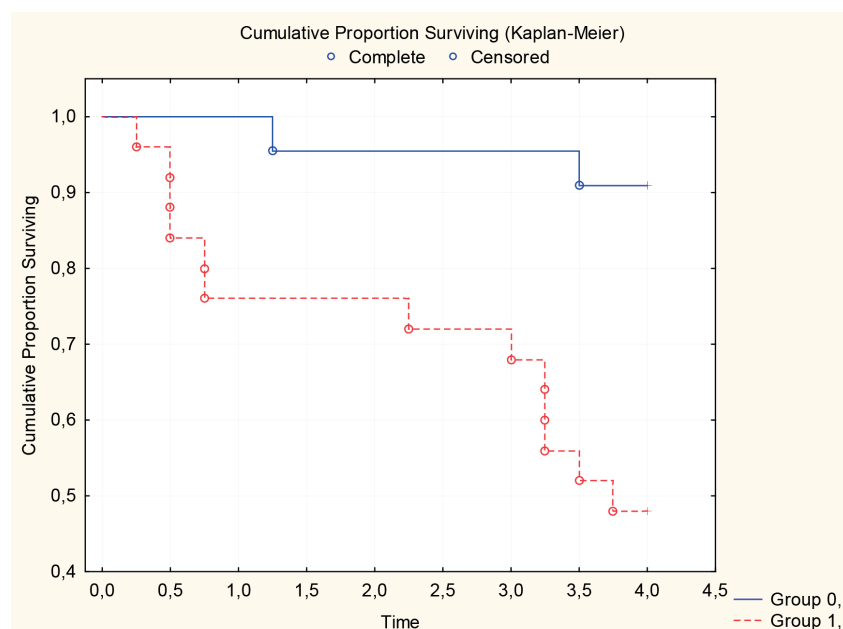


Рисунок 4. Кривые выживаемости (в годах) пациентов с циррозом печени (долгосрочный прогноз), у которых отношение нейтрофилов к лимфоцитам было выше и ниже порогового (Group 1 и Group 0 соответственно)

Figure 4. Survival curves (in years) of patients with liver cirrhosis (long-term prognosis) whose neutrophil to lymphocyte ratio was above and below the threshold (Group 1 and Group 0, respectively)

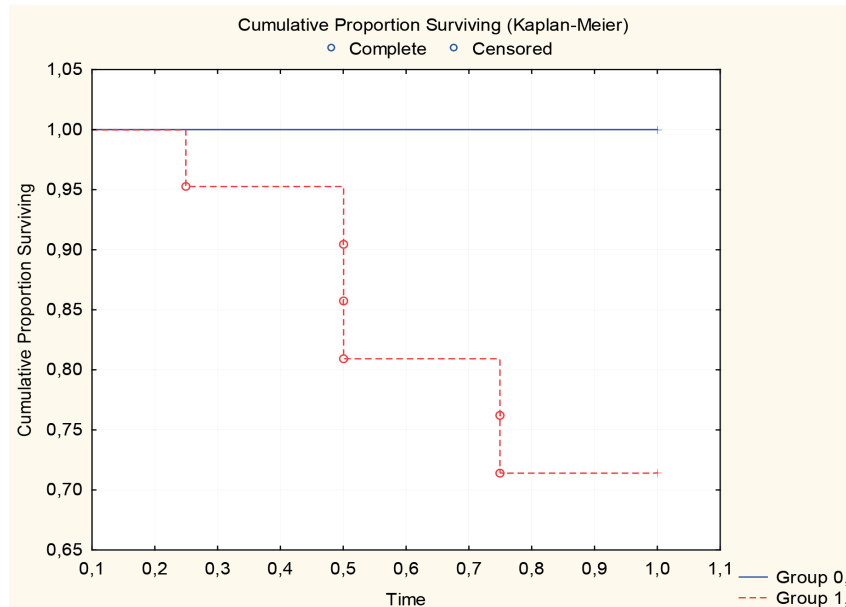


Рисунок 5. Кривые выживаемости (доли первого года наблюдения) пациентов с циррозом печени (среднесрочный прогноз), у которых отношение нейтрофилов к лимфоцитам было выше и ниже порогового (Group 1 и Group 0 соответственно)

Figure 5. Survival curves (proportions of the first year of observation) of patients with liver cirrhosis (medium-term prognosis), in whom the neutrophil-to-lymphocyte ratio was above and below the threshold (Group 1 and Group 0, respectively)

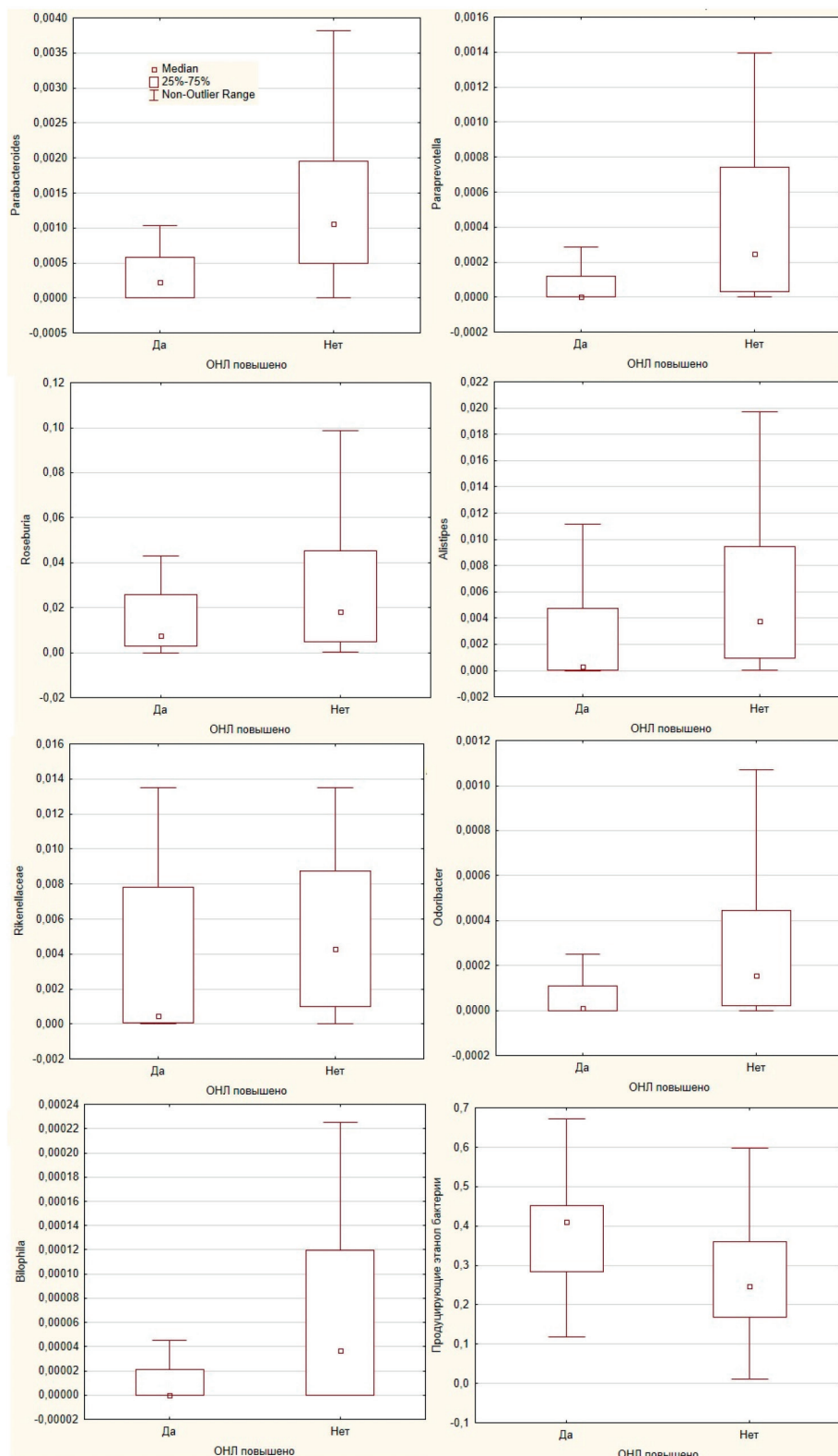


Рисунок 6. Таксоны кишечной микробиоты, значительно различающиеся между пациентами со значениями отношения нейтрофилов к лимфоцитам выше и ниже порогового (1,98)

Figure 6. Gut microbiota taxa significantly different between patients with neutrophil to lymphocyte ratio values above and below the threshold (1.98)

Таблица 2. Результаты многомерного регрессивного анализа факторов, определяющих неблагоприятный долго- и среднесрочный прогноз больных с циррозом печени

Table 2. Results of multivariate regression analysis of factors determining unfavorable long- and medium-term prognosis in patients with liver cirrhosis

Параметр / <i>Parameter</i>	Долгосрочный прогноз <i>Long-term forecast</i>		Краткосрочный прогноз <i>Short term forecast</i>	
	<i>p</i>	HR	<i>p</i>	HR
Отношение нейтрофилов к лимфоцитам <i>Neutrophil to lymphocyte ratio</i>	0,024	1,27 (1,03–1,57)	0,021	1,38 (1,05–1,83)
Уровень альбумина в крови, г/л <i>Blood albumin level, g/L</i>	0,039	0,88 (0,78–0,99)	0,061	0,77 (0,58–1,01)
Асцит 2–3 ст. <i>Ascites of the 2nd–3rd grade</i>	0,264		0,561	
Варикозное расширение вен пищевода > 1 ст. <i>Esophageal varices > 1st degree</i>	0,786		0,381	
Печеночная энцефалопатия <i>Hepatic encephalopathy</i>	0,751		0,767	

группе оказались 5 пациентов с аутоиммунным гепатитом, во второй — все остальные пациенты. Значение отношения нейтрофилов к лимфоцитам значимо не различалось между этими группами пациентов (рис. 7). Никто из пациентов, принимавших глюкокортикостероиды, не умер в течение периода наблюдения (рис. 8), но разница между группами в прогнозе для жизни все же была незначима ($p = 0,138$), возможно, из-за малого числа наблюдений.

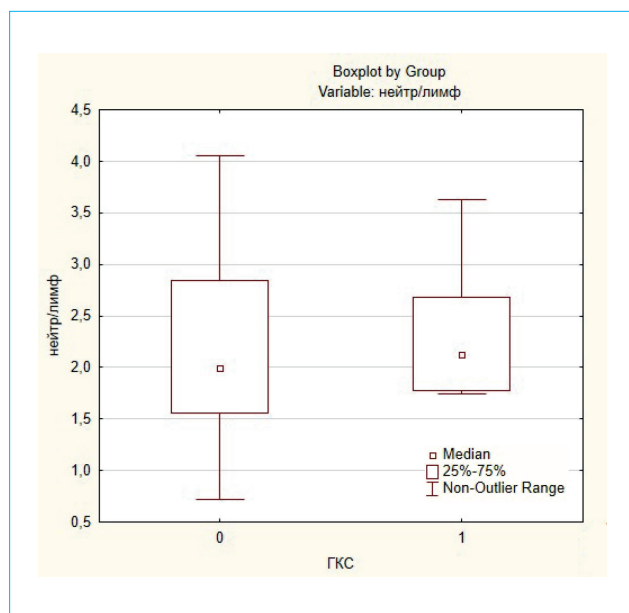


Рисунок 7. Отношение нейтрофилов к лимфоцитам у пациентов, которые принимали глюкокортикостероиды, и тех, кто не принимал данные препараты (группы 1 и 0 соответственно)

Figure 7. Neutrophil to lymphocyte ratio in patients who took glucocorticosteroids and those who did not take these drugs (Groups 1 and 0, respectively)

Обсуждение

Синдром иммунной дисфункции, ассоциированной с циррозом печени, проявляется нарушением состава и функции различных клеток иммунной системы. Среди прочего, снижается хемотаксис, фагоцитоз и бактерицидная способность нейтрофилов [18–23] и изменяется функция лимфоцитов. Причем многие эти изменения были ассоциированы с эндотоксемией и частично регрессировали после применения пробиотиков [24–26].

У пациентов с циррозом печени В-клетки памяти выявляются в крови значительно реже, чем в норме. Причем их содержание коррелирует с лабораторными показателями прогрессирования заболевания печени. Нарушение функции этих клеток коррелирует с уровнями липополисахарида и бактериальной ДНК в среде [27–30].

Высокая нагрузка антигенами в результате бактериальной транслокации может способствовать длительной активации и последующему «истощению» Т-лимфоцитов. Значительное снижение общего количества Т-клеток в периферической крови наблюдается у пациентов с циррозом печени и асцитом. Доля активированных CD4⁺ Т-клеток и стареющих CD8⁺ Т-клеток значительно увеличивается. Кроме того, доля популяций CD4⁺ и CD8⁺, экспрессирующих маркеры апоптоза (CD95⁺), выше у пациентов с циррозом печени по сравнению со здоровыми людьми из контрольной группы. Также обнаружено снижение уровня ко-стимулирующих молекул лимфоцитов, таких как CD28. Таким образом, можно предположить, что эти изменения в адаптивном иммунитете могут играть роль в иммуносупрессии, наблюдаемой при циррозе, что приводит к повышенной восприимчивости к бактериальным инфекциям [31, 32]. Низкий уровень Т-клеток не связан с этиологическим фактором цирроза печени, но была отмечена отрицательная корреляционная связь с наличием

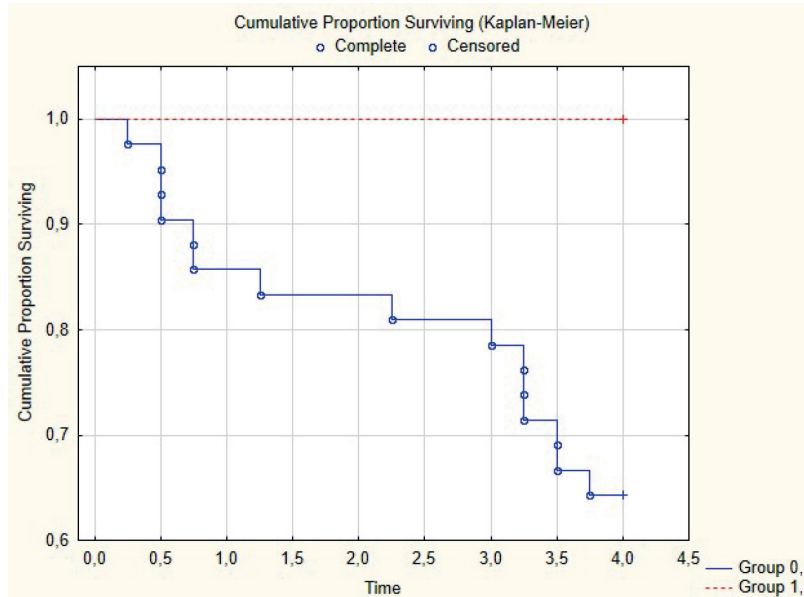


Рисунок 8. Выживаемость пациентов, которые принимали глюкокортикостероиды, и тех, кто не принимал данные препараты (Group 1 и Group 0 соответственно)

Figure 8. Survival of patients who took glucocorticosteroids and those who did not take these drugs (Group 1 and Group 0, respectively)

спленомегалии [33]. В ранее проведенном исследовании было показано, что Т-клеточный иммунодефицит при циррозе печени ассоциирован с дефектом лимфопоэза в тимусе, который усугубляется депонированием клеток в селезенке и активацией гибели клеток, вызванной бактериальной транслокацией [34].

Липополисахарид усиливает системную воспалительную реакцию за счет активации Toll-подобных рецепторов 2 и 4 и способствует массовой выработке цитокинов, что, в свою очередь, приводит к повышенной секреции активных форм кислорода, которые еще больше увеличивают проницаемость стенок кишечника, усиливая бактериальную транслокацию [35].

Значительное усиление синтеза цитокинов и активных форм кислорода, приводящее к увеличению проницаемости кишечника и возникновению бактериальной транслокации, подчеркивает важность разработки терапевтической тактики для их преодоления. В связи с этим разумно предположить, что некоторые положительные эффекты введения альбумина пациентам с циррозом печени, страдающим спонтанным бактериальным перитонитом или острым повреждением почек по типу гепatorenального синдрома, могут быть в значительной степени обусловлены его противовоспалительными и антиоксидантными свойствами [36, 37]. При проведении многомерного регрессионного анализа в нашей работе показано, что отношение нейтрофилов к лимфоцитам и уровень альбумина в крови были независимыми предикторами летального

исхода в долгосрочном и среднесрочном прогнозе, что также доказывает данное предположение.

Ранее была изучена возможность использования отношения нейтрофилов к лимфоцитам как предиктора неблагоприятного краткосрочного прогноза у пациентов с декомпенсированным циррозом печени. Превышение порогового значения 4 оказалось независимым фактором риска развития летального исхода [4]. Текущее исследование показало, что в отношении среднесрочного и долгосрочного прогноза имеются аналогичные закономерности.

В более ранних работах изучена связь дисбиоза кишечника и долгосрочного прогноза у пациентов с циррозом печени. Смертность пациентов с тяжелым дисбиозом была значительно выше, чем у больных с дисбиозом средней тяжести. Наличие тяжелого дисбиоза являлось независимым фактором риска смерти у пациентов с циррозом [10]. У умерших по сравнению с выжившими было повышено содержание *Enterobacteriaceae*, *Proteobacteria* и *Lactobacillaceae* и снижено содержание *Firmicutes* и *Clostridia*. Количество *Bacilli*, *Enterococcaceae* и *Lactobacillaceae* было выше, а количество *Clostridia* ниже у тех, кто умер в течение первого года наблюдения, по сравнению с теми, кто пережил этот год. Количество *Enterobacteriaceae* и *Proteobacteria* было выше у тех, кто умер на 2–4-м годах наблюдения, по сравнению с теми, кто выжил.

В исследовании оценена взаимосвязь отношения нейтрофилов к лимфоцитам с содержанием в кишечной микробиоте различных бактериальных

таксонов. Тип *Bacteroidetes* (*Bacteroidota* в современной классификации) содержит не образующие споры грамотрицательные строгие анаэробы, в том числе семейства *Rikenellaceae* и *Odoribacteraceae* и рода *Parabacteroides*, *Paraprevotella* и *Alistipes*, часть представителей которых играют важную роль в колониальной резистентности, оказывают противовоспалительный эффект и нормализуют обмен веществ. В нашем исследовании отмечается, что отношение нейтрофилов к лимфоцитам значимо обратно коррелировало с содержанием в кишечной микробиоте *Alistipes*, *Rikenellaceae*, *Odoribacter*, *Parabacteroides* и *Paraprevotella*, что доказывает их связь с развитием реакции системного воспалительного ответа.

Также обратная корреляционная связь с отношением нейтрофилов к лимфоцитам была выявлена с *Roseburia* и *Robinsoniella*, которые относятся к семейству *Lachnospiraceae*. В ранее проведенных исследованиях было показано, что содержание этих бактерий в кишечной микробиоте было снижено при сенильной саркопении, хронической болезни почек, бронхиальной астме, рассеянном склерозе, артериальной гипертензии, гиперлипидемии, ишемической болезни сердца, сахарном диабете 2-го типа, ожирении и прочих заболеваниях [38–46].

Содержание в кишечнике бактерий, продуцирующих этанол, прямо коррелировало со значением отношения нейтрофилов к лимфоцитам. Это может быть объяснено тем, что этанол повреждает энтероциты, способствуя развитию бактериальной транслокации и нейтрофильного воспалительного ответа на нее.

В нашем исследовании мы не нашли значимых различий отношения нейтрофилов к лимфоцитам между пациентами, которые принимали и не принимали глюкокортикостероиды. Так как все пациенты, которые принимали эти препараты, имели аутоиммунный гепатит, то можно предположить, что у них изначально была гиперреактивная иммунная система, поэтому глюкокортикостероиды у них не привели к иммунодефициту, а вернули этой системе нормореактивный статус. Требуются дополнительные исследования с участием большего числа пациентов для подтверждения этой гипотезы.

Выявленные корреляции между иммунной дисфункцией и кишечной микробиотой при циррозе

печени позволяют предположить, что мероприятия, направленные на коррекцию кишечного дисбиоза при этом заболевании, могут быть весьма перспективными в лечении данного осложнения.

Изучение микробиома кишечника при различных заболеваниях становится приоритетным направлением в современной науке, но так и не имеет применения в ежедневной клинической практике. Препятствует внедрению высокая стоимость секвенирования кишечного микробиома и нехватка специалистов по биоинформатике. Приоритетным шагом на пути внедрения изучения дисбиоза кишечника в клиническую практику является замена этого дорогостоящего метода более простым и доступным. ПЦР — идеальный вариант для определения содержания отдельных таксонов в фекалиях с последующей комплексной оценкой состояния микробиома кишечника.

В исследовании впервые описывается взаимосвязь отношения нейтрофилов к лимфоцитам и дисбиоза кишечника и тем самым подтверждается гипотеза о важности роли бактериальной транслокации в развитии реакции системного воспалительного ответа. Данное исследование является первым, в котором оценено влияние отношения нейтрофилов к лимфоцитам на средне- и долгосрочный прогноз для жизни при циррозе печени, что, несомненно, является его сильной стороной.

Ограничением данного исследования было небольшое количество участников, что не помешало получить значимые результаты. Необходимы более масштабные исследования для верификации полученных нами данных.

Заключение

В исследовании продемонстрировано, что отношение нейтрофилов к лимфоцитам коррелирует с содержанием в кишечной микробиоте про- и противовоспалительных таксонов, а также является независимым фактором, определяющим средне- и долгосрочный прогноз у пациентов с циррозом печени. Учитывая значительную роль бактериальных инфекций в танатогенезе этого заболевания, коррекция иммунных нарушений с помощью препаратов, направленных на кишечную микробиоту, представляется весьма перспективным направлением терапии данной болезни.

Литература / References

1. Jalan R., Fernandez J., Wiest R., Schnabl B., Moreau R., Angeli P., et al. Bacterial infections in cirrhosis: A position statement based on the EASL Special Conference. *J Hepatol.* 2013;60(6):1310–24. DOI: 10.1016/j.jhep.2014.01.024
2. Bhat T., Teli S., Rijal J., Bhat H., Raza M., Khoueiry G., et al. Neutrophil to lymphocyte ratio and cardiovascular diseases: A review. *Expert Rev Cardiovasc Ther.* 2013;11(1):55–9. DOI: 10.1586/erc.12.159
3. Absenger G., Szkandera J., Pichler M., Stotz M., Arminger F., Weissmueller M., et al. A derived neutrophil to lymphocyte ratio predicts clinical outcome in stage II and III colon cancer patients. *Br J Cancer.* 2013;109(2):395–400. DOI: 10.1038/bjc.2013.346
4. Луньков В.Д., Маевская М.В., Цветаева Е.К., Мендес А.Г., Жаркова М.С., Ткаченко П.Е. и др. Отношение нейтрофилов к лимфоцитам как предиктор неблагоприятного исхода у пациентов с декомпенсированным циррозом печени. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии и колопроктологии.* 2019;29(1):47–61. [Lunkov V.D., Maevskaya M.V., Tsvetaeva E.K., Mendes A.G., Zharkova M.S., Tkachenko P.E., et al. Neutrophil to lymphocyte ratio predicts clinical outcome in stage II and III colon cancer patients. *Br J Cancer.* 2013;109(2):395–400. DOI: 10.1038/bjc.2013.346]

- phil to lymphocyte ratio as a predictor of adverse outcome in patients with decompensated liver cirrhosis. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2019;29(1):47–61. (In Russ.). DOI: 10.22416/1382-4376-2019-1-47-61
5. Almeida A., Mitchell A.L., Boland M., Forster S.C., Gloor G.B., Tarkowska A., et al. A new genomic blueprint of the human gut microbiota. *Nature*. 2019;568(7753):499–504. DOI: 10.1038/s41586-019-0965-1
 6. Kåhrström C.T., Pariente N., Weiss U. Intestinal microbiota in health and disease. *Nature*. 2016;535(7610):47. DOI: 10.1038/535047a
 7. Chen Y., Yang F., Lu H., Wang B., Chen Y., Lei D., et al. Characterization of fecal microbial communities in patients with liver cirrhosis. *Hepatology*. 2011;54(2):562–72. DOI: 10.1002/hep.24423
 8. Bajaj J.S., Heuman D.M., Hylemon P.B., Sanyal A.J., White M.B., Monteith P., et al. Altered profile of human gut microbiome is associated with cirrhosis and its complications. *J Hepatol*. 2014;60(5):940–7. DOI: 10.1016/j.jhep.2013.12.019
 9. Kakiyama G., Pandak W.M., Gillevet P.M., Hylemon P.B., Heuman D.M., Daita K., et al. Modulation of the fecal bile acid profile by gut microbiota in cirrhosis. *J Hepatol*. 2013;58(5):949–55. DOI: 10.1016/j.jhep.2013.01.003
 10. Maslennikov R., Ivashkin V., Efremova I., Alieva A., Kashuh E., Tsvetaeva E., et al. Gut dysbiosis is associated with poorer long-term prognosis in cirrhosis. *World J Hepatol*. 2021;13(5):557–70. DOI: 10.4254/wjh.v13.i5.557
 11. Жаркова М.С., Маевская М.В., Ивашкин В.Т. Влияние синдрома избыточного бактериального роста и бактериальной транслокации на течение заболевания у больных циррозом печени. *Российский журнал гастроэнтерологии гепатологии колопроктологии*. 2012;22(5):56–63. [Zharkova M.S., Mayevskaya M.V., Ivashkin V.T. The effect of bacterial overgrowth syndrome and bacterial translocation on the course of liver cirrhosis. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2012;22(5):56–63. (In Russ.)].
 12. Маслеников Р.В., Татаркина М.А., Маевская М.В., Павлов Ч.С., Жаркова М.С., Ивашкин В.Т. Влияние синдрома избыточного бактериального роста и системного воспаления на абдоминальную гемодинамику у больных циррозом печени. *Российский журнал гастроэнтерологии гепатологии колопроктологии*. 2017;27(4):52–61. [Maslennikov R.V., Tatarkina M.A., Mayevskaya M.V., Pavlov C.S., Zharkova M.S., Ivashkin V.T. The impact of bacterial overgrowth syndrome and systemic inflammation on abdominal hemodynamics in liver cirrhosis. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2017;27(4):52–61. (In Russ.)].
 13. Bruns T., Zimmermann H.W., Stallmach A. Risk factors and outcome of bacterial infections in cirrhosis. *World J Gastroenterol*. 2014;20(10):2542–54. DOI: 10.3748/wjg.v20.i10.2542
 14. Maslennikov R., Ivashkin V., Efremova I., Poluektova E., Shirokova E. Gut-liver axis in cirrhosis: Are hemodynamic changes a missing link? *World J Clin Cases*. 2021;9(31):9320–32. DOI: 10.12998/wjcc.v9.i31.9320
 15. Bolger A.M., Lohse M., Usadel B. Trimmomatic: A flexible trimmer for Illumina sequence data. *Bioinformatics*. 2014;30(15):2114–20. DOI: 10.1093/bioinformatics/btu170
 16. Parikh H.I., Koparde V.N., Bradley S.P., Buck G.A., Sheth N.U. MeFiT: Merging and filtering tool for illumina paired-end reads for 16S rRNA amplicon sequencing. *BMC Bioinformatics*. 2016;17(1):491. DOI: 10.1186/s12859-016-1358-1
 17. Wang Q., Garrity G.M., Tiedje J.M., Cole J.R. Naive Bayesian classifier for rapid assignment of rRNA sequences into the new bacterial taxonomy. *Appl Environ Microbiol*. 2007;73(16):5261–7. DOI: 10.1128/AEM.00062-07
 18. Leber B., Mayrhauser U., Rybczynski M., Stadlbauer V. Innate immune dysfunction in acute and chronic liver disease. *Wien Klin Wochenschr*. 2009;121(23–24):732–44. DOI: 10.1007/s00508-009-1288-2
 19. Leber B., Spindelboeck W., Stadlbauer V. Infectious complications of acute and chronic liver disease. *Semin Respir Crit Care Med*. 2012;33(1):80–95. DOI: 10.1055/s-0032-1301737
 20. Fiuzza C., Salcedo M., Clemente G., Tellado J.M. In vivo neutrophil dysfunction in cirrhotic patients with advanced liver disease. *J Infect Dis*. 2000;182(2):526–33. DOI: 10.1086/315742
 21. Shawcross D.L., Shabbir S.S., Taylor N.J., Hughes R.D. Ammonia and the neutrophil in the pathogenesis of hepatic encephalopathy in cirrhosis. *Hepatology*. 2010;51(3):1062–9. DOI: 10.1002/hep.23367
 22. Shawcross D.L., Wright G.A., Stadlbauer V., Hodges S.J., Davies N.A., Wheeler-Jones C., et al. Ammonia impairs neutrophil phagocytic function in liver disease. *Hepatology*. 2008;48(4):1202–12. DOI: 10.1002/hep.22474
 23. Garfia C., García-Ruiz I., Solís-Herruzo J.A. Deficient phospholipase C activity in blood polymorphonuclear neutrophils from patients with liver cirrhosis. *J Hepatol*. 2004;40(5):749–56. DOI: 10.1016/j.jhep.2004.01.004
 24. Mookerjee R.P., Stadlbauer V., Lidder S., Wright G.A., Hodges S.J., Davies N.A., et al. Neutrophil dysfunction in alcoholic hepatitis superimposed on cirrhosis is reversible and predicts the outcome. *Hepatology*. 2007;46(3):831–40. DOI: 10.1002/hep.21737
 25. Stadlbauer V., Mookerjee R.P., Hodges S., Wright G.A., Davies N.A., Jalan R. Effect of probiotic treatment on deranged neutrophil function and cytokine responses in patients with compensated alcoholic cirrhosis. *J Hepatol*. 2008;48(6):945–51. DOI: 10.1016/j.jhep.2008.02.015
 26. Stanley A.J., MacGregor I.R., Dillon J.F., Bouchier I.A., Hayes P.C. Neutrophil activation in chronic liver disease. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 1996;8(2):135–8. DOI: 10.1097/00042737-199602000-00008
 27. Doi H., Iyer T.K., Carpenter E., Li H., Chang K.M., Vonderheide R.H., et al. Dysfunctional B-cell activation in cirrhosis resulting from hepatitis C infection associated with disappearance of CD27-positive B-cell population. *Hepatology*. 2012;55(3):709–19. DOI: 10.1002/hep.24689
 28. Albillos A., de la Hera A., González M., Moya J.L., Calleja J.L., Monserrat J., et al. Increased lipopolysaccharide binding protein in cirrhotic patients with marked immune and hemodynamic derangement. *Hepatology*. 2003;37(1):208–17. DOI: 10.1053/jhep.2003.50038
 29. Hiki N., Berger D., Prigl C., Boelke E., Wiedeck H., Seidelmann M., et al. Endotoxin binding and elimination by monocytes: secretion of soluble CD14 represents an inducible mechanism counteracting reduced expression of membrane CD14 in patients with sepsis and in a patient with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Infect Immun*. 1998;66(3):1135–41. DOI: 10.1128/iai.66.3.1135-1141.1998
 30. Such J., Francés R., Muñoz C., Zapater P., Casellas J.A., Cifuentes A., et al. Detection and identification of bacterial DNA in patients with cirrhosis and culture-negative, nonneutrocytic ascites. *Hepatology*. 2002;36(1):135–41. DOI: 10.1053/jhep.2002.33715
 31. Márquez M., Fernández-Gutiérrez C., Montes-de-Oca M., Blanco M.J., Brun F., Rodríguez-Ramos C., et al. Chronic antigenic stimuli as a possible explanation for the immunodepression caused by liver cirrhosis. *Clin Exp Immunol*. 2009;158(2):219–29. DOI: 10.1111/j.1365-2249.2009.04005.x
 32. McGovern B.H., Golan Y., Lopez M., Pratt D., Lawton A., Moore G., et al. The impact of cirrhosis on CD4⁺ T cell counts in HIV-seronegative patients. *Clin Infect Dis*. 2007;44(3):431–7. DOI: 10.1086/509580
 33. Fasolato S., Angeli P., Dallagnese L., Maresio G., Zola E., Mazza E., et al. Renal failure and bacterial infections in patients with cirrhosis: Epidemiology and clinical features. *Hepatology*. 2007;45(1):223–9. DOI: 10.1002/hep.21443

34. Lario M., Muñoz L., Ubeda M., Borrero M.J., Martínez J., Monserrat J., et al. Defective thymopoiesis and poor peripheral homeostatic replenishment of T-helper cells cause T-cell lymphopenia in cirrhosis. *J Hepatol.* 2013;59(4):723–30. DOI: 10.1016/j.jhep.2013.05.042
35. Hartmann P., Haimerl M., Mazagova M., Brenner D.A., Schnabl B. Toll-like receptor 2-mediated intestinal injury and enteric tumor necrosis factor receptor I contribute to liver fibrosis in mice. *Gastroenterology.* 2012;143(5):1330–40.e1. DOI: 10.1053/j.gastro.2012.07.099
36. Wilde B., Katsounas A. Immune dysfunction and albumin-related immunity in liver cirrhosis. *Mediators Inflamm.* 2019;2019:7537649. DOI: 10.1155/2019/7537649
37. Mittal M., Siddiqui M.R., Tran K., Reddy S.P., Malik A.B. Reactive oxygen species in inflammation and tissue injury. *Antioxid Redox Signal.* 2014;20(7):1126–67. DOI: 10.1089/ars.2012.5149
38. Nikkha A., Ejtahed H.S., Ettehad Marvasti F., Taghavi M., Pakmehr A., Hajipour F., et al. The critical role of gut microbiota dysbiosis in skeletal muscle wasting: a systematic review. *J Appl Microbiol.* 2023;134(1):lxac014. DOI: 10.1093/jambio/lxac014
39. Voroneanu L., Burlacu A., Brinza C., Covic A., Balan G.G., Nistor I., et al. Gut microbiota in chronic kidney disease: From composition to modulation towards better outcomes — a systematic review. *J Clin Med.* 2023;12(5):1948. DOI: 10.3390/jcm12051948
40. Tikunov A.Y., Shvalov A.N., Morozov V.V., Babkin I.V., Seledtsova G.V., Voloshina I.O., et al. Taxonomic composition and biodiversity of the gut microbiome from patients with irritable bowel syndrome, ulcerative colitis, and asthma. *Vavilovskii Zhurnal Genet Selektii.* 2021;25(8):864–73. DOI: 10.18699/VJ21.100
41. Navarro-López V., Méndez-Miralles M.Á., Vela-Yebra R., Fries-Ramos A., Sánchez-Pellicer P., Ruzafa-Costas B., et al. Gut microbiota as a potential predictive biomarker in relapsing-remitting multiple sclerosis. *Genes (Basel).* 2022;13(5):930. DOI: 10.3390/genes13050930
42. Naik S.S., Ramphall S., Rijal S., Prakash V., Ekladios H., Mulayamkuzhiyil Saju J., et al. Association of gut microbial dysbiosis and hypertension: A systematic review. *Cureus.* 2022;14(10):e29927. DOI: 10.7759/cureus.29927
43. Deng Q., Wang W., Zhang L., Chen L., Zhang Q., Zhang Y., et al. Gougunao tea polysaccharides ameliorate high-fat diet-induced hyperlipidemia and modulate gut microbiota. *Food Funct.* 2023;14(2):703–19. DOI: 10.1039/d2fo01828d
44. Li W., Li C., Ren C., Zhou S., Cheng H., Chen Y., et al. Bidirectional effects of oral anticoagulants on gut microbiota in patients with atrial fibrillation. *Front Cell Infect Microbiol.* 2023;13:1038472. DOI: 10.3389/fcimb.2023.1038472
45. Letchumanan G., Abdullah N., Marlini M., Baharom N., Lawley B., Omar M.R., et al. Gut microbiota composition in prediabetes and newly diagnosed type 2 diabetes: A systematic review of observational studies. *Front Cell Infect Microbiol.* 2022;12:943427. DOI: 10.3389/fcimb.2022.943427
46. Xu Z., Jiang W., Huang W., Lin Y., Chan F.K.L., Ng S.C. Gut microbiota in patients with obesity and metabolic disorders — a systematic review. *Genes Nutr.* 2022;17(1):2. DOI: 10.1186/s12263-021-00703-6

Сведения об авторах

Цветева Екатерина Кирилловна* — аспирант кафедры пропедевтики внутренних болезней, ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный университет им. И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет).
Контактная информация: vrachishka89@mail.ru;
119991, г. Москва, ул. Погодинская, 1, стр. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1323-1751>

Масленников Роман Вячеславович — 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: mmmm00@yandex.ru;
119435, г. Москва, ул. Погодинская, 1, стр. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7513-1636>

Жаркова Мария Сергеевна — кандидат медицинских наук, заведующая отделением гепатологии Клиники пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии, гепатологии им. В.Х. Василенко, ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный университет им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет).
Контактная информация: zharkova_maria_s@staff.sechenov.ru;
119435, г. Москва, ул. Погодинская, 1, стр. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5939-1032>

Полуэктова Елена Александровна — доктор медицинских наук, профессор кафедры пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии, ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» (Сеченовский университет) Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Information about the authors

Ekaterina K. Tsvetaeva* — Postgraduate at the Department of Internal Medicine Propedeutics, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenovskiy University).
Contact information: vrachishka89@mail.ru;
19991, Moscow, Pogodinskaya str., 1, build. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1323-1751>

Roman V. Maslennikov — Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Internal Disease, Gastroenterology and Hepatology, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenovskiy University).
Contact information: mmmm00@yandex.ru;
119435, Moscow, Pogodinskaya str., 1, build. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7513-1636>

Maria S. Zharkova — Cand. Sci. (Med.), Head of the Hepatology Department, V.Kh. Vasilenko Clinic of Internal Disease Propedeutics, Gastroenterology and Hepatology, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenovskiy University).
Contact information: zharkova_maria_s@staff.sechenov.ru;
119435, Moscow, Pogodinskaya str., 1, build. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5939-1032>

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

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

Контактная информация: polouektova@rambler.ru;
119991, г. Москва, ул. Погодинская, 1, стр. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1312-120X>

Краснов Георгий Сергеевич — кандидат биологических наук, старший научный сотрудник лаборатории молекулярной биологии, ФГБУН «Институт молекулярной биологии им. В.А. Энгельгардта» Российской академии наук.
Контактная информация: gskrasnov@mail.ru;
119991, г. Москва, ул. Вавилова, 32.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6493-8378>

Кудрявцева Анна Викторовна — доктор биологических наук, заведующая лабораторией молекулярной биологии, заместитель директора, ФГБУН «Институт молекулярной биологии им. В.А. Энгельгардта» Российской академии наук.
Контактная информация: risamoeba@rambler.ru;
119991, г. Москва, ул. Вавилова, 32.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3722-8207>

Ивашкин Владимир Трофимович — доктор медицинских наук, академик РАН, профессор, заведующий кафедрой пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии, ФGAOY BO «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет).
Контактная информация: ivashkin_v_t@staff.sechenov.ru;
119991, г. Москва, ул. Погодинская, 1, стр. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6815-6015>

Вклад авторов

Концепция и дизайн исследования: Масленников Р.В., Ивашкин В.Т.

Сбор и обработка материалов: Цветаева Е.К., Масленников Р.В., Полужктова Е.А., Краснов Г.С., Кудрявцева А.В.

Статистическая обработка: Цветаева Е.К., Масленников Р.В., Краснов Г.С.

Написание текста: Цветаева Е.К., Масленников Р.В.

Редактирование: Ивашкин В.Т.

Проверка верстки и ее согласование с авторским коллективом: Цветаева Е.К.

Contact information: polouektova@rambler.ru;
119991, Moscow, Pogodinskaya str., 1, build. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1312-120X>

Georgiy S. Krasnov — Cand. Sci. (Med.), Senior Researcher at the Laboratory of Molecular Biology, Engelhardt Institute of Molecular Biology of the Russian Academy of Sciences.
Contact information: gskrasnov@mail.ru;
119991, Moscow, Vavilova str., 32.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6493-8378>

Anna V. Kudryavtseva — Dr. Sci. (Biol.), Head of the Laboratory of Molecular Biology, Deputy Director, Engelhardt Institute of Molecular Biology of the Russian Academy of Sciences.
Contact information: risamoeba@rambler.ru;
119991, Moscow, Vavilova str., 32.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3722-8207>

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 (Sechenovskiy University).
Contact information: ivashkin_v_t@staff.sechenov.ru;
119991, Moscow, Pogodinskaya str., 1, build. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6815-6015>

Authors' contributions

Concept and design of the study: Maslennikov R.V., Ivashkin V.T.

Collection and processing of the material: Tsvetaeva E.K., Maslennikov R.V., Poluektova E.A., Krasnov G.S., Kudryavtseva A.V.

Statistical processing: Tsvetaeva E.K., Maslennikov R.V., Krasnov G.S.

Writing of the text: Tsvetaeva E.K., Maslennikov R.V.

Editing: Ivashkin V.T.

Proof checking and approval with authors: Tsvetaeva E.K.

Поступила: 00.00.2024 Принята: 00.00.2024 Опубликовано: 30.06.2025
Submitted: 00.00.2024 Accepted: 00.00.2024 Published: 30.06.2025



Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio as a Microbiota-Dependent Indicator of Immune Dysfunction and a Long-Term Prognostic Factor in Patients with Cirrhosis

Ekaterina K. Tsvetaeva^{1*}, Roman V. Maslennikov¹, Maria S. Zharkova¹, Elena A. Poluektova¹, Georgiy S. Krasnov², Anna V. Kudryavtseva², Vladimir T. Ivashkin¹

¹ I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenovskiy University), Moscow, Russian Federation

² Engelhardt Institute of Molecular Biology of the Russian Academy of Sciences, Moscow, Russian Federation

Aim: to evaluate the neutrophil-to-lymphocyte ratio (NLR) as a microbiota-dependent indicator of immune dysfunction and a long-term prognostic factor in patients with cirrhosis.

Materials and methods. A prospective study included 47 patients with cirrhosis. Gut microbiota was analyzed using 16S rRNA gene sequencing. Long-term survival prognosis was assessed over a 4-year follow-up period, and medium-term survival prognosis was assessed over 1 year follow-up period.

Results. During the 4-year follow-up period, 15 patients died, including 6 who died within the first year. Deceased patients had a higher neutrophil-to-lymphocyte ratio compared to survivors. This was significant for both long-term and medium-term prognoses ($p = 0.021$ and $p = 0.048$, respectively). Multivariate regression analysis identified a high NLR and low serum albumin levels as independent predictors of mortality for both long- and medium-term outcomes. The NLR was inversely correlated with the abundance of *Roseburia*, *Alistipes*, *Rikenellaceae*, *Parabacteroides*, *Robinsoniella*, *Paraprevotella*, and *Odoribacter* in the gut microbiota, and positively correlated with the cumulative level of ethanol-producing bacteria. NLR values did not differ significantly between patients who received glucocorticosteroids and those who did not.

Conclusions. The neutrophil-to-lymphocyte ratio correlates with the composition of pro- and anti-inflammatory taxa of the gut microbiota and serves as an independent factor for medium- and long-term prognosis in patients with cirrhosis.

Keywords: gut microbiota, gut-liver axis, infectious complications, cirrhosis, prognosis

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

For citation: Tsvetaeva E.K., Maslennikov R.V., Zharkova M.S., Poluektova E.A., Krasnov G.S., Kudryavtseva A.V., Ivashkin V.T. Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio as a Microbiota-Dependent Indicator of Immune Dysfunction and a Long-Term Prognostic Factor in Patients with Cirrhosis. Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology. 2025;35(3):81–93. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2025-35-3-81-93>

Отношение нейтрофилов к лимфоцитам как микробиота-зависимый показатель иммунной дисфункции и фактор долгосрочного прогноза у больных циррозом печени

Е.К. Цветаева^{1*}, Р.В. Масленников¹, М.С. Жаркова¹, Е.А. Полуэктова¹, Г.С. Краснов², А.В. Кудрявцева², В.Т. Ивашкин¹

¹ ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), Москва, Российская Федерация

² ФГБУН «Институт молекулярной биологии им. В.А. Энгельгардта» Российской академии наук, Москва, Российская Федерация

Цель: оценить отношение нейтрофилов к лимфоцитам как микробиота-зависимый показатель иммунной дисфункции и фактор долгосрочного прогноза у больных циррозом печени.

Материалы и методы. В проспективное исследование были включены 47 пациентов с циррозом печени. Кишечная микробиота изучена с помощью секвенирования гена 16S рРНК. Долгосрочный прогноз для жизни был оценен в течение периода наблюдения длительностью 4 года, среднесрочный — 1 год.

Результаты. За 4-летний период наблюдения из 47 пациентов, включенных в исследование, умерли 15 пациентов, в том числе 6 в течение первого года. У умерших пациентов отношение нейтрофилов к лимфоцитам было выше, чем у выживших. Это было справедливо как в отношении долгосрочного, так и в отношении среднесрочного прогноза ($p = 0,021$ и $p = 0,048$ соответственно). При проведении многофакторного

регрессионного анализа высокие цифры отношения нейтрофилов к лимфоцитам и низкий уровень альбумина в крови были независимыми предикторами летального исхода при оценке долго- и среднесрочного прогноза. Отношение нейтрофилов к лимфоцитам обратно коррелировало с содержанием в кишечной микробиоте *Roseburia*, *Alistipes*, *Rikenellaceae*, *Parabacteroides*, *Robinsoniella*, *Paraprevotella*, *Odoribacter* и прямо коррелировало с совокупным уровнем бактерий, которые образуют этанол. Значение отношения нейтрофилов к лимфоцитам значимо не различалось между пациентами, принимавшими и не принимавшими глюкокортикостероиды.

Выводы. Отношение нейтрофилов к лимфоцитам коррелирует с содержанием в кишечной микробиоте про- и противовоспалительных таксонов, а также является независимым фактором, определяющим средние и долгосрочный прогноз у пациентов с циррозом печени.

Ключевые слова: кишечная микробиота, ось «кишка — печень», инфекционные осложнения, цирроз, прогноз

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования: Цветаева Е.К., Масленников Р.В., Жаркова М.С., Полуэктова Е.А., Краснов Г.С., Кудрявцева А.В., Ивашкин В.Т. Отношение нейтрофилов к лимфоцитам как микробиота-зависимый показатель иммунной дисфункции и фактор долгосрочного прогноза у больных циррозом печени. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2025;35(3):81–93. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2025-35-3-81-93>

Introduction

Cirrhosis affects not only the liver itself but also other systems, including the immune system. In particular, production of lymphocytes that are the key cells of the adaptive immune system decreases, leading to a compensatory increase in neutrophil production, which are part of the innate immune system [1]. Therefore, the neutrophil-to-lymphocyte ratio (NLR) serves as an indirect biomarker of immune dysfunction in cirrhosis. This dysfunction reduces the resistance to infections, worsening the prognosis for these patients. It was demonstrated in patients with cardiac, renal, and oncological diseases [2, 3], as well as in relation to short-term prognosis for cirrhosis [4].

The gut microbiota is a complex community of microorganisms residing in the human intestine [5]. In recent years, it has attracted significant research attention [6]. Studies have shown that cirrhosis is associated with an increase in harmful *Proteobacteria* and a decrease in beneficial microorganisms in the gut microbiota [7–10]. This imbalance is known as gut dysbiosis and leads to bacterial translocation, that is the migration of gut bacteria and their components from the intestinal lumen into regional lymph nodes, the portal vein system, and subsequently into the liver tissue, where they further exacerbate cirrhotic transformation [11–14]. Additionally, bacterial translocation alters the immune system function, and as mentioned above, the NLR is one of key indicators of this.

Although a high NLR has already been identified as a predictor of poor short-term survival in patients with cirrhosis [4], its correlation with medium- and long-term prognosis, as well as its relationship with gut microbiota composition, has not yet been evaluated. Investigating these associations is the aim of this study.

Materials and methods

Patients

A total of 47 patients with cirrhosis undergoing treatment at the V.Kh. Vasilenko Clinic of Internal Diseases, Gastroenterology and Hepatology (Sechenovskiy University), were enrolled in this prospective study. All potential participants were informed about the study procedures and provided written informed consent. The study protocol was approved by the local ethics committee of the University.

Inclusion criteria were as follows: a diagnosis of cirrhosis confirmed by liver biopsy or based on a combination of clinical, laboratory, and instrumental data; age between 18 and 70 years.

Exclusion criteria included: the use of lactulose, lactitol, other prebiotics, probiotics, antibiotics, or metformin within the past 6 weeks; alcohol consumption within the past 6 weeks; inflammatory bowel disease, cancer, or any other serious disease.

Gut microbiota analysis

On the first day of hospitalization, stool samples were collected from each patient in sterile containers and subsequently frozen at -80°C . DNA was extracted from the stool samples using the MagNa Pure Compact Nucleic Acid Isolation Kit, following the manufacturer's instructions. Sequencing libraries were prepared using two cycles of PCR amplification. In the first PCR step, specific primers targeting the v3–v4 region of the 16S ribosomal RNA (rRNA) gene were used: 16S-F: TCGTCGGCA-GCGTCAGATGTGTATAAGAGA CAGCCTACGGGNGGCWGCAG и 16S-R: GTC TCGTGGGCTCGGAGATGTGTATAAGAGACA GGACTACHVGGGTATCTAATCC.

After the initial PCR amplification, samples were purified using AMPure XP magnetic beads. A second PCR step was then performed to attach

Table 1. Main characteristics of the patients included in the study**Таблица 1.** Основные характеристики включенных пациентов

Parameter / Параметр	Value / Значение
Etiology of liver cirrhosis, <i>n</i> Этиология цирроза печени, <i>n</i>	Alcohol / Алкоголь — 15 Viral hepatitis / Вирусный гепатит — 15 Other / Прочая — 10 Mixed / Смешанная — 7
Age, years / Возраст, лет	51 (39–59)
BMI, kg/m ² / ИМТ, кг/м ²	24.2 (22.7–27.7)
Child – Pugh scores / Баллы по Чайлду – Пью	8 (6–9)
Erythrocytes, 10 ¹² /L Эритроциты, 10 ¹² /л	3.86 (3.55–4.27)
Leukocytes, 10 ⁹ /L Лейкоциты, 10 ⁹ /л	3.7 (2.8–5.2)
Neutrophils, 10 ⁹ /L Нейтрофилы, 10 ⁹ /л	2.1 (1.6–2.9)
Lymphocytes, 10 ⁹ /L Лимфоциты, 10 ⁹ /л	1.1 (0.7–1.5)
Neutrophil/lymphocyte ratio Отношение нейтрофилы/лимфоциты	2.0 (1.7–2.8)
Platelets, 10 ⁹ /L Тромбоциты, 10 ⁹ /л	81.0 (57.8–109.0)
Erythrocyte sedimentation rate, mm/h Скорость оседания эритроцитов, мм/ч	12 (8–25)
Prothrombin index, % Протромбиновый индекс, %	63 (53–70)
Total protein, g/L Общий белок, г/л	71.2 (63.1–77.0)
Albumin, g/L Альбумин, г/л	35.9 (30.5–40.2)
Creatinine, mg/L Креатинин, мг/л	0.72 (0.62–0.88)
Glucose, mmol/L Глюкоза, ммоль/л	5.2 (4.7–5.6)
Total bilirubin, μmol/L Общий билирубин, мкмоль/л	35.5 (25.7–62.3)
Sodium, mmol/L Натрий, ммоль/л	141 (138–144)
Cholesterol, mmol/L Холестерин, ммоль/л	3.53 (3.12–4.09)
Cholinesterase, IU/L Холинэстераза, МЕ/л	3042 (2273–4183)
Alanine aminotransferase, IU/L Аланинаминотрансфераза, МЕ/л	35 (23–61)
Aspartate aminotransferase, IU/L Аспаратаминотрансфераза, МЕ/л	50 (32–71)
Alkaline phosphatase, IU/L Щелочная фосфатаза, МЕ/л	220 (166–310)
Gamma-glutamyl transferase, IU/L Гамма-глутамилтрансфераза, МЕ/л	77 (34–136)
C-reactive protein, mg/L С-реактивный белок, мг/л	5.2 (0.8–13.1)
Ascites, grades 0/1/2/3 Асцит, степени 0/1/2/3	21/11/10/5
Esophageal varices, grades 0/1/2/3 Варикозное расширение вен пищевода, степени 0/1/2/3	10/15/12/10
Hepatic encephalopathy, minimal/overt Печеночная энцефалопатия, минимальная/явная	19/16

specific adapters and enable sample multiplexing. Following the two amplification steps, samples were further purified using magnetic beads. Illumina index primers and adapter sequences were added, and library quantities were assessed using HiFi HotStart ReadyMix. The prepared sequencing libraries were quantified using the Qubit 2.0 fluorometer (Invitrogen, USA), and their quality was assessed with an Agilent Bioanalyzer (Agilent Technologies, USA). Libraries were pooled in equal proportions and diluted to the required concentration for sequencing on the MiSeq platform (Illumina, USA). Paired-end sequences of 300 + 300 nucleotides were obtained. Sequences were trimmed at the 3' end using Trimmomatic (Illumina, USA) and subsequently merged into a single amplicon [15, 16] using the MeFiT tool. Amplicon nucleotide sequences were classified using the Ribosomal Database Project (RDP) classifier and the RDP database [17].

Follow-Up

Patients included in this study were contacted by phone every three months to verify their survival status. If the patient could not be reached, their relatives were contacted to obtain this information. In cases where neither the patient nor their relatives could be reached, electronic medical records were reviewed in the Unified Medical Information and Analytical System of Moscow, which contains death registration data. The follow-up period lasted 4 years.

Statistical analysis methods

Statistical analysis was conducted using Statistica 10 (StatSoft Inc., USA) and SPSS

Statistics (SPSS: An IBM Company, USA) software. Data are presented as medians with interquartile ranges. Differences between continuous variables were assessed using the Mann – Whitney *U* test, while differences between categorical variables were evaluated using Fisher's exact test. Patient survival was analyzed using the Kaplan – Meier method. To assess the impact of various factors on patient survival, a Cox regression model was constructed. A *p*-value of ≤ 0.05 was considered statistically significant.

Results

The study included 47 patients. During the 4-year follow-up period, 15 of them died (long-term prognosis), including 6 during the first year of follow-up (medium-term prognosis). The main characteristics of the included patients are presented in Table 1.

NLR was higher in the deceased patients than in the survivors. This was true for both the long-term and medium-term prognosis ($p = 0.021$ and $p = 0.048$, respectively; Fig. 1).

ROC analysis showed that, using a cut-off point of 1.98, NLR determines the unfavorable long-term prognosis of patients with cirrhosis with a sensitivity of 86.7 % and a specificity of 62.5 % (AUC = 0.712 [0.559–0.866]; Fig. 2).

Another ROC analysis revealed that using a cutoff point of 2.12, NLR predicts poor medium-term survival (death within the first year of follow-up) in patients with cirrhosis with a sensitivity of 100.0 % and a specificity of 63.4 % (AUC = 0.752 [0.604–0.900]; Fig. 3).

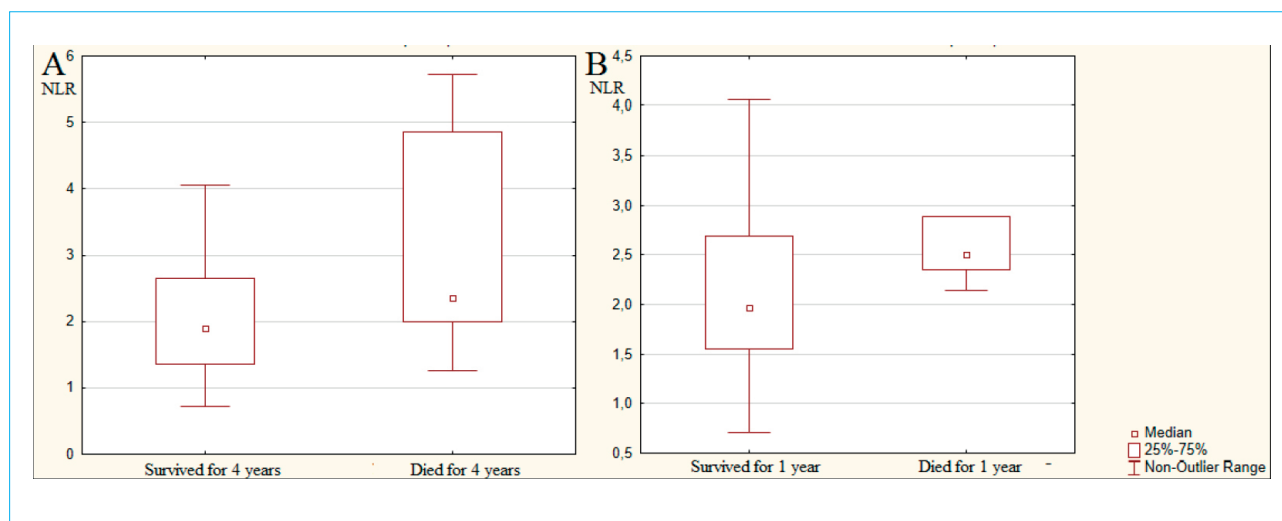


Figure 1. Neutrophil to lymphocyte ratio in patients with liver cirrhosis who died during the follow-up period (A – 4 years, B – 1 year) and who survived

Рисунок 1. Отношение нейтрофилов к лимфоцитам у пациентов с циррозом печени, которые умерли в течение периода наблюдения (А – 4 года, В – 1 год) и которые его пережили

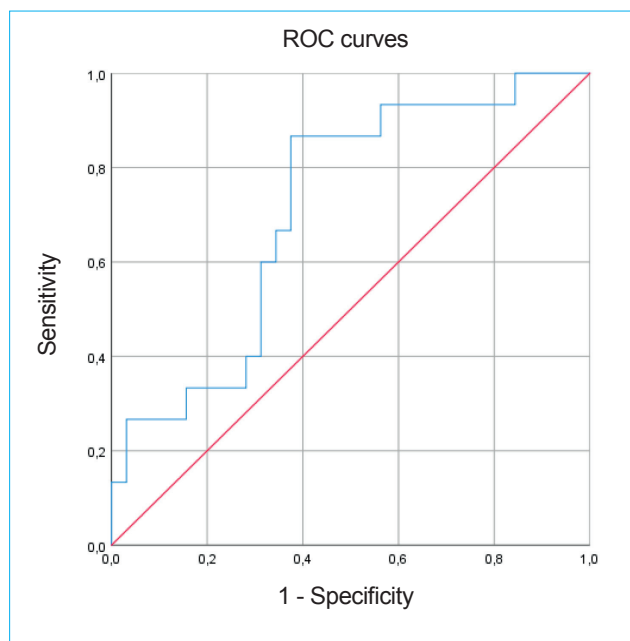


Figure 2. ROC analysis of the use of neutrophil-to-lymphocyte ratio as a predictor of poor long-term survival in patients with liver cirrhosis

Рисунок 2. ROC-анализ использования отношения нейтрофилов к лимфоцитам как предиктора неблагоприятного долгосрочного прогноза для жизни у пациентов с циррозом печени

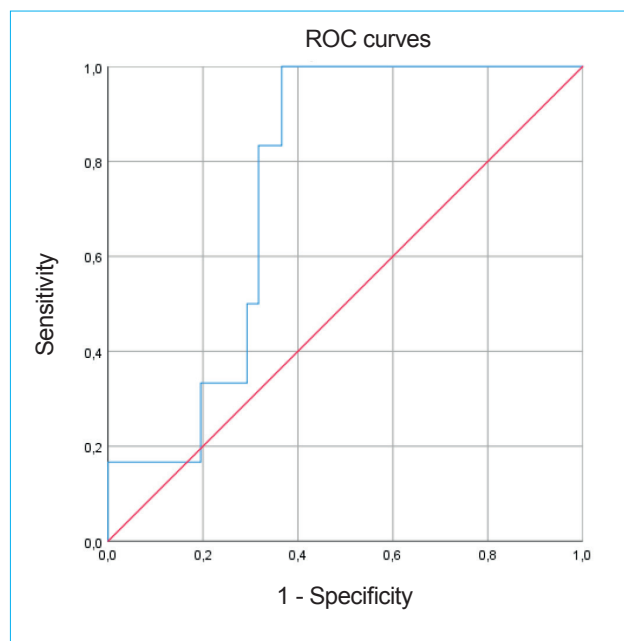


Figure 3. ROC analysis of the use of neutrophil-to-lymphocyte ratio as a predictor of poor mid-term survival in patients with liver cirrhosis

Рисунок 3. ROC-анализ использования отношения нейтрофилов к лимфоцитам как предиктора неблагоприятного среднесрочного прогноза для жизни у пациентов с циррозом печени

In patients with NLR above 1.98, mortality within 4 years was 52 %, while in those with a lower ratio it was 9.1 % ($p = 0.002$; Fig. 4).

In patients with NLR above 2.12, mortality during the first year of follow-up was 28.6 %, while in those with a lower ratio it was 0 ($p = 0.004$; Fig. 5).

Multivariate regression analysis revealed that high NLR and low serum albumin levels were independent predictors fatal outcome in the assessment of long- and medium-term prognosis (Table 2).

NLR inversely correlated with the abundance of *Roseburia* ($r = -0.299$; $p = 0.041$), *Alistipes* ($r = -0.343$; $p = 0.018$), *Rikenellaceae* ($r = -0.310$; $p = 0.035$), *Parabacteroides* ($r = -0.328$; $p = 0.025$), *Robinsoniella* ($r = -0.290$; $p = 0.049$), *Paraprevotella* ($r = -0.388$; $p = 0.007$), *Odoribacter* ($r = -0.324$; $p = 0.026$) and directly correlated with the total abundance of bacteria that form ethanol ($r = 0.340$; $p = 0.020$).

In patients with NLR above 1.98, the gut microbiota had lower abundance of *Roseburia* ($p = 0.044$), *Alistipes* ($p = 0.021$), *Rikenellaceae* ($p = 0.038$), *Parabacteroides* ($p = 0.027$), *Bilophyla* ($p = 0.007$), *Paraprevotella* ($p = 0.005$) and *Odoribacter* ($p = 0.030$) than that in patients

with values below this threshold. The opposite changes were observed with regard to ethanol-producing bacteria (Fig. 6).

Since taking glucocorticosteroids changes NLR, namely it increases the neutrophils level and reduces the lymphocytes count, we divided our patients into subgroups who took and did not take these drugs. There were 5 patients with autoimmune hepatitis in the first group, and all other patients in the second group. NLR did not significantly differ between these groups of patients (Fig. 7). None of the patients taking glucocorticosteroids died during the follow-up period (Fig. 8), but the difference between the groups in life expectancy was still insignificant ($p = 0.138$), possibly due to the small number of participants.

Discussion

The syndrome of immune dysfunction associated with cirrhosis manifests as an alteration in the composition and function of various immune cells. Among other things, neutrophil chemotaxis, phagocytosis, and bactericidal activity are reduced [18–23], and lymphocyte function is altered. Many of these changes have been associated with

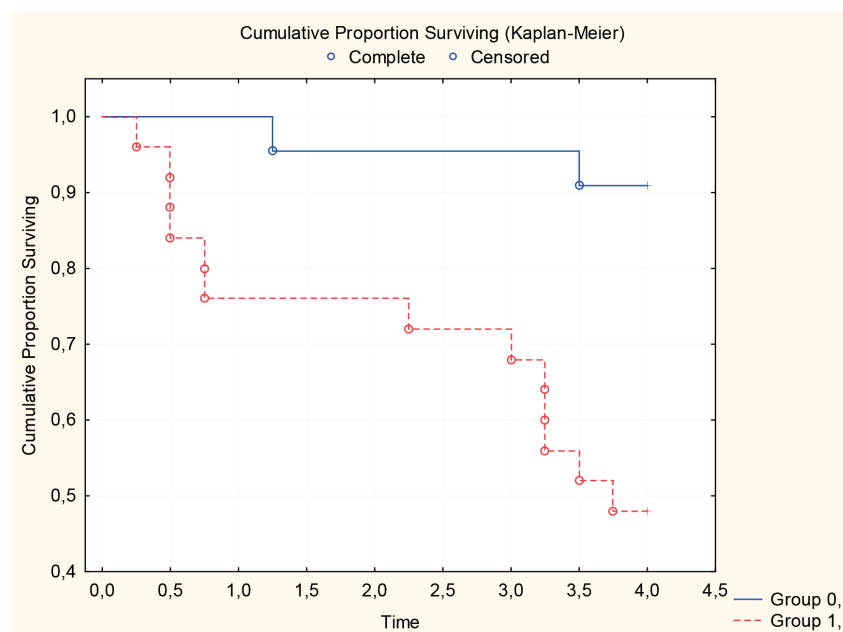


Figure 4. Survival curves (in years) of patients with liver cirrhosis (long-term prognosis) whose neutrophil to lymphocyte ratio was above and below the threshold (Group 1 and Group 0, respectively)

Рисунок 4. Кривые выживаемости (в годах) пациентов с циррозом печени (долгосрочный прогноз), у которых отношение нейтрофилов к лимфоцитам было выше и ниже порогового (Group 1 и Group 0 соответственно)

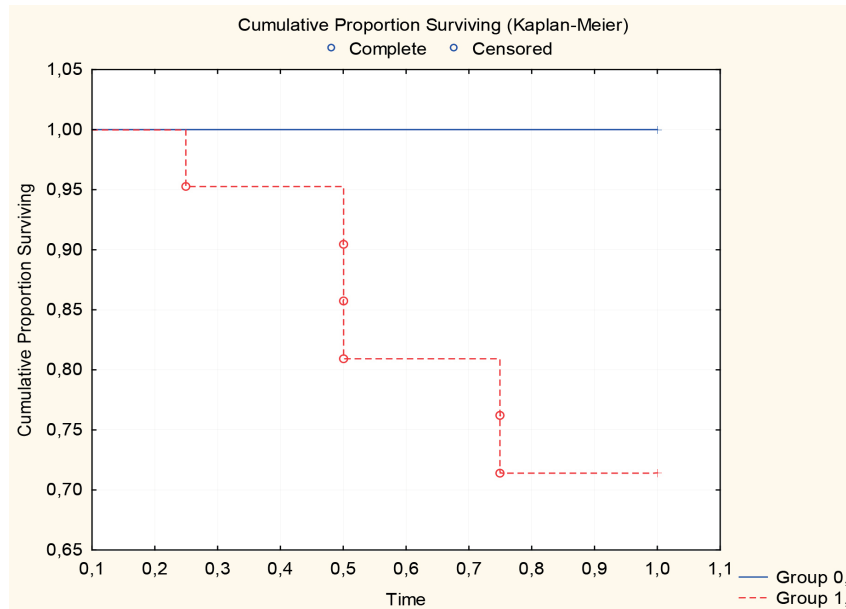


Figure 5. Survival curves (proportions of the first year of observation) of patients with liver cirrhosis (medium-term prognosis), in whom the neutrophil-to-lymphocyte ratio was above and below the threshold (Group 1 and Group 0, respectively)

Рисунок 5. Кривые выживаемости (доли первого года наблюдения) пациентов с циррозом печени (среднесрочный прогноз), у которых отношение нейтрофилов к лимфоцитам было выше и ниже порогового (Group 1 и Group 0 соответственно)

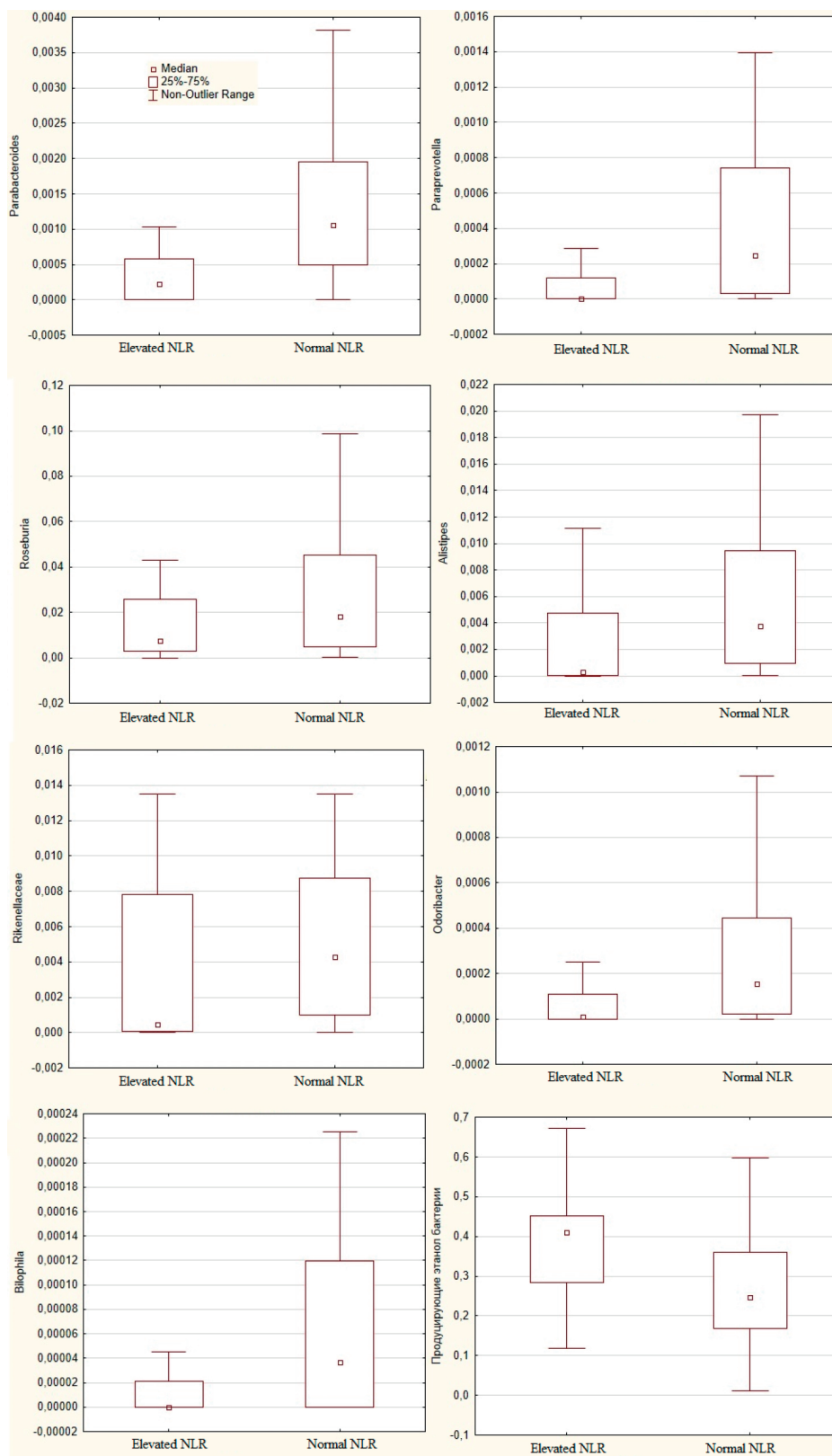


Figure 6. Gut microbiota taxa significantly different between patients with neutrophil to lymphocyte ratio values above and below the threshold (1.98)

Рисунок 6. Таксоны кишечной микробиоты, значимо различающиеся между пациентами со значениями отношения нейтрофилов к лимфоцитам выше и ниже порогового (1,98)

Table 2. Results of multivariate regression analysis of factors determining unfavorable long- and medium-term prognosis in patients with liver cirrhosis

Таблица 2. Результаты многомерного регрессивного анализа факторов, определяющих неблагоприятный долго- и среднесрочный прогноз больных с циррозом печени

Parameter / Параметр	Long-term forecast Долгосрочный прогноз		Short term forecast Краткосрочный прогноз	
	<i>p</i>	HR	<i>p</i>	HR
Neutrophil to lymphocyte ratio Отношение нейтрофилов к лимфоцитам	0.024	1.27 (1.03–1.57)	0.021	1.38 (1.05–1.83)
Blood albumin level, g/L Уровень альбумина в крови, г/л	0.039	0.88 (0.78–0.99)	0.061	0.77 (0.58–1.01)
Ascites of the 2nd–3rd grade Асцит 2–3 ст.	0.264		0.561	
Esophageal varices > 1st degree Варикозное расширение вен пищевода > 1 ст.	0.786		0.381	
Hepatic encephalopathy Печеночная энцефалопатия	0.751		0.767	

endotoxemia and partially regressed after the use of probiotics [24–26].

In patients with cirrhosis, memory B-cells were found in the blood much less frequently than in healthy individuals. Their level correlates with laboratory markers of liver disease progression. Dysfunction of these cells correlates with levels of lipopolysaccharide and bacterial DNA in the environment [27–30].

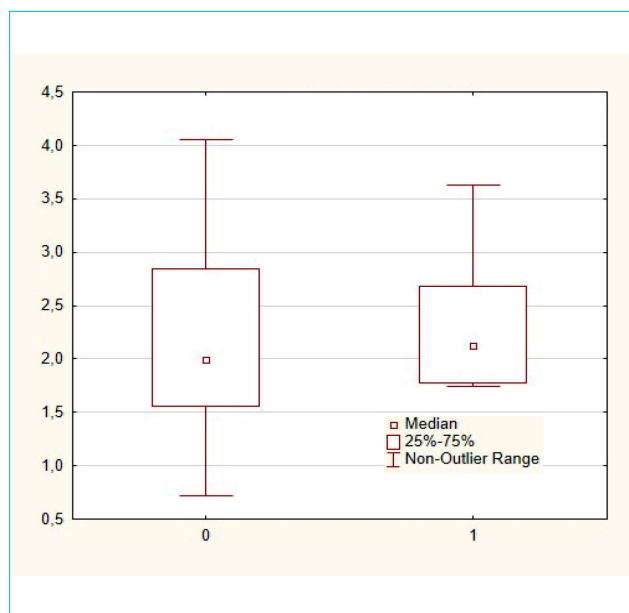


Figure 7. Neutrophil to lymphocyte ratio in patients who took glucocorticosteroids and those who did not take these drugs (Groups 1 and 0, respectively)

Рисунок 7. Отношение нейтрофилов к лимфоцитам у пациентов, которые принимали глюкокортикостероиды, и тех, кто не принимал данные препараты (группы 1 и 0 соответственно)

A high antigen load resulting from bacterial translocation may contribute to prolonged activation and subsequent exhaustion of T lymphocytes. Significant reduction in the overall number of T cells in peripheral blood is observed in patients with cirrhosis and ascites. The proportion of activated CD4⁺ T cells and aging CD8⁺ T cells significantly increases. Additionally, the proportion of CD4⁺ and CD8⁺ populations expressing apoptosis markers (CD95⁺) is higher in patients with cirrhosis compared to healthy individuals from the control group. A reduction in the level of co-stimulatory molecules of lymphocytes, such as CD28, has also been found. Thus, it can be assumed that these changes in adaptive immunity may play a role in the immunosuppression observed in cirrhosis, leading to increased susceptibility to bacterial infections [31, 32]. A low level of T cells is not associated with the etiological factor of cirrhosis and a negative correlation it with the presence of splenomegaly has been noted [32]. A previous study showed that T cell immunodeficiency in cirrhosis is associated with a defect in lymphopoiesis in the thymus, which is exacerbated by cell deposition in the spleen and activation of cell death caused by bacterial translocation [34].

Lipopolysaccharide enhances the systemic inflammatory response by activating Toll-like receptors 2 and 4 and stimulates the mass production of cytokines, which in turn leads to increased secretion of reactive oxygen species that further increase the permeability of the intestinal barrier, enhancing bacterial translocation [35].

The significant enhancement of production of cytokine and reactive oxygen species, leading to increased intestinal permeability and bacterial translocation, highlights the importance of developing therapeutic strategies to overcome

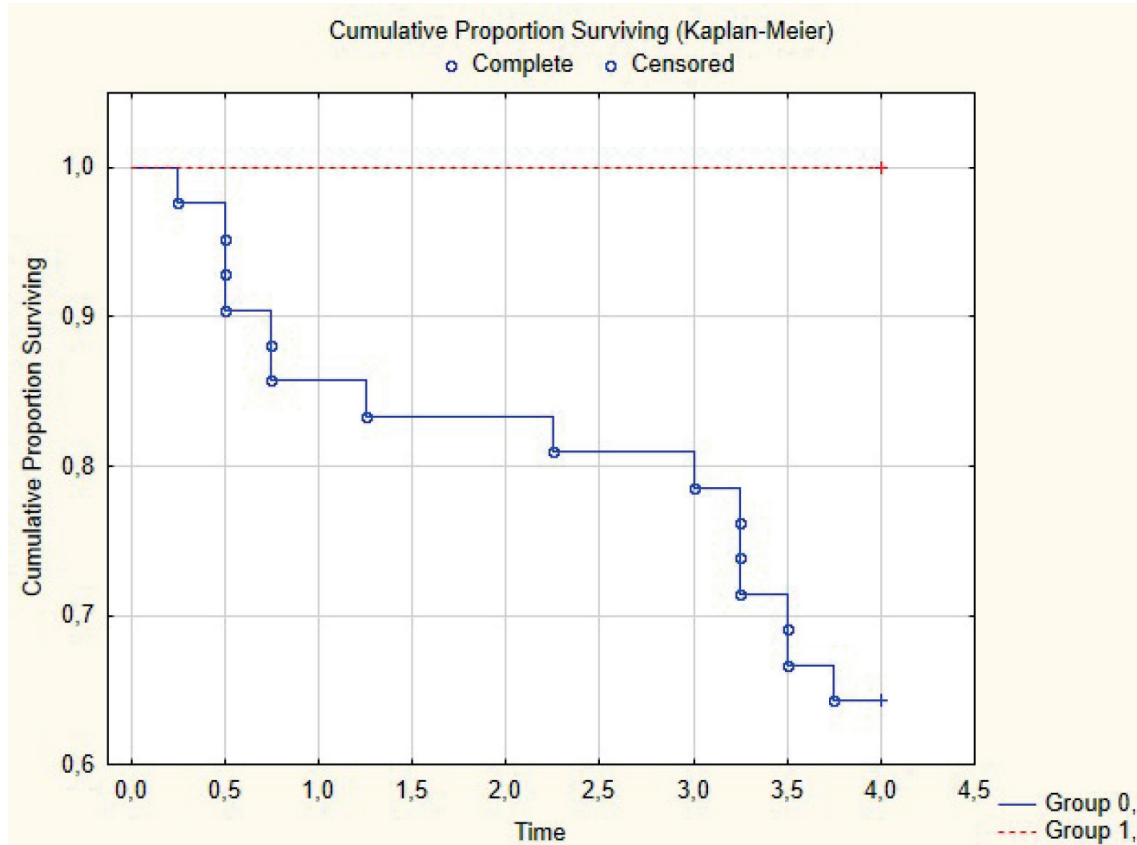


Figure 8. Survival of patients who took glucocorticosteroids and those who did not take these drugs (Group 1 and Group 0, respectively)

Рисунок 8. Выживаемость пациентов, которые принимали глюкокортикостероиды, и тех, кто не принимал данные препараты (Group 1 и Group 0 соответственно)

these issues. Therefore, it is reasonable to assume that some of the positive effects of albumin administration in patients with cirrhosis-related spontaneous bacterial peritonitis or acute kidney injury may be largely due to its anti-inflammatory and antioxidant properties [36, 37]. Multivariate regression analysis in our study showed that NLR and albumin levels in the blood were independent predictors of long- and middle-term mortality, that supporting this hypothesis.

Earlier studies have examined the use of NLR as a predictor of unfavorable short-term prognosis in patients with decompensated cirrhosis. Exceeding a threshold value of 4 was found to be an independent risk factor for fatal outcomes [4]. The current study showed similar patterns for middle- and long-term prognosis.

The link between gut dysbiosis and long-term prognosis in cirrhosis patients has been studied before. Mortality in patients with severe dysbiosis was significantly higher than in those

with moderate dysbiosis. Severe dysbiosis was an independent risk factor for death in cirrhosis patients [10]. In deceased patients, compared to survivors, there was an increased abundance of *Enterobacteriaceae*, *Proteobacteria*, and *Lactobacillaceae*, and a reduced content of *Firmicutes* and *Clostridia*. The number of *Bacilli*, *Enterococcaceae*, and *Lactobacillaceae* was higher, and the number of *Clostridia* was lower in those who died within the first year of follow-up compared to those who survived this year. The number of *Enterobacteriaceae* and *Proteobacteria* was higher in those who died in the 2nd–4th year of follow-up compared to survivors.

In this study, we evaluated the correlations between NLR and the level of various bacterial taxa in the gut microbiota. The phylum *Bacteroidetes* (*Bacteroidota* in the modern classification) includes non-spore-forming, gram-negative strict anaerobes, including the families *Rikenellaceae* and *Odoribacteraceae*, and the

genera *Parabacteroides*, *Paraprevotella*, and *Alistipes*, some of which play a significant role in colonization resistance, have anti-inflammatory effects, and normalize metabolism. In our study, NLR was inversely correlated with the level of *Alistipes*, *Rikenellaceae*, *Odoribacter*, *Parabacteroides*, and *Paraprevotella* in the gut microbiota, indicating their association with the development of the systemic inflammatory response.

A reverse correlation with NLR was also found with *Roseburia* and *Robinsoniella*, which belong to the family *Lachnospiraceae*. Previous studies have shown that the level of these bacteria in the gut microbiota was reduced in senile sarcopenia, chronic kidney disease, asthma, multiple sclerosis, arterial hypertension, hyperlipidemia, ischemic heart disease, type 2 diabetes, obesity, and other diseases [38–46].

The content of ethanol-producing bacteria in the intestines was directly correlated with NLR. This can be explained by the fact that ethanol damages enterocytes, promoting bacterial translocation and the neutrophilic inflammatory response to it.

In our study, we did not find a significant difference in NLR between patients who took glucocorticoids and those who did not. Since all the patients who took these drugs had autoimmune hepatitis, it can be assumed that their immune systems were initially hyperreactive, and thus, glucocorticoids did not lead to immunodeficiency but restored their immune system to a normoreactive state. Further studies with a larger sample size are required to confirm this hypothesis.

The correlations found between immune dysfunction and gut microbiota in cirrhosis suggest that interventions aimed at correcting

gut dysbiosis in this disease may be a promising approach for treating this complication.

Studying the gut microbiome in various diseases has become a priority in modern science but has yet to find application in everyday clinical practice. The high cost of gut microbiome sequencing and the lack of bioinformatics specialists hinder its implementation. A priority step toward incorporating gut dysbiosis studies into clinical practice is replacing this expensive method with something simpler and more accessible. PCR is an ideal option for determining the content of specific taxa in feces, followed by a comprehensive assessment of the gut microbiome.

A strong point of our study is that it is the first to describe the relationship between NLR and gut dysbiosis, confirming the hypothesis about the significant role of bacterial translocation in the development of the systemic inflammatory response. Our study is also the first to evaluate the impact of NLR on middle- and long-term survival in cirrhosis patients.

The limitation of this study was the small number of participants, which did not prevent us from obtaining significant results. Larger-scale studies are needed to verify our findings.

Conclusion

In our study, we showed that the NLR correlates with the abundance of pro-inflammatory and anti-inflammatory taxa in the gut microbiota and is an independent factor determining the middle- and long-term prognosis in patients with cirrhosis. Given the significant role of bacterial infections in the pathogenesis of this disease, correcting immune dysfunction using agents targeting the gut microbiota appears to be a promising direction for therapy.

References / Литература

1. Jalan R., Fernandez J., Wiest R., Schnabl B., Moreau R., Angeli P., et al. Bacterial infections in cirrhosis: A position statement based on the EASL Special Conference. *J Hepatol.* 2013;60(6):1310–24. DOI: 10.1016/j.jhep.2014.01.024
2. Bhat T., Teli S., Rijal J., Bhat H., Raza M., Khouiry G., et al. Neutrophil to lymphocyte ratio and cardiovascular diseases: A review. *Expert Rev Cardiovasc Ther.* 2013;11(1):55–9. DOI: 10.1586/erc.12.159
3. Absenger G., Szkandera J., Pichler M., Stotz M., Armingier F., Weissmueller M., et al. A derived neutrophil to lymphocyte ratio predicts clinical outcome in stage II and III colon cancer patients. *Br J Cancer.* 2013;109(2):395–400. DOI: 10.1038/bjc.2013.346
4. Лунков В.Д., Маевская М.В., Цветаева Е.К., Мендес А.Г., Жаркова М.С., Ткаченко П.Е. и др. Отношение нейтрофилов к лимфоцитам как предиктор неблагоприятного исхода у пациентов с декомпенсированным циррозом печени. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии и колопроктологии.* 2019;29(1):47–61. [Lunkov V.D., Maevskaya M.V., Tsvetaeva E.K., Mendez A.G., Zharkova M.S., Tkachenko P.E., et al. Neutrophil to lymphocyte ratio as a predictor of adverse outcome in patients with decompensated liver cirrhosis. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology.* 2019;29(1):47–61. (In Russ.)]. DOI: 10.22416/1382-4376-2019-1-47-61
5. Almeida A., Mitchell A.L., Boland M., Forster S.C., Gloor G.B., Tarkowska A., et al. A new genomic blueprint of the human gut microbiota. *Nature.* 2019;568(7753):499–504. DOI: 10.1038/s41586-019-0965-1
6. Kåhrström C.T., Pariente N., Weiss U. Intestinal microbiota in health and disease. *Nature.* 2016;535(7610):47. DOI: 10.1038/535047a
7. Chen Y., Yang F., Lu H., Wang B., Chen Y., Lei D., et al. Characterization of fecal microbial communities in patients with liver cirrhosis. *Hepatology.* 2011;54(2):562–72. DOI: 10.1002/hep.24423
8. Bajaj J.S., Heuman D.M., Hylemon P.B., Sanyal A.J., White M.B., Monteith P., et al. Altered profile of human

- gut microbiome is associated with cirrhosis and its complications. *J Hepatol.* 2014;60(5):940–7. DOI: 10.1016/j.jhep.2013.12.019
9. Kakiyama G., Pandak W.M., Gillevet P.M., Hylemon P.B., Heuman D.M., Daita K., et al. Modulation of the fecal bile acid profile by gut microbiota in cirrhosis. *J Hepatol.* 2013;58(5):949–55. DOI: 10.1016/j.jhep.2013.01.003
 10. Maslennikov R., Ivashkin V., Efremova I., Alieva A., Kashuh E., Tsvetaeva E., et al. Gut dysbiosis is associated with poorer long-term prognosis in cirrhosis. *World J Hepatol.* 2021;13(5):557–70. DOI: 10.4254/wjh.v13.i5.557
 11. Жаркова М.С., Маевская М.В., Ивашкин В.Т. Влияние синдрома избыточного бактериального роста и бактериальной транслокации на течение заболевания у больных циррозом печени. *Российский журнал гастроэнтерологии гепатологии колопроктологии.* 2012;22(5):56–63. [Zharkova M.S., Mayevskaya M.V., Ivashkin V.T. The effect of bacterial overgrowth syndrome and bacterial translocation on the course of liver cirrhosis. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology.* 2012;22(5):56–63. (In Russ.)].
 12. Масленников Р.В., Татаркина М.А., Маевская М.В., Павлов Ч.С., Жаркова М.С., Ивашкин В.Т. Влияние синдрома избыточного бактериального роста и системного воспаления на абдоминальную гемодинамику у больных циррозом печени. *Российский журнал гастроэнтерологии гепатологии колопроктологии.* 2017;27(4):52–61. [Maslennikov R.V., Tatarkina M.A., Mayevskaya M.V., Pavlov C.S., Zharkova M.S., Ivashkin V.T. The impact of bacterial overgrowth syndrome and systemic inflammation on abdominal hemodynamics in liver cirrhosis. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology.* 2017;27(4):52–61. (In Russ.)].
 13. Bruns T., Zimmermann H.W., Stallmach A. Risk factors and outcome of bacterial infections in cirrhosis. *World J Gastroenterol.* 2014;20(10):2542–54. DOI: 10.3748/wjg.v20.i10.2542
 14. Maslennikov R., Ivashkin V., Efremova I., Poluektova E., Shirokova E. Gut-liver axis in cirrhosis: Are hemodynamic changes a missing link? *World J Clin Cases.* 2021;9(31):9320–32. DOI: 10.12998/wjcc.v9.i31.9320
 15. Bolger A.M., Lohse M., Usadel B. Trimmomatic: A flexible trimmer for Illumina sequence data. *Bioinformatics.* 2014;30(15):2114–20. DOI: 10.1093/bioinformatics/btu170
 16. Parikh H.I., Koparde V.N., Bradley S.P., Buck G.A., Sheth N.U. MeFiT: Merging and filtering tool for illumina paired-end reads for 16S rRNA amplicon sequencing. *BMC Bioinformatics.* 2016;17(1):491. DOI: 10.1186/s12859-016-1358-1
 17. Wang Q., Garrity G.M., Tiedje J.M., Cole J.R. Naive Bayesian classifier for rapid assignment of rRNA sequences into the new bacterial taxonomy. *Appl Environ Microbiol.* 2007;73(16):5261–7. DOI: 10.1128/AEM.00062-07
 18. Leber B., Mayrhauser U., Rybczynski M., Stadlbauer V. Innate immune dysfunction in acute and chronic liver disease. *Wien Klin Wochenschr.* 2009;121(23–24):732–44. DOI: 10.1007/s00508-009-1288-2
 19. Leber B., Spindelboeck W., Stadlbauer V. Infectious complications of acute and chronic liver disease. *Semin Respir Crit Care Med.* 2012;33(1):80–95. DOI: 10.1055/s-0032-1301737
 20. Fiuzza C., Salcedo M., Clemente G., Tellado J.M. In vivo neutrophil dysfunction in cirrhotic patients with advanced liver disease. *J Infect Dis.* 2000;182(2):526–33. DOI: 10.1086/315742
 21. Shawcross D.L., Shabbir S.S., Taylor N.J., Hughes R.D. Ammonia and the neutrophil in the pathogenesis of hepatic encephalopathy in cirrhosis. *Hepatology.* 2010;51(3):1062–9. DOI: 10.1002/hep.23367
 22. Shawcross D.L., Wright G.A., Stadlbauer V., Hodges S.J., Davies N.A., Wheeler-Jones C., et al. Ammonia impairs neutrophil phagocytic function in liver disease. *Hepatology.* 2008;48(4):1202–12. DOI: 10.1002/hep.22474
 23. Garfia C., García-Ruiz I., Solís-Herruzo J.A. Deficient phospholipase C activity in blood polymorphonuclear neutrophils from patients with liver cirrhosis. *J Hepatol.* 2004;40(5):749–56. DOI: 10.1016/j.jhep.2004.01.004
 24. Mookerjee R.P., Stadlbauer V., Lidder S., Wright G.A., Hodges S.J., Davies N.A., et al. Neutrophil dysfunction in alcoholic hepatitis superimposed on cirrhosis is reversible and predicts the outcome. *Hepatology.* 2007;46(3):831–40. DOI: 10.1002/hep.21737
 25. Stadlbauer V., Mookerjee R.P., Hodges S., Wright G.A., Davies N.A., Jalan R. Effect of probiotic treatment on deranged neutrophil function and cytokine responses in patients with compensated alcoholic cirrhosis. *J Hepatol.* 2008;48(6):945–51. DOI: 10.1016/j.jhep.2008.02.015
 26. Stanley A.J., MacGregor I.R., Dillon J.F., Bouchier I.A., Hayes P.C. Neutrophil activation in chronic liver disease. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 1996;8(2):135–8. DOI: 10.1097/00042737-199602000-00008
 27. Doi H., Iyer T.K., Carpenter E., Li H., Chang K.M., Vonderheide R.H., et al. Dysfunctional B-cell activation in cirrhosis resulting from hepatitis C infection associated with disappearance of CD27-positive B-cell population. *Hepatology.* 2012;55(3):709–19. DOI: 10.1002/hep.24689
 28. Albiñillos A., de la Hera A., González M., Moya J.L., Calleja J.L., Monserrat J., et al. Increased lipopolysaccharide binding protein in cirrhotic patients with marked immune and hemodynamic derangement. *Hepatology.* 2003;37(1):208–17. DOI: 10.1053/jhep.2003.50038
 29. Hiki N., Berger D., Prigl C., Boelke E., Wiedeck H., Seidelmann M., et al. Endotoxin binding and elimination by monocytes: secretion of soluble CD14 represents an inducible mechanism counteracting reduced expression of membrane CD14 in patients with sepsis and in a patient with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Infect Immun.* 1998;66(3):1135–41. DOI: 10.1128/iai.66.3.1135-1141.1998
 30. Such J., Francés R., Muñoz C., Zapater P., Casellas J.A., Cifuentes A., et al. Detection and identification of bacterial DNA in patients with cirrhosis and culture-negative, nonneutrocytic ascites. *Hepatology.* 2002;36(1):135–41. DOI: 10.1053/jhep.2002.33715
 31. Márquez M., Fernández-Gutiérrez C., Montes-de-Oca M., Blanco M.J., Brun F., Rodríguez-Ramos C., et al. Chronic antigenic stimuli as a possible explanation for the immunodepression caused by liver cirrhosis. *Clin Exp Immunol.* 2009;158(2):219–29. DOI: 10.1111/j.1365-2249.2009.04005.x
 32. McGovern B.H., Golan Y., Lopez M., Pratt D., Lawton A., Moore G., et al. The impact of cirrhosis on CD4⁺ T cell counts in HIV-seronegative patients. *Clin Infect Dis.* 2007;44(3):431–7. DOI: 10.1086/509580
 33. Fasolato S., Angeli P., Dallagnese L., Maresio G., Zola E., Mazza E., et al. Renal failure and bacterial infections in patients with cirrhosis: Epidemiology and clinical features. *Hepatology.* 2007;45(1):223–9. DOI: 10.1002/hep.21443
 34. Lario M., Muñoz L., Ubeda M., Borrero M.J., Martínez J., Monserrat J., et al. Defective thymopoiesis and poor peripheral homeostatic replenishment of T-helper cells cause T-cell lymphopenia in cirrhosis. *J Hepatol.* 2013;59(4):723–30. DOI: 10.1016/j.jhep.2013.05.042
 35. Hartmann P., Haimel M., Mazagova M., Brenner D.A., Schnabl B. Toll-like receptor 2-mediated intestinal injury and enteric tumor necrosis factor receptor I contribute to liver fibrosis in mice. *Gastroenterology.* 2012;143(5):1330–40.e1. DOI: 10.1053/j.gastro.2012.07.099
 36. Wilde B., Katsounas A. Immune dysfunction and albumin-related immunity in liver cirrhosis. *Mediators Inflamm.* 2019;2019:7537649. DOI: 10.1155/2019/7537649
 37. Mittal M., Siddiqui M.R., Tran K., Reddy S.P., Malik A.B. Reactive oxygen species in inflammation and tissue injury. *Antioxid Redox Signal.* 2014;20(7):1126–67. DOI: 10.1089/ars.2012.5149

38. Nikkha A., Ejtahed H.S., Ettehad Marvasti F., Taghavi M., Pakmehr A., Hajipour F., et al. The critical role of gut microbiota dysbiosis in skeletal muscle wasting: a systematic review. *J Appl Microbiol.* 2023;134(1):lxac014. DOI: 10.1093/jambio/lxac014
39. Voroneanu L., Burlacu A., Brinza C., Covic A., Balan G.G., Nistor I., et al. Gut microbiota in chronic kidney disease: From composition to modulation towards better outcomes — a systematic review. *J Clin Med.* 2023;12(5):1948. DOI: 10.3390/jcm12051948
40. Tikunov A.Y., Shvalov A.N., Morozov V.V., Babkin I.V., Seledtsova G.V., Voloshina I.O., et al. Taxonomic composition and biodiversity of the gut microbiome from patients with irritable bowel syndrome, ulcerative colitis, and asthma. *Vavilovskii Zhurnal Genet Selektii.* 2021;25(8):864–73. DOI: 10.18699/VJ21.100
41. Navarro-López V., Méndez-Miralles M.A., Vela-Yebra R., Fries-Ramos A., Sánchez-Pellicer P., Ruzafa-Costas B., et al. Gut microbiota as a potential predictive biomarker in relapsing-remitting multiple sclerosis. *Genes (Basel).* 2022;13(5):930. DOI: 10.3390/genes13050930
42. Naik S.S., Ramphall S., Rijal S., Prakash V., Ekladios H., Mulayamkuzhiyil Sajju J., et al. Association of gut microbial dysbiosis and hypertension: A systematic review. *Cureus.* 2022;14(10):e29927. DOI: 10.7759/cureus.29927
43. Deng Q., Wang W., Zhang L., Chen L., Zhang Q., Zhang Y., et al. Gouguna tea polysaccharides ameliorate high-fat diet-induced hyperlipidemia and modulate gut microbiota. *Food Funct.* 2023;14(2):703–19. DOI: 10.1039/d2fo01828d
44. Li W., Li C., Ren C., Zhou S., Cheng H., Chen Y., et al. Bidirectional effects of oral anticoagulants on gut microbiota in patients with atrial fibrillation. *Front Cell Infect Microbiol.* 2023;13:1038472. DOI: 10.3389/fcimb.2023.1038472
45. Letchumanan G., Abdullah N., Marlini M., Baharom N., Lawley B., Omar M.R., et al. Gut microbiota composition in prediabetes and newly diagnosed type 2 diabetes: A systematic review of observational studies. *Front Cell Infect Microbiol.* 2022;12:943427. DOI: 10.3389/fcimb.2022.943427
46. Xu Z., Jiang W., Huang W., Lin Y., Chan F.K.L., Ng S.C. Gut microbiota in patients with obesity and metabolic disorders — a systematic review. *Genes Nutr.* 2022;17(1):2. DOI: 10.1186/s12263-021-00703-6

Information about the authors

Ekaterina K. Tsvetaeva* — Postgraduate at the Department of Internal Medicine Propedeutics, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenovskiy University). Contact information: vrachishka89@mail.ru; 19991, Moscow, Pogodinskaya str., 1, build. 1. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1323-1751>

Roman V. Maslennikov — Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Internal Disease, Gastroenterology and Hepatology, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenovskiy University). Contact information: mmmm00@yandex.ru; 119435, Moscow, Pogodinskaya str., 1, build. 1. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7513-1636>

Maria S. Zharkova — Cand. Sci. (Med.), Head of the Hepatology Department, V.Kh. Vasilenko Clinic of Internal Disease Propedeutics, Gastroenterology and Hepatology, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenovskiy University). Contact information: zharkova_maria_s@staff.sechenov.ru; 119435, Moscow, Pogodinskaya str., 1, build. 1. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5939-1032>

Elena A. Poluektova — Dr. Sci. (Med.), Professor of the Department of Internal Disease, Gastroenterology and Hepatology, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenovskiy University). Contact information: poluektova@rambler.ru; 119991, Moscow, Pogodinskaya str., 1, build. 1. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1312-120X>

Сведения об авторах

Цветаева Екатерина Кирилловна* — аспирант кафедры пропедевтики внутренних болезней, ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный университет им. И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет). Контактная информация: vrachishka89@mail.ru; 119991, г. Москва, ул. Погодинская, 1, стр. 1. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1323-1751>

Маслеников Роман Вячеславович — 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: mmmm00@yandex.ru; 119435, г. Москва, ул. Погодинская, 1, стр. 1. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7513-1636>

Жаркова Мария Сергеевна — кандидат медицинских наук, заведующая отделением гепатологии Клиники пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии, гепатологии им. В.Х. Василенко, ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный университет им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет). Контактная информация: zharkova_maria_s@staff.sechenov.ru; 119435, г. Москва, ул. Погодинская, 1, стр. 1. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5939-1032>

Полужтова Елена Александровна — доктор медицинских наук, профессор кафедры пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии, ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» (Сеченовский университет) Министерства здравоохранения Российской Федерации. Контактная информация: poluektova@rambler.ru; 119991, г. Москва, ул. Погодинская, 1, стр. 1. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1312-120X>

* Corresponding author / Автор, ответственный за переписку

Georgiy S. Krasnov — Cand. Sci. (Med.), Senior Researcher at the Laboratory of Molecular Biology, Engelhardt Institute of Molecular Biology of the Russian Academy of Sciences.
Contact information: gskrasnov@mail.ru;
119991, Moscow, Vavilova str., 32.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6493-8378>

Anna V. Kudryavtseva — Dr. Sci. (Biol.), Head of the Laboratory of Molecular Biology, Deputy Director, Engelhardt Institute of Molecular Biology of the Russian Academy of Sciences.
Contact information: risamoeba@rambler.ru;
119991, Moscow, Vavilova str., 32.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3722-8207>

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 (Sechenovskiy University).
Contact information: ivashkin_v_t@staff.sechenov.ru;
119991, Moscow, Pogodinskaya str., 1, build. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6815-6015>

Authors' contributions

Concept and design of the study: Maslennikov R.V., Ivashkin V.T.
Collection and processing of the material: Tsvetaeva E.K., Maslennikov R.V., Poluektova E.A., Krasnov G.S., Kudryavtseva A.V.

Statistical processing: Tsvetaeva E.K., Maslennikov R.V., Krasnov G.S.

Writing of the text: Tsvetaeva E.K., Maslennikov R.V.

Editing: Ivashkin V.T.

Proof checking and approval with authors: Tsvetaeva E.K.

Краснов Георгий Сергеевич — кандидат биологических наук, старший научный сотрудник лаборатории молекулярной биологии, ФГБУН «Институт молекулярной биологии им. В.А. Энгельгардта» Российской академии наук.
Контактная информация: gskrasnov@mail.ru;
119991, г. Москва, ул. Вавилова, 32.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6493-8378>

Кудрявцева Анна Викторовна — доктор биологических наук, заведующая лабораторией молекулярной биологии, заместитель директора, ФГБУН «Институт молекулярной биологии им. В.А. Энгельгардта» Российской академии наук.
Контактная информация: risamoeba@rambler.ru;
119991, г. Москва, ул. Вавилова, 32.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3722-8207>

Ивашкин Владимир Трофимович — доктор медицинских наук, академик РАН, профессор, 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;
119991, г. Москва, ул. Погодинская, 1, стр. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6815-6015>

Вклад авторов

Концепция и дизайн исследования: Масленников Р.В., Ивашкин В.Т.

Сбор и обработка материалов: Цветаева Е.К., Масленников Р.В., Полуэктова Е.А., Краснов Г.С., Кудрявцева А.В.

Статистическая обработка: Цветаева Е.К., Масленников Р.В., Краснов Г.С.

Написание текста: Цветаева Е.К., Масленников Р.В.

Редактирование: Ивашкин В.Т.

Проверка верстки и ее согласование с авторским коллективом: Цветаева Е.К.

Submitted: 00.00.2024 Accepted: 00.00.2024 Published: 30.06.2025
Поступила: 00.00.2024 Принята: 00.00.2024 Опубликовано: 30.06.2025



Лекарственное повреждение печени и вероятность гепатоцеллюлярного рака на фоне химиотерапии колоректального рака (метаанализ)

Т.Н. Гарманова*, Д.Р. Маркарьян, Е.А. Казаченко, Г.В. Тишкин, Р.В. Ищенко

ФГБОУ ВО «Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова», Москва, Российская Федерация

Опухолевые заболевания — одна из ведущих причин смерти в мире. Неоадъювантная и адъювантная химиотерапии потенциально могут вести к лекарственному поражению печени и карциноме. По данным обзора литературы и метаанализа, средняя взвешенная частота лекарственных повреждений печени для всех препаратов среди пациентов, получающих неоадъювантную химиотерапию по поводу колоректального рака с метастазами в печень, равна 63,2 %. Средняя взвешенная частота тяжелых поражений печени равна 37,2 %. Однако нами не было обнаружено клинических сообщений о формировании карциномы печени вследствие проведения химиотерапии. В настоящее время мы можем сказать, что, несмотря на теоретическую возможность, прием химиотерапии при колоректальном раке не сопровождается развитием гепатоцеллюлярной карциномы.

Ключевые слова: лекарственные поражения печени, химиотерапия, оксалиплатин, иринотекан, колоректальный рак, гепатоцеллюлярная карцинома, метаанализ

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования: Гарманова Т.Н., Маркарьян Д.Р., Казаченко Е.А., Тишкин Г.В., Ищенко Р.В. Лекарственное повреждение печени и вероятность гепатоцеллюлярного рака на фоне химиотерапии колоректального рака (метаанализ). Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2025;35(3):94–103. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2025-35-3-94-103>

Drug-Induced Liver Injury and the Likelihood of Hepatocellular Carcinoma During Chemotherapy for Colorectal Cancer (Meta-Analysis)

Tatyana N. Garmanova*, Daniil R. Markaryan, Ekaterina A. Kazachenko, German V. Tishkin, Roman V. Ishchenko
M.V. Lomonosov Moscow State University, Moscow, Russian Federation

Tumor diseases are one of the leading causes of death worldwide. Neoadjuvant and adjuvant chemotherapy can potentially lead to drug-induced liver injury and carcinoma. According to the literature review and meta-analysis, the mean weighted incidence of drug-induced liver injuries for all drugs among patients receiving neoadjuvant chemotherapy for colorectal cancer with liver metastases is 63.2 %. The mean weighted incidence of severe liver injury is 37.2 %. However, we have not found clinical reports of liver carcinoma formation due to chemotherapy. At present, we can say that, despite the theoretical possibility, chemotherapy for colorectal cancer is not accompanied by the development of hepatocellular carcinoma.

Keywords: drug-induced liver injury, chemotherapy, oxaliplatin, irinotecan, colorectal cancer, hepatocellular carcinoma, meta-analysis

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

For citation: Garmanova T.N., Markaryan D.R., Kazachenko E.A., Tishkin G.V., Ishchenko R.V. Drug-Induced Liver Injury and the Likelihood of Hepatocellular Carcinoma During Chemotherapy for Colorectal Cancer (Meta-Analysis). Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology. 2025;35(3):94–103. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2025-35-3-94-103>

Введение

По оценкам Всемирной организации здравоохранения, в 2019 г. опухолевые заболевания являлись одной из ведущих причин смерти в более чем 100 странах [1]. По данным литературы, в 2020 г.

только в Европе было зафиксировано 4,1 млн новых случаев злокачественных заболеваний и около 1,9 млн случаев смерти от них [1]. Бремя заболеваемости и смертности от рака быстро растет во всем

мире; это отражает как общий рост и старение населения, так и изменения в распространенности и распределении основных факторов риска рака, некоторые из которых связаны с социально-экономическим развитием [1]. По прогнозам, в 2040 г. в мире ожидается до 28,4 млн новых случаев злокачественных заболеваний, что на 47 % больше, чем в 2020 г. [1]. В этих условиях распространенность такого метода лечения, как химиотерапия, также увеличится.

Одной из побочных реакций химиотерапии являются лекарственные поражения печени [2–4], которые могут значительно ухудшать качество жизни пациентов, а также, предположительно, приводить к образованию вторичных опухолей. Например, имеются данные о повреждении печени такими химиотерапевтическими агентами, как оксалиплатин, иринотекан и 5-фторурацил, однако качественных обзоров литературы и других исследований по этому вопросу нет. В настоящее время также отсутствуют публикации, описывающие случаи образования опухолей печени на фоне лекарственного повреждения химиотерапевтическими препаратами. Достоверных данных об их канцерогенной активности в литературе немного. Таким образом, точные данные о распространенности поражений печени на фоне химиотерапии отсутствуют, однако в литературе приводятся отдельные случаи поражения печени. Также остается нерешенным вопрос о возникновении вторичных опухолей при лекарственном поражении печени.

Цель данной работы: выявить и обосновать возможные причины и механизмы индукции канцерогенеза в печени и проанализировать частоту поражений печени на фоне проведения химиотерапии.

Материалы и методы

Для выявления возможных причин и механизмов индукции канцерогенеза в печени нами был выполнен обзор литературы по данной теме. Для установления частоты лекарственных поражений печени (ЛПП) на фоне химиотерапии выполнен метаанализ литературы. В первую очередь внимание было направлено на оксалиплатин (схема химиотерапии Folfox6 и модификации) и иринотекан (схема химиотерапии Folfiri и модификации), для которых имеются данные о поражении печени.

Под повреждениями тканей печени понимались следующие патогистологические характеристики:

- признаки хронического воспаления печени (портальное воспаление, воспаление без некроза, частичный некроз, очаговый некроз или ацидофилия, умеренный частичный некроз, тяжелые очаговые повреждения клеток, тяжелый частичный некроз) [5];

- признаки изменения печеночной балки: фиброз (увеличенные фиброзные портальные тракты, перипортальные или портально-портальные перегородки без поврежденной архитектуры дольки,

фиброз с архитектурными искажениями, но без явного цирроза печени) [5];

- признаки изменения печеночной балки: мелкоузловой, крупноузловой, смешанный, неполный септальный цирроз печени;

- признаки изменения печеночной балки: очаги дисплазии;

- признаки повреждения синусоидов печени (синдром синусоидальной обструкции, ССО);

- капилляризация неопухолевой паренхимы печени и синусоидальная капилляризация [6].

Метаанализ выполнен в соответствии с рекомендациями PRISMA [7]. Поскольку подобных обзоров ранее не проводилось, выполнен полноценный поиск соответствующих публикаций без ограничений по давности публикации в таких электронных базах данных, как MEDLINE, PubMed, Google Scholar и Кокрановский регистр контролируемых испытаний. Полный текст поискового запроса в PubMed на английском языке: ((“liver”[Mesh Terms] OR liver[Text Word]) AND damage[All Fields]) AND (drugs OR drug-induced OR medicament) AND (damage OR injury) AND ((“Chemotherapy, Cancer, Regional Perfusion”[Mesh]) OR chemotherapy[Text Word]). Полный текст поискового запроса в Кокрановском регистре контролируемых испытаний на английском языке: liver AND damage AND (drugs OR drug-induced OR medicament) AND (damage OR injury) AND Chemotherapy And Cancer.

Кроме того, поиск публикации выполнен в базе данных «Elibrary» на русском языке по ключевым словам «печень», «лекарственное повреждение», «химиотерапия», «рак». В российских базах данных информация по исследуемой теме отсутствовала.

Из исследований извлекались следующие данные: авторы, год публикации; время проведения исследования, страна, дизайн исследования, качество исследования; тип онкологического заболевания, протокол проведения химиотерапии или препараты; общее число больных, число больных с ЛПП, тип повреждения печени, количество больных с тяжелыми формами ЛПП (ССО высокой степени (ССО 2/3), перисинусоидальная дилатация высокой степени (3-я степень — полное поражение долей или центрилобулярное поражение, распространяющееся на соседние дольки), значительная нейтрофильная инфильтрация, нодулярная трансформация, гепатоцеллюлярный некроз, перисинусоидальный фиброз, фиброз паренхимы печени F2–F4, тяжелый стеатоз (поражено > 50 % гепатоцитов)); количество больных с тем или иным гистологическим типом тяжелого ЛПП для каждого препарата.

Критериями включения являлись проведение количественного анализа пациентов с ЛПП, указание на схему проведения химиотерапии или используемый препарат, описание гистологической характеристики повреждения печени.

К критериям исключения относились дублирование данных между статьями и отсутствие

указания методологии исследования; отсутствие указания на протокол химиотерапии или используемый препарат; отсутствие количественных данных; исследования, включающие детей; клинические исследования ЛПП на фоне химиотерапии у пациентов, имеющих хронические заболевания печени; описание клинических случаев.

В связи с наличием в публикациях только дихотомических данных (есть ЛПП — нет ЛПП) суммарное значение дихотомических данных описано в виде отношения шансов (ОШ) с 95%-ным доверительным интервалом (95% ДИ). Так как факторы, воздействующие на эти показатели числа ЛПП, идентичны или схожи во всех индивидуальных исследованиях, мы предположили, что показатели сравнения частоты возникновения исходов также схожи (фиксированы) во всех исследованиях, в качестве статистической модели нами была выбрана модель фиксированных эффектов (Fixed effect model).

Статистическую гетерогенность среди исследований оценивали с помощью χ^2 теста. Статистически значимой гетерогенность считали при $p < 0,1$ и $I^2 > 50\%$. Смещения в исследованиях оценивали графически с помощью воронкообразного графика для каждого расчета метаанализа. Для более точного определения частоты повреждения рассчитывали среднее арифметическое взвешенное. Статистический анализ выполнен с помощью программы Comprehensive meta-analysis (CMA) V3 [8].

Качество нерандомизированных исследований оценивалось согласно шкале Newcastle-Ottawa (NOS) [9, 10]. Рейтинг качества определили для каждого исследования. При наличии уровня

7 из 9 звезд исследование считается высококачественным. Сводная информация по каждому включенному исследованию фиксировалась в таблицы данных.

Используя вышеупомянутую технологию поиска, найдено 533 публикации. Из них — 441 в MEDLINE, 92 в Кокрановском регистре контролируемых испытаний. Соответственно критериям включения и исключения в анализ вошли 8 публикаций: 1 — из MEDLINE, 0 публикаций — из Кокрановского регистра контролируемых испытаний, а также 7 публикаций, найденных в системе Google Scholar (рис.).

Три исследования относились к проспективному дизайну, пять — к ретроспективному. Работы опубликованы с 2006 по 2013 г. В работах анализируются случаи с 1998 г. по декабрь 2011 г. Во всех статьях изучается гепатотоксичность препаратов, применяемых для лечения колоректального рака с метастазами в печень. Проанализировано 1959 больных, из которых 1162 получали химиотерапию [6, 11–19]. Из них: 864 пациента получали терапию на основе оксалиплатина, 170 — на основе иринотекана, 44 — на основе оксалиплатина и иринотекана, 60 — на основе оксалиплатина с бевацизумабом, 24 получали иные схемы. 626 пациентов не получали химиотерапию. При этом как минимум 745 пациентов имеют поражения печени, связанные с химиотерапией, той или иной степени выраженности (число приблизительное в связи с отсутствием в работе D. Tamandl et al. четких указаний на количество пациентов ЛПП [19]). 171 пациент, получающий химиотерапию,



Рисунок. Диаграмма поиска и отбора статей
Figure. Article search and selection diagram

исключен из исследования L. Viganò et al. в связи с небольшой продолжительностью лечения, неполными данными о методике химиотерапии, отсутствием гистологической верификации, операционной летальностью [16].

Все графические изображения и таблицы с результатами метаанализов доступны в Приложении.

Лекарственные поражения печени

Медикаментозные, или лекарственные, поражения печени — это повреждения печени, вызванные приемом лекарственного препарата, пищевой добавки, психоактивных и наркотических веществ [20–22]. В среднем они развиваются в течение 5–90 дней с момента начала приема лекарственного средства [20]. В настоящий момент известно более 1000 агентов, приводящих к ЛПП [20]. К препаратам, наиболее часто вызывающим летальный исход вследствие ЛПП, относятся анальгетики (парацетамол, диклофенак), средства для лечения ВИЧ-инфекции (ламивудин), противосудорожные препараты (вальпроевая кислота), антидиабетические препараты (троглитазон), антибиотики (амоксциллин/клавуланат), противоопухолевые препараты [2, 21, 23], а также некоторые препараты моноклональных антител (инфликсимаб), ингибиторы иммунных контрольных точек [24]. Клиническая картина заболевания многообразна: от транзиторного повышения активности печеночных ферментов до молниеносной печеночной недостаточности, приводящей к смерти [23].

Факторами, связанными с высоким риском ЛПП, являются: пожилой возраст, женский пол, генетическая предрасположенность; дозировка препарата, превышающая рекомендованную; иные реакции на лекарства; одновременный прием нескольких лекарственных препаратов, имеющих гепатотоксическое действие; чрезмерное употребление алкоголя; заболевания печени и другие фоновые заболевания [24].

В настоящее время выделяют два типа неблагоприятных побочных реакций на лекарственные средства. К первому типу реакций (тип А) относят дозозависимые, предсказуемые реакции, возникающие в результате прямого повреждающего действия поступившего вещества и характеризующиеся отчетливой зависимостью от дозы и времени его экспозиции [20]. Препараты, вызывающие реакции типа А, токсичны при пороговой дозе (например, парацетамол в суточной дозировке более 10 г) [20].

Большинство случаев ЛПП относят ко второму, дозозависимому, типу реакций (тип В) [20]. Такие реакции развиваются по механизму идиосинкразии в результате врожденных дефектов биохимических и ферментных систем организма (метаболическая идиосинкразия) или по механизму гиперчувствительности (иммунологическая идиосинкразия) [20, 25].

Основной причиной, объясняющей предрасположенность печени к побочным реакциям

на лекарства, вероятно, является ее центральная роль в биотрансформации (метаболизме) ксенобиотиков, поступающих в желудочно-кишечный тракт [26].

После поглощения гепатоцитами лекарство метаболизируется в ходе ферментативных реакций фазы I и фазы II [26]. Первый этап метаболизма лекарств (реакции фазы I) опосредуется ферментами печеночной системы цитохрома р450. Промежуточные биоактивные продукты, образующиеся на этом этапе, могут повреждать клеточные органеллы (например, митохондрии), что приводит к дисфункции гепатоцитов и гибели клеток [26, 27]. В связи с митохондриальной дисфункцией гепатоциты подвергаются не апоптозу, а некрозу, что может усилить воспаление печени [28, 29].

Потенциально токсичные промежуточные продукты инактивируются в последующих реакциях фазы II [27]. Истощение или дефицит соединений, ответственных за реакции конъюгации фазы II, может привести к накоплению токсичных метаболитов [27]. Так обстоит дело с пациентами, злоупотребляющими алкоголем и принимающими парацетамол (дозозависимые реакции, реакции типа А) [27]. Ковалентное связывание реактивных метаболитов с клеточными белками может приводить к образованию иммуногенных гаптенных, которые могут вызвать последующий иммунный ответ [26].

Описанные выше реакции характерны для прямой, дозозависимой гепатотоксичности. Механизм непрямых, идиосинкразических гепатотоксических эффектов является предметом активных исследований в последние годы. В частности, генетический полиморфизм может способствовать дисфункции соответствующих ферментов и транспортных белков, а также повышать восприимчивость организма к ЛПП и способствовать дозозависимым реакциям [22].

В 1993 г. CIOMS (Council for International Organizations of Medical Sciences) была предложена классификация ЛПП, основанная на оценке активности биохимических показателей крови. Согласно этой классификации (с обновлениями согласно Консенсусу от 2011 г.), выделяют три типа ЛПП: гепатоцеллюлярное, холестатическое и смешанное [30].

Гепатоцеллюлярное ЛПП характеризуется повышением активности аланинаминотрансферазы (АЛТ) более чем в 2 раза в сравнении с верхней границей нормы (N) или соотношением АЛТ и щелочной фосфатазы (ЩФ) ≥ 5 . Данную форму ЛПП отличает более тяжелая степень поражения печени по сравнению с двумя другими формами [20]. Клинические проявления и биохимические показатели напоминают таковые при вирусном гепатите [20, 31]. Гистологически гепатоцеллюлярное ЛПП включает некроз, стеатоз печени или их комбинацию.

Для холестатического ЛПП типично повышение активности ЩФ $> 2N$ или соотношение АЛТ/ЩФ

≤ 2 [20]. Холестатическое поражение по своей клинической картине напоминает внепеченочную механическую желтуху [31, 32]. Гистологически данная форма ЛПП представлена в виде гепатоканаликулярного (холангиолитического) холестаза или мягкого холестаза [27, 31].

Для смешанного типа ЛПП свойственно повышение активности АЛТ $> 2N$ и соотношение $2 < \text{АЛТ}/\text{ЩФ} < 5$ [20]. Гистологически для смешанного типа характерен холестаз с сопутствующим поражением паренхимы печени [27].

Диагноз ЛПП до сих пор остается в основном диагнозом исключения. Он основывается на установлении временной связи приема лекарств и поражения печени (после начала приема препарата), а также на исключении других специфических причин поражения печени [20, 25]. Симптомы, как правило, неспецифичны и включают лихорадку, тошноту, рвоту, желтуху, потемнение мочи, боль и тяжесть в правом подреберье [20]. Клинические особенности иммуноопосредованного ЛПП наблюдаются у четверти пациентов и включают лихорадку, кожную сыпь, периорбитальный отек лица, лимфаденопатию, эозинофилию, лимфоцитоз и артралгию [26]. Измерение активности ферментов печени имеет достаточно низкую специфичность и чувствительность для диагностики ЛПП [25, 30, 33, 34].

Гистологическая картина ЛПП

Наиболее распространенной гистологической картиной ЛПП является острый гепатит с холестазом или без него [20]. Признаками острого гепатоцеллюлярного повреждения являются портальное и паренхиматозное воспаление, гепатоцеллюлярное повреждение и/или некроз [20]. По определению, в случае острого ЛПП фиброз отсутствует. Часто встречаются регенеративные признаки, такие как двуядерные гепатоциты и толстые клеточные пластинки [20]. В синусоидах часто присутствуют увеличенные клетки Купфера. Термин «холестатический гепатит» применяют, когда эти изменения сопровождаются холестазом [20]. Острое гепатоцеллюлярное повреждение может привести к некрозу, поражающему одиночные гепатоциты (пятнистый некроз) или группы гепатоцитов (сливной некроз) [20]. В некоторых случаях сливной некроз может быть зональным и может помочь в диагностике [20]. При обширном сливном некрозе может возникнуть острая печеночная недостаточность [20]. При выполнении биопсии на поздних стадиях заболевания выявление многочисленных макрофагов в синусоидах является полезным ключом к диагностике разрешающегося гепатита [35].

В случае развития хронического гепатита гистологические особенности неотличимы от хронического вирусного гепатита, возможно прогрессирование фиброза и даже цирроза печени [35]. Признаки острого гепатита в этом случае могут

проявляться в различной степени [35]. К препаратам, связанным с этой картиной, относятся, в частности, химиотерапевтические средства, такие как 5-фторурацил, тегафур и тамоксифен [35].

Гистологическая картина ЛПП на фоне применения химиотерапевтических препаратов

По данным литературы, при применении отдельных химиотерапевтических средств, в частности таксанов или препаратов платины, ЛПП развиваются примерно в 50 % случаев [36]. В исследовании 2012 г. у пациентов, проходящих химиотерапию по поводу колоректальных метастазов в печень, ССО возник в 39,8 % случаев [6].

Химиотерапевтические агенты могут привести к гепатоцеллюлярному повреждению, холестазу или повреждению смешанного типа, а также к повреждению синусоидов печени различного характера вплоть до ССО [37, 38]. Синдром синусоидальной обструкции связан с тяжелым застоем и потенциально фатальным некрозом центрилобулярных гепатоцитов [37, 38]. В частности, у пациентов, прошедших курс неоадьювантной терапии по поводу колоректального рака, были описаны специфические синусоидальные изменения, включающие застойную синусоидальную дилатацию, преобладающую в центрилобулярной области — у 30–65 % пациентов, перисинусоидальный фиброз — у 35–40 % пациентов, центрилобулярный фиброз — у 30 % пациентов, а также атрофию клеточной пластинки печени [39]. Подобные поражения не были обнаружены у пациентов контрольной группы, перенесших резекцию без предоперационной химиотерапии [39].

Схемы химиолучевой терапии, включающие бусульфан, цитарабин, циклофосфамид, кармустин, митомицин, 6-меркаптопурин, азатиоприн, дакарбазин и высокие дозы радиации, ассоциированы с более высокой частотой ССО [40, 41]. Частота ССО также выше у пациентов, получающих химиотерапию на основе оксалиплатина или иринотекана в сочетании с 5-фторурацилом в качестве адьювантной терапии перед резекцией метастазов колоректального рака в печень [40]. При этом гистологическая картина ткани печени включает стеатоз, центрилобулярный некроз и узловую регенеративную гиперплазию [40]. Синусоидальные изменения могут нормализоваться после прекращения химиотерапии, и, таким образом, у пациентов с диагностированным ЛПП или с подозрением на синусоидальное повреждение может быть рассмотрена отсрочка хирургического вмешательства [40].

Канцерогенез карциномы печени

Предпосылками развития гепатоцеллюлярной карциномы (ГЦК) считаются цирроз и хронические заболевания печени (70–90 % всех случаев) [42, 43]. По эпидемиологическим данным видно,

что гепатоканцерогенез тесно связан с хроническим повреждением печени [43]. Одним из возможных объяснений этой тесной корреляции является то, что развитие опухолей печени требует наличия делящихся клеток, что приводит к поэтапному приобретению генетических повреждений, необходимых для клеточной трансформации [43, 44]. Генетические изменения включают в себя активацию онкогенов, нестабильность генома в результате дефектов репарации ДНК, нарушение расхождения хромосом, повышение экспрессии факторов роста и ангиогенеза, активацию теломеразы и другие [45]. Наряду с этим определенное влияние оказывает индивидуальный генотип ферментов, метаболизирующих ксенобиотики [45].

Другим ключевым звеном генетических изменений, лежащих в основе формирования ГЦК, является активное воспаление с оксидативным повреждением [45]. При этом в генезе ГЦК важна не только степень фиброза, развившегося вследствие длительного воспаления, но и выраженность воспаления [45]. Исходно формируются очаги слабо выраженной дисплазии, постепенно трансформирующиеся в дисплазию высокой степени, 30 % которых на протяжении 5 лет эволюционируют в ГЦК [45]. Фактически каждый больной с хроническим заболеванием печени имеет повышенный риск возникновения ГЦК, который зависит от этиологии, продолжительности болезни и ее активности [45].

Возможность гепатоканцерогенеза вследствие проведения химиотерапии

В экспериментах на мышах с дефицитом в гепатоцитах TGF- β -активируемой киназы 1 (TAK1) было продемонстрировано, что вследствие дефицита гена у мыши в возрасте 1 месяца наблюдалась спонтанная гибель гепатоцитов, компенсаторная пролиферация, инфильтрация воспалительных клеток и перисинусоидальный фиброз [46]. У более зрелых мышей развились множественные опухолевые узелки, характеризующиеся повышенной экспрессией генов печени плода, включая α -фетопротейн [46]. Таким образом, и хроническое воспаление печеночной ткани, потенциально ведущее к фиброзу и циррозу печени, и повреждения синусоидов печени потенциально могут быть индукторами гепатоканцерогенеза [46].

Метаанализ частоты ЛПП при применении химиотерапии

Из 1162 пациентов, получающих химиотерапию, 745 человек имели те или иные ЛПП (64,9 %). По данным анализа, средняя взвешенная частота ЛПП для всех препаратов среди пациентов, получающих химиотерапию, равна 63,2 %. При оценке однородности групп в публикациях выявлено, что имеются значимые смещения ($p = 0,0000$). Выполнить метаанализ значимости проведения химиотерапии для формирования указанных

в исследованиях поражений печени не представляется возможным в связи с тем, что в большинстве исследований отсутствуют контрольные группы пациентов, не принимавших химиотерапию.

Метаанализ частоты тяжелых ЛПП при проведении химиотерапии и значимости приема химиотерапии для формирования тяжелых поражений печени

К тяжелым ЛПП мы отнесли ССО высокой степени (ССО 2/3), перисинусоидальную дилатацию высокой степени (3-я степень — полное поражение долей или центрилобулярное поражение, распространяющееся на соседние доли), значительную нейтрофильную инфильтрацию, нодулярную трансформацию, гепатоцеллюлярный некроз, перисинусоидальный фиброз, фиброз паренхимы печени F2–F4, тяжелый стеатоз (поражено > 50 % гепатоцитов).

Из 1162 пациентов, принимающих химиотерапию, тяжелые ЛПП развились у 310 (26,7 %). Информация о тяжелых ЛПП имеются в 6 публикациях из 8, численность составляет 310/921 (33,6 %). По данным анализа, средняя взвешенная частота тяжелых ЛПП для всех препаратов среди пациентов, получающих химиотерапию, равна 37,2 %. При оценке однородности групп в публикациях выявлено, что имеются значимые смещения ($p = 0,0000$).

В то же время информация о пациентах с тяжелыми поражениями печени, не принимавших химиотерапию, имеется в 4 из 6 этих публикаций. Случаев тяжелых ЛПП на фоне химиотерапии — 260/772 (33,6 %), случаев тяжелых поражений печени без факта приема химиотерапии — 20/573 (3,5 %). Выполнен анализ значимости фактора приема химиотерапии для формирования тяжелых ЛПП. При оценке однородности групп в публикациях выявлено, что имеются значимые смещения ($p = 0,0000$).

Метаанализ частоты ССО 2/3 вследствие приема оксалиплатина и значимости приема оксалиплатина для формирования ССО 2/3

Среди пациентов, принимающих химиотерапию на основе оксалиплатина, ССО 2/3 встречается в 258 (30,2 %) случаях из 854. Информация имеется в 4 публикациях. По данным указанных публикаций, среди пациентов, принимающих химиотерапию на основе оксалиплатина, ССО 2/3 встречается у 258/585 (44,1 %). По данным анализа, средняя взвешенная частота ССО 2/3 среди пациентов, получающих химиотерапию на основе оксалиплатина, равна 45,7 %. При оценке однородности групп в публикациях выявлено, что имеются значимые смещения ($p = 0,047$).

В то же время информация о пациентах, не принимавших химиотерапию на основе оксалиплатина и имеющих ССО 2/3, имеется в 2 из 4 этих публикаций. Случаев ССО 2/3 на фоне химиотерапии на основе оксалиплатина по данным указанных

публикаций — 208/476 (47,7 %), случаев ССО 2/3 без факта приема химиотерапии — 0/508 (0 %). Выполнен анализ значимости фактора приема химиотерапии на основе оксалиплатина для формирования ССО 2/3.

Метаанализ частоты встречаемости перисинусоидальной дилатации высокой степени вследствие приема оксалиплатина и значимость приема оксалиплатина для формирования перисинусоидальной дилатации

Среди пациентов, принимающих химиотерапию на основе оксалиплатина, перисинусоидальная дилатация высокой (3-й) степени встречается в 120 (14,0 %) случаях из 854. Информация имеется в трех публикациях. По данным указанных публикаций, дилатация высокой (3-й) степени встречается в 120/403 (29,8 %) случаях. По данным анализа, средняя взвешенная частота встречаемости перисинусоидальной дилатации высокой степени среди пациентов, получающих химиотерапию на основе оксалиплатина, равна 31,0 %. При оценке однородности групп в публикациях выявлено, что имеются значимые смещения ($p = 0,047$).

В то же время информация о пациентах, не принимавших химиотерапию на основе оксалиплатина и имеющих перисинусоидальную дилатацию высокой степени, имеется в 3 из 4 этих публикаций. По данным указанных публикаций, случаев перисинусоидальной дилатации высокой степени на фоне химиотерапии на основе оксалиплатина — 120/403 (29,8 %), случаев тяжелых поражений печени без факта приема химиотерапии — 3/168 (1,8 %). Выполнен анализ значимости фактора приема химиотерапии на основе оксалиплатина для формирования перисинусоидальной дилатации высокой степени. При оценке однородности групп в публикациях выявлено, что имеются значимые смещения ($p = 0,000$).

Метаанализ частоты перисинусоидального фиброза вследствие приема оксалиплатина и значимость приема оксалиплатина для формирования перисинусоидального фиброза

Среди пациентов, принимающих химиотерапию на основе оксалиплатина, перисинусоидальный фиброз встречается у 38/854 (4,4 %). Информация имеется в трех публикациях. Среди пациентов, описанных в данных публикациях, перисинусоидальный фиброз встречается у 38/463 (8,2 %). По данным анализа, средняя взвешенная частота встречаемости перисинусоидального фиброза среди пациентов, получающих химиотерапию на основе оксалиплатина, равна 10,0 %. При оценке однородности групп в публикациях выявлено, что имеются значимые смещения ($p = 0,000$).

В то же время информация о пациентах, не принимавших химиотерапию на основе оксалиплатина и имеющих перисинусоидальный фиброз, имеется

в 2 из 4 публикаций. Случаев перисинусоидального фиброза на фоне химиотерапии на основе оксалиплатина — 33/356 (9,2 %), случаев перисинусоидального фиброза без факта приема химиотерапии — 0/146 (0,0 %). Выполнен анализ значимости фактора приема химиотерапии на основе оксалиплатина для формирования перисинусоидального фиброза ($p = 0,006$).

Метаанализ частоты фиброза паренхимы (F2–F4) вследствие приема оксалиплатина и значимость приема оксалиплатина для формирования фиброза паренхимы

Среди пациентов, принимающих химиотерапию на основе оксалиплатина, фиброз паренхимы (F2–F4) встречается в 37 (4,3 %) случаях из 854. Информация имеется в двух публикациях. Среди пациентов, описанных в данных публикациях, фиброз паренхимы (F2–F4) встречается у 37/129 (28,7 %). По данным анализа, средняя взвешенная частота встречаемости фиброза паренхимы (F2–F4) среди пациентов, получающих химиотерапию на основе оксалиплатина, для формирования фиброза паренхимы равна 29,6 % ($p = 0,000$).

В то же время информация о пациентах, не принимавших химиотерапию на основе оксалиплатина и имеющих фиброз паренхимы (F2–F4), имеется в обеих публикациях. Случаев перисинусоидального фиброза на фоне химиотерапии на основе оксалиплатина — 37/129 (28,7 %), случаев фиброза паренхимы (F2–F4) без факта приема химиотерапии — 7/146 (4,8 %). Выполнен анализ значимости фактора приема химиотерапии на основе оксалиплатина для формирования перисинусоидального фиброза. При оценке однородности групп в публикациях выявлено, что не имеется значимых смещений ($p = 0,135$).

Метаанализ частоты встречаемости тяжелого стеатоза печени вследствие приема оксалиплатина и значимость приема оксалиплатина для формирования стеатоза

Среди пациентов, принимающих химиотерапию на основе оксалиплатина, тяжелый стеатоз печени (повреждение более 50 % гепатоцитов) встречается в 28 (3,2 %) случаях из 854. Информация имеется в трех публикациях. Среди пациентов, описанных в данных публикациях, тяжелый стеатоз печени встречается у 28/389 (7,2 %). По данным анализа, средняя взвешенная частота встречаемости тяжелого стеатоза печени среди пациентов, получающих химиотерапию на основе оксалиплатина, равна 8,7 %. При оценке однородности групп в публикациях выявлено, что имеются значимые смещения ($p = 0,000$).

В то же время информация о пациентах, не принимавших химиотерапию на основе оксалиплатина и имеющих тяжелый стеатоз, имеется во всех трех публикациях. Случаев тяжелого стеатоза на фоне химиотерапии на основе оксалиплатина — 28/389

(3,2 %), случаев тяжелого стеатоза без факта приема химиотерапии — 6/178 (3,4 %). Выполнен анализ значимости фактора приема химиотерапии на основе оксалиплатина для формирования перисинусоидального фиброза.

Обсуждение

По данным выполненного нами обзора литературы такие признаки изменения печеночной ткани, как фиброз и повреждение сосудов, могут стать предикторами канцерогенеза и привести к формированию первичных опухолей печени [47].

Также нами проведен метаанализ распространенности лекарственного повреждения печени и влияния приема химиотерапевтического препарата оксалиплатина на развитие патологии печени. Средняя взвешенная частота ЛПП для всех препаратов среди пациентов, получающих неоадьювантную химиотерапию по поводу колоректального рака с метастазами в печень, составила 63,2 %.

После приема химиотерапевтических препаратов (оксалиплатина, иринотекана и др.) у пациентов могут отмечаться следующие тяжелые ЛПП: синдром синусоидальной обструкции высокой степени (ССО 2/3), перисинусоидальная дилатация высокой степени, значительная нейтрофильная инфильтрация, нодулярная трансформация, гепатоцеллюлярный некроз, перисинусоидальный фиброз, фиброз паренхимы печени F2–F4, тяжелый

стеатоз. Средняя взвешенная частота тяжелых ЛПП для всех препаратов среди пациентов, получающих химиотерапию, составила 37,2 %.

По данным метаанализа, прием химиотерапии на основе оксалиплатина при колоректальном раке с метастазами в печень достоверно связан с развитием ССО 2/3, перисинусоидальной дилатации 3-й степени, перисинусоидального фиброза, фиброза паренхимы (F2–F4), тяжелого стеатоза.

По результатам исследования прием химиотерапии на основе оксалиплатина приводит к формированию ССО 2/3 в 45,7 % случаев, перисинусоидальной дилатации 3-й степени — в 31,0 % случаев, фиброза паренхимы (F2–F4) — в 29,6 % случаев, перисинусоидального фиброза — в 10,0 % случаев, тяжелого стеатоза — в 8,7 % случаев.

Ограничения исследования

Таким образом, выявление рака печени при проведении химиотерапии теоретически возможно. Вместе с тем не была обнаружена информация, подтверждающая этот тезис, т.е. не удалось получить клинических данных о формировании первичной аденокарциномы печени вследствие проведения химиотерапии, в частности — на основе оксалиплатина. Подтверждение указанного предположения возможно только при публикации сообщения о клинических случаях развития гепатоцеллюлярной карциномы у пациентов, перенесших химиотерапию по поводу колоректального рака с метастазами.

Литература / References

1. 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 A Cancer Journal for Clinicians*. 2021;71(3):209–49. DOI: 10.3322/caac.21660
2. Björnsson E.S., Stephens C., Atallah E., Robles-Diaz M., Alvarez-Alvarez I., Gerbes A., et al. A new framework for advancing in drug-induced liver injury research. The Prospective European DILI Registry. *Liver Int*. 2023;43(1):115–26. DOI: 10.1111/liv.15378
3. Han J., Liu J., Yu Z., Huang R., Zhao L., Xu Y., et al. Risk factors for irinotecan-induced liver injury: A retrospective multicentre cross-sectional study in China. *BMJ open*. 2023;13(6):e069794. DOI: 10.1136/bmjopen-2022-069794
4. Zeien J., Qiu W., Triay M., Dhaibar H.A., Cruz-Topete D., Cornett E.M., et al. Clinical implications of chemotherapeutic agent organ toxicity on perioperative care. *Biomed Pharmacother*. 2022;146:112503. DOI: 10.1016/j.biopha.2021.112503
5. Arjmand A., Tsiouras M.G., Tzallas A.T., Forlano R., Manousou P., Giannakeas N. Quantification of liver fibrosis — A comparative study. *Applied Sciences*. 2020;10(2):447. DOI: 10.3390/app10020447
6. Narita M., Oussoultzoglou E., Chenard M.P., Fuchs-huber P., Rather M., Rosso S., et al. Liver injury due to chemotherapy-induced sinusoidal obstruction syndrome is associated with sinusoidal capillarization. *Ann Surg Oncol*. 2012;19(7):2230–7. DOI: 10.1245/s10434-011-2112-6
7. Page M.J., McKenzie J.E., Bossuyt P.M., Boutron I., Hoffmann T.C., Mulrow C.D., et al. The PRISMA 2020 statement: An updated guideline for reporting systematic reviews. *Rev Panam Salud Publica*. 2022;46:e112. DOI: 10.26633/rpsp.2022.112
8. Saracoglu I., Akin E., Aydin Dincer G.B. Efficacy of adding pain neuroscience education to a multimodal treatment in fibromyalgia: A systematic review and meta-analysis. *Int J Rheum Dis*. 2022;25(4):394–404. DOI: 10.1111/1756-185X.14293
9. Zhang Y., Huang L., Wang D., Ren P., Hong Q., Kang D. The ROBINS-I and the NOS had similar reliability but differed in applicability: A random sampling observational studies of systematic reviews/meta-analysis. *J Evid Based Med*. 2021;14(2):112–22. DOI: 10.1111/jebm.12427
10. Luchini C., Veronese N., Nottegar A., Shin J.I., Gentile G., Granzol U., et al. Assessing the quality of studies in meta-research: Review/guidelines on the most important quality assessment tools. *Pharm Stat*. 2021;20(1):185–95. DOI: 10.1002/pst.2068
11. Soubrane O., Brouquet A., Zalinski S., Terris B., Brézault C., Mallet V., et al. Predicting high grade lesions of sinusoidal obstruction syndrome related to oxaliplatin-based chemotherapy for colorectal liver metastases: Correlation with post-hepatectomy outcome. *Ann Surg*. 2010;251(3):454–60. DOI: 10.1097/SLA.0b013e3181c79403
12. Mehta N.N., Ravikumar R., Coldham C.A., Buckels J.A.C., Hubscher S.G., Bramhall S.R., et al. Effect of preoperative chemotherapy on liver resection for colorectal liver metastases. *Eur J Surg Oncol*. 2008;34(7):782–6. DOI: 10.1016/j.ejso.2007.09.007
13. Rubbia-Brandt L., Lauwers G.Y., Wang H., Majno P.E., Tanabe K., X Zhu A. Sinusoidal obstruction syndrome and nodular regenerative hyperplasia are frequent oxaliplatin-associated liver lesions and partially prevented by bevacizumab

- in patients with hepatic colorectal metastasis. *Histopathology*. 2010;56(4):430–9. DOI: 10.1111/j.1365-2559.2010.03511.x
14. Nordlinger B., Benoist S., Penna C. Influence of preoperative chemotherapy on the risk of major hepatectomy for colorectal liver metastases. *Ann Surg*. 2006;244(5):835.
 15. Narita M., Oussoultzoglou E., Jaeck D. Sinusoidal obstruction syndrome impairs long-term outcome of colorectal liver metastases treated with resection after neoadjuvant chemotherapy. *Ann Surg Oncol*. 2011;18(Suppl. 3):S310. DOI: 10.1245/s10434-011-1936-4
 16. Viganò L., Capussotti L., De Rosa G., De Saussure W.O., Mentha G., Rubbia-Brandt L. Liver resection for colorectal metastases after chemotherapy: Impact of chemotherapy-related liver injuries, pathological tumor response, and micrometastases on long-term survival. *Ann Surg*. 2013;258(5):731–42. DOI: 10.1097/SLA.0b013e-3182a6183e
 17. Miura K., Nakano H., Sakurai J., Kobayashi S., Kozumi S., Arai T., et al. Splenomegaly in FOLFOX-naïve stage IV or recurrent colorectal cancer patients due to chemotherapy-associated hepatotoxicity can be predicted by the aspartate aminotransferase to platelet ratio before chemotherapy. *Int J Clin Oncol*. 2011;16(3):257–63. DOI: 10.1007/s10147-010-0176-0
 18. Karoui M., Penna C., Amin-Hashem M., Mitry E., Benoist S., Franc B., et al. Influence of preoperative chemotherapy on the risk of major hepatectomy for colorectal liver metastases. *Ann Surg*. 2006;243(1):1–7. DOI: 10.1097/01.sla.0000193603.26265.c3
 19. Tamandl D., Klinger M., Eipeldauer S., Herberger B., Kaczirek K., Gruenberger B., et al. Sinusoidal obstruction syndrome impairs long-term outcome of colorectal liver metastases treated with resection after neoadjuvant chemotherapy. *Ann Surg Oncol*. 2011;18(2):421–30. DOI: 10.1245/s10434-010-1317-4
 20. Галимова С.Ф. Лекарственные поражения печени (Часть 1-я). *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2012;22(3):38–48. [Galimova S.F. Drug-induced liver injuries (part I). *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2012;22(3):38–48. (In Russ.)].
 21. Real M., Barnhill M.S., Higley C., Rosenberg J., Lewis J.H. Drug-induced liver injury: Highlights of the recent literature. *Drug Safety*. 2019;42(3):365–87. DOI: 10.1007/s40264-018-0743-2
 22. Sun Y.K., Zhang Y.F., Xie L., Rong F., Zhu X.Y., Xie J., et al. Progress in the treatment of drug-induced liver injury with natural products. *Pharmacol Res*. 2022;183:106361. DOI: 10.1016/j.phrs.2022.106361
 23. Garcia-Cortes M., Robles-Diaz M., Stephens C., Ortega-Alonso A., Lucena M.I., Andrade R.J. Drug induced liver injury: An update. *Arch Toxicol*. 2020;94(10):3381–407. DOI: 10.1007/s00204-020-02885-1
 24. Li X., Tang J., Mao Y. Incidence and risk factors of drug-induced liver injury. *Liver Int*. 2022;42(9):1999–2014. DOI: 10.1111/liv.15262
 25. Björnsson H.K., Björnsson E.S. Drug-induced liver injury: Pathogenesis, epidemiology, clinical features, and practical management. *Eur J Intern Med*. 2022;97:26–31. DOI: 10.1016/j.ejim.2021.10.035
 26. Andrade R.J., Chalasani N., Björnsson E.S., Suzuki A., Kullak-Ublick G.A., Watkins P.B., et al. Drug-induced liver injury. *Nat Rev Dis Primers*. 2019;5(1):58. DOI: 10.1038/s41572-019-0105-0
 27. Strobach D., Benesic A. Drug-induced liver injury. *Krankenhauspharmazie*. 2023;44(1):3–9.
 28. Ragab M., Schlichting H., Hicken M., Mester P., Hirose M., Almeida L.N., et al. Azathioprine promotes intestinal epithelial cell differentiation into Paneth cells and alleviates ileal Crohn's disease severity. *Sci Rep*. 2024;14(1):12879. DOI: 10.1038/s41598-024-63730-4
 29. Shojale L., Iorga A., Dara L. Cell death in liver diseases: A review. *Int J Mol Sci*. 2020;21(24):9682. DOI: 10.3390/ijms21249682
 30. Weber S., Gerbes A.L. Challenges and future of drug-induced liver injury research – Laboratory tests. *Int J Mol Sci*. 2022;23(11):6049. DOI: 10.3390/ijms23116049
 31. Devarbhavi H., Aithal G., Treeprasertsuk S., Takikawa H., Mao Y., Shasthry S.M.; Asia Pacific Association of Study of Liver. Drug-induced liver injury: Asia Pacific Association of Study of Liver consensus guidelines. *Hepatol Int*. 2020;15(2):258–82. DOI: 10.1007/s12072-021-10144-3
 32. Gijbels E., Vilas-Boas V., Deferm N., Devisscher L., Jaeschke H., Annaert P., et al. Mechanisms and in vitro models of drug-induced cholestasis. *Arch Toxicol*. 2019;93(5):1169–86. DOI: 10.1007/s00204-019-02437-2
 33. Hwang D.B., Seo Y., Lee E., Won D.H., Kim C., Kang M.H., et al. Diagnostic potential of serum miR-532-3p as a circulating biomarker for experimental intrinsic drug-induced liver injury by acetaminophen and cisplatin in rats. *Food Chem Toxicol*. 2023;178:113890. DOI: 10.1016/j.fct.2023.113890
 34. Chen R., Li W., Li R., Ai S., Zhu H., Lin W. Cysteine-activated fluorescence/photoacoustic integrated probe for non-invasive diagnosis of drug-induced liver injury. *Chinese Chemical Letters*. 2023;34(5):107845. DOI: 10.1016/j.cclet.2022.107845
 35. Ramachandran R., Kakar S. Histological patterns in drug-induced liver disease. *J Clin Pathol*. 2009;62(6):481–92. DOI: 10.1136/jcp.2008.058248
 36. Ивашкин В.Т., Райхельсон К.Л., Пальгова Л.К., Маевская М.В., Герасимова О.А., Кондрашина Э.А. и др. Лекарственные поражения печени у онкологических пациентов. *Онкогематология*. 2020;15(3):80–94. [Ivashkin V.T., Raikhelson K.L., Palgova L.K., Maevskaya M.V., Gerasimova O.A., Kondrashina E.A., et al. Drug-induced liver injury in cancer patients. *Oncohematology*. 2020;15(3):80–94. (In Russ.)]. DOI: 10.17650/1818-8346-2020-15-3-80-94
 37. Yang X.Q., Ye J., Li X., Li Q., Song Y. Pyrrolizidine alkaloids-induced hepatic sinusoidal obstruction syndrome: Pathogenesis, clinical manifestations, diagnosis, treatment, and outcomes. *World J Gastroenterol*. 2019;25(28):3753–63. DOI: 10.3748/wjg.v25.i28.3753
 38. Corbacioglu S., Jabbour E.J., Mohty M. Risk factors for development of and progression of hepatic veno-occlusive disease/sinusoidal obstruction syndrome. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2019;25(7):1271–80. DOI: 10.1016/j.bbmt.2019.02.018
 39. Weiss B.M., Sawinski D. Sinusoidal obstruction syndrome. *Onco-Nephrology E-Book*. 2019;40(4):99–106.e4.
 40. Nakano H., Oussoultzoglou E., Rosso E., Casnedi S., Chenard-Neu M.P., Dufour P., et al. Sinusoidal injury increases morbidity after major hepatectomy in patients with colorectal liver metastases receiving preoperative chemotherapy. *Ann Surg*. 2008;247(1):118–24. DOI: 10.1097/SLA.0b013e31815774de
 41. Zhu C., Ren X., Liu D., Zhang C. Oxaliplatin-induced hepatic sinusoidal obstruction syndrome. *Toxicology*. 2021;460:152882. DOI: 10.1016/j.tox.2021.152882
 42. Teng Y.X., Xie S., Guo P.P., Deng Z.J., Zhang Z.Y., Gao W., et al. Hepatocellular carcinoma in non-alcoholic fatty liver disease: Current progresses and challenges. *J Clin Transl Hepatol*. 2022;10(5):955–64. DOI: 10.14218/JCTH.2021.00586
 43. Chidambaranathan-Reghupaty S., Fisher P.B., Sarkar D. Hepatocellular carcinoma (HCC): Epidemiology, etiology and molecular classification. *Adv Cancer Res*. 2021;149:1–61. DOI: 10.1016/bs.acr.2020.10.001
 44. Müller M., Bird T.G., Nault J.C. The landscape of gene mutations in cirrhosis and hepatocellular carcinoma. *J Hepatol*. 2020;72(5):990–1002. DOI: 10.1016/j.jhep.2020.01.019
 45. Семендяева М.И., Меркулов И.А., Пастухов А.И., Гайдашева Е.В., Лесняк В.Н., Шутова О.В. Гепатоцеллюлярная карцинома — день сегодняшний. *Клиническая практика*. 2013;2(14):35–49. [Semendyaeva M.I., Merkulov I.A., Pastukhov A.I., Gaydasheva E.V., Lesnyak V.N., Shutova O.V. Hepatocellular carcinoma today. *Journal of Clinical Practice*. 2013;2(14):35–49. (In Russ.)].

46. Wang W., Gao W., Zhu Q., Alasbahi A., Seki E., Yang L. TAK1: A molecular link between liver inflammation, fibrosis, steatosis, and carcinogenesis. *Front Cell Dev Biol.* 2021;9:734749. DOI: 10.3389/fcell.2021.734749
47. Dhar D., Baglieri J., Kisseleva T., Brenner D.A. Mechanisms of liver fibrosis and its role in liver cancer. *Exp Biol Med (Maywood).* 2020;245(2):96–108. DOI: 10.1177/1535370219898141

Сведения об авторах

Гарманова Татьяна Николаевна* — кандидат медицинских наук, доцент кафедры хирургических болезней, ведущий научный сотрудник отдела хирургии и онкологии, Медицинский научно-образовательный институт, ФГБОУ ВО «Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова».

Контактная информация: tatianagarmanova@gmail.com; 119991, г. Москва, Ленинские горы, 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2330-4229>

Маркарян Даниил Рафаэлевич — кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник отдела хирургии и онкологии, заведующий отделением абдоминальной и торакальной онкологии, Медицинский научно-образовательный институт, ФГБОУ ВО «Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова».

Контактная информация: dmarkaryan@gmail.com; 119991, г. Москва, Ленинские горы, 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2711-2400>

Казаченко Екатерина Александровна — аспирант кафедры хирургических болезней, Медицинский научно-образовательный институт, ФГБОУ ВО «Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова».

Контактная информация: ekaterina.k.97@mail.ru; 119991, г. Москва, Ленинские горы, 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6322-7016>

Тишкин Герман Васильевич — ординатор кафедры хирургических болезней Медицинский научно-образовательный институт, ФГБОУ ВО «Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова».

Контактная информация: lem19051917@gmail.com; 119991, г. Москва, Ленинские горы, 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3436-7201>

Ищенко Роман Викторович — доктор медицинских наук, профессор кафедры хирургических болезней, Медицинский научно-образовательный институт, ФГБОУ ВО «Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова».

Контактная информация: ishenkorv@rambler.ru; 119991, г. Москва, Ленинские горы, 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7999-8955>

Вклад авторов

Концепция и дизайн исследования: Гарманова Т.Н., Маркарян Д.Р., Ищенко Р.В.

Сбор и обработка материалов: Казаченко Е.А., Тишкин Г.В.

Статистическая обработка: Казаченко Е.А., Тишкин Г.В.

Написание текста: Казаченко Е.А., Тишкин Г.В.

Редактирование: Гарманова Т.Н., Маркарян Д.Р., Ищенко Р.В.

Проверка верстки и ее согласование с авторским коллективом: Гарманова Т.Н., Маркарян Д.Р., Ищенко Р.В.

Information about the authors

Tatyana N. Garmanova* — Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Surgical Diseases, Leading Researcher of the Department of Surgery and Oncology, Medical Research and Educational Institute, M.V. Lomonosov Moscow State University.

Contact information: tatianagarmanova@gmail.com; 119991, Moscow, Leninskie gory, 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2330-4229>

Daniil R. Markaryan — Cand. Sci. (Med.), Senior Researcher at the Department of Surgery and Oncology, Head of the Department of Abdominal and Thoracic Oncology, Medical Research and Educational Institute, M.V. Lomonosov Moscow State University.

Contact information: dmarkaryan@gmail.com; 119991, Moscow, Leninskie gory, 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2711-2400>

Ekaterina A. Kazachenko — Postgraduate of the Department of Surgical Diseases, Medical Research and Educational Institute, M.V. Lomonosov Moscow State University.

Contact information: ekaterina.k.97@mail.ru; 119991, Moscow, Leninskie gory, 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6322-7016>

German V. Tishkin — Resident of the Department of Surgical Diseases, Medical Research and Educational Institute, M.V. Lomonosov Moscow State University.

Contact information: lem19051917@gmail.com; 119991, Moscow, Leninskie gory, 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3436-7201>

Roman V. Ishchenko — Dr. Sci. (Med.), Professor of the Department of Surgical Diseases, Medical Research and Educational Institute, M.V. Lomonosov Moscow State University.

Contact information: ishenkorv@rambler.ru; 119991, Moscow, Leninskie gory, 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7999-8955>

Authors' contributions

Concept and design of the study: Garmanova T.N., Markaryan D.R., Ishchenko R.V.

Collection and processing of the material: Kazachenko E.A., Tishkin G.V.

Statistical processing: Kazachenko E.A., Tishkin G.V.

Writing of the text: Kazachenko E.A., Tishkin G.V.

Editing: Garmanova T.N., Markaryan D.R., Ishchenko R.V.

Proof checking and approval with authors: Garmanova T.N., Markaryan D.R., Ishchenko R.V.

Поступила: 02.10.2024 Принята: 14.01.2025 Опубликовано: 30.06.2025
Submitted: 02.10.2024 Accepted: 14.01.2025 Published: 30.06.2025

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author



Drug-Induced Liver Injury and the Likelihood of Hepatocellular Carcinoma During Chemotherapy for Colorectal Cancer (Meta-Analysis)

Tatyana N. Garmanova*, Daniil R. Markaryan, Ekaterina A. Kazachenko, German V. Tishkin, Roman V. Ishchenko

M.V. Lomonosov Moscow State University, Moscow, Russian Federation

Tumor diseases are one of the leading causes of death worldwide. Neoadjuvant and adjuvant chemotherapy can potentially lead to drug-induced liver injury and carcinoma. According to the literature review and meta-analysis, the mean weighted incidence of drug-induced liver injuries for all drugs among patients receiving neoadjuvant chemotherapy for colorectal cancer with liver metastases is 63.2 %. The mean weighted incidence of severe liver injury is 37.2 %. However, we have not found clinical reports of liver carcinoma formation due to chemotherapy. At present, we can say that, despite the theoretical possibility, chemotherapy for colorectal cancer is not accompanied by the development of hepatocellular carcinoma.

Keywords: drug-induced liver injury, chemotherapy, oxaliplatin, irinotecan, colorectal cancer, hepatocellular carcinoma, meta-analysis

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

For citation: Garmanova T.N., Markaryan D.R., Kazachenko E.A., Tishkin G.V., Ishchenko R.V. Drug-Induced Liver Injury and the Likelihood of Hepatocellular Carcinoma During Chemotherapy for Colorectal Cancer (Meta-Analysis). Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology. 2025;35(3):94–103. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2025-35-3-94-103>

Лекарственное повреждение печени и вероятность гепатоцеллюлярного рака на фоне химиотерапии колоректального рака (метаанализ)

Т.Н. Гарманова*, Д.Р. Маркарян, Е.А. Казаченко, Г.В. Тишкин, Р.В. Ищенко

ФГБОУ ВО «Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова», Москва, Российская Федерация

Опухолевые заболевания — одна из ведущих причин смерти в мире. Неоадъювантная и адъювантная химиотерапии потенциально могут вести к лекарственному поражению печени и карциноме. По данным обзора литературы и метаанализа, средняя взвешенная частота лекарственных повреждений печени для всех препаратов среди пациентов, получающих неоадъювантную химиотерапию по поводу колоректального рака с метастазами в печень, равна 63,2 %. Средняя взвешенная частота тяжелых поражений печени равна 37,2 %. Однако нами не было обнаружено клинических сообщений о формировании карциномы печени вследствие проведения химиотерапии. В настоящее время мы можем сказать, что, несмотря на теоретическую возможность, прием химиотерапии при колоректальном раке не сопровождается развитием гепатоцеллюлярной карциномы.

Ключевые слова: лекарственные поражения печени, химиотерапия, оксалиплатин, иринотекан, колоректальный рак, гепатоцеллюлярная карцинома, метаанализ

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования: Гарманова Т.Н., Маркарян Д.Р., Казаченко Е.А., Тишкин Г.В., Ищенко Р.В. Лекарственное повреждение печени и вероятность гепатоцеллюлярного рака на фоне химиотерапии колоректального рака (метаанализ). Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2025;35(3):94–103. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2025-35-3-94-103>

Introduction

According to estimates from the World Health Organization, in 2019, cancer was one of the leading causes of death in over 100 countries [1]. Literature indicates that in 2020, there were

4.1 million new cases of malignant diseases and approximately 1.9 million deaths from them recorded in Europe alone [1]. The burden of morbidity and mortality from cancer is rapidly increasing

worldwide; this reflects both the overall growth and aging of the population and changes in the prevalence and distribution of major cancer risk factors, some of which are associated with socio-economic development [1]. It is projected that by 2040, there will be up to 28.4 million new cases of malignant diseases globally, which is a 47 % increase compared to 2020 [1]. Under these circumstances, the prevalence of chemotherapy as a treatment method is also expected to rise.

One of the side effects of chemotherapy is drug-induced liver injury [2–4], which can significantly impair the quality of life of patients and may also, presumably, lead to the formation of secondary tumors. For example, there is data on liver damage caused by chemotherapeutic agents such as oxaliplatin, irinotecan, and 5-fluorouracil; however, there are no quality literature reviews or other studies on this issue. Currently, there are also no publications describing cases of liver tumors arising against the backdrop of drug-induced injury from chemotherapeutic agents. There is little reliable data on their carcinogenic activity in the literature. Thus, precise data on the prevalence of liver injuries due to chemotherapy are lacking, although isolated cases of liver damage are mentioned in the literature. The question of the occurrence of secondary tumors due to drug-induced liver injury also remains unresolved.

The aim of this work: to identify and justify possible causes and mechanisms of carcinogenesis induction in the liver and to analyze the frequency of liver injuries during chemotherapy administration.

Materials and methods

To identify possible causes and mechanisms of carcinogenesis induction in the liver, we conducted a literature review on this topic. To determine the prevalence of drug-induced liver injuries (DILI) during chemotherapy, a meta-analysis of the literature was performed. Particular attention was focused on oxaliplatin (chemotherapy regimen Folfox6 and its modifications) and irinotecan (chemotherapy regimen Folfiri and its modifications), for which data on liver damage are available.

Tissue damage to the liver was understood as the following histopathological characteristics:

- signs of chronic liver inflammation (portal inflammation, inflammation without necrosis, partial necrosis, focal necrosis or acidophilia, moderate partial necrosis, severe focal cell damage, severe partial necrosis) [5];
- signs of changes in the hepatic architecture: fibrosis (enlarged fibrotic portal tracts, periportal

or portal-portal septa without damaged lobular architecture, fibrosis with architectural distortions but without overt cirrhosis) [5];

- signs of hepatic architecture changes: micronodular, macronodular, mixed cirrhosis, incomplete septal cirrhosis;
- signs of hepatic architecture changes: dysplastic foci;
- signs of sinusoidal injury (sinusoidal obstruction syndrome, SOS);
- capillarization of non-tumorous liver parenchyma and sinusoidal capillarization [6].

The meta-analysis was conducted following the PRISMA guidelines [7]. Since no similar reviews had been previously performed, a comprehensive search of relevant publications was carried out without restrictions on publication date across electronic databases such as MEDLINE, PubMed, Google Scholar, and the Cochrane Central Register of Controlled Trials. The full search query in PubMed in English is as follows: ((“liver”[Mesh Terms] OR liver[Text Word]) AND damage[All Fields]) AND (drugs OR drug-induced OR medication) AND (damage OR injury) AND ((“Chemotherapy, Cancer, Regional Perfusion”[Mesh]) OR chemotherapy [Text Word]). Full text of the search query in the Cochrane Controlled Trials Register in English: liver AND damage AND (drugs OR drug-induced OR medication) AND (damage OR injury) AND Chemotherapy And Cancer.

Additionally, a search for publications was conducted in the Russian-language “Elibrary” database using the keywords “liver”, “drug-induced injury”, “chemotherapy”, and “cancer.” No relevant information on the topic under investigation was found in Russian databases.

The following data were extracted from the selected studies: authors, year of publication; study period, country, study design, study quality; type of cancer, chemotherapy protocol or drugs used; total number of patients, number of patients with drug-induced liver injury (DILI), type of liver injury, number of patients with severe forms of DILI (i.e., high-grade sinusoidal obstruction syndrome (SOS Grades 2/3), high-grade perisinusoidal dilation (Grade 3 — complete lobular or centrilobular damage extending to adjacent lobules), significant neutrophilic infiltration, nodular transformation, hepatocellular necrosis, perisinusoidal fibrosis, parenchymal liver fibrosis at stages F2–F4, severe steatosis (> 50 % of hepatocytes affected)); and number of patients with each histological type of severe DILI for each drug.

Inclusion criteria: quantitative analysis of patients with DILI; specification of the chemotherapy regimen or drug used; description of the histological features of liver injury.

Exclusion criteria: data duplication across studies; lack of methodology description; absence of chemotherapy protocol or drug information; absence of quantitative data; studies involving pediatric patients; clinical studies on DILI during chemotherapy in patients with pre-existing chronic liver disease; case reports.

Due to the dichotomous nature of the data in the publications (presence vs. absence of DILI), the overall value was expressed as odds ratio (OR) with 95 % confidence interval (95 % CI). As the factors influencing DILI occurrence were considered identical or similar across individual studies, we assumed homogeneity in outcome frequencies and selected a fixed-effect model for statistical analysis.

Statistical heterogeneity was assessed using the χ^2 test. A p -value < 0.1 and $I^2 > 50$ % were considered indicative of significant heterogeneity. Risk of bias across studies was visually assessed using funnel plots for each meta-analysis calculation. To estimate the overall frequency of liver injury more precisely, a weighted arithmetic mean was calculated. Statistical analyses were performed

using Comprehensive Meta-Analysis (CMA) V3 software [8].

The quality of non-randomized studies was assessed using the Newcastle-Ottawa Scale (NOS) [9, 10]. A score of 7 out of 9 stars was considered indicative of high-quality research. Summary information from each included study was compiled into data tables.

Using the aforementioned search strategy, 533 publications were identified: 441 from MEDLINE, 92 from the Cochrane Central Register of Controlled Trials. Based on the inclusion and exclusion criteria, 8 publications were included in the analysis: 1 from MEDLINE, none from the Cochrane Register, and 7 identified via Google Scholar (Fig.).

Three studies employed prospective design, while five were retrospective. The studies were published between 2006 and 2013 and analyzed cases from 1998 through December 2011. All publications investigated the hepatotoxicity of drugs used in the treatment of colorectal cancer with liver metastases. A total of 1,959 patients were analyzed, of whom 1,162 received chemotherapy

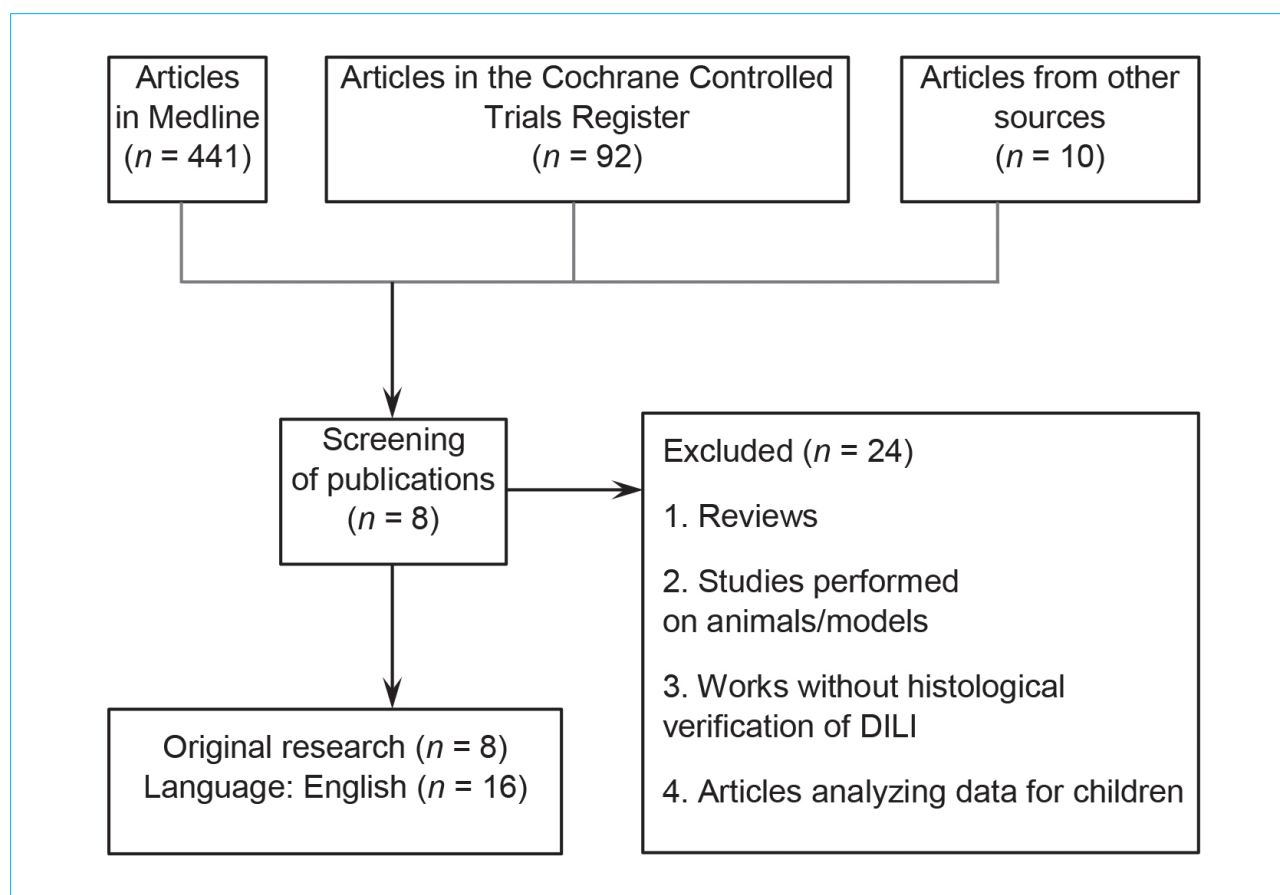


Figure. Article search and selection diagram

Рисунок. Диаграмма поиска и отбора статей

[6, 11–19]. Specifically: 864 patients were treated with oxaliplatin-based regimens, 170 — with irinotecan-based regimens, 44 — with combinations of oxaliplatin and irinotecan, 60 — with oxaliplatin and bevacizumab, and 24 patients received other regimens. A total of 626 patients did not undergo chemotherapy. At least 745 patients were reported to have liver injury of varying severity associated with chemotherapy (approximate figure due to the lack of clear data on the number of patients with liver injury in the study by D. Tamandl et al. [19]). Additionally, 171 chemotherapy patients were excluded from the study by L. Viganò et al. due to short treatment duration, incomplete chemotherapy data, lack of histological verification, or postoperative mortality [16]. All graphical figures and tables with meta-analysis results are available in the Appendix.

Drug-induced liver injuries

Drug-induced liver injury (DILI) refers to liver damage caused by the intake of pharmaceutical drugs, dietary supplements, psychoactive substances, or narcotics [20–22]. On average, DILI develops within 5 to 90 days of initiating the drug [20]. Currently, more than 1,000 agents are known to cause DILI [20]. The most common drugs associated with fatal outcomes due to DILI include analgesics (e.g., paracetamol, diclofenac), antiretroviral agents (e.g., lamivudine), anticonvulsants (e.g., valproic acid), antidiabetic drugs (e.g., troglitazone), antibiotics (e.g., amoxicillin/clavulanate), antineoplastic agents [2, 21, 23], and some monoclonal antibodies (e.g., infliximab), as well as immune checkpoint inhibitors [24]. The clinical spectrum of DILI is highly variable, ranging from transient elevations in liver enzymes to fulminant liver failure resulting in death [23].

Risk factors for DILI include advanced age, female sex, genetic predisposition, drug doses exceeding recommended limits, history of hypersensitivity reactions, concurrent use of multiple hepatotoxic drugs, excessive alcohol consumption, underlying liver disease, and other comorbidities [24].

Two main types of adverse drug reactions are currently recognized. Type A reactions are dose-dependent, predictable, and occur due to the direct toxic effect of the drug. They demonstrate a clear relationship with dose and duration of exposure [20]. Drugs causing type A reactions are toxic at threshold doses (e.g., paracetamol > 10 g/day) [20].

Most cases of DILI fall under type B reactions, which are dose-independent and unpredictable [20]. These reactions result from idiosyncratic mechanisms: either metabolic (due to genetic

defects in biochemical or enzymatic pathways) or immunologic hypersensitivity [20, 25].

The liver's central role in xenobiotic metabolism is likely the key reason for its susceptibility to drug-induced damage [26].

After hepatic uptake, drugs undergo Phase I and Phase II enzymatic biotransformation [26]. Phase I metabolism is mediated by cytochrome p450 enzymes. Intermediate bioactive metabolites formed during this phase can damage intracellular organelles (e.g., mitochondria), leading to hepatocellular dysfunction and death [26, 27]. Mitochondrial dysfunction can result in necrosis rather than apoptosis of hepatocytes, thereby intensifying liver inflammation [28, 29].

These potentially toxic intermediates are detoxified in subsequent Phase II conjugation reactions [27]. Depletion or deficiency of conjugating agents may result in accumulation of toxic metabolites, as seen in alcohol-abusing patients taking paracetamol (type A, dose-dependent reaction) [27]. Covalent binding of reactive metabolites to cellular proteins can create immunogenic haptens, triggering immune responses [26].

These described reactions are characteristic of direct, dose-dependent hepatotoxicity. The mechanisms of indirect, idiosyncratic hepatotoxicity remain under active investigation. Genetic polymorphisms, in particular, may contribute to dysfunction of hepatic enzymes and transport proteins, increasing susceptibility to DILI and facilitating dose-independent reactions [22].

In 1993, the Council for International Organizations of Medical Sciences (CIOMS) proposed a classification of DILI based on biochemical parameters, later updated in the 2011 Consensus. According to this classification, three types of DILI are recognized: hepatocellular, cholestatic, and mixed injury [30].

Hepatocellular DILI is defined by alanine aminotransferase (ALT) levels greater than 2 times the upper limit of normal (ULN) or an ALT/alkaline phosphatase (ALP) ratio ≥ 5 . This type of injury is generally more severe than the others [20], and clinically resembles viral hepatitis [20, 31]. Histologically, it may present as necrosis, steatosis, or both.

Cholestatic DILI is characterized by ALP elevation > 2 ULN or an ALT/ALP ratio ≤ 2 [20]. Clinically, it mimics extrahepatic obstructive jaundice [31, 32]. Histological patterns include hepatocanalicular (cholangiolytic) cholestasis or bland cholestasis [27, 31].

Mixed DILI is defined by ALT > 2 ULN and an ALT/ALP ratio between 2 and 5 [20]. Histologically, it presents as cholestasis with concomitant parenchymal injury [27].

DILI remains primarily a diagnosis of exclusion. Diagnosis is based on temporal association between drug intake and liver damage, along with the exclusion of alternative causes of liver disease [20, 25]. Symptoms are typically nonspecific and may include fever, nausea, vomiting, jaundice, dark urine, right upper quadrant pain or discomfort [20]. Immunologically mediated DILI features (e.g., fever, rash, facial edema, lymphadenopathy, eosinophilia, lymphocytosis, arthralgia) are seen in about 25 % of cases [26]. Liver enzyme levels have relatively low specificity and sensitivity for diagnosing DILI [25, 30, 32, 34].

Histopathological features of DILI

The most common histological presentation of DILI is acute hepatitis, with or without cholestasis [20]. Hallmarks of acute hepatocellular injury include portal and parenchymal inflammation, hepatocellular damage, and/or necrosis [20]. By definition, fibrosis is absent in acute DILI. Regenerative changes are frequently observed, such as binucleated hepatocytes and thickened hepatic cell plates [20]. Enlarged Kupffer cells are often present within the sinusoids. The term cholestatic hepatitis is used when these features are accompanied by cholestasis [20]. Acute hepatocellular injury may lead to necrosis affecting single hepatocytes (spotty necrosis) or groups of hepatocytes (confluent necrosis) [20]. In some cases, confluent necrosis may be zonal, which can aid in diagnostic interpretation [20]. Extensive confluent necrosis can result in acute liver failure [20]. In late-stage biopsies, the presence of numerous macrophages in the sinusoids is a helpful diagnostic clue indicating resolving hepatitis [35].

When DILI progresses to chronic hepatitis, its histological features become indistinguishable from those of chronic viral hepatitis, with potential progression to fibrosis or even cirrhosis [35]. Signs of acute hepatitis may still be present to varying degrees [35]. Drugs commonly associated with this histological pattern include chemotherapeutic agents such as 5-fluorouracil, tegafur, and tamoxifen [35].

Histopathological features of DILI induced by chemotherapeutic agents

According to the literature, DILI occurs in approximately 50 % of cases involving certain chemotherapeutic agents, particularly taxanes and platinum-based compounds [36]. In a 2012 study, sinusoidal obstruction syndrome (SOS) was reported in 39.8 % of patients undergoing chemotherapy for colorectal liver metastases [6].

Chemotherapy agents can induce hepatocellular injury, cholestasis, or mixed-type liver damage,

as well as various forms of sinusoidal injury, including sinusoidal obstruction syndrome [37, 38]. SOS is associated with severe hepatic congestion and potentially fatal centrilobular hepatocyte necrosis [37, 38]. Specifically, in patients receiving neoadjuvant therapy for colorectal cancer, distinctive sinusoidal changes have been described. These include congestive sinusoidal dilatation predominantly in centrilobular zones (observed in 30–65 % of patients), perisinusoidal fibrosis (35–40 %), centrilobular fibrosis (30 %), and atrophy of hepatic cell plates [39]. Such lesions were not observed in the control group of patients who underwent hepatic resection without preoperative chemotherapy [39].

Chemo-radiotherapy regimens involving agents such as busulfan, cytarabine, cyclophosphamide, carmustine, mitomycin, 6-mercaptopurine, azathioprine, dacarbazine, and high-dose radiation are associated with a higher incidence of SOS [40, 41]. The frequency of SOS is also elevated in patients receiving oxaliplatin- or irinotecan-based chemotherapy in combination with 5-fluorouracil as adjuvant treatment prior to hepatic resection of colorectal metastases [40]. Histologically, liver tissue may show steatosis, centrilobular necrosis, and nodular regenerative hyperplasia [40]. Sinusoidal alterations may regress after cessation of chemotherapy; therefore, postponing surgery could be considered in patients with confirmed or suspected sinusoidal injury [40].

Hepatocellular carcinoma carcinogenesis

The development of hepatocellular carcinoma (HCC) is considered to be preceded by cirrhosis and chronic liver diseases (70–90 % of all cases) [42, 43]. Epidemiological data show that hepatocarcinogenesis is closely related to chronic liver damage [43]. One possible explanation for this close correlation is that the development of liver tumors requires the presence of dividing cells, which leads to the stepwise acquisition of genetic damage necessary for cellular transformation [43, 44]. Genetic changes include the activation of oncogenes, genomic instability due to DNA repair defects, chromosomal missegregation, increased expression of growth factors and angiogenesis, activation of telomerase, and others [45]. Alongside this, a certain influence is exerted by the individual genotype of enzymes that metabolize xenobiotics [45].

Another key link in the genetic changes underlying the formation of HCC is active inflammation with oxidative damage [45]. In this context, not only the degree of fibrosis that developed as a result of prolonged inflammation is important for the genesis of HCC, but also the severity

of inflammation [45]. Initially, foci of mild dysplasia are formed, gradually transforming into high-grade dysplasia, 30 % of which evolve into HCC over 5 years [45]. In fact, every patient with chronic liver disease has an increased risk of developing HCC, which depends on the etiology, duration of the disease, and its activity [45].

Possibility of hepatocarcinogenesis due to chemotherapy

Experiments on mice with a deficiency in hepatocytes of TGF- β -activated kinase 1 (TAK1) demonstrated that due to the gene deficiency, spontaneous death of hepatocytes, compensatory proliferation, infiltration of inflammatory cells, and perisinusoidal fibrosis were observed in 1-month-old mice [46]. In more mature mice, multiple tumor nodules developed, characterized by increased expression of fetal liver genes, including α -fetoprotein [46]. Thus, both chronic inflammation of liver tissue, potentially leading to fibrosis and cirrhosis of the liver, and damage to liver sinusoids may potentially be inducers of hepatocarcinogenesis [46].

Meta-analysis of the frequency of DILI during chemotherapy

Out of 1162 patients receiving chemotherapy, 745 had various DILI (64.9 %). According to the analysis, the average weighted frequency of DILI for all drugs among patients receiving chemotherapy is 63.2 %. When assessing the homogeneity of groups in the publications, significant biases were found ($p = 0.0000$). It is not possible to conduct a meta-analysis of the significance of chemotherapy for the formation of liver lesions indicated in the studies due to the fact that most studies lack control groups of patients who did not receive chemotherapy.

Meta-analysis of the frequency of severe DILI during chemotherapy and the significance of chemotherapy intake for the formation of severe liver pathology

We classified severe DILI as high-grade sinusoidal obstruction syndrome (SOS 2/3), high-grade perisinusoidal dilation (Grade 3 – complete involvement of lobes or centrilobular involvement extending to adjacent lobules), significant neutrophilic infiltration, nodular transformation, hepatocellular necrosis, perisinusoidal fibrosis, liver parenchyma fibrosis F2–F4, severe steatosis (affected > 50 % of hepatocytes).

Of the 1162 patients receiving chemotherapy, severe DILI developed in 310 (26.7 %). Information on severe DILI is available in 6 out of 8 publications, with a total of 310/921 (33.6 %).

According to the analysis, the average weighted frequency of severe DILI for all drugs among patients receiving chemotherapy is 37.2 %. When assessing the homogeneity of groups in the publications, significant biases were found ($p = 0.0000$).

At the same time, information on patients with severe liver pathology who did not receive chemotherapy is available in 4 out of these 6 publications. Cases of severe DILI against the background of chemotherapy – 260/772 (33.6 %), cases of severe liver pathology without chemotherapy intake – 20/573 (3.5 %). An analysis of the significance of the factor of chemotherapy intake for the formation of severe liver pathology was performed. When assessing the homogeneity of groups in the publications, significant biases were found ($p = 0.0000$).

Meta-analysis of the frequency of SOS 2/3 due to oxaliplatin intake and the significance of oxaliplatin intake for the formation of SOS 2/3

Among patients receiving oxaliplatin-based chemotherapy, SOS 2/3 occurs in 258/854 (30.2 %). Information is available in 4 publications. According to the data of these publications, among patients receiving oxaliplatin-based chemotherapy, SOS 2/3 occurs in 258/585 (44.1 %). According to the analysis, the average weighted frequency of SOS 2/3 among patients receiving oxaliplatin-based chemotherapy is 45.7 %. When assessing the homogeneity of the groups in the publications, significant biases were found ($p = 0.047$).

At the same time, information on patients who did not receive oxaliplatin-based chemotherapy and had SOS 2/3 is available in 2 of these 4 publications. According to the data of the above publications, there were 208/476 (47.7 %) cases of SOS 2/3 against the background of chemotherapy based on oxaliplatin, and 0/508 (0 %) cases of SOS 2/3 without the fact of taking chemotherapy. An analysis of the significance of the factor of taking chemotherapy based on oxaliplatin for the formation of SOS 2/3 was performed.

Meta-analysis of the incidence of high-grade perisinusoidal dilation due to oxaliplatin administration and the significance of oxaliplatin administration for the development of perisinusoidal dilation

Among patients receiving oxaliplatin-based chemotherapy, high (3rd) grade perisinusoidal dilation occurs in 120/854 (14.0 %) cases. Information is available in 3 publications. According to these publications, high (3rd) grade dilation occurs in 120/403 (29.8 %). According to the analysis, the

average weighted incidence of high perisinusoidal dilation among patients receiving oxaliplatin-based chemotherapy is 31.0 %. When assessing the homogeneity of groups in publications, significant biases were found ($p = 0.047$).

At the same time, information on patients who did not take oxaliplatin-based chemotherapy and had high-grade perisinusoidal dilation is available in 3 of 4 of these publications. According to the data of these publications, cases of high-grade perisinusoidal dilation against the background of oxaliplatin-based chemotherapy are 120/403 (29.8 %), cases of severe liver injuries without the fact of taking chemotherapy are 3/168 (1.8 %). An analysis of the significance of the factor of taking oxaliplatin-based chemotherapy for the formation of high-grade perisinusoidal dilation was performed. When assessing the homogeneity of the groups in the publications, significant biases were found ($p = 0.000$).

Meta-analysis of the incidence of perisinusoidal fibrosis due to oxaliplatin administration and the significance of oxaliplatin administration for the development of perisinusoidal fibrosis

Among patients receiving oxaliplatin-based chemotherapy, perisinusoidal fibrosis occurs in 38/854 (4.4 %) cases. Information is available in 3 publications. Among the patients described in these publications, perisinusoidal fibrosis occurs in 38/463 (8.2 %) cases. According to the analysis, the average weighted incidence of perisinusoidal fibrosis among patients receiving oxaliplatin-based chemotherapy is 10.0 %. When assessing the homogeneity of the groups in the publications, significant biases were found ($p = 0.000$).

At the same time, information on patients who did not receive oxaliplatin-based chemotherapy and had perisinusoidal fibrosis is available in 2 of 4 publications. Cases of perisinusoidal fibrosis against the background of oxaliplatin-based chemotherapy were 33/356 (9.2 %), cases of perisinusoidal fibrosis without the fact of taking chemotherapy were 0/146 (0.0 %). An analysis of the significance of the factor of taking oxaliplatin-based chemotherapy for the formation of perisinusoidal fibrosis was performed ($p = 0.006$).

Meta-analysis of the incidence of parenchymal fibrosis (F2–F4) due to oxaliplatin administration and the significance of oxaliplatin administration for the formation of parenchymal fibrosis

Among patients receiving oxaliplatin-based chemotherapy, parenchymal fibrosis (F2–F4) occurs in 37/854 (4.3 %) cases. Information is available

in 2 publications. Among the patients described in these publications, parenchymal fibrosis (F2–F4) occurs in 37/129 (28.7 %) cases. According to the analysis, the average weighted incidence of parenchymal fibrosis (F2–F4) among patients receiving oxaliplatin-based chemotherapy for the formation of parenchymal fibrosis is 29.6 % ($p = 0.000$).

At the same time, information on patients who did not take oxaliplatin-based chemotherapy and had parenchymal fibrosis (F2–F4) is available in both publications. Cases of perisinusoidal fibrosis against the background of oxaliplatin-based chemotherapy are 37/129 (28.7 %), cases of parenchymal fibrosis (F2–F4) without the fact of taking chemotherapy are 7/146 (4.8 %). An analysis of the significance of the factor of taking oxaliplatin-based chemotherapy for the formation of perisinusoidal fibrosis was performed. When assessing the homogeneity of the groups in the publications, it was found that there are no significant biases ($p = 0.135$).

Meta-analysis of the incidence of severe liver steatosis due to oxaliplatin intake and the significance of oxaliplatin intake for the development of steatosis

Among patients receiving oxaliplatin-based chemotherapy, severe liver steatosis (damage to more than 50 % of hepatocytes) occurs in 28/854 (3.2 %) cases. Information is available in 3 publications. Among the patients described in these publications, severe liver steatosis occurs in 28/389 (7.2 %) cases. According to the analysis, the average weighted incidence of severe liver steatosis among patients receiving oxaliplatin-based chemotherapy is 8.7 %. When assessing the homogeneity of the groups in the publications, significant biases were found ($p = 0.000$).

At the same time, information on patients who did not receive oxaliplatin-based chemotherapy and had severe steatosis is available in all three publications. Cases of severe steatosis against the background of oxaliplatin-based chemotherapy were 28/389 (3.2 %), cases of severe steatosis without the fact of taking chemotherapy were 6/178 (3.4 %). An analysis of the significance of the factor of taking oxaliplatin-based chemotherapy for the formation of perisinusoidal fibrosis was performed.

Discussion

According to our literature review, such signs of liver tissue changes as fibrosis and vascular damage can become predictors of carcinogenesis and lead to the formation of primary liver tumors [47].

We also conducted a meta-analysis of the prevalence of drug-induced liver injury and the effect of taking the chemotherapeutic drug oxaliplatin on the development of liver pathology. The average weighted incidence of DILI for all drugs among patients receiving neoadjuvant chemotherapy for colorectal cancer with liver metastases was 63.2 %.

After taking chemotherapeutic drugs (oxaliplatin, irinotecan and others), patients may experience the following severe DILI: high-grade sinusoidal obstruction syndrome (SOS 2/3), high-grade perisinusoidal dilation, significant neutrophilic infiltration, nodular transformation, hepatocellular necrosis, perisinusoidal fibrosis, liver parenchymal fibrosis F2–F4, severe steatosis. The average weighted frequency of severe DILI for all drugs among patients receiving chemotherapy was 37.2 %.

According to the meta-analysis, taking oxaliplatin-based chemotherapy for colorectal cancer with liver metastases is significantly associated with the development of SOS 2/3, Grade 3

perisinusoidal dilation, perisinusoidal fibrosis, parenchymal fibrosis (F2–F4), severe steatosis.

According to the study results, oxaliplatin-based chemotherapy leads to the formation of SOS 2/3 in 45.7 % of cases, perisinusoidal dilation of Grade 3 — in 31.0 % of cases, parenchymal fibrosis (F2–F4) — in 29.6 % of cases, perisinusoidal fibrosis — in 10.0 % of cases, severe steatosis — in 8.7 % of cases.

Study limitations

Thus, detection of liver cancer during chemotherapy is theoretically possible. However, no information was found to confirm this thesis, i.e., it was not possible to obtain clinical data on the formation of primary liver adenocarcinoma due to chemotherapy, in particular, based on oxaliplatin. Confirmation of this assumption is possible only with the publication of a report on clinical cases of hepatocellular carcinoma development in patients who underwent chemotherapy for colorectal cancer with metastases.

References / Литература

1. 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 A Cancer Journal for Clinicians*. 2021;71(3):209–49. DOI: 10.3322/caac.21660
2. Björnsson E.S., Stephens C., Atallah E., Robles-Diaz M., Alvarez-Alvarez I., Gerbes A., et al. A new framework for advancing in drug-induced liver injury research. The Prospective European DILI Registry. *Liver Int*. 2023;43(1):115–26. DOI: 10.1111/liv.15378
3. Han J., Liu J., Yu Z., Huang R., Zhao L., Xu Y., et al. Risk factors for irinotecan-induced liver injury: A retrospective multicentre cross-sectional study in China. *BMJ open*. 2023;13(6):e069794. DOI: 10.1136/bmjopen-2022-069794
4. Zeien J., Qiu W., Triay M., Dhaibar H.A., Cruz-Topete D., Cornett E.M., et al. Clinical implications of chemotherapeutic agent organ toxicity on perioperative care. *Biomed Pharmacother*. 2022;146:112503. DOI: 10.1016/j.biopha.2021.112503
5. Arjmand A., Tsipouras M.G., Tzallas A.T., Forlano R., Manousou P., Giannakeas N. Quantification of liver fibrosis — A comparative study. *Applied Sciences*. 2020;10(2):447. DOI: 10.3390/app10020447
6. Narita M., Oussoultzoglou E., Chenard M.P., Fuchshuber P., Rather M., Rosso E., et al. Liver injury due to chemotherapy-induced sinusoidal obstruction syndrome is associated with sinusoidal capillarization. *Ann Surg Oncol*. 2012;19(7):2230–7. DOI: 10.1245/s10434-011-2112-6
7. Page M.J., McKenzie J.E., Bossuyt P.M., Boutron I., Hoffmann T.C., Mulrow C.D., et al. The PRISMA 2020 statement: An updated guideline for reporting systematic reviews. *Rev Panam Salud Publica*. 2022;46:e112. DOI: 10.26633/rpsp.2022.112
8. Saracoglu I., Akin E., Aydin Dincer G.B. Efficacy of adding pain neuroscience education to a multimodal treatment in fibromyalgia: A systematic review and meta-analysis. *Int J Rheum Dis*. 2022;25(4):394–404. DOI: 10.1111/1756-185X.14293
9. Zhang Y., Huang L., Wang D., Ren P., Hong Q., Kang D. The ROBINS-I and the NOS had similar reliability but differed in applicability: A random sampling observational studies of systematic reviews/meta-analysis. *J Evid Based Med*. 2021;14(2):112–22. DOI: 10.1111/jebm.12427
10. Luchini C., Veronese N., Nottegar A., Shin J.I., Gentile G., Granzio U., et al. Assessing the quality of studies in meta-research: Review/guidelines on the most important quality assessment tools. *Pharm Stat*. 2021;20(1):185–95. DOI: 10.1002/pst.2068
11. Soubrane O., Brouquet A., Zalinski S., Terris B., Brézault C., Mallet V., et al. Predicting high grade lesions of sinusoidal obstruction syndrome related to oxaliplatin-based chemotherapy for colorectal liver metastases: Correlation with post-hepatectomy outcome. *Ann Surg*. 2010;251(3):454–60. DOI: 10.1097/SLA.0b013e3181c79403
12. Mehta N.N., Ravikumar R., Coldham C.A., Buckels J.A.C., Hubscher S.G., Bramhall S.R., et al. Effect of preoperative chemotherapy on liver resection for colorectal liver metastases. *Eur J Surg Oncol*. 2008;34(7):782–6. DOI: 10.1016/j.ejso.2007.09.007
13. Rubbia-Brandt L., Lauwers G.Y., Wang H., Majno P.E., Tanabe K., X Zhu A. Sinusoidal obstruction syndrome and nodular regenerative hyperplasia are frequent oxaliplatin-associated liver lesions and partially prevented by bevacizumab in patients with hepatic colorectal metastasis. *Histopathology*. 2010;56(4):430–9. DOI: 10.1111/j.1365-2559.2010.03511.x
14. Nordlinger B., Benoist S., Penna C. Influence of preoperative chemotherapy on the risk of major hepatectomy for colorectal liver metastases. *Ann Surg*. 2006;244(5):835.
15. Narita M., Oussoultzoglou E., Jaeck D. Sinusoidal obstruction syndrome impairs long-term outcome of colorectal liver metastases treated with resection after neoadjuvant chemotherapy. *Ann Surg Oncol*. 2011;18(Suppl. 3):S310. DOI: 10.1245/s10434-011-1936-4
16. Viganò L., Capussotti L., De Rosa G., De Saussure W.O., Mentha G., Rubbia-Brandt L. Liver resection for colorectal metastases after chemotherapy: Impact of chemotherapy-related liver injuries, pathological tumor response, and micrometastases on long-term survival. *Ann Surg*. 2013;258(5):731–42. DOI: 10.1097/SLA.0b013e3182a6183e
17. Miura K., Nakano H., Sakurai J., Kobayashi S., Kozumi S., Arai T., et al. Splenomegaly in FOLFOX-naïve

- stage IV or recurrent colorectal cancer patients due to chemotherapy-associated hepatotoxicity can be predicted by the aspartate aminotransferase to platelet ratio before chemotherapy. *Int J Clin Oncol*. 2011;16(3):257–63. DOI: 10.1007/s10147-010-0176-0
18. Karoui M., Penna C., Amin-Hashem M., Mitry E., Benoist S., Franc B., et al. Influence of preoperative chemotherapy on the risk of major hepatectomy for colorectal liver metastases. *Ann Surg*. 2006;243(1):1–7. DOI: 10.1097/01.sla.0000193603.26265.c3
 19. Tamandl D., Klinger M., Eipeldauer S., Herberger B., Kaczirek K., Gruenberger B., et al. Sinusoidal obstruction syndrome impairs long-term outcome of colorectal liver metastases treated with resection after neoadjuvant chemotherapy. *Ann Surg Oncol*. 2011;18(2):421–30. DOI: 10.1245/s10434-010-1317-4
 20. Галимова С.Ф. Лекарственные поражения печени (Часть 1-я). *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2012;22(3):38–48. [Galimova S.F. Drug-induced liver injuries (part I). *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2012;22(3):38–48. (In Russ.)].
 21. Real M., Barnhill M.S., Higley C., Rosenberg J., Lewis J.H. Drug-induced liver injury: Highlights of the recent literature. *Drug Safety*. 2019;42(3):365–87. DOI: 10.1007/s40264-018-0743-2
 22. Sun Y.K., Zhang Y.F., Xie L., Rong F., Zhu X.Y., Xie J., et al. Progress in the treatment of drug-induced liver injury with natural products. *Pharmacol Res*. 2022;183:106361. DOI: 10.1016/j.phrs.2022.106361
 23. Garcia-Cortes M., Robles-Diaz M., Stephens C., Ortega-Alonso A., Lucena M.I., Andrade R.J. Drug induced liver injury: An update. *Arch Toxicol*. 2020;94(10):3381–407. DOI: 10.1007/s00204-020-02885-1
 24. Li X., Tang J., Mao Y. Incidence and risk factors of drug-induced liver injury. *Liver Int*. 2022;42(9):1999–2014. DOI: 10.1111/liv.15262
 25. Björnsson H.K., Björnsson E.S. Drug-induced liver injury: Pathogenesis, epidemiology, clinical features, and practical management. *Eur J Intern Med*. 2022;97:26–31. DOI: 10.1016/j.ejim.2021.10.035
 26. Andrade R.J., Chalasani N., Björnsson E.S., Suzuki A., Kullak-Ublick G.A., Watkins P.B., et al. Drug-induced liver injury. *Nat Rev Dis Primers*. 2019;5(1):58. DOI: 10.1038/s41572-019-0105-0
 27. Strobach D., Benesic A. Drug-induced liver injury. *Krankenhauspharmazie*. 2023;44(1):3–9.
 28. Ragab M., Schlichting H., Hicken M., Mester P., Hirose M., Almeida L.N., et al. Azathioprine promotes intestinal epithelial cell differentiation into Paneth cells and alleviates ileal Crohn's disease severity. *Sci Rep*. 2024;14(1):12879. DOI: 10.1038/s41598-024-63730-4
 29. Shojaie L., Iorga A., Dara L. Cell death in liver diseases: A review. *Int J Mol Sci*. 2020;21(24):9682. DOI: 10.3390/ijms21249682
 30. Weber S., Gerbes A.L. Challenges and future of drug-induced liver injury research — Laboratory tests. *Int J Mol Sci*. 2022;23(11):6049. DOI: 10.3390/ijms23116049
 31. Devabhavi H., Aithal G., Treeprasertsuk S., Takikawa H., Mao Y., Shasthry S.M.; Asia Pacific Association of Study of Liver. Drug-induced liver injury: Asia Pacific Association of Study of Liver consensus guidelines. *Hepatol Int*. 2020;15(2):258–82. DOI: 10.1007/s12072-021-10144-3
 32. Gijbels E., Vilas-Boas V., Deferm N., Devisscher L., Jaeschke H., Annaert P., et al. Mechanisms and in vitro models of drug-induced cholestasis. *Arch Toxicol*. 2019;93(5):1169–86. DOI: 10.1007/s00204-019-02437-2
 33. Hwang D.B., Seo Y., Lee E., Won D.H., Kim C., Kang M.H., et al. Diagnostic potential of serum miR-532-3p as a circulating biomarker for experimental intrinsic drug-induced liver injury by acetaminophen and cisplatin in rats. *Food Chem Toxicol*. 2023;178:113890. DOI: 10.1016/j.fct.2023.113890
 34. Chen R., Li W., Li R., Ai S., Zhu H., Lin W. Cysteine-activated fluorescence/photoacoustic integrated probe for non-invasive diagnosis of drug-induced liver injury. *Chinese Chemical Letters*. 2023;34(5):107845. DOI: 10.1016/j.cclet.2022.107845
 35. Ramachandran R., Kakar S. Histological patterns in drug-induced liver disease. *J Clin Pathol*. 2009;62(6):481–92. DOI: 10.1136/jcp.2008.058248
 36. Ивашкин В.Т., Райхельсон К.Л., Пальгова Л.К., Маевская М.В., Герасимова О.А., Кондрашина Э.А. и др. Лекарственные поражения печени у онкологических пациентов. *Онкогематология*. 2020;15(3):80–94. [Ivashkin V.T., Raikhelson K.L., Palgova L.K., Maevskaya M.V., Gerasimova O.A., Kondrashina E.A., et al. Drug-induced liver injury in cancer patients. *Oncohematology*. 2020;15(3):80–94. (In Russ.)]. DOI: 10.17650/1818-8346-2020-15-3-80-94
 37. Yang X.Q., Ye J., Li X., Li Q., Song Y. Pyrrolizidine alkaloids-induced hepatic sinusoidal obstruction syndrome: Pathogenesis, clinical manifestations, diagnosis, treatment, and outcomes. *World J Gastroenterol*. 2019;25(28):3753–63. DOI: 10.3748/wjg.v25.i28.3753
 38. Corbacioglu S., Jabbour E.J., Mohty M. Risk factors for development of and progression of hepatic veno-occlusive disease/sinusoidal obstruction syndrome. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2019;25(7):1271–80. DOI: 10.1016/j.bbmt.2019.02.018
 39. Weiss B.M., Sawinski D. Sinusoidal obstruction syndrome. *Onco-Nephrology E-Book*. 2019;40(4):99–106.e4.
 40. Nakano H., Oussoultzoglou E., Rosso E., Casnedi S., Chenard-Neu M.P., Dufour P., et al. Sinusoidal injury increases morbidity after major hepatectomy in patients with colorectal liver metastases receiving preoperative chemotherapy. *Ann Surg*. 2008;247(1):118–24. DOI: 10.1097/SLA.0b013e31815774de
 41. Zhu C., Ren X., Liu D., Zhang C. Oxaliplatin-induced hepatic sinusoidal obstruction syndrome. *Toxicology*. 2021;460:152882. DOI: 10.1016/j.tox.2021.152882
 42. Teng Y.X., Xie S., Guo P.P., Deng Z.J., Zhang Z.Y., Gao W., et al. Hepatocellular carcinoma in non-alcoholic fatty liver disease: Current progresses and challenges. *J Clin Transl Hepatol*. 2022;10(5):955–64. DOI: 10.14218/JCTH.2021.00586
 43. Chidambaramathan-Reghupaty S., Fisher P.B., Sarkar D. Hepatocellular carcinoma (HCC): Epidemiology, etiology and molecular classification. *Adv Cancer Res*. 2021;149:1–61. DOI: 10.1016/bs.acr.2020.10.001
 44. Müller M., Bird T.G., Nault J.C. The landscape of gene mutations in cirrhosis and hepatocellular carcinoma. *J Hepatol*. 2020;72(5):990–1002. DOI: 10.1016/j.jhep.2020.01.019
 45. Семдяева М.И., Меркулов И.А., Пастухов А.И., Гайдашева Е.В., Лесняк В.Н., Шутова О.В. Гепатоцеллюлярная карцинома — день сегодняшний. *Клиническая практика*. 2013;2(14):35–49. [Semendyaeva M.I., Merkulov I.A., Pastukhov A.I., Gaydasheva E.V., Lesnyak V.N., Schutova O.V. Hepatocellular carcinoma today. *Journal of Clinical Practice*. 2013;2(14):35–49. (In Russ.)].
 46. Wang W., Gao W., Zhu Q., Alasbahi A., Seki E., Yang L. TAK1: A molecular link between liver inflammation, fibrosis, steatosis, and carcinogenesis. *Front Cell Dev Biol*. 2021;9:734749. DOI: 10.3389/fcell.2021.734749
 47. Dhar D., Baglieri J., Kisseleva T., Brenner D.A. Mechanisms of liver fibrosis and its role in liver cancer. *Exp Biol Med (Maywood)*. 2020;245(2):96–108. DOI: 10.1177/1535370219898141

Information about the authors

Tatyana N. Garmanova* — Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Surgical Diseases, Leading Researcher of the Department of Surgery and Oncology, Medical Research and Educational Institute, M.V. Lomonosov Moscow State University.

Contact information: tatianagarmanova@gmail.com;

119991, Moscow, Leninskie gory, 1.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2330-4229>

Daniil R. Markaryan — Cand. Sci. (Med.), Senior Researcher at the Department of Surgery and Oncology, Head of the Department of Abdominal and Thoracic Oncology, Medical Research and Educational Institute, M.V. Lomonosov Moscow State University.

Contact information: dmarkaryan@gmail.com;

119991, Moscow, Leninskie gory, 1.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2711-2400>

Ekaterina A. Kazachenko — Postgraduate of the Department of Surgical Diseases, Medical Research and Educational Institute, M.V. Lomonosov Moscow State University.

Contact information: ekaterina.k.97@mail.ru;

119991, Moscow, Leninskie gory, 1.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6322-7016>

German V. Tishkin — Resident of the Department of Surgical Diseases, Medical Research and Educational Institute, M.V. Lomonosov Moscow State University.

Contact information: lem19051917@gmail.com;

119991, Moscow, Leninskie gory, 1.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3436-7201>

Roman V. Ishchenko — Dr. Sci. (Med.), Professor of the Department of Surgical Diseases, Medical Research and Educational Institute, M.V. Lomonosov Moscow State University.

Contact information: ishenkorv@rambler.ru;

119991, Moscow, Leninskie gory, 1.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7999-8955>

Authors' contributions

Concept and design of the study: Garmanova T.N., Markaryan D.R., Ishchenko R.V.

Collection and processing of the material: Kazachenko E.A., Tishkin G.V.

Statistical processing: Kazachenko E.A., Tishkin G.V.

Writing of the text: Kazachenko E.A., Tishkin G.V.

Editing: Garmanova T.N., Markaryan D.R., Ishchenko R.V.

Proof checking and approval with authors: Garmanova T.N., Markaryan D.R., Ishchenko R.V.

Сведения об авторах

Гарманова Татьяна Николаевна* — кандидат медицинских наук, доцент кафедры хирургических болезней, ведущий научный сотрудник отдела хирургии и онкологии, Медицинский научно-образовательный институт, ФГБОУ ВО «Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова».

Контактная информация: tatianagarmanova@gmail.com;

119991, г. Москва, Ленинские горы, 1.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2330-4229>

Маркарян Даниил Рафаэлевич — кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник отдела хирургии и онкологии, заведующий отделением абдоминальной и торакальной онкологии, Медицинский научно-образовательный институт, ФГБОУ ВО «Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова».

Контактная информация: dmarkaryan@gmail.com;

119991, г. Москва, Ленинские горы, 1.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2711-2400>

Казаченко Екатерина Александровна — аспирант кафедры хирургических болезней, Медицинский научно-образовательный институт, ФГБОУ ВО «Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова».

Контактная информация: ekaterina.k.97@mail.ru;

119991, г. Москва, Ленинские горы, 1.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6322-7016>

Тишкин Герман Васильевич — ординатор кафедры хирургических болезней Медицинский научно-образовательный институт, ФГБОУ ВО «Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова».

Контактная информация: lem19051917@gmail.com;

119991, г. Москва, Ленинские горы, 1.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3436-7201>

Ищенко Роман Викторович — доктор медицинских наук, профессор кафедры хирургических болезней, Медицинский научно-образовательный институт, ФГБОУ ВО «Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова».

Контактная информация: ishenkorv@rambler.ru;

119991, г. Москва, Ленинские горы, 1.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7999-8955>

Вклад авторов

Концепция и дизайн исследования: Гарманова Т.Н., Маркарян Д.Р., Ищенко Р.В.

Сбор и обработка материалов: Казаченко Е.А., Тишкин Г.В.

Статистическая обработка: Казаченко Е.А., Тишкин Г.В.

Написание текста: Казаченко Е.А., Тишкин Г.В.

Редактирование: Гарманова Т.Н., Маркарян Д.Р., Ищенко Р.В.

Проверка верстки и ее согласование с авторским коллективом: Гарманова Т.Н., Маркарян Д.Р., Ищенко Р.В.

Submitted: 02.10.2024 Accepted: 14.01.2025 Published: 30.06.2025
Поступила: 02.10.2024 Принята: 14.01.2025 Опубликовано: 30.06.2025

* Corresponding author / Автор, ответственный за переписку



Влияние менопаузальной гормональной терапии на состояние печени и желчевыводящих путей

А.О. Буеверов^{1*}, Н.И. Тапильская^{2,3}

¹ ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского» (МОНИКИ), Москва, Российская Федерация

² ФГБНУ «Научно-исследовательский институт акушерства, гинекологии и репродуктологии им. Д.О. Отта», Санкт-Петербург, Российская Федерация

³ ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Российская Федерация

Цель: представить обобщенные данные по связи менопаузальной гормональной терапии (МГТ) с состоянием печени.

Основные положения. Снижение продукции эстрогенов в период менопаузального перехода и дефицит эстрогенов и прогестерона во время постменопаузы существенно влияют на липидный и углеводный обмен и могут приводить к нарушениям функционирования печени. С возрастом риск развития неалкогольной, а точнее метаболически ассоциированной жировой болезни печени (МАЗБП) у женщин значительно возрастает, что вызвано сочетанием гормональных изменений, более высокой частотой развития инсулинорезистентности, нарушений обмена глюкозы и липидов, увеличения массы тела. В свою очередь, МАЗБП ассоциируется с повышенным риском сердечно-сосудистых заболеваний, сахарного диабета и прогрессирования метаболического синдрома. В отсутствие своевременной гормональной поддержки женщины в постменопаузе подвержены большому риску развития серьезных осложнений, в связи с чем крайне важно подобрать МГТ с благоприятным профилем эффективности и безопасности. Подход к назначению МГТ должен учитывать анамнез, индивидуальные характеристики пациентки, а также форму приема препарата с учетом минимально эффективной дозы.

Заключение. Пероральная комбинированная МГТ за счет эффекта первичного прохождения через печень обеспечивает положительные метаболические эффекты и при этом не ассоциирована с дополнительными рисками для здоровья.

Ключевые слова: дефицит эстрогенов, метаболически ассоциированная жировая болезнь печени, желчно-каменная болезнь, липидный профиль, менопаузальная гормональная терапия

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования: Буеверов А.О., Тапильская Н.И. Влияние менопаузальной гормональной терапии на состояние печени и желчевыводящих путей. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2025;35(3):104–113. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2025-35-3-104-113>

The Impact of Menopausal Hormone Therapy on Liver and Biliary Tract Health

Alexey O. Bueverov^{1*}, Natalia I. Tapilskaya^{2,3}

¹ Moscow Regional Research Clinical Institute named after M.F. Vladimirov (MONIKI), Moscow, Russian Federation

² Research Institute of Obstetrics, Gynecology and Reproductology named after D.O. Ott, Saint Petersburg, Russian Federation

³ Saint Petersburg State Pediatric Medical University, Saint Petersburg, Russian Federation

Aim: to provide summarized data on the relationship between menopausal hormone therapy (MHT) and liver health.

Key points. A decrease in estrogen production during the menopausal transition and a deficiency of estrogen and progesterone during postmenopause significantly affect lipid and carbohydrate metabolism and can lead to impaired liver function. With age, the risk of developing metabolic-associated fatty liver disease (MAFLD) in women increases significantly, due to a combination of hormonal changes, a higher incidence of metabolic disorders, and age-related factors. In turn, MAFLD is associated with an increased risk of cardiovascular disease, diabetes mellitus and metabolic disorders. In the absence of well-timed hormonal support, postmenopausal women are at high risk of developing serious complications, therefore, it is extremely important to select MHT with a favorable efficacy and safety profile. The approach to prescribing MHT should take into account the patient's medical history, individual characteristics, as well as the mode of drug administration, considering the minimum effective dose.

Conclusion. Oral combination MHT provides positive metabolic effects through the first-pass metabolism but is not associated with additional health risks.

Keywords: estrogen deficiency, metabolic-associated fatty liver disease, cholelithiasis, lipid profile, menopausal hormone therapy

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

For citation: Bueverov A.O., Tapilskaya N.I. The Impact of Menopausal Hormone Therapy on Liver and Biliary Tract Health. Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology. 2025;35(3):104–113. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2025-35-3-104-113>

Введение

Хронические заболевания печени и желчевыводящих путей представляют собой серьезную проблему для мирового здравоохранения. Заболевания печени в мире ежегодно становятся причиной двух миллионов смертей и ответственны за один из каждых 25 случаев смерти; примерно две трети из всех случаев смерти, связанных с заболеваниями печени, ассоциированы с мужским полом. При этом риск смерти от печеночной патологии увеличивается с возрастом [1, 2]. Систематический обзор и метаанализ 115 исследований с участием 32 610 568 человек показал, что желчнокаменная болезнь (ЖКБ) развивается у 6,1 % населения в мире (95%-ный доверительный интервал (95% ДИ): 5,6–6,5). Частота ЖКБ выше у женщин (7,6 %), по сравнению с мужчинами (5,4 %), и увеличивается с возрастом [3]. Эпидемиологические данные в Российской Федерации также свидетельствуют о высокой частоте и социальной значимости заболеваний печени и желчного пузыря [4, 5]. С увеличением возраста бремя заболеваний печени и желчевыводящих путей нарастает независимо от гендерной принадлежности.

Проблемы, связанные с заболеваниями печени и ЖКБ, у женщин имеют определенные особенности: не только возраст, но и гормональные факторы, такие как дефицит эстрогенов, влияют на индукцию и прогрессирование патологического процесса. Отмечено, что это взаимодействие факторов особенно значимо проявляется в постменопаузальном периоде.

Подсчитано, что к 2025 г. около 1,1 млрд женщин во всем мире будут находиться в постменопаузе [6]. Средний возраст наступления естественной менопаузы в РФ составляет 48–51 год [7], при этом около 1 000 000 женщин в России вступают в этот период ежегодно. Безусловно, важно, чтобы течение и ведение хронических заболеваний печени у женщины понимались в уникальном контексте их опосредованности наступлением менопаузы и формирующегося в этот период эстрогенодефицита.

Влияние эстрогенов на функции печени

В норме эстрогены оказывают положительное влияние на состояние печени и препятствуют развитию нарушений в работе органа [8, 9]. Эстрогены участвуют в регуляции липидного и углеводного обмена. Влияние эстрогенов приводит к подавлению глюконеогенеза, повышению чувствительности тканей к инсулину, ограничению ассимиляции

свободных жирных кислот (СЖК) и ингибированию печеночного липогенеза. Усиление активности митохондрий в гепатоцитах под действием эстрогенов способствует окислению и экспорту СЖК, предотвращая накопление липидов и развитие липотоксичности и провоспалительных свободных радикалов [8–10]. Эстрогены оказывают противовоспалительный эффект путем регуляции активности клеток Купфера и усиления фагоцитоза. Предполагается, что они также ингибируют активацию звездчатых клеток и их трансформацию в миофибробласты, тем самым предотвращая прогрессирование фиброза [8, 9].

Экспериментальные исследования подтверждают гепатопротективное действие эстрогенов. Продemonстрировано, что 17 β -эстрадиол усиливает пролиферацию гепатоцитов [11, 12], стимулирует митохондриальный биогенез и усиливает функцию митохондрий, способствуя снижению интенсивности окислительного стресса и подавлению накопления липидов в печени [13]. Предполагается, что меньшая частота развития гепатоцеллюлярного рака у женщин может быть, по крайней мере частично, ассоциирована с гепатопротективным действием эстрогенов. Продemonстрировано, что 17 β -эстрадиол ингибирует сигнальный путь JAK1-STAT6, тем самым подавляя рост опухоли путем супрессии альтернативной активации макрофагов [14]. Имеются данные, что введение 17 β -эстрадиола приводит к снижению синтеза интерлейкина-6 (ИЛ-6) — одного из основных провоспалительных цитокинов, ассоциированных с ростом опухолей [15]. Установлено, что более низкая экспрессия эстрогеновых рецепторов в метаболически активных тканях у самцов мышей по сравнению с самками способствовала развитию ожирения, ухудшению толерантности к глюкозе, стеатозу печени, воспалению в жировой ткани и печени [16].

Метаболически ассоциированная жировая болезнь печени у женщин старше 45 лет

Неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) — весьма распространенная хроническая патология, связанная с аномальным накоплением липидов, преимущественно в виде триглицеридов (ТГ), в гепатоцитах. Степень тяжести НАЖБП варьирует от простого стеатоза с отсутствием воспалительного процесса до прогрессирующего стеатогепатита, для которого характерно воспаление, баллонная дегенерация и апоптоз

гепатоцитов наряду с ускоренным фиброгенезом [17]. НАЖБП ассоциирована с повышенным риском развития декомпенсированного цирроза печени и гепатоцеллюлярного рака [17–19].

Распространенность НАЖБП увеличивается во всем мире: по последним оценкам заболевание встречается в глобальной популяции примерно в 30 % случаев [20]. Ожидается, что с НАЖБП в ближайшие десятилетия может столкнуться больше половины взрослого населения параллельно с ростом заболеваемости сахарным диабетом 2-го типа (СД2) и ожирением [21].

Установлено, что НАЖБП двунаправленно взаимосвязана с наличием метаболических нарушений, которые ассоциируются с повышенным накоплением липидов в печени [22, 23]. Частота НАЖБП у пациентов с лишним весом или ожирением составляет около 70 % [24], у пациентов с СД2 — около 50 % [25]. В связи с неоспоримым вкладом метаболических нарушений в патогенез заболевания в 2020 г. международной группой экспертов было предложено новое понятие — метаболически ассоциированная жировая болезнь печени (МАЗБП) [26, 27]. Российские эксперты рекомендуют использовать устоявшийся термин НАЖБП согласно общепринятой международной классификации болезней, но учитывать обновленные диагностические критерии [17].

В патогенезе НАЖБП выделяют несколько основных патогенетических механизмов — так называемых ударов или толчков. При ожирении в роли первого удара выступает первичное накопление СЖК и ТГ в гепатоцитах. Печень становится местом избыточного накопления ТГ, которые синтезируются из пищевых жирных кислот или углеводов — глюкозы и фруктозы [28]. При инсулинорезистентности (ИР) и СД2 основным источником СЖК становится липолиз ТГ жировой клетчатки, тогда как при отсутствии ожирения и пищевой перегрузки образующийся нейтральный жир накапливается в подкожной бурой жировой клетчатке как источник резервной энергии [29]. Дальнейшее отложение жира (в печени, поджелудочной железе, миокарде, скелетных мышцах) происходит вследствие перегрузки жировой ткани циркулирующими в крови ТГ. В итоге печень становится местом накопления ТГ, а бурая жировая ткань — резервуаром энергетических субстратов [30]. Подобное накопление ТГ (как в жировой ткани, так и эктопическое) сопровождается повреждением части гипертрофированных адипоцитов и гепатоцитов; в очаг повреждения мигрируют активированные макрофаги, которые выделяют цитокины и инициируют иммунные реакции замедленного типа — развивается хроническое системное воспаление [31].

Измененная жировая ткань выделяет липокины, из которых для патогенеза НАЖБП наиболее важное значение имеют адипонектин и лептин [32]. Перегруженные жиром ткани снижают или теряют чувствительность к регулирующему воздействию

инсулина и других регуляторных гормонов и медиаторов. Фактически печень принимает на себя функции белой жировой ткани — синтезирует провоспалительные и прогипергликемические липокины, что усугубляет ИР [32, 33].

Вторым этапом прогрессирования НАЖБП является развитие хронического воспалительного процесса. На фоне ИР нарушается нормальная регуляция липолиза в жировой ткани, что, в свою очередь, приводит к повышению уровня СЖК в крови. Данный процесс также связан с нарушением функции митохондрий и снижением их способности к окислению СЖК. Высокие концентрации СЖК запускают реакции перекисного окисления липидов с развитием окислительного стресса. Это сопровождается гиперактивацией иммунных клеток и клеток Купфера с усилением продукции провоспалительных цитокинов, что способствует дальнейшему повреждению клеточных структур печени. На фоне хронического воспаления индуцируется фиброгенез, приводя впоследствии к прогрессирующему угнетению функционирования печени [32–34].

Как указывалось выше, для НАЖБП характерны гендерные различия, связанные с гепатопротекторным действием эстрогенов. Среди взрослого населения репродуктивного возраста распространенность НАЖБП у мужчин выше, чем у женщин [35]. Однако, в отличие от мужчин, частота НАЖБП нарастает у женщин старше 45 лет в связи с наступлением менопаузы, достигая максимума в возрасте 60–69 лет, а затем снижаясь в пожилом возрасте (≥ 70 лет) [36, 37]. Высокая распространенность НАЖБП у женщин старше 45 лет ассоциируется с изменениями гормонального фона, а также повышением предрасположенности к метаболическим нарушениям. После наступления менопаузы секреция эстрогенов яичниками прекращается, в связи с чем уровень гормонов в крови снижается. Поскольку эстрогены играют важную роль в регуляции липидного и углеводного обмена в печени и жировой ткани, снижение их уровня во время менопаузы повышает вероятность развития как самой НАЖБП, так и СД2, центрального ожирения и дислипидемии — факторов риска прогрессирования НАЖБП [38, 39].

Помимо сниженной секреции эстрогенов, в период постменопаузы у женщин наблюдается повышенный риск метаболических нарушений — ИР, нарушений обмена глюкозы и липидов, увеличения массы тела. Ожирение можно рассматривать как одно из наиболее значимых нарушений, связанных с менопаузой, и оно тесно связано с НАЖБП. У пациенток с ожирением наблюдается повышенная секреция СЖК адипоцитами на фоне более активного липолиза. Ожирение также ассоциируется с развитием ИР, на фоне которого снижается синтез гликогена в миоцитах. В то же время происходит повышение уровня углеводов, ускоряющее печеночный липогенез,

что закономерно ведет к избыточному накоплению липидов в печени. Избыточное количество липидов и углеводов провоцирует оксидативный стресс, нарушение функционирования митохондрий и активацию воспалительных сигнальных путей. Все эти патофизиологические механизмы взаимосвязаны и создают порочный круг, способствующий прогрессированию НАЖБП у пациенток с ожирением [38–40].

Заболевания печени могут приводить к метаболическим нарушениям, таким как ИР и дислипидемия, которые, в свою очередь, увеличивают риск развития атеросклероза и других сердечно-сосудистых заболеваний. Популяционные исследования демонстрируют, что в первую очередь НАЖБП ассоциируется с повышенным риском инфаркта миокарда, инсульта, сердечной недостаточности [17, 41–44]. НАЖБП требует своевременного выявления и адекватной медикаментозной коррекции для снижения риска жизнеугрожающих осложнений, при этом в зоне особого внимания находятся женщины старше 45 лет в период пери- и постменопаузы.

Желчнокаменная болезнь

Факторами риска ЖКБ служат женский пол, возраст и генетические особенности. Образованию камней в желчном пузыре также способствует наличие ожирения, метаболического синдрома, заболеваний печени и малоактивный образ жизни [45]. Распространенность ЖКБ остается стабильно высокой на протяжении последних десятилетий, при этом наличие камней в желчном пузыре чаще отмечено у женщин (7,6 %) [6].

Гендерные различия в заболеваемости ЖКБ начинаются с периода полового созревания и сохраняются в течение всего репродуктивного периода. Беременность и роды, а также гормональная терапия в качестве контрацепции или в период менопаузы ассоциируются с повышенным риском ЖКБ [46]. Предполагается, что эстрогены стимулируют секрецию холестерина в печени, что приводит к перенасыщению им желчи и накоплению его в желчном пузыре. Также высокий эстрогенный фон значительно повышает активность 3-гидрокси-3-метилглутарил-коэнзим А редуктазы, что способствует синтезу холестерина *de novo* и его дальнейшему избыточному поступлению в желчь [47].

В клинических исследованиях продемонстрировано, что вероятность развития ЖКБ была выше у женщин, которые получали более высокие дозы эстрогенов в качестве гормональной терапии, по сравнению с женщинами, которые получали стабильные низкие дозы гормонов [46, 47].

Менопауза и печень. Как выбрать препарат для менопаузальной гормональной терапии?

На фоне снижения уровня эстрогенов и прогестерона при наступлении менопаузы женщины могут испытывать ряд неприятных симптомов,

которые корректируются с помощью менопаузальной гормональной терапии (МГТ). Помимо снижения выраженности симптомов менопаузы и улучшения качества жизни пациенток, МГТ также необходима для профилактики долгосрочных осложнений, связанных с дефицитом гормонов, таких как остеопороз и риск развития сердечно-сосудистых заболеваний [7].

Крайне важен ранний старт оптимальной МГТ, поскольку он сопряжен как со снижением риска атеросклероза, сердечно-сосудистых заболеваний, метаболического синдрома, СД2, так и с улучшением качества жизни пациенток старше 45 лет. Выбор препарата для МГТ требует индивидуального подхода. Персонализированная МГТ должна учитывать факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний, рака молочной железы и постменопаузального остеопороза, наличие коморбидных состояний, стадию репродуктивного старения по классификации STRAW+10, а также индивидуальные пожелания пациентки. При подборе оптимальной МГТ определяется минимально эффективная доза, а также наиболее подходящая лекарственная форма. В настоящее время доступны препараты гестагенов и эстрогенов для монотерапии или комбинированной терапии, которые могут применяться перорально, трансдермально или вагинально [7].

Многочисленные клинические исследования демонстрируют преимущества МГТ в нормализации углеводного и липидного обмена, однако эффективность лечения значительно варьируется в зависимости от формы препарата. Все действующие вещества препаратов для МГТ метаболизируются в печени независимо от лекарственной формы. Однако, в отличие от трансдермальной МГТ, при пероральном применении эстрадиол подвергается эффекту первого печеночного пассажа перед попаданием в системный кровоток, что способствует более выраженным метаболическим эффектам терапии.

По результатам систематического обзора 12 исследований, в которых сравнивалось влияние пероральной и трансдермальной форм на липидный обмен, МГТ снижает уровень липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) независимо от способа введения. Продemonстрировано, что пероральная МГТ повышает концентрацию липопротеинов высокой плотности (ЛПВП) и ТГ. Как известно, высокая концентрация ЛПВП ассоциируется со снижением риска атеросклероза и сердечно-сосудистых заболеваний. Напротив, трансдермальная МГТ не оказывает значимого влияния на уровень ЛПВП. Кроме того, в части исследований не обнаружено статистически значимого влияния трансдермальной терапии на снижение уровня ЛПНП — наиболее атерогенного типа липопротеинов. В большинстве работ показано, что при назначении трансдермальной МГТ отмечалось снижение уровней ТГ [48].

Таким образом, применение перорального эстрогена положительно влияет на липидный профиль у женщин после прекращения функционирования яичников в связи с менопаузой. Действие перорального эстрогена приводит к снижению уровней холестерина-ЛПНП и липопротеина (а) (Лп(а)) и к одновременному повышению уровней холестерина ЛПВП и ТГ. Трансдермальная МГТ 17 β -эстрадиолом ассоциируется с более нейтральным действием на уровень ТГ, однако не обладает преимуществами в отношении уровней холестерина ЛПНП, холестерина ЛПВП и Лп(а) [48]. Различия могут быть опосредованы механизмом действия препаратов. При пероральном приеме перед попаданием в системный кровоток эстрогены метаболизируются в печени, что обеспечивает эффект первого пассажа, усиливающий действие препарата. При трансдермальной МГТ эстрогены поступают в системный кровоток непосредственно через кожу, не оказывая влияния на метаболизм липидов в печени. Также имеются данные о положительном влиянии комбинации эстрогена и прогестерона на липидный профиль, особенно в отношении ТГ. Однако монотерапия медроксипрогестерона ацетатом, левоноргестрелом, дезогестрелом и норгестрелом, по-видимому, ассоциируется с менее благоприятным влиянием на липидный профиль и особенно на уровень холестерина ЛПВП [49].

Обсуждается значение МГТ в коррекции метаболически ассоциированных нарушений функции печени. Как отмечалось ранее, постменопаузальный период у женщин характеризуется выраженными изменениями метаболизма, включая развитие дислипидемии и ИР. Эти состояния сопровождаются избыточным поступлением СЖК в печень, что, в свою очередь, ведет к стеатозу и прогрессированию НАЖБП. Кроме того, непосредственно дефицит эстрогенов в постменопаузальный период приводит к изменениям липидного обмена: происходит смещение от окисления жирных кислот в сторону их биосинтеза, что способствует накоплению ТГ и ухудшению состояния печени. Компенсация дефицита эстрогенов у женщин в период пери- и постменопаузы подавляет липогенез и глюконеогенез, стимулирует синтеза гликогена и β -окисление жирных кислот в печени [10].

Результаты исследований свидетельствуют в пользу гепатопротекторного действия эстрогенов в контексте развития НАЖБП. В ретроспективном исследовании с участием 368 женщин в постменопаузе, которые получали МГТ в течение 12 месяцев (75 — трансдермальная МГТ, 293 — пероральная МГТ), изучалась частота развития НАЖБП после начала заместительной терапии. После 12 месяцев распространенность НАЖБП в группе трансдермальной МГТ снизилась с 24,0 до 17,3 %, а в группе пероральной МГТ — увеличилась с 25,3 до 29,4 %. Однако, в отличие от группы трансдермальной МГТ, в группе пероральной МГТ наблюдалось значимое снижение уровня общего холестерина

и холестерина ЛПНП, а также повышение уровня холестерина ЛПВП. Пероральный эстроген оказывал более выраженный положительный эффект на липидный профиль. Режим дозирования перорального эстрогена не влиял на прогрессирование НАЖБП и других хронических заболеваний печени. При анализе отдельных подгрупп в зависимости от дозы эстрогена и типа прогестерона не было выявлено значимых различий в частоте прогрессирования НАЖБП между низкой и стандартной дозой эстрогена (7,1 % vs. 13,0 %; $p = 0,146$) и между натуральным и синтетическим прогестероном (14,5 % vs. 9,9 %; $p = 0,295$) [50].

Несмотря на то что стандартные дозы МГТ, по-видимому, не приводят к прогрессированию НАЖБП, для пероральной МГТ рекомендуется выбор наиболее низкой эффективной дозы эстрогена, особенно у женщин с уже существующими заболеваниями печени или с факторами высокого риска [50].

Показано положительное влияние МГТ на углеводный обмен. Результаты систематического обзора и метаанализа 12 рандомизированных контролируемых исследований с участием 1412 пациенток с СД1 и СД2 демонстрируют, что МГТ положительно влияет на метаболизм глюкозы в период постменопаузы. Предполагается, что эстрогены снижают инсулин-опосредованное подавление выработки глюкозы печенью, что приводит к снижению уровня глюкозы в плазме крови. Однако эффективность терапии зависела от пути введения эстрогенов. Трансдермальная МГТ не оказывала значимого влияния ни на изменение уровня гликированного гемоглобина (средняя разница — $-0,34$ %; 95% ДИ: $-0,75$ – $-0,08$; $-3,66$ ммоль/моль; 95% ДИ: $-8,1$ – $-0,85$), ни на изменение уровня глюкозы натощак (средняя разница — $-0,06$ ммоль/л; 95% ДИ: $-1,09$ – $-0,97$). В то же время в группе пероральной МГТ продемонстрировано снижение уровня гликированного гемоглобина ($-0,61$ %, 95% ДИ: $-0,89$ – $-0,32$; $-6,63$ ммоль/моль, 95% ДИ: $-9,74$ – $-3,52$) и снижение уровня глюкозы натощак (средняя разница — $-1,34$ ммоль/л, 95% ДИ: $-2,03$ – $-0,65$). Поскольку при трансдермальном способе введения действующее вещество попадает напрямую в системный кровоток, не возникает эффекта первого пассажа. Супрессивное влияние на глюконеогенез более выражено при пероральной МГТ за счет первичного метаболизма в печени [51].

По результатам систематического обзора 7 исследований МГТ снижает инсулинорезистентность у женщин в постменопаузе независимо от лекарственной формы. В одном исследовании, в котором проводилось прямое сравнение эффективности пероральной и трансдермальной МГТ, продемонстрировано, что пероральная МГТ эффективнее снижает риск развития СД2 по сравнению с трансдермальной терапией. В сравнении с отсутствием МГТ обе формы терапии

ассоциировались со снижением уровня гликированного гемоглобина [49].

Первичный печеночный пассаж обеспечивает положительные метаболические эффекты и улучшение липидного и углеводного обмена на фоне пероральной МГТ. Важно отметить, что при приеме пероральной МГТ у женщин в возрасте 50–59 лет общая смертность снижалась на 31 % по сравнению с плацебо (отношение рисков (ОР) — 0,69, 95% ДИ: 0,51–0,94) в течение 5–7 лет терапии и 18 лет наблюдения после прекращения курса МГТ [52].

МГТ и риск развития ЖКБ

Данные о повышенном риске развития ЖКБ на фоне МГТ противоречивы. По результатам рандомизированного исследования с участием 22 579 женщин в возрасте от 50 до 79 лет терапия конъюгированными конскими эстрогенами или эстрогенами в комбинации с гестагенами ассоциировалась с повышенным риском заболеваний билиарного тракта и ЖКБ [47]. Однако пероральная МГТ — это множество препаратов разного состава и дозировок, в связи с чем некорректно говорить о повышенном риске ЖКБ как о классовом нежелательном явлении.

Сравнительные данные о рисках ЖКБ в зависимости от формы препарата для МГТ ограничены. В рандомизированном исследовании Women's Health Initiative и проспективном когортном исследовании Million Women Study сравнивали применение трансдермального эстрадиола и пероральных конских эстрогенов, но не перорального эстрадиола. Обе формы МГТ ассоциировались

с некоторым повышением риска ЖКБ во время лечения [53, 54].

Согласно последним данным, пероральная МГТ характеризуется благоприятным профилем безопасности в отношении риска образования камней в желчном пузыре. Риск ЖКБ оценили в масштабном ретроспективном когортном исследовании с участием 1,3 млн женщин с использованием популяционных данных за период с 2002 по 2019 г. МГТ получали 381 711 участниц, не получали — 1 004 034 участницы. По результатам исследования все виды МГТ ассоциированы с повышенным риском образования камней в желчном пузыре. Риск ЖКБ был скорректирован с учетом возрастной группы, индекса массы тела, социально-экономического статуса, региона, индекса коморбидности Чарлсона, паритета (числа беременностей), возраста менархе, возраста менопаузы, курения, употребления алкоголя, физических упражнений, периода от наступления менопаузы до включения в исследование. Трансдермальная МГТ ассоциирована с наиболее высоким риском развития ЖКБ по сравнению с другими гормональными препаратами (4,4 %; ОР — 1,602; 95% ДИ: 1,295–1,983). Средняя длительность применения в группе трансдермального эстрадиола при этом была в 2 раза меньше, чем в группе пероральной комбинированной МГТ в фиксированной дозировке (рис.). Кроме того, не продемонстрировано статистически значимого влияния какой-либо МГТ на повышение риска развития рака желчного пузыря [55].

В исследовании проведен комплексный анализ разных типов терапии, в том числе наиболее

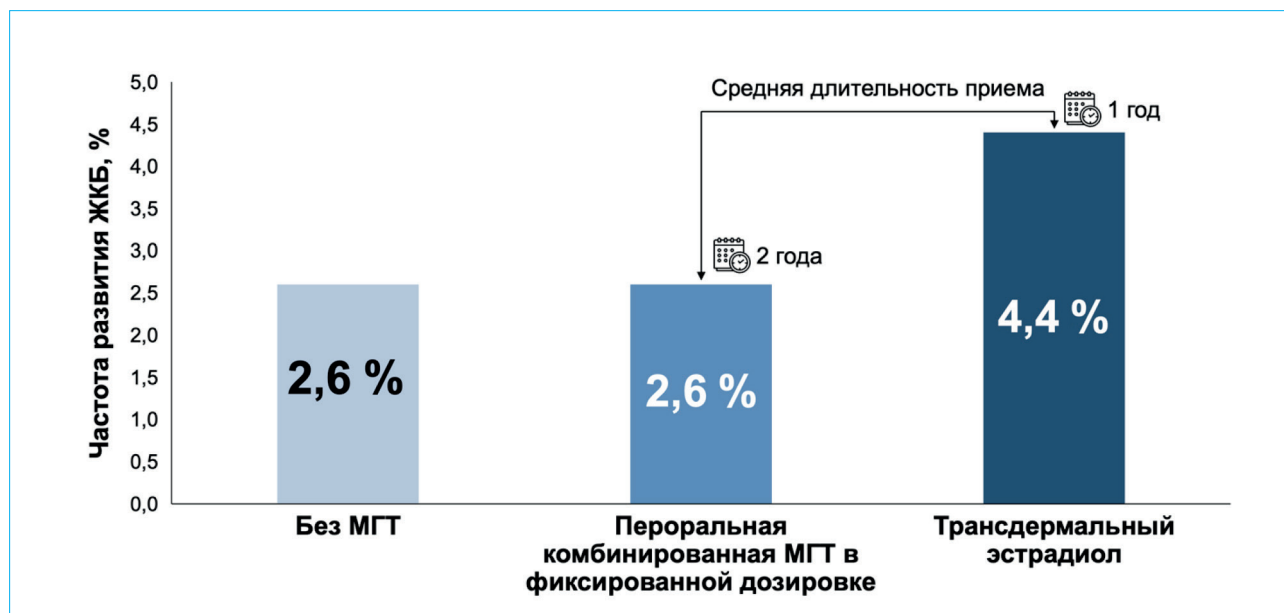


Рисунок. Риск развития желчнокаменной болезни в зависимости от типа менопаузальной гормональной терапии (адаптировано по J.S. Yuk et al. [55])

Figure. Risk of developing cholelithiasis depending on the type of menopausal hormone therapy (adapted from J.S. Yuk et al. [55])

распространенной в России современной МГТ — низкодозированных фиксированных комбинаций эстрадиола и дидрогестерона (таких как препарат «Фемостон®»), которые не ассоциированы с повышением риска ЖКБ согласно высококачественным РКИ [56]. Комбинация низких доз эстрадиола и дидрогестерона не была связана с повышенным риском развития заболеваний печени и желчного пузыря в сравнении с плацебо по результатам объединенного анализа трех клинических исследований (1027 женщин в постменопаузе в возрасте от 45 до 65 лет). Средняя продолжительность терапии составила 288,9 дня в группе эстрадиола и дидрогестерона и 86,6 дня — в группе плацебо. Во всех трех исследованиях комбинированная МГТ хорошо переносилась пациентками в постменопаузе, при этом не наблюдалось увеличения частоты нежелательных явлений, в том числе образования камней в желчном пузыре, по сравнению с плацебо [56–58].

Заключение

Печень — один из ключевых органов, который обеспечивает поддержание нормального метаболизма. Эстрогены оказывают значимое влияние на функцию печени, регулируя углеводный, липидный и белковый обмены. С возрастом при наступлении менопаузы уровень эстрогенов у женщин снижается. На фоне эстрогенодефицита повышается риск развития нарушений функционирования печени, что в дальнейшем может приводить к развитию НАЖБП, которая характеризуется повышенным риском метаболического синдрома, сердечно-сосудистых заболеваний, а также более высокой смертности.

При выборе препарата для МГТ важно подобрать средство с выраженными положительными метаболическими эффектами, применение которого при этом не связано с повышением рисков для здоровья. Следует руководствоваться принципом минимально эффективной дозы. Оптимальным вариантом являются пероральные формы МГТ, которые обеспечивают поступление фиксированной дозы

гормона и не требуют регулярной коррективки у большинства пациенток в отличие от трансдермальных форм.

Пероральная комбинированная МГТ обеспечивает более выраженные метаболические эффекты и положительно влияет на липидный и углеводный обмен у женщин в период пери- и постменопаузы. Преимущества пероральной МГТ связаны с эффектом первого печеночного пассажа перед попаданием действующего вещества в системный кровоток, который невозможен при использовании трансдермальных форм. Пероральный эстрадиол, проходя через печень, способствует секреции противоатерогенных липопротеинов, таких как ЛПВП, одновременно снижая уровни атерогенных ЛПНП и ЛП(а). Нормализация липидного профиля в свою очередь снижает риск развития атеросклероза и сердечно-сосудистых заболеваний. Кроме того, пероральный путь введения эстрадиола способствует повышению чувствительности тканей к инсулину. Нормализация углеводного обмена и поддержание адекватных уровней глюкозы в крови снижают риски развития метаболического синдрома и СД2, которые взаимосвязаны с НАЖБП. На фоне пероральной МГТ снижается риск развития метаболических нарушений и сердечно-сосудистых заболеваний, что непосредственно ведет к увеличению продолжительности жизни. Кроме того, по последним данным, пероральная комбинированная МГТ ассоциирована с наименьшими рисками развития ЖКБ по сравнению с другими препаратами.

Опасения назначения МГТ женщинам с измененными показателями печеночных функциональных тестов не имеют под собой основания. Во-первых, у многих пациенток исходно имеется НАЖБП (МАЗБП), а современные препараты для МГТ, как было аргументировано выше, способны позитивно влиять на углеводный и липидный обмен, затормаживая патологические процессы, ведущие к прогрессированию поражения печени. Во-вторых, в литературе практически отсутствуют систематизированные данные о гепатотоксичности эстрогенов и прогестагенов.

Литература / References

1. *Devarbhavi H., Asrani S.K., Arab J.P., Nartey Y.A., Pose E., Kamath P.S.* Global burden of liver disease: 2023 update. *J Hepatol.* 2023;79(2):516–37. DOI: 10.1016/j.jhep.2023.03.017
2. *Georgieva M., Xenodochidis C., Krasteva N.* Old age as a risk factor for liver diseases: Modern therapeutic approaches. *Exp Gerontol.* 2023;184:112334. DOI: 10.1016/j.exger.2023.112334
3. *Wang X., Yu W., Jiang G., Li H., Li S., Xie L., et al.* Global epidemiology of gallstones in the 21st century: A systematic review and meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2024;22(8):1586–95. DOI: 10.1016/j.cgh.2024.01.051
4. *Kotova A., Maevskaya M., Ivashkin V.* Prevalence of liver disease in Russia's largest city: A population-based study. *Am J Clin Med Res.* 2014;2(5):99–102. DOI: 10.12691/ajcmr-2-5-2
5. Желчнокаменная болезнь. *Клинические рекомендации.* 2024. [Gallstone Disease. *Clinical Guidelines.* 2024. (In Russ.)]. URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/view-cr/877_1
6. *Panay N., Ang S.B., Cheshire R., Goldstein S.R., Maki P., Nappi R.E.; International Menopause Society Board.* Menopause and MHT in 2024: Addressing the key controversies — an International Menopause Society White Paper. *Climacteric.* 2024;27(5):441–57. DOI: 10.1080/13697137.2024.2394950
7. Менопауза и климактерическое состояние у женщины. *Клинические рекомендации.* 2021. [Menopause and female climacteric states. *Clinical Guidelines.* 2021. (In Russ.)]. URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/view-cr/117_2
8. *Della Torre S.* Non-alcoholic fatty liver disease as a canonical example of metabolic inflammatory-based liver disease showing a sex-specific prevalence: Relevance of estrogen

- signaling. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2020;11:572490. DOI: 10.3389/fendo.2020.572490
9. Xu L., Yuan Y., Che Z., Tan X., Wu B., Wang C., et al. The hepatoprotective and hepatotoxic roles of sex and sex-related hormones. *Front Immunol*. 2022;13:939631. DOI: 10.3389/fimmu.2022.939631
 10. Robeva R., Mladenović D., Vesković M., Hrnčić D., Bjekić-Macut J., Stanojlović O., et al. The interplay between metabolic dysregulations and non-alcoholic fatty liver disease in women after menopause. *Maturitas*. 2021;151:22–30. DOI: 10.1016/j.maturitas.2021.06.012
 11. Batmunkh B., Choijookhuu N., Srisowanna N., Byambatsogt U., Synn Oo P., Noor Ali M., et al. Estrogen accelerates cell proliferation through estrogen receptor α during rat liver regeneration after partial hepatectomy. *Acta Histochem Cytochem*. 2017;50(1):39–48. DOI: 10.1267/ahc.17003
 12. Chaturantabut S., Shwartz A., Evason K.J., Cox A.G., Labella K., Schepers A.G., et al. Estrogen activation of G-protein-coupled estrogen receptor 1 regulates phosphoinositide 3-kinase and mTOR signaling to promote liver growth in zebrafish and proliferation of human hepatocytes. *Gastroenterology*. 2019;156(6):1788–804.e13. DOI: 10.1053/j.gastro.2019.01.010
 13. Galmès-Pascual B.M., Nadal-Casellas A., Bauza-Thorbrügge M., Sbert-Roig M., Garcia-Palmer F.J., Proenza A.M., et al. 17 β -estradiol improves hepatic mitochondrial biogenesis and function through PGC1B. *J Endocrinol*. 2017;232(2):297–308. DOI: 10.1530/JOE-16-0350
 14. Yang W., Lu Y., Xu Y., Xu L., Zheng W., Wu Y., et al. Estrogen represses hepatocellular carcinoma (HCC) growth via inhibiting alternative activation of tumor-associated macrophages (TAMs). *J Biol Chem*. 2012;287(48):40140–9. DOI: 10.1074/jbc.M112.348763
 15. Naugler W.E., Sakurai T., Kim S., Maeda S., Kim K., Elsharkawy A.M., et al. Gender disparity in liver cancer due to sex differences in MyD88-dependent IL-6 production. *Science*. 2007;317(5834):121–4. DOI: 10.1126/science.1140485
 16. Winn N.C., Jurrissen T.J., Grunewald Z.I., Cunningham R.P., Woodford M.L., Kanaley J.A., et al. Estrogen receptor- α signaling maintains immunometabolic function in males and is obligatory for exercise-induced amelioration of nonalcoholic fatty liver. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2019;316(2):E156–67. DOI: 10.1152/ajpendo.00259.2018
 17. Ивашкин В.Т., Драпкина О.М., Маевская М.В., Райхельсон К.Л., Окочитый С.В., Жаркова М.С. и др. 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. [Ivashkin V.T., Drapkina O.M., Maevskaya M.V., Raikhelson K.L., Okovityi S.V., Zharkova M.S., et al. 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. (In Russ.)]. DOI: 10.22416/1382-4376-2025-35-1-94-152
 18. Daher D., Dahan K.S.E., Singal A.G. Non-alcoholic fatty liver disease-related hepatocellular carcinoma. *J Liver Cancer*. 2023;23(1):127–42. DOI: 10.17998/jlc.2022.12.30
 19. Li B., Zhang C., Zhan Y.T. Nonalcoholic fatty liver disease cirrhosis: A review of its epidemiology, risk factors, clinical presentation, diagnosis, management, and prognosis. *Can J Gastroenterol Hepatol*. 2018;2018:2784537. DOI: 10.1155/2018/2784537
 20. Younossi Z.M., Golabi P., Paik J.M., Henry A., Van Dongen C., Henry L. The global epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) and nonalcoholic steatohepatitis (NASH): A systematic review. *Hepatology*. 2023;77(4):1335–47. DOI: 10.1097/HEP.0000000000000004
 21. Le M.H., Yeo Y.H., Zou B., Barnet S., Henry L., Cheung R., et al. Forecasted 2040 global prevalence of nonalcoholic fatty liver disease using hierarchical bayesian approach. *Clin Mol Hepatol*. 2022;28(4):841–50. DOI: 10.3350/cmh.2022.0239
 22. Powell E.E., Wong V.W.S., Rinella M. Non-alcoholic fatty liver disease. *Lancet*. 2021;397(10290):2212–24. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)32511-3
 23. Han S.K., Baik S.K., Kim M.Y. Non-alcoholic fatty liver disease: Definition and subtypes. *Clin Mol Hepatol*. 2023;29(Suppl):S5–16. DOI: 10.3350/cmh.2022.0424
 24. Quek J., Chan K.E., Wong Z.Y., Tan C., Tan B., Lim W.H., et al. Global prevalence of non-alcoholic fatty liver disease and non-alcoholic steatohepatitis in the overweight and obese population: A systematic review and meta-analysis. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2023;8(1):20–30. DOI: 10.1016/S2468-1253(22)00317-X
 25. Younossi Z.M., Golabi P., de Avila L., Paik J.M., Srishord M., Fukui N., et al. The global epidemiology of NAFLD and NASH in patients with type 2 diabetes: A systematic review and meta-analysis. *J Hepatol*. 2019;71(4):793–801. DOI: 10.1016/j.jhep.2019.06.021
 26. Eslam M., Newsome P.N., Sarin S.K., Anstee Q.M., Targher G., Romero-Gomez M., et al. A new definition for metabolic dysfunction-associated fatty liver disease: An international expert consensus statement. *J Hepatol*. 2020;73(1):202–9. DOI: 10.1016/j.jhep.2020.03.039
 27. Eslam M., Sanyal A.J., George J.; International Consensus Panel. MAFLD: A consensus-driven proposed nomenclature for metabolic associated fatty liver disease. *Gastroenterology*. 2020;158(7):1999–2014.e1. DOI: 10.1053/j.gastro.2019.11.312
 28. Caligiuri A., Gentilini A., Marra F. Molecular pathogenesis of NASH. *Int J Mol Sci*. 2016;17(9):1575. DOI: 10.3390/ijms17091575
 29. Green C.J., Hodson L. The influence of dietary fat on liver fat accumulation. *Nutrients*. 2014;6(11):5018–33. DOI: 10.3390/nu6115018
 30. Ferramosca A., Zara V. Modulation of hepatic steatosis by dietary fatty acids. *World J Gastroenterol*. 2014;20(7):1746–55. DOI: 10.3748/wjg.v20.i7.1746
 31. Wang W., Zhu J., Lyu F., Panigrahy D., Ferrara K.W., Hammock B., et al. ω -3 polyunsaturated fatty acids-derived lipid metabolites on angiogenesis, inflammation and cancer. *Prostaglandins Other Lipid Mediat*. 2014;113–115:13–20. DOI: 10.1016/j.prostaglandins.2014.07.002
 32. Byrne C.D. Ectopic fat, insulin resistance and non-alcoholic fatty liver disease. *Proc Nutr Soc*. 2013;72(4):412–9. DOI: 10.1017/S0029665113001249
 33. 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
 34. Bessone F., Razoni M.V., Roma M.G. Molecular pathways of nonalcoholic fatty liver disease development

- and progression. *Cell Mol Life Sci.* 2019;76(1):99–128. DOI: 10.1007/s00018-018-2947-0
35. *Lonardo A., Nascimbeni F., Ballestri S., Fairweather D., Win S., Than T.A., et al.* Sex differences in non-alcoholic fatty liver disease: State of the art and identification of research gaps. *Hepatology.* 2019;70(4):1457–69. DOI: 10.1002/hep.30626
 36. *Eng P.C., Forlano R., Tan T., Manousou P., Dhillo W.S., Izzi-Engbeaya C.* Non-alcoholic fatty liver disease in women — current knowledge and emerging concepts. *JHEP Rep.* 2023;5(10):100835. DOI: 10.1016/j.jhepr.2023.100835
 37. *DiStefano J.K.* NAFLD and NASH in postmenopausal women: Implications for diagnosis and treatment. *Endocrinology.* 2020;161(10):bqaa134. DOI: 10.1210/endo/bqaa134
 38. *Kozakowski J., Gietka-Czernel M., Leszczyńska D., Majos A.* Obesity in menopause — our negligence or an unfortunate inevitability? *Prz Menopauzalny.* 2017;16(2):61–5. DOI: 10.5114/pm.2017.68594
 39. *Opoku A.A., Abushama M., Konje J.C.* Obesity and menopause. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2023;88:102348. DOI: 10.1016/j.bpobgyn.2023.102348
 40. *Fabbrini E., Sullivan S., Klein S.* Obesity and nonalcoholic fatty liver disease: Biochemical, metabolic, and clinical implications. *Hepatology.* 2010;51(2):679–89. DOI: 10.1002/hep.23280
 41. *Lee H.H., Lee H.A., Kim E.J., Kim H.Y., Kim H.C., Ahn S.H., et al.* Metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease and risk of cardiovascular disease. *Gut.* 2024;73(3):533–40. DOI: 10.1136/gutjnl-2023-331003
 42. *Moon J.H., Jeong S., Jang H., Koo B.K., Kim W.* Metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease increases the risk of incident cardiovascular disease: A nationwide cohort study. *EClinicalMedicine.* 2023;65:102292. DOI: 10.1016/j.eclinm.2023.102292
 43. *Zheng H., Sechi L.A., Navarese E.P., Casu G., Vidili G.* Metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease and cardiovascular risk: A comprehensive review. *Cardiovasc Diabetol.* 2024;23(1):346. DOI: 10.1186/s12933-024-02434-5
 44. *Shang Y., Nasr P., Widman L., Hagström H.* Risk of cardiovascular disease and loss in life expectancy in NAFLD. *Hepatology.* 2022;76(5):1495–505. DOI: 10.1002/hep.32519
 45. *Stinton L.M., Myers R.P., Shaffer E.A.* Epidemiology of gallstones. *Gastroenterol Clin North Am.* 2010;39(2):157–69. DOI: 10.1016/j.gtc.2010.02.003
 46. *Cirillo D.J.* Effect of estrogen therapy on gallbladder disease. *JAMA.* 2005;293(3):330–9. DOI: 10.1001/jama.293.3.330
 47. *Wang H.H., Liu M., Clegg D.J., Portincasa P., Wang D.Q.* New insights into the molecular mechanisms underlying effects of estrogen on cholesterol gallstone formation. *Biochim Biophys Acta.* 2009;1791(11):1037–47. DOI: 10.1016/j.bbali.2009.06.006
 48. *Goldstajn M.Š., Mikuš M., Ferrari F.A., Bosco M., Uccella S., Noventa M., et al.* Effects of transdermal versus oral hormone replacement therapy in postmenopause: A systematic review. *Arch Gynecol Obstet.* 2023;307(6):1727–45. DOI: 10.1007/s00404-022-06647-5
 49. *Polyzos S.A., Lambrinoudaki I., Goulis D.G.* Menopausal hormone therapy in women with dyslipidemia and nonalcoholic fatty liver disease. *Hormones (Athens).* 2022;21(3):375–81. DOI: 10.1007/s42000-022-00369-8
 50. *Kim S.E., Min J.S., Lee S., Lee D.Y., Choi D.* Different effects of menopausal hormone therapy on non-alcoholic fatty liver disease based on the route of estrogen administration. *Sci Rep.* 2023;13(1):15461. DOI: 10.1038/s41598-023-42788-6
 51. *Speksnijder E.M., Ten Noever de Brauw G.V., Malekzadeh A., Bisschop P.H., Stenvers D.J., Siegelar S.E.* Effect of postmenopausal hormone therapy on glucose regulation in women with type 1 or type 2 diabetes: A systematic review and meta-analysis. *Diabetes Care.* 2023;46(10):1866–75. DOI: 10.2337/dc23-0451
 52. *Manson J.E., Aragaki A.K., Rossouw J.E., Anderson G.L., Prentice R.L., LaCroix A.Z., et al.; WHI Investigators.* Menopausal hormone therapy and long-term all-cause and cause-specific mortality: The Women's Health Initiative randomized trials. *JAMA.* 2017;318(10):927–38. DOI: 10.1001/jama.2017.11217
 53. *Manson J.E., Chlebowski R.T., Stefanick M.L., Aragaki A.K., Rossouw J.E., Prentice R.L., et al.* Menopausal hormone therapy and health outcomes during the intervention and extended poststopping phases of the Women's Health Initiative randomized trials. *JAMA.* 2013;310(13):1353–68. DOI: 10.1001/jama.2013.278040
 54. *Liu B., Beral V., Balkwill A., Green J., Sweetland S., Reeves G.; Million Women Study Collaborators.* Gallbladder disease and use of transdermal versus oral hormone replacement therapy in postmenopausal women: prospective cohort study. *BMJ.* 2008;337:a386. DOI: 10.1136/bmj.a386
 55. *Yuk J.S., Park J.Y.* Menopausal hormone therapy increases the risk of gallstones: Health Insurance Database in South Korea (HISK)-based cohort study. *PLoS One.* 2023;18(12):e0294356. DOI: 10.1371/journal.pone.0294356
 56. *Ren M., Yu Q., Custodio M.G., Simoncini T., Nappi R.E., Tatarchuk T., et al.* Low-dose and ultra-low-dose estradiol and dydrogesterone in postmenopause: An analysis by body mass index. *Climacteric.* 2025;28(1):21–7. DOI: 10.1080/13697137.2024.2418497
 57. *Tatarchuk T., Stevenson J.C., Yu Q., Kahler E., Graziano Custodio M., Ren M., et al.* Ultra-low-dose continuous combined estradiol and dydrogesterone in postmenopausal women: A pooled safety and tolerability analysis. *Gynecol Endocrinol.* 2024;40(1):2375577. DOI: 10.1080/0951359.2024.2375577
 58. *Stevenson J.C., Ren M., Kahler E., Custodio M.G., Nappi R.E., Tatarchuk T., et al.* Ultra-low dose estradiol and dydrogesterone for the treatment of menopausal symptoms in a pooled, multi-ethnic population. *Maturitas.* 2024;190:108117. DOI: 10.1016/j.maturitas.2024.108117

Сведения об авторах

Буеверов Алексей Олегович* — доктор медицинских наук, профессор, ведущий научный сотрудник отделения гепатологии, ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского» (МОНИКИ).
Контактная информация: bcl72@yandex.ru;
129110, г. Москва, ул. Щепкина, 61/2.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5041-3466>

Information about the authors

Alexey O. Bueverov* — Dr. Sci. (Med.), Professor, Leading Researcher at the Department of Hepatology, Moscow Regional Research Clinical Institute named after M.F. Vladimirovsky (MONIKI).
Contact information: bcl72@yandex.ru;
129110, Moscow, Shchepkina str., 61/2.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5041-3466>

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

Тапильская Наталья Игоревна — доктор медицинских наук профессор, заведующий отделом репродуктологии, ФГБНУ «Научно-исследовательский институт акушерства, гинекологии и репродуктологии им. Д.О. Отта»; профессор кафедры акушерства и гинекологии, ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.
Контактная информация: tapnatalia@yandex.ru;
194100, г. Санкт-Петербург, ул. Литовская, 2.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5309-0087>

Natalia I. Tapilskaya — Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Reproductive Technologies, Research Institute of Obstetrics, Gynecology and Reproductology named after D.O. Ott; Professor of the Department of Obstetrics and Gynecology, Saint Petersburg State Pediatric Medical University.
Contact information: tapnatalia@yandex.ru;
194100, Saint Petersburg, Litovskaya str., 2.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5309-0087>

Вклад авторов

Бугверов А.О., Тапильская Н.И. внесли равный вклад в разработку концепции и формулирование цели обзора, сбор и обработку материалов, написание и редактирование текста и проверку верстки.

Authors' contributions

Bueverov A.O., Tapilskaya N.I. made an equal contribution to the development of the concept and formulation of the aim of the review, collection and processing of materials, writing and editing the text and proof checking.

Поступила: 14.04.2025 Принята: 01.06.2025 Опубликовано: 30.06.2025
Submitted: 14.04.2025 Accepted: 01.06.2025 Published: 30.06.2025



The Impact of Menopausal Hormone Therapy on Liver and Biliary Tract Health

Alexey O. Bueverov^{1*}, Natalia I. Tapilskaya^{2,3}

¹ Moscow Regional Research Clinical Institute named after M.F. Vladimirsky (MONIKI), Moscow, Russian Federation

² Research Institute of Obstetrics, Gynecology and Reproductology named after D.O. Ott, Saint Petersburg, Russian Federation

³ Saint Petersburg State Pediatric Medical University, Saint Petersburg, Russian Federation

Aim: to provide summarized data on the relationship between menopausal hormone therapy (MHT) and liver health.

Key points. A decrease in estrogen production during the menopausal transition and a deficiency of estrogen and progesterone during postmenopause significantly affect lipid and carbohydrate metabolism and can lead to impaired liver function. With age, the risk of developing metabolic-associated fatty liver disease (MAFLD) in women increases significantly, due to a combination of hormonal changes, a higher incidence of metabolic disorders, and age-related factors. In turn, MAFLD is associated with an increased risk of cardiovascular disease, diabetes mellitus and metabolic disorders. In the absence of well-timed hormonal support, postmenopausal women are at high risk of developing serious complications, therefore, it is extremely important to select MHT with a favorable efficacy and safety profile. The approach to prescribing MHT should take into account the patient's medical history, individual characteristics, as well as the mode of drug administration, considering the minimum effective dose.

Conclusion. Oral combination MHT provides positive metabolic effects through the first-pass metabolism but is not associated with additional health risks.

Keywords: estrogen deficiency, metabolic-associated fatty liver disease, cholelithiasis, lipid profile, menopausal hormone therapy

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

For citation: Bueverov A.O., Tapilskaya N.I. The Impact of Menopausal Hormone Therapy on Liver and Biliary Tract Health. Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology. 2025;35(3):104–113. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2025-35-3-104-113>

Влияние менопаузальной гормональной терапии на состояние печени и желчевыводящих путей

А.О. Буюеров^{1*}, Н.И. Тапильская^{2,3}

¹ ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского» (МОНИКИ), Москва, Российская Федерация

² ФГБНУ «Научно-исследовательский институт акушерства, гинекологии и репродуктологии им. Д.О. Отта», Санкт-Петербург, Российская Федерация

³ ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Российская Федерация

Цель: представить обобщенные данные по связи менопаузальной гормональной терапии (МГТ) с состоянием печени.

Основные положения. Снижение продукции эстрогенов в период менопаузального перехода и дефицит эстрогенов и прогестерона во время постменопаузы существенно влияют на липидный и углеводный обмен и могут приводить к нарушениям функционирования печени. С возрастом риск развития неалкогольной, а точнее метаболически ассоциированной жировой болезни печени (МАЗБП) у женщин значительно возрастает, что вызвано сочетанием гормональных изменений, более высокой частотой развития инсулинорезистентности, нарушений обмена глюкозы и липидов, увеличения массы тела. В свою очередь, МАЗБП ассоциируется с повышенным риском сердечно-сосудистых заболеваний, сахарного диабета и прогрессирования метаболического синдрома. В отсутствие своевременной гормональной поддержки женщины в постменопаузе подвержены большим рискам развития серьезных осложнений, в связи с чем крайне важно подобрать МГТ с благоприятным профилем эффективности и безопасности. Подход к назначению МГТ должен учитывать анамнез, индивидуальные характеристики пациентки, а также форму приема препарата с учетом минимально эффективной дозы.

Заключение. Пероральная комбинированная МГТ за счет эффекта первичного прохождения через печень обеспечивает положительные метаболические эффекты и при этом не ассоциирована с дополнительными рисками для здоровья.

Ключевые слова: дефицит эстрогенов, метаболически ассоциированная жировая болезнь печени, желчно-каменная болезнь, липидный профиль, менопаузальная гормональная терапия
Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования: Буеверов А.О., Тапильская Н.И. Влияние менопаузальной гормональной терапии на состояние печени и желчевыводящих путей. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2025;35(3):104–113. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2025-35-3-104-113>

Introduction

Chronic liver and biliary tract diseases are a major global health problem. Liver diseases cause two million deaths worldwide each year and are responsible for one in every 25 deaths; approximately two-thirds of all liver-related deaths are associated with the male gender. The risk of death from liver disease increases with age [1, 2]. A systematic review and meta-analysis of 115 studies involving 32,610,568 people showed that cholelithiasis develops in 6.1 % of the world population (95 % confidence interval (95 % CI): 5.6–6.5). The incidence of cholelithiasis is higher in women (7.6 %) than in men (5.4 %) and increases with age [3]. Epidemiological data in the Russian Federation also indicate a high incidence and social significance of liver and gallbladder diseases [4, 5]. With increasing age, the burden of liver and biliary tract diseases increases regardless of gender.

Problems associated with liver and cholelithiasis in women have certain characteristics: not only age, but also hormonal factors, such as estrogen deficiency, affect the induction and progression of the pathological process. It is noted that this interaction of factors is especially significant in the postmenopausal period.

It is estimated that by 2025, approximately 1.1 billion women worldwide will be postmenopausal [6]. The average age of natural menopause in the Russian Federation is 48–51 years [7], with approximately 1,000,000 women in Russia entering this period annually. It is certainly important that the course and management of chronic liver disease in women be understood in the unique context of their mediation by the onset of menopause and the estrogen deficiency that develops during this period.

The effect of estrogens on liver function

Normally, estrogens have a positive effect on liver function and prevent the development of its dysfunction [8, 9]. Estrogens are involved in the regulation of lipid and carbohydrate metabolism. Estrogens lead to suppression of gluconeogenesis, decrease in insulin resistance, limitation of free fatty acids (FFA) consumption and inhibition of de novo lipogenesis in the liver. Increased

mitochondrial activity in hepatocytes under the estrogen effect promotes oxidation and export of free fatty acids, preventing the accumulation of lipids and the development of lipotoxicity, as well as proinflammatory free radicals accumulation [8–10]. Estrogens may also exert anti-inflammatory effects by regulating Kupffer cell activity and enhancing phagocytosis. It is suggested that estrogens also inhibit the activation of stellate cells and their transformation into myofibroblasts, thereby preventing the progression of fibrosis [8, 9].

Preclinical studies confirm the hepatoprotective effect of estrogens. 17 β -estradiol has been shown to enhance hepatocyte proliferation [11, 12], stimulate mitochondrial biogenesis and enhance mitochondrial function, promoting reduced oxidative stress and less lipid accumulation in the liver [13]. Hepatocellular carcinoma is more common in men than in women, which may also be due to the hepatoprotective effect of estrogens. 17 β -estradiol has been shown to inhibit the JAK1-STAT6 signaling pathway, thereby inhibiting tumor growth by suppressing alternative activation of macrophages [14]. There is evidence that 17 β -estradiol administration leads to a decrease in the synthesis of interleukin-6 (IL-6), one of the main proinflammatory cytokines associated with tumor growth [15]. In preclinical studies, lower estrogen expression was observed in metabolically active tissues in male mice compared to female mice, which contributed to the development of obesity, impaired glucose tolerance, hepatic steatosis, inflammation in adipose tissue and liver [16].

Metabolic-associated fatty liver disease in women over 45 years old

Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) is a common chronic pathology associated with abnormal accumulation of lipids, mainly in the form of triglycerides (TGs), in the liver lobules. The severity of NAFLD varies from simple steatosis with no inflammatory process to nonalcoholic steatohepatitis, which is characterized by inflammation, ballooning degeneration of hepatocytes, tissue necrosis and rapid progression of fibrosis [17]. The presence of NAFLD is associated with an

increased risk of developing more serious pathological conditions, such as decompensated liver cirrhosis and hepatocellular carcinoma [17–19].

The prevalence of NAFLD is increasing worldwide: according to recent estimates, the disease occurs in approximately 30 % of cases in the global population [20]. It is expected that NAFLD may affect more than half of the adult population in the coming decades, in parallel with the increase in the incidence of type 2 diabetes mellitus (T2DM) and obesity [21].

It has been established that NAFLD is bidirectionally interconnected with the presence of metabolic disorders that are associated with increased accumulation of lipids in the liver [22, 23]. The incidence of NAFLD in overweight or obese patients is about 70 % [24], and in patients with T2DM, it is about 50 % [25]. Given the undeniable role of metabolic disorders in the pathogenesis of the disease, an international expert group proposed a new term in 2020 — metabolic dysfunction-associated fatty liver disease (MAFLD) [22, 23]. However, Russian experts recommend retaining the established term NAFLD in accordance with the internationally accepted disease classification, while incorporating the updated diagnostic criteria [17].

In the pathogenesis of NAFLD there are several main pathogenetic mechanisms — the so-called shocks or jolts. In obesity, the role of the first shock is the initial accumulation of fatty acids and TG in the hepatocyte. The liver becomes the site of accumulation TG, which are synthesized from dietary fatty acids or carbohydrates — glucose and fructose [28]. In insulin resistance (IR) and diabetes, the source of fatty acids is TG lipolysis from adipose tissue, and in the absence of obesity without dietary overload of fatty acids, the resulting neutral fat accumulates in subcutaneous brown adipose tissue as a source of reserve energy [29]. Further deposition of fat (in liver, pancreas, myocardium and even skeletal muscles) occurs after overloading of adipose tissue with circulating TGs in the blood. As a result, the liver becomes a place of TG accumulation, and brown adipose tissue becomes a reservoir of energy substrates [30]. Such accumulation of TGs (both in adipose tissue, as well as ectopic) is accompanied by damage to a part of hypertrophied adipocytes or hepatocytes, to them subsequently migrate activated immunocytes (macrophages), which secrete cytokines and activate immune reactions of delayed type — chronic systemic inflammation develops [31].

Altered adipose tissue secretes lipokines, of which adiponectin and leptin are the most important for the pathogenesis of NAFLD [32]. Overloaded fatty tissues reduce or lose sensitivity

to the regulatory effect of insulin and other regulatory hormones and mediators, and IR develops. In effect, the liver takes over the functions of white adipose tissue — synthesizes proinflammatory and prohyperglycemic lipokines, which deepens IR [32, 33].

The second stage of NAFLD progression is the development of a chronic inflammatory process. Against the background of insulin resistance, the normal regulation of lipolysis in adipose tissue is disrupted, which, in turn, leads to an increase in the level of FFA in the blood. This process is also associated with impaired mitochondrial function and a decrease in their ability to oxidize FFA. High concentrations of FFA contribute to lipid peroxidation reactions with the release of toxic free radicals, as well as oxidative stress. This process is accompanied by hyperactivation of immune cells and Kupffer cells with increased production of pro-inflammatory cytokines, which contributes to further damage to the cellular structures of the liver. Against the background of chronic inflammation, fibrosis is induced, leading to the progression of loss of liver function [32–34].

NAFLD is characterized by gender differences, which is associated with the hepatoprotective effect of estrogens. The prevalence of NAFLD among the adult population of reproductive age is higher in men than in women [35]. However, unlike in men, the incidence of NAFLD begins to increase in women over 45 years of age due to the onset of menopause, peaking at 60–69 years of age and then declining in old age (≥ 70 years) [36, 37]. The high prevalence of NAFLD in women over 45 years of age is associated with changes in hormonal levels, as well as an increased predisposition to metabolic disorders. After menopause, the ovaries stop secreting estrogen, causing the hormone levels in the blood to decrease. Since estrogens play an important role in the regulation of lipid and glucose metabolism in the liver and adipose tissue, a decrease in their levels during menopause increases the likelihood of developing both NAFLD and T2DM, central obesity and dyslipidemia, risk factors of NAFLD progression [38, 39].

In addition to reduced estrogen secretion, postmenopausal women experience an increased risk of metabolic disorders: insulin resistance, glucose and lipid metabolism disorders, and weight gain. Obesity can be considered as one of the most significant disorders associated with menopause, since it is also associated with an increased risk of NAFLD development. In obese patients, an increased secretion of free fatty acids by adipocytes is observed on the background of more active lipolysis. Obesity is also associated with the development of insulin resistance, which reduces the

synthesis of glycogen in myocytes. At the same time, carbohydrate levels increase, and de novo lipogenesis is activated in the liver, leading to excessive accumulation of lipids in the liver. Excess lipids and carbohydrates induce oxidative stress, mitochondrial disorders and activation of inflammatory signaling pathways. All these pathophysiological mechanisms are interconnected and create a “vicious circle” that contributes to the progression of NAFLD in obese patients [38–40].

Liver diseases can lead to metabolic disorders such as insulin resistance and dyslipidemia, which in turn increase the risk of developing atherosclerosis and other cardiovascular diseases. Population studies demonstrate that NAFLD is associated with an increased risk of myocardial infarction, stroke, and heart failure [17, 41–44]. NAFLD requires well-timed detection and adequate pharmaceutical correction to reduce the risk of life-threatening complications among women over 45 years of age during peri- and postmenopause.

Cholelithiasis

Cholelithiasis is associated with risk factors such as female gender, age and genetic characteristics. Obesity, metabolic syndrome, liver disease, and a sedentary lifestyle also facilitate gallstones formation [45]. The prevalence of cholelithiasis has remained consistently high over the past decades with the presence of gallstones more often observed in women (7.6 %) [6].

Gender differences in the incidence of cholelithiasis begin at puberty and persist throughout the reproductive period. Pregnancy and childbirth, as well as hormone therapy for contraception or during menopause, are associated with an increased risk of cholelithiasis [46]. It is believed that estrogen stimulates the secretion of cholesterol in the liver, which leads to saturation of bile with cholesterol and its accumulation in the gallbladder. Also, high estrogen levels significantly increase the activity of 3-hydroxy-3-methylglutaryl-coenzyme A reductase, which promotes the synthesis of cholesterol de novo and its subsequent excess secretion into the bile [47].

Clinical studies have shown that the likelihood of developing cholelithiasis was higher in women who received higher doses of estrogen as hormone therapy, compared with women who received stable low doses of hormones [46, 47].

Menopause and liver. Are there any options for menopausal hormone therapy?

As estrogen and progesterone levels decline during menopause, women may experience a number of unpleasant symptoms that can be corrected with menopausal hormone therapy (MHT). In

addition to reducing the severity of menopausal symptoms and improving the patients' quality of life, MHT is also necessary to prevent long-term complications associated with hormone deficiency, such as osteoporosis and cardiovascular diseases risk [7].

It is important to highlight the ability of early MHT initiation. Since reducing the risks of atherosclerosis, cardiovascular diseases, metabolic syndrome, and T2DM, MHT improves the quality of life of patients over 45 years of age. Choosing a rational MHT requires an individual approach. A personalized approach to MHT should take into account the risk factors for cardiovascular diseases, breast cancer and postmenopausal osteoporosis, the presence of comorbid conditions, the stage of reproductive aging according to the STRAW+10, as well as the individual wishes of the patient. When selecting the optimal MHT, the minimum effective dose is determined, as well as the most appropriate dosage form. Currently, progestogen and estrogen preparations are available for monotherapy or combination therapy, which can be administered oral, transdermal, or vaginal [7].

Numerous clinical studies demonstrate the benefits of MHT in normalizing carbohydrate and lipid metabolism, but the treatment efficacy varies significantly depending on the product form. All active ingredients of MHT products are metabolized in the liver, regardless of the dosage form. However, unlike transdermal MHT, when administered orally, estradiol undergoes a “first pass” through the liver before entering the systemic circulation, which may contribute to a greater metabolic effect of therapy.

A systematic review of 12 studies comparing the effects of oral and transdermal MHT on lipid metabolism found that replacement therapy reduced low-density lipoprotein (LDL) levels regardless of the route of administration. Oral MHT has been shown to increase high-density lipoprotein (HDL) and TG levels. High HDL levels are associated with a reduced risk of atherosclerosis and cardiovascular disease. In contrast, transdermal MHT has no significant effect on HDL levels. In addition, some studies did not find a statistically significant effect of transdermal therapy on reducing the levels of LDLs, the most atherogenic type of lipoprotein. Most studies of transdermal MHT have shown significant reductions in TG levels [48].

Oral estrogen administration has a positive effect on the lipid profile in women after ovarian failure due to menopause. Oral estrogen effect results in significantly lower LDL-cholesterol and lipoprotein (a) (Lp(a)) levels, but higher HDL-cholesterol and TG levels. Transdermal

17 β -estradiol MHT is associated with a neutral effect on TG levels, albeit a less beneficial effect on LDL-C, HDL-C, or Lp(a) levels. Differences may be mediated by the drug's mechanism of action. When taken orally, estrogens are metabolized in the liver before entering the systemic circulation, which provides a "first pass" effect that enhances the drug effect. With transdermal MHT, estrogens enter the systemic circulation directly through the skin, without affecting lipid metabolism in the liver. There is also evidence of a positive effect of the combination of estrogen and progesterone on the lipid profile, especially with respect to TGs. However, monotherapy with medroxyprogesterone acetate, levonorgestrel, desogestrel, and norgestrel appears to be associated with an adverse effect on the lipid profile, and especially on HDL-cholesterol levels [49].

The importance of MHT in the correction of metabolic-associated liver dysfunctions is discussed. The postmenopausal period in women is characterized by pronounced changes in metabolism, including the development of dyslipidemia and insulin resistance. These conditions are associated with an increased influx of FFAs into the liver, which in turn leads to steatosis and NAFLD progression. In addition, estrogen deficiency in the postmenopausal period leads directly to changes in lipid metabolism: there is a shift from fatty acid oxidation towards fatty acid biosynthesis, which contributes to the accumulation of TGs and deterioration of liver function. Compensation of estrogen deficiency in women during peri- and postmenopause suppresses lipogenesis and gluconeogenesis, stimulates glycogen synthesis and β -oxidation of fatty acids in the liver [10].

Study results indicate the hepatoprotective effect of estrogens in the context of NAFLD development. A retrospective study of 368 postmenopausal women who received MHT for 12 months (75 – transdermal MHT, 293 – oral MHT) investigated the incidence of NAFLD after initiation of replacement therapy. After 12 months, the prevalence of NAFLD in the transdermal MHT group decreased from 24.0 to 17.3 %, and in the oral MHT group it increased from 25.3 to 29.4 %. However, in contrast to the transdermal MHT group, the oral MHT group showed significant reductions in total cholesterol and LDL-cholesterol and increases in HDL-cholesterol. Oral estrogen had a more pronounced positive effect on the lipid profile. Oral estrogen dosing regimen did not affect the progression of NAFLD and other chronic liver diseases. In subgroup analyses based on estrogen dose and progesterone type, there were no significant differences in the incidence of NAFLD progression between low-dose and standard-dose

estrogen (7.1 % vs. 13.0 %; $p = 0.146$) or between natural and synthetic progesterone (14.5 % vs. 9.9 %; $p = 0.295$) [50].

Although standard doses of MHT do not appear to result in progression of NAFLD, selection of the lowest effective dose of estrogen is recommended for oral MHT, especially in women with pre-existing liver disease or high risk factors [50].

The positive effect of MHT on carbohydrate metabolism has been shown. Results of a systematic review and meta-analysis of 12 randomized controlled trials involving 1,412 patients with type 1 and type 2 diabetes mellitus demonstrate that MHT has a positive effect on glucose metabolism in the postmenopausal period. It is suggested that estrogens reduce insulin-mediated suppression of hepatic glucose production, which leads to a decrease in glucose levels in blood plasma. However, treatment efficacy depended on the route of estrogen administration. Transdermal MHT had no significant effect on either the change in glycated hemoglobin (mean difference: -0.34 %, 95% CI: -0.75 – 0.08 ; -3.66 mmol/mol, 95% CI: -8.1 – 0.85) or the change in fasting glucose (mean difference: -0.06 mmol/L, 95% CI: -1.09 – 0.97). At the same time, the oral MHT group demonstrated a decrease in the level of glycated hemoglobin (-0.61 %, 95% CI: -0.89 – -0.32 ; -6.63 mmol/mol, 95% CI: -9.74 – -3.52) and a decrease in fasting glucose levels (mean difference: -1.34 mmol/L, 95% CI: -2.03 – -0.65). Since the transdermal route of administration allows the active substance to enter the systemic bloodstream directly, there is no "first pass" effect. The suppressive effect on gluconeogenesis is more pronounced with oral MHT due to first pass metabolism in the liver [51].

A systematic review of 7 studies found that MHT reduced insulin resistance in postmenopausal women regardless of dosage form. One study that directly compared the efficacy of oral and transdermal MHT demonstrated that oral MHT was more effective in reducing the risk of developing diabetes mellitus than transdermal therapy. Compared with no MHT, both forms of therapy were associated with reduction in glycated hemoglobin levels [49]. Enter your text here.

First pass through liver provides positive metabolic effects and improvement of lipid and carbohydrate metabolism during oral MHT. Notably, oral MHT in women aged 50–59 years was associated with a 31 % reduction in overall mortality compared with placebo (hazard ratio (HR) – 0.69; 95 % CI: 0.51–0.94) over 5–7 years of treatment and 18 years of follow-up after stopping MHT [52].

MHT and the risk of cholelithiasis

Data on the increased risk of developing cholelithiasis in the context of MHT are contradictory. In a randomized trial involving 22,579 women aged 50 to 79 years, therapy with conjugated equine estrogens or estrogens in combination with gestagens was associated with an increased risk of biliary tract disease and cholelithiasis [47]. However, oral MHT is a variety of drugs of different composition and dosage, and therefore it is incorrect to speak of an increased risk of cholelithiasis as a class adverse event.

Comparative data on the risks of cholelithiasis depending on the dosage form of the MHT product are limited. The randomized Women's Health Initiative trial and the prospective cohort Million Women Study compared transdermal estradiol with oral equine estrogens, but not oral estradiol. Both forms of MHT were associated with a slight increase in the risk of cholelithiasis during treatment [53, 54].

According to recent data, oral MHT is associated with the most favorable safety profile with regard to the risk of gallstone formation. The risk of cholelithiasis was assessed in a large retrospective cohort study involving 1.3 million women using population data from 2002 to 2019. 381,711 subjects received MHT, and 1,004,034 subjects didn't receive MHT. According to the study results, all

types of MHT were associated with an increased risk of gallstone formation. The risk of cholelithiasis was adjusted for age group, body mass index, socioeconomic status, region, Charlson comorbidity index, parity, age at menarche, age at menopause, smoking, alcohol, physical exercise, period from menopause to inclusion into the study. Transdermal MHT was associated with the highest risk of developing cholelithiasis compared with other hormonal agents (4.4 %; HR — 1.602; 95% CI: 1.295–1.983). The average treatment duration in the transdermal estradiol group was 2 times shorter than in the group of oral fixed-dose combination MHT (Fig.). In addition, no statistically significant effect of any MHT on increasing the risk of gallbladder cancer has been demonstrated [55].

The study conducted a comprehensive analysis of different types of therapy, including the most common modern MHT in Russia, low-dose fixed combinations of estradiol and dydrogesterone (such as Femoston®), which were not associated with an increased risk of cholelithiasis according to high-quality RCTs [56]. The combination of low doses of estradiol and dydrogesterone was not associated with an increased risk of liver and gallbladder disease compared with placebo in a pooled analysis of three clinical studies (1,027 postmenopausal women aged 45 to 65 years). The mean

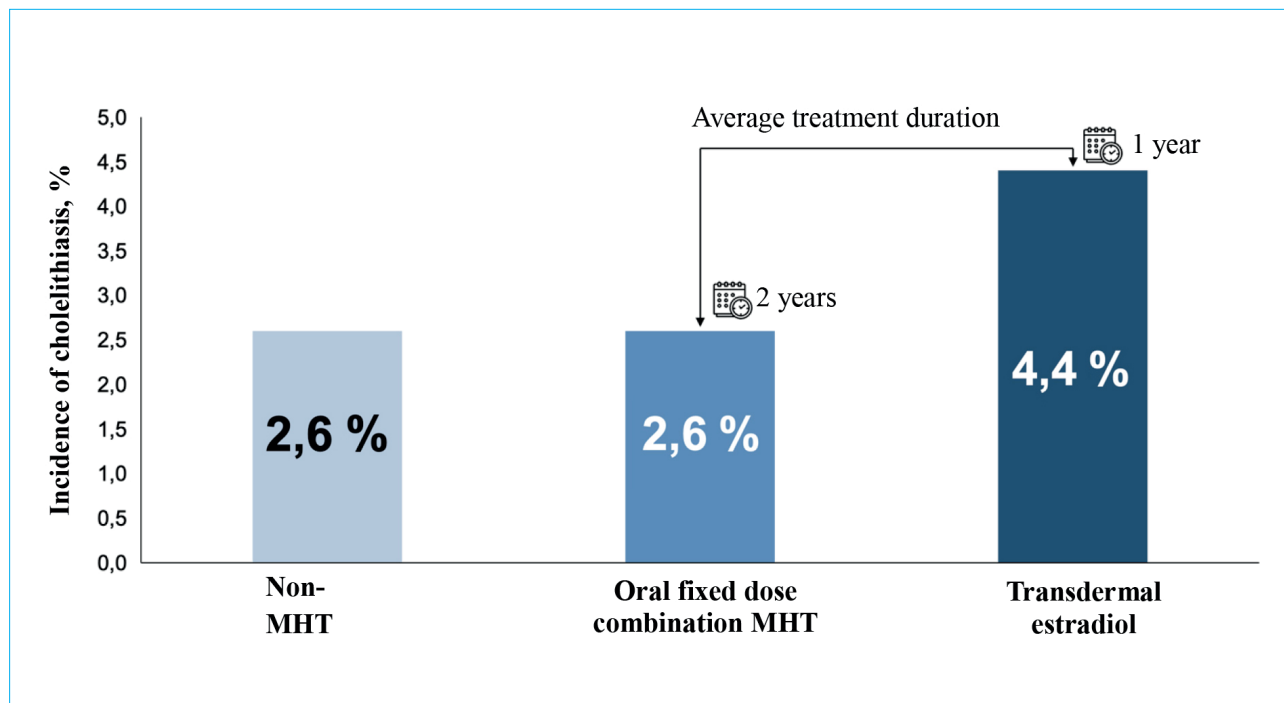


Figure. Risk of developing cholelithiasis depending on the type of menopausal hormone therapy (adapted from J.S. Yuk et al. [55])

Рисунок. Риск развития желчнокаменной болезни в зависимости от типа менопаузальной гормональной терапии (адаптировано по J.S. Yuk et al. [55])

treatment duration was 288.9 days in the estradiol and dydrogesterone group and 86.6 days in the placebo group. In all three studies, combination MHT was well tolerated in postmenopausal patients, with no increase in adverse events, including gallstones, compared with placebo [56–58].

Conclusion

The liver is one of the key organs that ensures the maintenance of normal metabolism. Estrogens have a significant effect on liver function, regulating carbohydrate, lipid and protein metabolism. As women age and enter menopause, estrogen levels decrease. Estrogen deficiency increases the risk of developing liver dysfunction, which can subsequently lead to NAFLD. This condition is associated with an increased risk of metabolic disorders, cardiovascular diseases, and higher mortality.

When choosing a medicinal product for MHT, it is important to select an agent with pronounced positive metabolic effects, the use of which is not associated with increased health risks. The principle of the minimum effective dose should be followed. The optimal option is oral forms of MHT, which provide a fixed dose of the hormone and do not require regular adjustments in most patients, unlike transdermal forms.

Oral combination MHT provides more pronounced metabolic effects and has a positive influence on lipid and carbohydrate metabolism in women during peri- and postmenopause. The

advantages of oral MHT are related to the first-pass effect through the liver before the active substance enters the systemic circulation, which is not possible when using transdermal forms. Oral estradiol, passing through the liver, promotes the secretion of anti-atherogenic lipoproteins such as HDLs, while simultaneously reducing the levels of atherogenic LDLs and Lp(a). Normalization of the lipid profile, in turn, reduces the risk of developing atherosclerosis and cardiovascular diseases. In addition, oral administration of estradiol helps reduce insulin resistance. Normalization of carbohydrate metabolism and maintaining adequate blood glucose levels reduces the risks of metabolic syndrome and type 2 diabetes mellitus, which are associated with NAFLD development. Oral MHT reduces the risk of developing metabolic disorders and cardiovascular diseases, which also leads to a decrease in mortality. In addition, according to the latest data, oral combination MHT is associated with the lowest risk of developing cholelithiasis compared to other medicinal products.

Concerns about prescribing MHT to women with abnormal liver function test results are unfounded. Firstly, many patients initially have NAFLD (MAFLD), and modern agents for MHT, as argued above, are able to positively affect carbohydrate and lipid metabolism, inhibiting pathological processes leading to the progression of liver damage. Secondly, there is virtually no systematic data in the literature on the hepatotoxicity of estrogens and progestogens.

References / Литература

1. Devarbhavi H., Asrani S.K., Arab J.P., Nartey Y.A., Pose E., Kamath P.S. Global burden of liver disease: 2023 update. *J Hepatol.* 2023;79(2):516–37. DOI: 10.1016/j.jhep.2023.03.017
2. Georgieva M., Xenodochidis C., Krasteva N. Old age as a risk factor for liver diseases: Modern therapeutic approaches. *Exp Gerontol.* 2023;184:112334. DOI: 10.1016/j.exger.2023.112334
3. Wang X., Yu W., Jiang G., Li H., Li S., Xie L., et al. Global epidemiology of gallstones in the 21st century: A systematic review and meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2024;22(8):1586–95. DOI: 10.1016/j.cgh.2024.01.051
4. Komova A., Maevskaya M., Ivashkin V. Prevalence of liver disease in Russia's largest city: A population-based study. *Am J Clin Med Res.* 2014;2(5):99–102. DOI: 10.12691/ajcmr-2-5-2
5. Желчнокаменная болезнь. *Клинические рекомендации.* 2024. [Gallstone Disease. *Clinical Guidelines.* 2024. (In Russ.)]. URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/view-cr/877_1
6. Panay N., Ang S.B., Cheshire R., Goldstein S.R., Maki P., Nappi R.E.; International Menopause Society Board. Menopause and MHT in 2024: Addressing the key controversies – an International Menopause Society White Paper. *Climacteric.* 2024;27(5):441–57. DOI: 10.1080/13697137.2024.2394950
7. Менопауза и климактерическое состояние у женщины. *Клинические рекомендации.* 2021. [Menopause and female climacteric states. *Clinical Guidelines.* 2021. (In Russ.)]. URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/view-cr/117_2
8. Della Torre S. Non-alcoholic fatty liver disease as a canonical example of metabolic inflammatory-based liver disease showing a sex-specific prevalence: Relevance of estrogen signaling. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2020;11:572490. DOI: 10.3389/fendo.2020.572490
9. Xu L., Yuan Y., Che Z., Tan X., Wu B., Wang C., et al. The hepatoprotective and hepatotoxic roles of sex and sex-related hormones. *Front Immunol.* 2022;13:939631. DOI: 10.3389/fimmu.2022.939631
10. Robeva R., Mladenović D., Veskočić M., Hrnčić D., Bjekić-Macut J., Stanojlović O., et al. The interplay between metabolic dysregulations and non-alcoholic fatty liver disease in women after menopause. *Maturitas.* 2021;151:22–30. DOI: 10.1016/j.maturitas.2021.06.012
11. Batmunkh B., Choijookhuu N., Srisowanna N., Byambatsogt U., Synn Oo P., Noor Ali M., et al. Estrogen accelerates cell proliferation through estrogen receptor α during rat liver regeneration after partial hepatectomy. *Acta Histochem Cytochem.* 2017;50(1):39–48. DOI: 10.1267/ahc.17003
12. Chaturantabut S., Shwartz A., Evason K.J., Cox A.G., Labella K., Schepers A.G., et al. Estrogen activation of G-protein-coupled estrogen receptor 1 regulates phosphoinositide 3-kinase and mTOR signaling to promote

- liver growth in zebrafish and proliferation of human hepatocytes. *Gastroenterology*. 2019;156(6):1788–804.e13. DOI: 10.1053/j.gastro.2019.01.010
13. Galmès-Pascual B.M., Nadal-Casellas A., Bauza-Thorbrügge M., Sbert-Roig M., García-Palmer F.J., Proenza A.M., et al. 17 β -estradiol improves hepatic mitochondrial biogenesis and function through PGC1B. *J Endocrinol*. 2017;232(2):297–308. DOI: 10.1530/JOE-16-0350
 14. Yang W., Lu Y., Xu Y., Xu L., Zheng W., Wu Y., et al. Estrogen represses hepatocellular carcinoma (HCC) growth via inhibiting alternative activation of tumor-associated macrophages (TAMs). *J Biol Chem*. 2012;287(48):40140–9. DOI: 10.1074/jbc.M112.348763
 15. Naugler W.E., Sakurai T., Kim S., Maeda S., Kim K., Elsharkawy A.M., et al. Gender disparity in liver cancer due to sex differences in MyD88-dependent IL-6 production. *Science*. 2007;317(5834):121–4. DOI: 10.1126/science.1140485
 16. Winn N.C., Jurrisen T.J., Grunewald Z.I., Cunningham R.P., Woodford M.L., Kanaley J.A., et al. Estrogen receptor- α signaling maintains immunometabolic function in males and is obligatory for exercise-induced amelioration of nonalcoholic fatty liver. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2019;316(2):E156–67. DOI: 10.1152/ajpendo.00259.2018
 17. Ивашкин В.Т., Драпкина О.М., Маевская М.В., Райхельсон К.Л., Оковитый С.В., Жаркова М.С. и др. 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. [Ivashkin V.T., Drapkina O.M., Maevskaya M.V., Raikhelson K.L., Okovityi S.V., Zharkova M.S., et al. 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. (In Russ.)]. DOI: 10.22416/1382-4376-2025-35-1-94-152
 18. Daher D., Dahan K.S.E., Singal A.G. Non-alcoholic fatty liver disease-related hepatocellular carcinoma. *J Liver Cancer*. 2023;23(1):127–42. DOI: 10.17998/jlc.2022.12.30
 19. Li B., Zhang C., Zhan Y.T. Nonalcoholic fatty liver disease cirrhosis: A review of its epidemiology, risk factors, clinical presentation, diagnosis, management, and prognosis. *Can J Gastroenterol Hepatol*. 2018;2018:2784537. DOI: 10.1155/2018/2784537
 20. Younossi Z.M., Golabi P., Paik J.M., Henry A., Van Dongen C., Henry L. The global epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) and nonalcoholic steatohepatitis (NASH): A systematic review. *Hepatology*. 2023;77(4):1335–47. DOI: 10.1097/HEP.0000000000000004
 21. Le M.H., Yeo Y.H., Zou B., Barnett S., Henry L., Cheung R., et al. Forecasted 2040 global prevalence of nonalcoholic fatty liver disease using hierarchical bayesian approach. *Clin Mol Hepatol*. 2022;28(4):841–50. DOI: 10.3350/cmh.2022.0239
 22. Powell E.E., Wong V.W.S., Rinella M. Non-alcoholic fatty liver disease. *Lancet*. 2021;397(10290):2212–24. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)32511-3
 23. Han S.K., Baik S.K., Kim M.Y. Non-alcoholic fatty liver disease: Definition and subtypes. *Clin Mol Hepatol*. 2023;29(Suppl):S5–16. DOI: 10.3350/cmh.2022.0424
 24. Quek J., Chan K.E., Wong Z.Y., Tan C., Tan B., Lim W.H., et al. Global prevalence of non-alcoholic fatty liver disease and non-alcoholic steatohepatitis in the overweight and obese population: A systematic review and meta-analysis. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2023;8(1):20–30. DOI: 10.1016/S2468-1253(22)00317-X
 25. Younossi Z.M., Golabi P., de Avila L., Paik J.M., Srishord M., Fukui N., et al. The global epidemiology of NAFLD and NASH in patients with type 2 diabetes: A systematic review and meta-analysis. *J Hepatol*. 2019;71(4):793–801. DOI: 10.1016/j.jhep.2019.06.021
 26. Eslam M., Newsome P.N., Sarin S.K., Anstee Q.M., Targher G., Romero-Gomez M., et al. A new definition for metabolic dysfunction-associated fatty liver disease: An international expert consensus statement. *J Hepatol*. 2020;73(1):202–9. DOI: 10.1016/j.jhep.2020.03.039
 27. Eslam M., Sanyal A.J., George J.; International Consensus Panel. MAFLD: A consensus-driven proposed nomenclature for metabolic associated fatty liver disease. *Gastroenterology*. 2020;158(7):1999–2014.e1. DOI: 10.1053/j.gastro.2019.11.312
 28. Caligiuri A., Gentilini A., Marra F. Molecular pathogenesis of NASH. *Int J Mol Sci*. 2016;17(9):1575. DOI: 10.3390/ijms17091575
 29. Green C.J., Hodson L. The influence of dietary fat on liver fat accumulation. *Nutrients*. 2014;6(11):5018–33. DOI: 10.3390/nu6115018
 30. Ferramosca A., Zara V. Modulation of hepatic steatosis by dietary fatty acids. *World J Gastroenterol*. 2014;20(7):1746–55. DOI: 10.3748/wjg.v20.i7.1746
 31. Wang W., Zhu J., Lyu F., Panigrahy D., Ferrara K.W., Hammock B., et al. ω -3 polyunsaturated fatty acids-derived lipid metabolites on angiogenesis, inflammation and cancer. *Prostaglandins Other Lipid Mediat*. 2014;113–115:13–20. DOI: 10.1016/j.prostaglandins.2014.07.002
 32. Byrne C.D. Ectopic fat, insulin resistance and non-alcoholic fatty liver disease. *Proc Nutr Soc*. 2013;72(4):412–9. DOI: 10.1017/S0029665113001249
 33. 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., Kotosvskaya 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. *Terapevticheskii Arkhiv*. 2022;94(2):216–53. (In Russ.)]. DOI: 10.26442/00403660.2022.02.201363
 34. Bessone F., Razori M.V., Roma M.G. Molecular pathways of nonalcoholic fatty liver disease development and progression. *Cell Mol Life Sci*. 2019;76(1):99–128. DOI: 10.1007/s00018-018-2947-0
 35. Lonardo A., Nascimbeni F., Ballestri S., Fairweather D., Win S., Than T.A., et al. Sex differences in non-alcoholic fatty liver disease: State of the art and identification of research gaps. *Hepatology*. 2019;70(4):1457–69. DOI: 10.1002/hep.30626
 36. Eng P.C., Forlano R., Tan T., Manousou P., Dhillo W.S., Izzi-Engbeaya C. Non-alcoholic fatty liver disease in women – current knowledge and emerging concepts. *JHEP Rep*. 2023;5(10):100835. DOI: 10.1016/j.jhepr.2023.100835
 37. DiStefano J.K. NAFLD and NASH in postmenopausal women: Implications for diagnosis and treatment. *Endocrinology*. 2020;161(10):bqaa134. DOI: 10.1210/endo/bqaa134
 38. Kozakowski J., Gietka-Czernel M., Leszczyńska D., Majos A. Obesity in menopause – our negligence or an unfortunate inevitability? *Prz Menopauzalny*. 2017;16(2):61–5. DOI: 10.5114/pm.2017.68594
 39. Opoku A.A., Abushama M., Konje J.C. Obesity and menopause. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2023;88:102348. DOI: 10.1016/j.bpobgyn.2023.102348

40. *Fabbrini E., Sullivan S., Klein S.* Obesity and non-alcoholic fatty liver disease: Biochemical, metabolic, and clinical implications. *Hepatology*. 2010;51(2):679–89. DOI: 10.1002/hep.23280
41. *Lee H.H., Lee H.A., Kim E.J., Kim H.Y., Kim H.C., Ahn S.H., et al.* Metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease and risk of cardiovascular disease. *Gut*. 2024;73(3):533–40. DOI: 10.1136/gutjnl-2023-331003
42. *Moon J.H., Jeong S., Jang H., Koo B.K., Kim W.* Metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease increases the risk of incident cardiovascular disease: A nationwide cohort study. *EClinicalMedicine*. 2023;65:102292. DOI: 10.1016/j.eclinm.2023.102292
43. *Zheng H., Sechi L.A., Navarese E.P., Casu G., Vidili G.* Metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease and cardiovascular risk: A comprehensive review. *Cardiovasc Diabetol*. 2024;23(1):346. DOI: 10.1186/s12933-024-02434-5
44. *Shang Y., Nasr P., Widman L., Hagström H.* Risk of cardiovascular disease and loss in life expectancy in NAFLD. *Hepatology*. 2022;76(5):1495–505. DOI: 10.1002/hep.32519
45. *Stinton L.M., Myers R.P., Shaffer E.A.* Epidemiology of gallstones. *Gastroenterol Clin North Am*. 2010;39(2):157–69. DOI: 10.1016/j.gtc.2010.02.003
46. *Cirillo D.J.* Effect of estrogen therapy on gallbladder disease. *JAMA*. 2005;293(3):330–9. DOI: 10.1001/jama.293.3.330
47. *Wang H.H., Liu M., Clegg D.J., Portincasa P., Wang D.Q.* New insights into the molecular mechanisms underlying effects of estrogen on cholesterol gallstone formation. *Biochim Biophys Acta*. 2009;1791(11):1037–47. DOI: 10.1016/j.bbali.2009.06.006
48. *Goldstajn M.S., Mikus M., Ferrari F.A., Bosco M., Uccella S., Noventa M., et al.* Effects of transdermal versus oral hormone replacement therapy in postmenopause: A systematic review. *Arch Gynecol Obstet*. 2023;307(6):1727–45. DOI: 10.1007/s00404-022-06647-5
49. *Polyzos S.A., Lambrinoudaki I., Goulis D.G.* Menopausal hormone therapy in women with dyslipidemia and nonalcoholic fatty liver disease. *Hormones (Athens)*. 2022;21(3):375–81. DOI: 10.1007/s42000-022-00369-8
50. *Kim S.E., Min J.S., Lee S., Lee D.Y., Choi D.* Different effects of menopausal hormone therapy on non-alcoholic fatty liver disease based on the route of estrogen administration. *Sci Rep*. 2023;13(1):15461. DOI: 10.1038/s41598-023-42788-6
51. *Speksnijder E.M., Ten Noever de Brauw G.V., Malekzadeh A., Bisschop P.H., Stenvers D.J., Siegelaar S.E.* Effect of postmenopausal hormone therapy on glucose regulation in women with type 1 or type 2 diabetes: A systematic review and meta-analysis. *Diabetes Care*. 2023;46(10):1866–75. DOI: 10.2337/dc23-0451
52. *Manson J.E., Aragaki A.K., Rossouw J.E., Anderson G.L., Prentice R.L., LaCroix A.Z., et al.; WHI Investigators.* Menopausal hormone therapy and long-term all-cause and cause-specific mortality: The Women's Health Initiative randomized trials. *JAMA*. 2017;318(10):927–38. DOI: 10.1001/jama.2017.11217
53. *Manson J.E., Chlebowski R.T., Stefanick M.L., Aragaki A.K., Rossouw J.E., Prentice R.L., et al.* Menopausal hormone therapy and health outcomes during the intervention and extended poststopping phases of the Women's Health Initiative randomized trials. *JAMA*. 2013;310(13):1353–68. DOI: 10.1001/jama.2013.278040
54. *Liu B., Beral V., Balkwill A., Green J., Sweetland S., Reeves G.; Million Women Study Collaborators.* Gallbladder disease and use of transdermal versus oral hormone replacement therapy in postmenopausal women: prospective cohort study. *BMJ*. 2008;337:a386. DOI: 10.1136/bmj.a386
55. *Yuk J.S., Park J.Y.* Menopausal hormone therapy increases the risk of gallstones: Health Insurance Database in South Korea (HISK)-based cohort study. *PLoS One*. 2023;18(12):e0294356. DOI: 10.1371/journal.pone.0294356
56. *Ren M., Yu Q., Custodio M.G., Simoncini T., Nappi R.E., Tatarchuk T., et al.* Low-dose and ultra-low-dose estradiol and dydrogesterone in postmenopause: An analysis by body mass index. *Climacteric*. 2025;28(1):21–7. DOI: 10.1080/13697137.2024.2418497
57. *Tatarchuk T., Stevenson J.C., Yu Q., Kahler E., Graziano Custodio M., Ren M., et al.* Ultra-low-dose continuous combined estradiol and dydrogesterone in postmenopausal women: A pooled safety and tolerability analysis. *Gynecol Endocrinol*. 2024;40(1):2375577. DOI: 10.1080/0951359.2024.2375577
58. *Stevenson J.C., Ren M., Kahler E., Custodio M.G., Nappi R.E., Tatarchuk T., et al.* Ultra-low dose estradiol and dydrogesterone for the treatment of menopausal symptoms in a pooled, multi-ethnic population. *Maturitas*. 2024;190:108117. DOI: 10.1016/j.maturitas.2024.108117

Information about the authors

Alexey O. Bueverov* — Dr. Sci. (Med.), Professor, Leading Researcher at the Department of Hepatology, Moscow Regional Research Clinical Institute named after M.F. Vladimirovsky (MONIKI).

Contact information: bcl72@yandex.ru;

129110, Moscow, Shchepkina str., 61/2.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5041-3466>

Natalia I. Tapilskaya — Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Reproductive Technologies, Research Institute of Obstetrics, Gynecology and Reproductology named after D.O. Ott; Professor of the Department of Obstetrics and Gynecology, Saint Petersburg State Pediatric Medical University.

Contact information: tapnatalia@yandex.ru;

194100, Saint Petersburg, Litovskaya str., 2.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5309-0087>

Сведения об авторах

Буюеров Алексей Олегович* — доктор медицинских наук, профессор, ведущий научный сотрудник отделения гепатологии, ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского» (МОНИКИ).

Контактная информация: bcl72@yandex.ru;

129110, г. Москва, ул. Щепкина, 61/2.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5041-3466>

Тапильская Наталья Игоревна — доктор медицинских наук профессор, заведующий отделом репродуктологии, ФГБНУ «Научно-исследовательский институт акушерства, гинекологии и репродуктологии им. Д.О. Отта»; профессор кафедры акушерства и гинекологии, ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Контактная информация: tapnatalia@yandex.ru;

194100, г. Санкт-Петербург, ул. Литовская, 2.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5309-0087>

* Corresponding author / Автор, ответственный за переписку

Authors' contributions

Bueverov A.O., Tapilskaya N.I. made an equal contribution to the development of the concept and formulation of the aim of the review, collection and processing of materials, writing and editing the text and proof checking.

Вклад авторов

Буюеров А.О., Тапильская Н.И. внесли равный вклад в разработку концепции и формулирование цели обзора, сбор и обработку материалов, написание и редактирование текста и проверку верстки.

Submitted: 14.04.2025 Accepted: 01.06.2025 Published: 30.06.2025
Поступила: 14.04.2025 Принята: 01.06.2025 Опубликовано: 30.06.2025



Пациентка с одышкой, дисфагией и меноррагией: синдром Пламмера — Винсона на фоне болезни Виллебранда

А.А. Саенко^{1*}, А.И. Долгушина¹, О.В. Коробицына^{1,2}, Е.Р. Олевская^{1,2},
А.О. Хихлова^{1,2}, А.С. Кузнецова¹, В.В. Генкель¹, Г.М. Хусаинова^{1,2}

¹ ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Челябинск, Российская Федерация

² ГБУЗ «Челябинская областная клиническая больница», Челябинск, Российская Федерация

Цель: представить клиническое наблюдение пациентки с синдромом Пламмера — Винсона на фоне болезни Виллебранда.

Основные положения. Пациентка П., 40 лет, поступила в гематологическое отделение Челябинской областной клинической больницы с жалобами на выраженную общую слабость, головокружение и одышку при минимальной физической нагрузке, дисфагию при проглатывании твердой пищи, нарушение менструального цикла по типу меноррагии. По данным лабораторного обследования выявлены гипохромная микроцитарная анемия тяжелой степени (эритроциты — $1,31 \times 10^{12}/л$, гемоглобин — 20 г/л), снижение ферритина до 1,5 нг/мл, сывороточного железа до 2,6 мкмоль/л, снижение активности фактора Виллебранда до 32,4 %. В связи с жалобами на дисфагию проведена эзофагогастродуоденоскопия, по данным которой просвет пищевода в области устья циркулярно сужен до 0,8–0,9 см на протяжении 0,4 см. На основании клиники и результатов обследования пациентке выставлен диагноз болезни Виллебранда, вторичной железодефицитной анемии на фоне гиперполименореи и синдрома Пламмера — Винсона. На фоне стационарного лечения больная отметила значительное улучшение общего состояния и регресс дисфагии. По данным общего анализа крови на момент выписки количество эритроцитов составило $3,9 \times 10^{12}/л$, гемоглобина — 86 г/л. Пациентке даны рекомендации по продолжению приема препаратов железа, с целью заместительной терапии назначен VIII фактор свертывания крови и фактор Виллебранда во время менструаций и оперативных вмешательств.

Заключение. Синдром Пламмера — Винсона является редким проявлением железодефицитной анемии, в связи с чем часто может упускаться из виду практикующими врачами. Причиной глубокого тканевого дефицита железа у нашей пациентки послужила хроническая кровопотеря на фоне болезни Виллебранда. Проведенный нами обзор литературы не выявил похожих случаев сочетания синдрома Пламмера — Винсона и болезни Виллебранда.

Ключевые слова: клинический случай, пищеводная дисфагия, синдром Пламмера — Винсона, болезнь Виллебранда, меноррагия

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования: Саенко А.А., Долгушина А.И., Коробицына О.В., Олевская Е.Р., Хихлова А.О., Кузнецова А.С., Генкель В.В., Хусаинова Г.М. Пациентка с одышкой, дисфагией и меноррагией: синдром Пламмера — Винсона на фоне болезни Виллебранда. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2025;35(3):114–120. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2025-35-3-114-120>

Patient with Dyspnea, Dysphagia and Menorrhagia: Plummer — Vinson Syndrome Against the Background of von Willebrand Disease

Anna A. Saenko^{1*}, Anastasia I. Dolgushina^{1,2}, Olga V. Korobitsyna^{1,2}, Elena R. Olevskaya^{1,2}, Alina O. Khikhlova^{1,2}, Alla S. Kuznezowa¹, Vadim V. Genkel¹, Guzel M. Khusainova^{1,2}

¹ South Ural State Medical University, Chelyabinsk, Russian Federation

² Chelyabinsk Regional Clinical Hospital, Chelyabinsk, Russian Federation

Aim: to present a clinical observation of a patient with Plummer — Vinson syndrome against the background of von Willebrand disease.

Key points. A 40-years-old woman presented to the hematology department of our hospital with fatigue, dizziness, dyspnea on exertion and dysphagia to solid food. Laboratory examination showed microcytic and hypochromic anemia (haemoglobin — 2,0 g/dL; red blood cells — $1.31 \times 10^{12}/L$), a reduction in serum levels of ferritin to 1.5 ng/mL and a decrease in the von Willebrand factor activity up to 32.4 %. According to esophagogastroduodenoscopy the lumen of the upper esophagus third was circularly narrowed to 8 mm by web formation. Combining these clinical

symptoms and examinations, we made the diagnosis of von Willebrand disease and Plummer — Vinson syndrome. Iron supplementation therapy and replacement therapy with von Willebrand factor concentrate were prescribed. At the time of discharge, the patient noted a significant improvement in her general condition, the number of red blood cells was $3.9 \times 10^{12}/L$, haemoglobin — 8.6 g/L.

Conclusion. Plummer — Vinson syndrome is a rare manifestation of iron deficiency anaemia and therefore can often be overlooked by physicians. The cause of deep tissue iron deficiency in our patient was chronic blood loss against the background of von Willebrand disease. Our literature review did not reveal similar cases of concomitant von Willebrand disease with Plummer — Vinson syndrome.

Keywords: case report, esophageal dysphagia, Plummer — Vinson syndrome, von Willebrand disease, menorrhagia

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

For citation: Saenko A.A., Dolgushina A.I., Korobitsyna O.V., Olevskaya E.R., Khikhlova A.O., Kuznezova A.S., Genkel V.V., Khusainova G.M. Patient with Dyspnea, Dysphagia and Menorrhagia: Plummer — Vinson Syndrome Against the Background of von Willebrand Disease. Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology. 2025;35(3):114–120. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2025-35-3-114-120>

Введение

Синдром Пламмера — Винсона, также известный как синдром Патерсон — Браун — Келли или сидеропеническая дисфагия, является редким заболеванием и проявляется характерной триадой симптомов: дисфагия, железодефицитная анемия и появление соединительнотканых мембран в верхней трети пищевода. Впервые проявления дисфагии у пациентки женского пола на фоне анемии были описаны Генри Пламмером в 1914 г., затем в 1922 г. Портер Винсон дополнил наблюдения Пламмера, в связи с чем синдром получил название «синдром Пламмера — Винсона» или «дисфагия, связанная с анемией» [1]. Наиболее часто данный синдром ассоциирован с сопутствующими заболеваниями, которые являются причиной железодефицитной анемии, особенно за счет хронической кровопотери или нарушенного всасывания железа.

Болезнь Виллебранда, впервые описанная Эриком фон Виллебрандом в 1926 г., в настоящее время считается наиболее распространенным наследственным заболеванием, связанным с нарушением свертываемости крови [2]. Данное заболевание возникает из-за количественного недостатка и/или качественных дефектов фактора фон Виллебранда — сложного белка плазмы с множеством функций, которые в целом способствуют формированию тромба, прикрепляя тромбоциты к участкам повреждения сосудов, а также связываясь с фактором VIII, доставляя его к участкам повреждения сосудов. Поэтому болезнь Виллебранда характеризуется нарушениями как сосудисто-тромбоцитарного, так и коагуляционного звеньев гемостаза. Геморрагический синдром, ассоциированный с болезнью Виллебранда, приводит к хронической кровопотере и, как следствие, к железодефицитной анемии. По данным L. Srivaths et al. [3], у 60 % пациентов со сниженной активностью фактора фон Виллебранда регистрируется железодефицитная анемия. Несмотря на это, проведенный нами анализ литературы не выявил зарегистрированных случаев синдрома Пламмера — Винсона у больных болезнью Виллебранда.

Клиническое наблюдение

Пациентка П., 40 лет, поступила в гематологическое отделение Челябинской областной клинической больницы с жалобами на выраженную общую слабость, головокружение и одышку при минимальной физической нагрузке, дисфагию при проглатывании твердой пищи, снижение массы тела на 15 кг за 3 года, учащенное сердцебиение и шум в ушах. Из анамнеза известно, что более 20 лет назад пациентке установлен диагноз «железодефицитная анемия», однако в течение последних пяти лет она не контролировала показатели общего анализа крови и не получала медикаментозную терапию препаратами железа. При детальном сборе жалоб больная отметила, что в течение последних двух лет периодически стало возникать ощущение препятствия при прохождении пищевого комка на уровне верхней трети пищевода, однако данный симптом не прогрессировал. В течение недели до госпитализации больная отметила нарастающую общую слабость, усиление одышки, головокружение, в связи с чем самостоятельно сдала общий анализ крови, по результатам которого количество эритроцитов составило $1,31 \times 10^{12}/л$, гемоглобина — 20 г/л, тромбоцитов — $630 \times 10^9/л$, лейкоцитов — $3,95 \times 10^9/л$. Пациентка самостоятельно обратилась в приемный покой Челябинской областной клинической больницы и была госпитализирована в отделение гематологии с диагнозом: железодефицитная анемия тяжелой степени. Из анамнеза известно, что с 13 лет у пациентки отмечалось нарушение менструального цикла по типу меноррагии. Со слов больной у матери и бабушки по материнской линии также с подросткового возраста меноррагии. При опросе данных за алиментарный дефицит железа не было выявлено.

При объективном осмотре общее состояние средней степени тяжести, индекс массы тела составил 18 кг/м². Видимые слизистые бледные, отмечена сухость кожных покровов. При оценке витальных функций зафиксировано учащение частоты дыхательных движений до 20 в минуту,

частоты сердечных сокращений до 94 ударов в минуту, систолическое артериальное давление составило 110 мм рт. ст., диастолическое артериальное давление — 70 мм рт. ст. Физикальный осмотр органов пищеварительной и мочеполовой систем не выявил значимых отклонений. По данным лабораторного обследования отмечено снижение ферритина до 1,5 нг/мл, сывороточного железа до 2,6 мкмоль/л, повышение эритропоэтина до 750 МЕд/мл, нормальные уровни витамина B_{12} и фолиевой кислоты, а также зафиксировано снижение активности фактора Виллебранда до 32,4 %. По данным электрокардиографии зарегистрирована синусовая тахикардия с частотой сердечных сокращений 94 удара в минуту. По данным ультразвукового исследования органов брюшной полости зафиксированы умеренные диффузные изменения печени. В первый день госпитализации пациентке произведено переливание эритроцитарной массы, назначены препараты железа протеин сукцинилата.

На этапе стационарного лечения в связи с жалобами на дисфагию пациентке проведена эзофагогастродуоденоскопия, по данным которой просвет пищевода в области устья циркулярно сужен до 0,8 см за счет образования соединительнотканной мембраны и не проходим для эндоскопа (рис. 1).

По данным рентгеноскопии пищевода и желудка определяется стойкое сужение верхней трети пищевода на уровне C_{VII} позвонка до 6 мм на протяжении 7 мм, контраст на этом уровне не задерживается, контуры пищевода на уровне сужения четкие, неровные (рис. 2). По результатам мультиспиральной компьютерной томоангиографии мягких тканей шеи признаков объемного образования не выявлено.

На основании данных жалоб, анамнеза заболевания, объективного статуса и детального лабораторного и инструментального обследования установлен диагноз болезни Виллебранда, вторичной железодефицитной анемии тяжелой степени на фоне гиперполименореи, осложненной синдромом Пламмера — Винсона (соединительнотканная мембрана верхней трети пищевода). Пациентке даны рекомендации по продолжению приема препаратов железа, с целью заместительной терапии назначен VIII фактор свертывания крови в дозе 500 МЕ и фактор Виллебранда в дозе 1200 МЕ во время менструаций и оперативных вмешательств. На фоне стационарного лечения пациентка отметила значительное улучшение общего состояния и регресс дисфагии. По данным общего анализа крови на момент выписки количество эритроцитов составило $3,9 \times 10^{12}/л$, гемоглобина — 86 г/л и тромбоцитов — $163 \times 10^9/л$. В течение года наблюдения за пациенткой нежелательных явлений и побочных эффектов терапии не зафиксировано. По результатам повторной эзофагоскопии через 1 год после госпитализации в верхней трети пищевода визуализируется тонкая прозрачная циркулярная мембрана, которая не сужает просвет пищевода.



Рисунок 1. Результаты эзофагогастродуоденоскопии пациентки (циркулярное сужение просвета пищевода в области устья до 0,8 см за счет образования соединительнотканной мембраны)

Figure 1. Results of the patient's esophagogastroduodenoscopy (circular narrowing of the lumen of the esophagus in the area of the mouth up to 0.8 cm due to the formation of a connective tissue membrane)

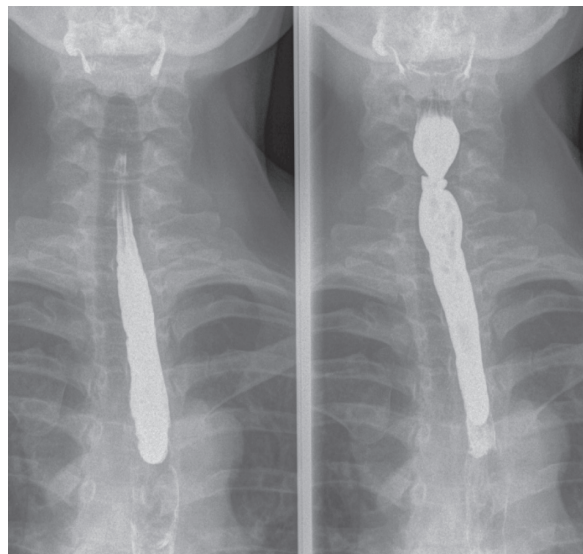


Рисунок 2. Результаты рентгеноскопии пищевода пациентки (стойкое сужение верхней трети пищевода на уровне C_{VII} позвонка до 6 мм на протяжении 7 мм)

Figure 2. Results of X-ray examination of the patient's esophagus (persistent narrowing of the upper third of the esophagus at the level of the C_{VII} vertebra up to 6 mm, over a length of 7 mm)

Обсуждение

На примере вышеописанного клинического случая представляется возможность проведения дифференциального диагноза по нескольким терапевтическим синдромам: гипоксический, сидеропенический, геморрагический и такому полиэтиологичному симптому как дисфагия. При поступлении в стационар преобладающими в клинической симптоматике нашей пациентки были сидеропенический и гипоксический синдромы, причиной которых стала железодефицитная анемия. Согласно современным представлениям, к основным механизмам, приводящим к железодефицитной анемии, относятся кровопотеря, нарушение всасывания железа, повышенная потребность в железе и недостаточное его поступление с пищей. Преобладающим механизмом в нашем клиническом случае являлась кровопотеря. Учитывая длительный анамнез меноррагий при отсутствии гинекологических заболеваний и других причин железодефицитной анемии, пациентке проведено дообследование с целью исключения геморрагических диатезов, по результатам которого было зафиксировано снижение уровня фактора Виллебранда. Стоит отметить, что наиболее распространенными клиническими проявлениями болезни Виллебранда являются носовые кровотечения, кровотечения после экстракции зубов, экхимозы на коже, кровоточивость десен, чрезмерная посттравматическая или послеоперационная кровопотеря. Согласно литературным данным, подтверждением которых является приведенный клинический случай, для женщин наиболее частым, а иногда и единственным клиническим проявлением, в особенности при первом типе болезни Виллебранда, являются меноррагии. Частота болезни Виллебранда у пациенток с меноррагиями колеблется от 6,6 до 20 %, по результатам различных исследований [4–6].

На фоне гемотрансфузий и ферротерапии у пациентки значимо регрессировала симптоматика анемии, однако сохранились жалобы на дисфагию. На первом этапе при проведении дифференциального диагноза пищеводной дисфагии необходимо исключить механические причины: обтурация пищевода инородным телом, сужение его просвета в исходе воспаления, фиброза или опухолевого поражения и сдавление пищевода извне. Первостепенным и наиболее информативным методом диагностики в данной клинической ситуации является проведение эндоскопического исследования пищевода и, при необходимости, рентгеноскопии пищевода. Эзофагогастродуоденоскопия позволила зафиксировать тонкую соединительнотканную мембрану в верхней трети пищевода, что в совокупности с наличием анемии и глубокой сидеропении позволило подтвердить синдром Пламмера — Винсона. Стоит отметить, что гистологическое исследование биоптатов пищевода не имеет диагностического значения для подтверждения

синдрома Пламмера — Винсона, однако может быть необходимо для исключения других причин пищеводной дисфагии, таких как эозинофильный эзофагит, инфекционные эзофагиты и неопластические процессы.

Точных данных о распространенности синдрома Пламмера — Винсона нет, однако в настоящее время отмечается тенденция к снижению частоты данного заболевания в развитых странах, что, вероятно, связано со снижением распространенности железодефицитной анемии, улучшением нутритивного статуса и доступностью медицинской помощи. По данным сообщений клинических случаев, синдром Пламмера — Винсона зачастую ассоциирован с наличием у пациентов сопутствующей патологии, которая вносит свой вклад в развитие железодефицитной анемии. Синдром Пламмера — Винсона зафиксирован у пациентов с болезнью Крона, колоректальным раком, при дефиците VII фактора свертывания, амилоидозе и целиакии [7–12]. Несмотря на вышеприведенные данные, тщательный анализ поисковой системы Pubmed не зафиксировал клинических случаев синдрома Пламмера — Винсона у пациентов с болезнью Виллебранда.

Патогенез синдрома Пламмера — Винсона не до конца изучен. Предлагаемые причинные механизмы включают железодефицитную анемию, нерациональное питание, генетическую предрасположенность, аутоиммунное воспаление, а также дефицит пиридоксина и рибофлавина. Предполагают, что появление соединительнотканых мембран в верхней трети пищевода связано со снижением активности железозависимых окислительных ферментов, что приводит к постепенной дистрофии мышц глотки, атрофии покрывающей их слизистой оболочки и появлению мембран [13]. Эта гипотеза косвенно подтверждается быстрым регрессом дисфагии у пациентов с синдромом Пламмера — Винсона, получающих терапию препаратами железа [1], однако она не объясняет, почему соединительнотканые мембраны локализуются в верхней трети пищевода. Эти изменения слизистой оболочки в области пищевода за перстневидным хрящом возникают, вероятно, в связи с более высоким риском повреждения твердым болюсом верхнего отдела пищевода и неудачным топографическим расположением: спереди и сзади располагаются костные элементы [13].

Альтернативным объяснением формирования мембран является возможное существование у некоторых пациентов эктопии слизистой оболочки желудка в верхний отдел пищевода, секреция кислоты из которой вызывает местное воспаление и формирование стриктуры. Однако эта гипотеза не объясняет отсутствие мембран в нижнем отделе пищевода, при том, что слизистая оболочка нижней трети пищевода чаще и интенсивнее подвергается воздействию соляной кислоты [14]. Косвенным

подтверждением аутоиммунного генеза данного заболевания является частое сочетание синдрома Платмера — Винсона и другой аутоиммунной патологии, в том числе синдрома Шегрена, ревматоидного артрита и целиакии [15, 16]. В целом наиболее вероятно, что формирование соединительнотканых мембран имеет мультифакторную природу, и вопрос какой фактор играет главную роль в патогенезе данного состояния остается открытым.

Интерес к такому редкому заболеванию, как синдром Платмера — Винсона, также связан с его высоким потенциалом к малигнизации. Наиболее сильная связь была установлена между синдромом Платмера — Винсона и развитием плоскоклеточного рака пищевода [17]. Терапия синдрома Платмера — Винсона в первую очередь направлена на устранение причины анемии, восполнение тканевого дефицита железа и применение эндоскопических методов лечения. Эндоскопические

методы терапии синдрома Платмера — Винсона включают в себя использование эндоскопической баллонной дилатации, расширителей Савари — Жильяра, эндоскопическое лазерное рассечение и электрорассечение стриктур [18–20].

Заключение

Синдром Платмера — Винсона является редким проявлением железодефицитной анемии, в связи с чем часто может упускаться из виду практикующими врачами. Причиной глубокого тканевого дефицита железа у нашей пациентки послужила хроническая кровопотеря на фоне болезни Виллебранда, а также длительное отсутствие профилактических осмотров и заместительной терапии. Проведенный нами обзор литературы не выявил похожих случаев сочетания синдрома Платмера — Винсона и болезни Виллебранда.

Литература / References

1. Atmatzidis K., Papaziogas B., Pavlidis T., Mirelis C., Papaziogas T. Plummer — Vinson syndrome. *Dis Esophagus*. 2003;16(2):154–7. DOI: 10.1046/j.1442-2050.2003.00316.x
2. Von Willebrand E.A. Hereditary pseudohaemophilia. *Haemophilia*. 1999;5(3):223–31. DOI: 10.1046/j.1365-2516.1999.00302.x
3. Srivaths L., Minard C.G., O'Brien S.H., Wheeler A.P., Mullins E., Sharma M., et al. The spectrum and severity of bleeding in adolescents with low von Willebrand factor-associated heavy menstrual bleeding. *Blood Adv*. 2020;4(13):3209–16. DOI: 10.1182/bloodadvances.2020002081. Erratum: *Blood Adv*. 2021;5(7):1952. DOI: 10.1182/bloodadvances.2021004671
4. Dilley A., Drews C., Miller C., Lally C., Austin H., Ramaswamy D., et al. von Willebrand disease and other inherited bleeding disorders in women with diagnosed menorrhagia. *Obstet Gynecol*. 2001;97(4):630–6. DOI: 10.1016/S0029-7844(00)01224-2
5. Edlund M., Blombäck M., von Schoultz B., Andersson O. On the value of menorrhagia as a predictor for coagulation disorders. *Am J Hematol*. 1996;53(4):234–8. DOI: 10.1002/(SICI)1096-8652(199612)53:4<234::AID-AJH4>3.0.CO;2-Z
6. Woo Y.L., White B., Corbally R., Byrne M., O'Connell N., O'Shea E., et al. von Willebrand's disease: An important cause of dysfunctional uterine bleeding. *Blood Coagul Fibrinolysis*. 2002;13(2):89–93. DOI: 10.1097/00001721-200203000-00003
7. Park J.M., Kim K.O., Park C.S., Jang B.I. A case of Plummer — Vinson syndrome associated with Crohn's disease. *Korean J Gastroenterol*. 2014;63(4):244–7. DOI: 10.4166/kjg.2014.63.4.244
8. Candelario N., Tiu A. Colon adenocarcinoma presenting as Plummer — Vinson syndrome. *Am J Med*. 2018;131(11):e461–2. DOI: 10.1016/j.amjmed.2018.05.017
9. Kaji M., Monday L., Tannous P. Plummer — Vinson syndrome with concomitant factor VII deficiency. *Ochsner J*. 2019;19(3):286–9. DOI: 10.31486/toj.18.0158
10. Jain A., Agrawal P., Malhotra P., Nada R., Varma S. An unusual etiology of Plummer — Vinson syndrome. *Blood Res*. 2018;53(1):79–81. DOI: 10.5045/br.2018.53.1.79
11. Dickey W., McConnell B. Celiac disease presenting as the Paterson — Brown — Kelly (Plummer — Vinson) syndrome. *Am J Gastroenterol*. 1999;94(2):527–9. DOI: 10.1111/j.1572-0241.1999.889_r.x
12. Hefaidh R., Boutreah Y., Ouakaa-Kchaou A., Kochlef A., Elloumi H., Gargouri D., et al. Plummer Vinson syndrome association with coeliac disease. *Arab J Gastroenterol*. 2013;14(4):183–5. DOI: 10.1016/j.ajg.2013.10.003
13. Goel A., Bakshi S.S., Soni N., Chhavi N. Iron deficiency anemia and Plummer — Vinson syndrome: Current insights. *J Blood Med*. 2017;8:175–84. DOI: 10.2147/JBM.S127801
14. Weaver G.A. Upper esophageal web due to a ring formed by a squamocolumnar junction with ectopic gastric mucosa (another explanation of the Paterson — Kelly, Plummer — Vinson syndrome). *Dig Dis Sci*. 1979;24(12):959–63. DOI: 10.1007/BF01311954
15. Ouakaa-Kchaou A., Jebali S., Elloumi H., Gargouri D., Kochlef A., Romani M., et al. Association of Sjögren's syndrome and Plummer Vinson syndrome. *Rev Med Interne*. 2011;32(2):e21–2. DOI: 10.1016/j.revmed.2010.03.459
16. Medrano M. Dysphagia in a patient with rheumatoid arthritis and iron deficiency anemia. *MedGenMed*. 2002;4(3):10.
17. Messmann H. Squamous cell cancer of the oesophagus. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2001;15(2):249–65. DOI: 10.1053/bega.2000.0172
18. Goel A., Lakshmi C.P., Bakshi S.S., Soni N., Koshy S. Single-center prospective study of Plummer — Vinson syndrome. *Dis Esophagus*. 2016;29(7):837–41. DOI: 10.1111/dote.12393
19. Bakari G., Benelbarhdadi I., Bahije L., El Feydi Es-said A. Endoscopic treatment of 135 cases of Plummer — Vinson web: A pilot experience. *Gastrointest Endosc*. 2014;80(4):738–41. DOI: 10.1016/j.gie.2014.05.332
20. Nishitani M., Matsuda M., Arihara F., Sakai A., Noda Y. Electroincision for hypopharyngoesophageal stricture caused by Plummer — Vinson syndrome. *Gastrointest Endosc*. 2016;84(5):849–50. DOI: 10.1016/j.gie.2016.06.003

Сведения об авторах

Саенко Анна Алексеевна* — кандидат медицинских наук, ассистент кафедры госпитальной терапии, ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации. Контактная информация: anna-selyanina@mail.ru; 454092, г. Челябинск, ул. Воровского, 64. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3481-8092>

Долгушина Анастасия Ильинична — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой госпитальной терапии, ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации. Контактная информация: dolgushinaai@yandex.ru; 454092, г. Челябинск, ул. Воровского, 64. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2569-1699>

Коробицына Ольга Валерьевна — кандидат медицинских наук, доцент кафедры госпитальной терапии, ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; врач-гематолог отделения гематологии, ГБУЗ «Челябинская областная клиническая больница». Контактная информация: korobitsyna3000@mail.ru; 454092, г. Челябинск, ул. Воровского, 64. ORCID: <https://orcid.org/0009-0002-5110-5032>

Олевская Елена Рафаиловна — доктор медицинских наук, доцент, профессор кафедры госпитальной хирургии, ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; заведующий отделением эндоскопии, ГБУЗ «Челябинская областная клиническая больница». Контактная информация: endo74@mail.ru; 454092, г. Челябинск, ул. Воровского, 64. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7385-8505>

Хихлова Алина Олеговна — ассистент кафедры госпитальной хирургии, ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; врач-эндоскопист отделения эндоскопии, ГБУЗ «Челябинская областная клиническая больница». Контактная информация: alina_hihlova@mail.ru; 454092, г. Челябинск, ул. Воровского, 64. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6444-4573>

Кузнецова Алла Сергеевна — кандидат медицинских наук, доцент кафедры госпитальной терапии, ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации. Контактная информация: kuzja321@mail.ru; 454092, г. Челябинск, ул. Воровского, 64. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0357-5702>

Генкель Вадим Викторович — кандидат медицинских наук, доцент, доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней, ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации. Контактная информация: henkel-07@mail.ru; 454092, г. Челябинск, ул. Воровского, 64. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5902-3803>

Information about the authors

Anna A. Saenko* — Cand. Sci. (Med.), Teaching Assistant of the Department of Hospital Therapy, South Ural State Medical University. Contact information: anna-selyanina@mail.ru; 454092, Chelyabinsk, Vorovskogo str., 64. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3481-8092>

Anastasia I. Dolgushina — Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Hospital Therapy, South Ural State Medical University. Contact information: dolgushinaai@yandex.ru; 454092, Chelyabinsk, Vorovskogo str., 64. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2569-1699>

Olga V. Korobitsyna — Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Hospital Therapy, South Ural State Medical University; Hematologist of the Hematology Department, Chelyabinsk Regional Clinical Hospital. Contact information: korobitsyna3000@mail.ru; 454092, Chelyabinsk, Vorovskogo str., 64. ORCID: <https://orcid.org/0009-0002-5110-5032>

Elena R. Olevskaya — Dr. Sci. (Med.), Docent, Professor of the Department of Hospital Surgery, South Ural State Medical University; Head of the Endoscopy Department, Chelyabinsk Regional Clinical Hospital. Contact information: endo74@mail.ru; 454092, Chelyabinsk, Vorovskogo str., 64. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7385-8505>

Alina O. Khikhlova — Teaching Assistant of the Department of Hospital Surgery, South Ural State Medical University; Endoscopist of the Endoscopy Department, Chelyabinsk Regional Clinical Hospital. Contact information: alina_hihlova@mail.ru; 454092, Chelyabinsk, Vorovskogo str., 64. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6444-4573>

Alla S. Kuznezova — Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Hospital Therapy, South Ural State Medical University. Contact information: kuzja321@mail.ru; 454092, Chelyabinsk, Vorovskogo str., 64. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0357-5702>

Vadim V. Genkel — Cand. Sci. (Med.), Docent, Associate Professor of the Department of Internal Medicine Propaedeutics, South Ural State Medical University. Contact information: henkel-07@mail.ru; 454092, Chelyabinsk, Vorovskogo str., 64. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5902-3803>

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

Хусаинова Гузель Мидхатовна — ассистент кафедры госпитальной терапии, ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; врач-ревматолог отделения ревматологии, ГБУЗ «Челябинская областная клиническая больница».

Контактная информация: husainovagm@yandex.ru;
454092, г. Челябинск, ул. Воровского, 64.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5954-3112>

Guzel M. Khusainova — Teaching Assistant of the Department of Hospital Therapy, South Ural State Medical University; Rheumatologist of the Rheumatology Department, Chelyabinsk Regional Clinical Hospital.

Contact information: husainovagm@yandex.ru;
454092, Chelyabinsk, Vorovskogo str., 64.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5954-3112>

Вклад авторов

Концепция и формулирование цели клинического наблюдения: Саенко А.А., Долгушина А.И.

Участие в ведении пациента, диагностике и лечении: Коробицына О.В., Олевская Е.Р., Хихлова А.О.

Сбор и обработка материалов: Кузнецова А.С., Генкель В.В., Хусаинова Г.М.

Подбор эндофотографий из личного архива авторов: Олевская Е.Р., Хихлова А.О.

Написание текста: Саенко А.А.

Редактирование: Долгушина А.И.

Проверка верстки и ее согласование с авторским коллективом: Саенко А.А., Долгушина А.И.

Authors' contributions

Concept and formulation of clinical observation aim: Saenko A.A., Dolgushina A.I.

Participation in patient management, diagnosis and treatment: Korobitsyna O.V., Olevskaya E.R., Hihlova A.O.

Collection and processing of the material: Kuznetsova A.S., Genkel V.V., Husainova G.M.

Selection of endophotographs from the personal archive of the authors: Olevskaya E.R., Hihlova A.O.

Writing of the text: Saenko A.A.

Editing: Dolgushina A.I.

Proof checking and approval with authors: Saenko A.A., Dolgushina A.I.

Поступила: 25.08.2024 Принята: 13.10.2024 Опубликовано: 30.06.2025
Submitted: 25.08.2024 Accepted: 13.10.2024 Published: 30.06.2025



Patient with Dyspnea, Dysphagia and Menorrhagia: Plummer — Vinson Syndrome Against the Background of von Willebrand Disease

Anna A. Saenko^{1*}, Anastasia I. Dolgushina^{1,2}, Olga V. Korobitsyna^{1,2}, Elena R. Olevskaya^{1,2}, Alina O. Khikhlova^{1,2}, Alla S. Kuznezowa¹, Vadim V. Genkel¹, Guzel M. Khusainova^{1,2}

¹ South Ural State Medical University, Chelyabinsk, Russian Federation

² Chelyabinsk Regional Clinical Hospital, Chelyabinsk, Russian Federation

Aim: to present a clinical observation of a patient with Plummer — Vinson syndrome against the background of von Willebrand disease.

Key points. A 40-years-old woman presented to the hematology department of our hospital with fatigue, dizziness, dyspnea on exertion and dysphagia to solid food. Laboratory examination showed microcytic and hypochromic anemia (haemoglobin — 2,0 g/dL; red blood cells — $1.31 \times 10^{12}/L$), a reduction in serum levels of ferritin to 1.5 ng/mL and a decrease in the von Willebrand factor activity up to 32.4 %. According to esophagogastroduodenoscopy the lumen of the upper esophagus third was circularly narrowed to 8 mm by web formation. Combining these clinical symptoms and examinations, we made the diagnosis of von Willebrand disease and Plummer — Vinson syndrome. Iron supplementation therapy and replacement therapy with von Willebrand factor concentrate were prescribed. At the time of discharge, the patient noted a significant improvement in her general condition, the number of red blood cells was $3.9 \times 10^{12}/L$, haemoglobin — 8.6 g/L.

Conclusion. Plummer — Vinson syndrome is a rare manifestation of iron deficiency anaemia and therefore can often be overlooked by physicians. The cause of deep tissue iron deficiency in our patient was chronic blood loss against the background of von Willebrand disease. Our literature review did not reveal similar cases of concomitant von Willebrand disease with Plummer — Vinson syndrome.

Keywords: case report, esophageal dysphagia, Plummer — Vinson syndrome, von Willebrand disease, menorrhagia

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

For citation: Saenko A.A., Dolgushina A.I., Korobitsyna O.V., Olevskaya E.R., Khikhlova A.O., Kuznezowa A.S., Genkel V.V., Khusainova G.M. Patient with Dyspnea, Dysphagia and Menorrhagia: Plummer — Vinson Syndrome Against the Background of von Willebrand Disease. Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology. 2025;35(3):114–120. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2025-35-3-114-120>

Пациентка с одышкой, дисфагией и меноррагией: синдром Платмера — Винсона на фоне болезни Виллебранда

А.А. Саенко^{1*}, А.И. Долгушина¹, О.В. Коробицына^{1,2}, Е.Р. Олевская^{1,2}, А.О. Хихлова^{1,2}, А.С. Кузнецова¹, В.В. Генкель¹, Г.М. Хусаинова^{1,2}

¹ ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Челябинск, Российская Федерация

² ГБУЗ «Челябинская областная клиническая больница», Челябинск, Российская Федерация

Цель: представить клиническое наблюдение пациентки с синдромом Платмера — Винсона на фоне болезни Виллебранда.

Основные положения. Пациентка П., 40 лет, поступила в гематологическое отделение Челябинской областной клинической больницы с жалобами на выраженную общую слабость, головокружение и одышку при минимальной физической нагрузке, дисфагию при проглатывании твердой пищи, нарушение менструального цикла по типу меноррагии. По данным лабораторного обследования выявлены гипохромная микроцитарная анемия тяжелой степени (эритроциты — $1,31 \times 10^{12}/л$, гемоглобин — 20 г/л), снижение ферритина до 1,5 нг/мл, сывороточного железа до 2,6 мкмоль/л, снижение активности фактора Виллебранда до 32,4 %. В связи с жалобами на дисфагию проведена эзофагогастродуоденоскопия, по данным которой просвет пищевода в области устья циркулярно сужен до 0,8–0,9 см на протяжении 0,4 см. На основании клиники и результатов дообследования пациентке выставлен диагноз болезни Виллебранда, вторичной железодефицитной анемии на фоне гиперполименореи и синдрома Платмера — Винсона. На фоне стационарного лечения больная

отметила значительное улучшение общего состояния и регресс дисфагии. По данным общего анализа крови на момент выписки количество эритроцитов составило $3,9 \times 10^{12}/л$, гемоглобина — 86 г/л. Пациентке даны рекомендации по продолжению приема препаратов железа, с целью заместительной терапии назначен VIII фактор свертывания крови и фактор Виллебранда во время менструаций и оперативных вмешательств.

Заключение. Синдром Платмера — Винсона является редким проявлением железодефицитной анемии, в связи с чем часто может упускаться из виду практикующими врачами. Причиной глубокого тканевого дефицита железа у нашей пациентки послужила хроническая кровопотеря на фоне болезни Виллебранда. Проведенный нами обзор литературы не выявил похожих случаев сочетания синдрома Платмера — Винсона и болезни Виллебранда.

Ключевые слова: клинический случай, пищеводная дисфагия, синдром Платмера — Винсона, болезнь Виллебранда, меноррагия

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования: Саенко А.А., Долгушина А.И., Коробицына О.В., Олевская Е.Р., Хихлова А.О., Кузнецова А.С., Генкель В.В., Хусаинова Г.М. Пациентка с одышкой, дисфагией и меноррагией: синдром Платмера — Винсона на фоне болезни Виллебранда. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2025;35(3):114–120. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2025-35-3-114-120>

Introduction

Plummer — Vinson syndrome, also known as Paterson — Brown — Kelly syndrome or sideropenic dysphagia, is a rare condition that presents with a triad of symptoms: dysphagia, iron deficiency anemia and webs in the upper third of the esophagus. The first description of dysphagia in a female patient with anemia was described by Henry Stanley Plummer in 1914, then in 1922 Porter Paisley Vinson supplemented Plummer's observations, in connection with which the syndrome was called "Plummer — Vinson syndrome" or "dysphagia associated with anemia" [1]. Most often, this syndrome is associated with concomitant diseases that cause iron deficiency anemia, especially due to chronic blood loss or impaired iron absorption.

Von Willebrand disease, first described by Erik von Willebrand in 1926, is currently considered the most common inherited bleeding disorder [2]. Von Willebrand disease is caused by quantitative deficiency and/or qualitative defects of von Willebrand factor — a glycoprotein with many functions that generally promotes platelet adhesion to vessel walls after vessel injury, also von Willebrand factor serves as a carrier protein for factor VIII. Bleeding history associated with von Willebrand disease leads to chronic blood loss and as a consequence to iron deficiency anemia. According to L. Srivaths et al. [3], in 60 % of patients with reduced activity of von Willebrand factor, iron deficiency anemia is registered, despite this, our literature analysis did not reveal any reported cases of Plummer — Vinson syndrome in patients with von Willebrand disease.

Case report

A 40-years-old woman presented to the Hematology Department of Chelyabinsk Regional Clinical Hospital with fatigue, dizziness, dyspnea on exertion, dysphagia to solid food, tachycardia, menorrhagia, 15 kg weight loss for 3 years and tinnitus. Her medical history revealed iron deficiency anemia for more than 20 years, but haemoglobin concentration was not monitored over the past five years, and she did not receive iron supplementation therapy. During a detailed collection of complaints, the patient noted that over the past two years she periodically began to experience a feeling of obstruction when passing a food bolus at the level of the upper third of the esophagus, but this symptom did not progress. During the week before hospitalization, she noted increasing fatigue, increased dyspnea, and dizziness. She turned to the emergency room of our hospital. The patient's blood test showed microcytic and hypochromic anemia (haemoglobin — 2.0 g/L; red blood cells — $1.31 \times 10^{12}/L$) with white cell count of $3.95 \times 10^9/L$ and platelet count of $630 \times 10^9/L$. The patient was hospitalized in the hematology department with a diagnosis of severe iron deficiency anemia. According to personal and family history, the patient had heavy and prolonged menstrual bleeding from the onset of menarche. The patient's mother and grandmother also had menorrhagia since childhood. No data for alimentary iron deficiency were found during the survey. A physical examination revealed a general condition of moderate severity; the body mass

index was 18 kg/m². Visible mucous membranes were pale, dry skin was noted. Vital function assessment revealed increased respiratory rate to 20 per minute, heart rate to 94 beats per minute, systolic blood pressure was 110 mmHg, diastolic blood pressure was 70 mmHg. Physical examination of the digestive and genitourinary systems did not reveal significant abnormalities. Laboratory examination showed a reduction in serum levels of ferritin to 1.5 ng/mL, serum iron to 2.6 µmol/L and an increase in serum erythropoietin concentration to 750 mU/mL with normal levels of vitamin B₁₂ and folic acid. A decrease in the von Willebrand factor activity up to 32.4 % was revealed. No abnormality was found in liver and renal function tests, coagulation panel, platelet aggregation studies and routine urine analyses. Electrocardiography data revealed sinus tachycardia with a heart rate of 94 beats per minute. According to the ultrasound examination of the abdominal organs, moderate diffuse changes in the liver were recorded. On the first day of hospitalization, the patient received a transfusion of red blood cells and was prescribed iron protein succinylate. Esophagogastroduodenoscopy was performed to evaluate her dysphagia. According to esophagogastroduodenoscopy, the lumen of the esophagus at the near upper esophageal sphincter was circularly narrowed to 8 mm by web formation, and a disturbed passage of the scope was noted (Fig. 1).

A barium swallow study was performed, which revealed persistent narrowing of the upper esophagus third at the level of the C_{VII} vertebra, over 7 mm, the contrast did not linger at this level (Fig. 2). According to the results of the neck soft tissues multispiral computed tomography no signs of mass formation were revealed.

Combined with the patient's medical history, the final diagnosis was von Willebrand disease, secondary iron deficiency anemia and Plummer – Vinson syndrome. Iron supplementation therapy was started. Replacement therapy with von Willebrand factor concentrate and coagulation factor VIII were prescribed during menstruation and surgical interventions. At the time of discharge, the patient noted a significant improvement in her general condition, the number of red blood cells was $3.9 \times 10^{12}/L$, haemoglobin — 8.6 g/L, and platelets — $163 \times 10^9/L$. During 1 year of observation of the patient, no adverse events or side effects to the therapy were recorded. In the course of the therapy, the patient's dysphagia resolved, but according to the results of repeated esophagogastroduodenoscopy

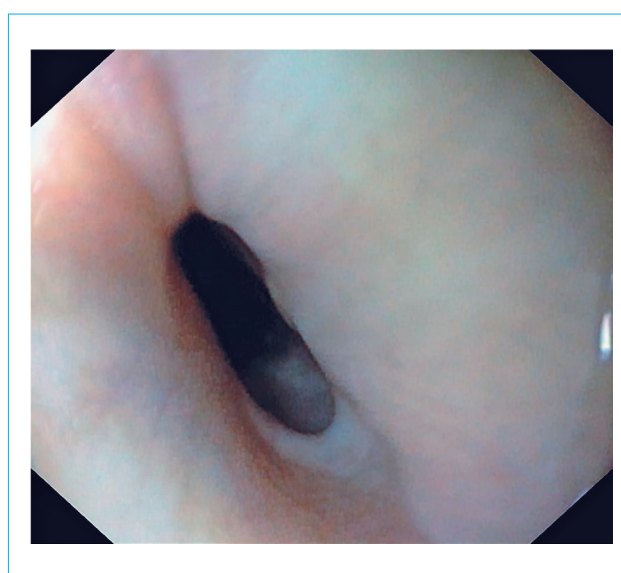


Figure 1. Results of the patient's esophagogastroduodenoscopy (circular narrowing of the lumen of the esophagus in the area of the mouth up to 0.8 cm due to the formation of a connective tissue membrane)

Рисунок 1. Результаты эзофагогастродуоденоскопии пациентки (циркулярное сужение просвета пищевода в области устья до 0,8 см за счет образования соединительнотканной мембраны)

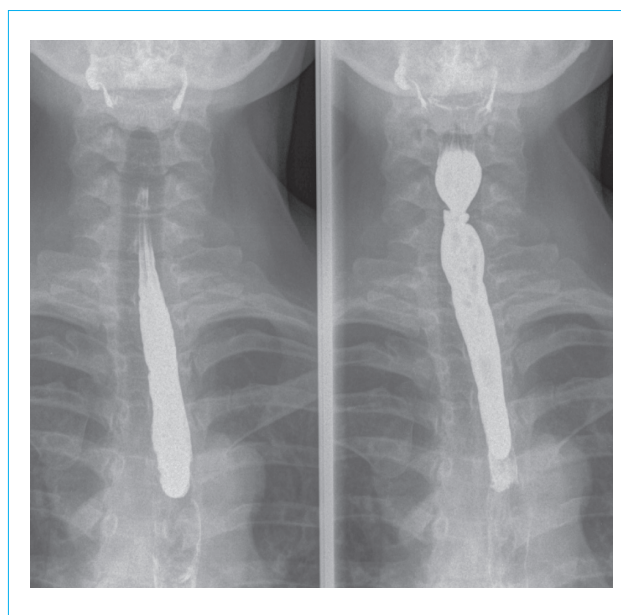


Figure 2. Results of X-ray examination of the patient's esophagus (persistent narrowing of the upper third of the esophagus at the level of the C_{VII} vertebra up to 6 mm, over a length of 7 mm)

Рисунок 2. Результаты рентгеноскопии пищевода пациентки (стойкое сужение верхней трети пищевода на уровне C_{VII} позвонка до 6 мм на протяжении 7 мм)

1 year after hospitalization, a thin transparent circular web is visualized in the upper esophagus third, which does not narrow the lumen of the esophagus.

Discussion

The above-described clinical case provides an opportunity to perform differential diagnosis for several therapeutic syndromes: hypoxic, sideropenic, hemorrhagic, and such a polyetiological symptom as dysphagia. On admission to the hospital, the predominant clinical syndromes of our patient were sideropenic and hypoxic, the cause of which was iron deficiency anemia. According to modern concepts, the main mechanisms leading to iron deficiency anemia include blood loss, impaired iron absorption, increased need for iron, and insufficient intake with food. The predominant mechanism in our clinical case was blood loss. Given the long history of menorrhagia, in the absence of gynecological diseases and other causes of iron deficiency anemia, the patient underwent additional examination to exclude hemorrhagic diathesis, according to the results of which a decrease in the level of von Willebrand factor was recorded. The most common clinical manifestations of von Willebrand disease are epistaxis, bleeding after tooth extraction, easy bruising, gingival bleeding and excessive post-traumatic or surgical bleeding. According to literature data, which is confirmed by the given clinical case, for women the most frequent, and sometimes the only clinical manifestation, especially in the first type of von Willebrand disease, is heavy menstrual bleeding. According to various studies, the frequency of von Willebrand disease in patients with menorrhagia ranges from 6.6 to 20 % [4–6].

Against the background of blood transfusions and ferrotherapy, the patient's anemia symptoms significantly regressed, but complaints of dysphagia persisted. At the first stage of the differential diagnosis of esophageal dysphagia, it is necessary to exclude mechanical causes: obstruction of the esophagus by a foreign body, narrowing of its lumen due to inflammation, fibrosis or tumor process and compression of the esophagus from the outside. The primary and most informative diagnostic method in this clinical situation is an endoscopic examination of the esophagus, and, if necessary, barium swallow study of the esophagus. Esophagogastroduodenoscopy made it possible to record a thin connective tissue membrane in the upper third of the esophagus, which, together with the presence of anemia and deep sideropenia, made it possible to confirm Plummer – Vinson syndrome. It is worth noting that histological

examination of esophageal biopsy specimens has no diagnostic value for confirming Plummer – Vinson syndrome but may be necessary to exclude other causes of esophageal dysphagia, such as eosinophilic esophagitis, infectious esophagitis, and neoplastic processes.

Exact data about prevalence of Plummer – Vinson syndrome are not available, but there is currently a downward trend in the incidence of Plummer – Vinson syndrome in developed countries, which is probably associated with a decrease in the prevalence of iron deficiency anemia and improved nutritional status. According to case reports, Plummer – Vinson syndrome is often associated with the presence of comorbidities in patients, which contributes to the development of iron deficiency anemia. The largest number of Plummer – Vinson syndrome observations was recorded in patients with Crohn's disease, colorectal cancer, factor VII deficiency, amyloidosis and celiac disease [7–12]. Despite the above data, a thorough analysis of the Pubmed search engine did not record clinical cases of Plummer – Vinson syndrome in patients with von Willebrand disease.

The pathogenesis of Plummer – Vinson syndrome is not fully understood. Proposed causal mechanisms include iron deficiency anemia, poor nutrition, genetic predisposition, autoimmune inflammation, and pyridoxine and riboflavin deficiencies. It is suggested that the appearance of connective tissue membranes in the upper third of the esophagus is associated with a decrease in the activity of iron-dependent oxidative enzymes, which leads to gradual dystrophy of the pharyngeal muscles, atrophy of the overlying mucosa, and the appearance of membranes [13]. This hypothesis is indirectly supported by the rapid regression of dysphagia in patients with Plummer – Vinson syndrome receiving iron therapy [1], but it does not explain why connective tissue membranes are localized in the upper third of the esophagus. These mucosal changes in the postcricoid esophagus probably arise due to a higher risk of injury by a solid bolus of the upper esophagus and an unfortunate topographic location: anterior and posterior bone elements [13]. An alternative explanation for the formation of membranes is the possible existence in some patients of ectopia of the gastric mucosa in the upper esophagus, the secretion of acid from which causes local inflammation and the formation of stricture. However, this hypothesis does not explain the absence of membranes in the lower esophagus, given that the mucous membrane of the lower third of the esophagus is more often and intensely exposed to hydrochloric acid [14]. An indirect confirmation of the autoimmune genesis of this disease is the frequent combination

of Plummer — Vinson syndrome and other autoimmune disorders, including Sjögren's syndrome, rheumatoid arthritis and celiac disease [15, 16]. In general, it is most likely that the formation of connective tissue membranes has a multifactorial nature and the question of which factor plays the main role in the pathogenesis of this condition remains open.

Interest in such a rare disease as Plummer — Vinson syndrome is also associated with its high potential for malignancy. The strongest association has been established between Plummer — Vinson syndrome and the development of squamous cell carcinoma of the esophagus [17]. Therapy for Plummer — Vinson syndrome is primarily aimed at eliminating the cause of anemia, iron supplementation therapy, and using endoscopic treatment methods. Endoscopic methods of therapy for

Plummer — Vinson syndrome include the use of endoscopic balloon dilation, Savary — Gilliard dilators, endoscopic laser dissection, and electrodissection of strictures [18–20].

Conclusion

Plummer — Vinson syndrome is a rare manifestation of iron deficiency anemia and therefore can often be overlooked by physicians. The cause of deep tissue iron deficiency in our patient was chronic blood loss against the background of von Willebrand disease and the long absence of preventive examinations and von Willebrand factor replacement therapy. Our literature review did not reveal similar cases of concomitant von Willebrand disease with Plummer — Vinson syndrome.

References / Литература

1. Atmatzidis K., Papaziogas B., Pavlidis T., Mirelis C., Papaziogas T. Plummer — Vinson syndrome. *Dis Esophagus*. 2003;16(2):154–7. DOI: 10.1046/j.1442-2050.2003.00316.x
2. Von Willebrand E.A. Hereditary pseudohaemophilia. *Haemophilia*. 1999;5(3):223–31. DOI: 10.1046/j.1365-2516.1999.00302.x
3. Srivaths L., Minard C.G., O'Brien S.H., Wheeler A.P., Mullins E., Sharma M., et al. The spectrum and severity of bleeding in adolescents with low von Willebrand factor-associated heavy menstrual bleeding. *Blood Adv*. 2020;4(13):3209–16. DOI: 10.1182/bloodadvances.2020002081. Erratum: *Blood Adv*. 2021;5(7):1952. DOI: 10.1182/bloodadvances.2021004671
4. Dilley A., Drews C., Miller C., Lally C., Austin H., Ramaswamy D., et al. von Willebrand disease and other inherited bleeding disorders in women with diagnosed menorrhagia. *Obstet Gynecol*. 2001;97(4):630–6. DOI: 10.1016/S0029-7844(00)01224-2
5. Edlund M., Blombäck M., von Schoultz B., Andersson O. On the value of menorrhagia as a predictor for coagulation disorders. *Am J Hematol*. 1996;53(4):234–8. DOI: 10.1002/(SICI)1096-8652(199612)53:4<234::AID-AJH4>3.0.CO;2-Z
6. Woo Y.L., White B., Corbally R., Byrne M., O'Connell N., O'Shea E., et al. von Willebrand's disease: An important cause of dysfunctional uterine bleeding. *Blood Coagul Fibrinolysis*. 2002;13(2):89–93. DOI: 10.1097/00001721-200203000-00003
7. Park J.M., Kim K.O., Park C.S., Jang B.I. A case of Plummer — Vinson syndrome associated with Crohn's disease. *Korean J Gastroenterol*. 2014;63(4):244–7. DOI: 10.4166/kjg.2014.63.4.244
8. Candelario N., Tiu A. Colon adenocarcinoma presenting as Plummer — Vinson syndrome. *Am J Med*. 2018;131(11):e461–2. DOI: 10.1016/j.amjmed.2018.05.017
9. Kaji M., Monday L., Tannous P. Plummer — Vinson syndrome with concomitant factor VII deficiency. *Ochsner J*. 2019;19(3):286–9. DOI: 10.31486/toj.18.0158
10. Jain A., Agrawal P., Malhotra P., Nada R., Varma S. An unusual etiology of Plummer — Vinson syndrome. *Blood Res*. 2018;53(1):79–81. DOI: 10.5045/br.2018.53.1.79
11. Dickey W., McConnell B. Celiac disease presenting as the Paterson — Brown — Kelly (Plummer — Vinson) syndrome. *Am J Gastroenterol*. 1999;94(2):527–9. DOI: 10.1111/j.1572-0241.1999.889_r.x
12. Hefaidh R., Boutreaa Y., Ouakaa-Kchaou A., Kochlef A., Elloumi H., Gargouri D., et al. Plummer Vinson syndrome association with coeliac disease. *Arab J Gastroenterol*. 2013;14(4):183–5. DOI: 10.1016/j.ajg.2013.10.003
13. Goel A., Bakshi S.S., Soni N., Chhavi N. Iron deficiency anemia and Plummer — Vinson syndrome: Current insights. *J Blood Med*. 2017;8:175–84. DOI: 10.2147/JBM.S127801
14. Weaver G.A. Upper esophageal web due to a ring formed by a squamocolumnar junction with ectopic gastric mucosa (another explanation of the Paterson — Kelly, Plummer — Vinson syndrome). *Dig Dis Sci*. 1979;24(12):959–63. DOI: 10.1007/BF01311954
15. Ouakaa-Kchaou A., Jebali S., Elloumi H., Gargouri D., Kochlef A., Romani M., et al. Association of Sjögren's syndrome and Plummer Vinson syndrome. *Rev Med Interne*. 2011;32(2):e21–2. DOI: 10.1016/j.revmed.2010.03.459
16. Medrano M. Dysphagia in a patient with rheumatoid arthritis and iron deficiency anemia. *MedGenMed*. 2002;4(3):10.
17. Messmann H. Squamous cell cancer of the oesophagus. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2001;15(2):249–65. DOI: 10.1053/bega.2000.0172
18. Goel A., Lakshmi C.P., Bakshi S.S., Soni N., Koshy S. Single-center prospective study of Plummer — Vinson syndrome. *Dis Esophagus*. 2016;29(7):837–41. DOI: 10.1111/dote.12393
19. Bakari G., Benelbarhdadi I., Bahije L., El Feydi Es-said A. Endoscopic treatment of 135 cases of Plummer — Vinson web: A pilot experience. *Gastrointest Endosc*. 2014;80(4):738–41. DOI: 10.1016/j.gie.2014.05.332
20. Nishitani M., Matsuda M., Arihara F., Sakai A., Noda Y. Electroincision for hypopharyngoesophageal stricture caused by Plummer — Vinson syndrome. *Gastrointest Endosc*. 2016;84(5):849–50. DOI: 10.1016/j.gie.2016.06.003

Information about the authors

Anna A. Saenko* — Cand. Sci. (Med.), Teaching Assistant of the Department of Hospital Therapy, South Ural State Medical University.

Contact information: anna-selyanina@mail.ru;

454092, Chelyabinsk, Vorovskogo str., 64.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3481-8092>

Anastasia I. Dolgushina — Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Hospital Therapy, South Ural State Medical University.

Contact information: dolgushinaai@yandex.ru;

454092, Chelyabinsk, Vorovskogo str., 64.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2569-1699>

Olga V. Korobitsyna — Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Hospital Therapy, South Ural State Medical University; Hematologist of the Hematology Department, Chelyabinsk Regional Clinical Hospital.

Contact information: korobitsyna3000@mail.ru;

454092, Chelyabinsk, Vorovskogo str., 64.

ORCID: <https://orcid.org/0009-0002-5110-5032>

Elena R. Olevskaia — Dr. Sci. (Med.), Docent, Professor of the Department of Hospital Surgery, South Ural State Medical University; Head of the Endoscopy Department, Chelyabinsk Regional Clinical Hospital.

Contact information: endo74@mail.ru;

454092, Chelyabinsk, Vorovskogo str., 64.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7385-8505>

Alina O. Khikhlova — Teaching Assistant of the Department of Hospital Surgery, South Ural State Medical University; Endoscopist of the Endoscopy Department, Chelyabinsk Regional Clinical Hospital.

Contact information: alina_hihlova@mail.ru;

454092, Chelyabinsk, Vorovskogo str., 64.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6444-4573>

Alla S. Kuznezova — Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Hospital Therapy, South Ural State Medical University.

Contact information: kuzja321@mail.ru;

454092, Chelyabinsk, Vorovskogo str., 64.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0357-5702>

Vadim V. Genkel — Cand. Sci. (Med.), Docent, Associate Professor of the Department of Internal Medicine Propaedeutics, South Ural State Medical University.

Contact information: henkel-07@mail.ru;

454092, Chelyabinsk, Vorovskogo str., 64.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5902-3803>

Сведения об авторах

Саенко Анна Алексеевна* — кандидат медицинских наук, ассистент кафедры госпитальной терапии, ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Контактная информация: anna-selyanina@mail.ru;

454092, г. Челябинск, ул. Воровского, 64.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3481-8092>

Долгушина Анастасия Ильинична — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой госпитальной терапии, ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Контактная информация: dolgushinaai@yandex.ru;

454092, г. Челябинск, ул. Воровского, 64.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2569-1699>

Коробицына Ольга Валерьевна — кандидат медицинских наук, доцент кафедры госпитальной терапии, ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; врач-гематолог отделения гематологии, ГБУЗ «Челябинская областная клиническая больница».

Контактная информация: korobitsyna3000@mail.ru;

454092, г. Челябинск, ул. Воровского, 64.

ORCID: <https://orcid.org/0009-0002-5110-5032>

Олевская Елена Рафаиловна — доктор медицинских наук, доцент, профессор кафедры госпитальной хирургии, ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; заведующий отделением эндоскопии, ГБУЗ «Челябинская областная клиническая больница».

Контактная информация: endo74@mail.ru;

454092, г. Челябинск, ул. Воровского, 64.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7385-8505>

Хихлова Алина Олеговна — ассистент кафедры госпитальной хирургии, ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; врач-эндоскопист отделения эндоскопии, ГБУЗ «Челябинская областная клиническая больница».

Контактная информация: alina_hihlova@mail.ru;

454092, г. Челябинск, ул. Воровского, 64.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6444-4573>

Кузнецова Алла Сергеевна — кандидат медицинских наук, доцент кафедры госпитальной терапии, ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Контактная информация: kuzja321@mail.ru;

454092, г. Челябинск, ул. Воровского, 64.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0357-5702>

Генкель Вадим Викторович — кандидат медицинских наук, доцент, доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней, ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Контактная информация: henkel-07@mail.ru;

454092, г. Челябинск, ул. Воровского, 64.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5902-3803>

* Corresponding author / Автор, ответственный за переписку

Guzel M. Khusainova — Teaching Assistant of the Department of Hospital Therapy, South Ural State Medical University; Rheumatologist of the Rheumatology Department, Chelyabinsk Regional Clinical Hospital.

Contact information: husainovagm@yandex.ru;
454092, Chelyabinsk, Vorovskogo str., 64.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5954-3112>

Хусаинова Гузель Мидхатовна — ассистент кафедры госпитальной терапии, ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; врач-ревматолог отделения ревматологии, ГБУЗ «Челябинская областная клиническая больница».

Контактная информация: husainovagm@yandex.ru;
454092, г. Челябинск, ул. Воровского, 64.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5954-3112>

Authors' contributions

Concept and formulation of clinical observation aim: Saenko A.A., Dolgushina A.I.

Participation in patient management, diagnosis and treatment: Korobitsyna O.V., Olevskaya E.R., Hihlova A.O.

Collection and processing of the material: Kuznetsova A.S., Genkel V.V., Husainova G.M.

Selection of endophotographs from the personal archive of the authors: Olevskaya E.R., Hihlova A.O.

Writing of the text: Saenko A.A.

Editing: Dolgushina A.I.

Proof checking and approval with authors: Saenko A.A., Dolgushina A.I.

Вклад авторов

Концепция и формулирование цели клинического наблюдения: Саенко А.А., Долгушина А.И.

Участие в ведении пациента, диагностике и лечении: Коробицына О.В., Олевская Е.Р., Хихлова А.О.

Сбор и обработка материалов: Кузнецова А.С., Генкель В.В., Хусаинова Г.М.

Подбор эндофотографий из личного архива авторов: Олевская Е.Р., Хихлова А.О.

Написание текста: Саенко А.А.

Редактирование: Долгушина А.И.

Проверка верстки и ее согласование с авторским коллективом: Саенко А.А., Долгушина А.И.

Submitted: 25.08.2024 Accepted: 13.10.2024 Published: 30.06.2025
Поступила: 25.08.2024 Принята: 13.10.2024 Опубликовано: 30.06.2025



Белок вируса SARS-CoV-2 в биоптате лимфатического узла у пациентки с клиникой генерализованного саркоидоза

А.В. Богачева*, Н.И. Кокина, О.Ю. Зольникова, Э.Р. Буклис, М.А. Татаркина, А.П. Кирюхин, М.В. Фельдшер, Е.А. Коган, В.Т. Ивашкин

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

Цель: представить клиническое наблюдение генерализованного саркоидоза, развившегося после перенесенной новой коронавирусной инфекции.

Основные положения. Пациентка М., 45 лет, госпитализирована в пульмонологическое отделение Клиники пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии им. В.Х. Василенко в октябре 2023 г. с жалобами на одышку, возникающую при умеренной физической нагрузке, потливость, повышенную утомляемость. В ходе обследования установлен диагноз: Основное заболевание: Генерализованный саркоидоз с поражением легких, внутригрудных и периферических лимфатических узлов, селезенки. Фоновое заболевание: Новая коронавирусная инфекция COVID-19 от 01.2022 г. Затяжной постинфекционный (новая коронавирусная инфекция) синдром. При иммуногистохимическом исследовании биоптата надключичного лимфатического узла в эпителиоидных клетках, гигантских многоядерных клетках в цитоплазме обнаружены нуклеокапсидный и спайк-белки вируса SARS-CoV-2. Согласно алгоритмам лечения саркоидоза назначена терапия 1-й линии системными глюкокортикостероидами с последующим снижением дозы и динамическим наблюдением.

Заключение. Представлен клинический случай развития генерализованного саркоидоза с верифицированной персистенцией вируса в клетках саркоидной гранулемы спустя 1,5 года от острого эпизода COVID-19.

Ключевые слова: SARS-CoV-2, саркоидоз, постковидный синдром, компьютерная томография

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования: Богачева А.В., Кокина Н.И., Зольникова О.Ю., Буклис Э.Р., Татаркина М.А., Кирюхин А.П., Фельдшер М.В., Коган Е.А., Ивашкин В.Т. Белок вируса SARS-CoV-2 в биоптате лимфатического узла у пациентки с клиникой генерализованного саркоидоза. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2025;35(3):121–128. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2025-35-3-121-128>

SARS-CoV-2 Virus Protein in Lymph Node Biopsy from a Female Patient with Generalized Sarcoidosis Clinical Features

Arina V. Bogacheva*, Natalia I. Kokina, Oxana Yu. Zolnikova, Elvira R. Buklis, Maria A. Tatarkina, Andrey P. Kiryukhin, Mikhail V. Feldsherov, Evgeniya A. Kogan, Vladimir T. Ivashkin

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

Aim: to present a clinical case of generalized sarcoidosis that developed after suffering a new coronavirus infection.

Key points. Patient M., 45-years-old female, was hospitalized in the pulmonology department of the Clinic in October 2023 with complaints of shortness of breath that occurs with moderate physical exertion, sweating, increased fatigue. During the examination, the diagnosis was made: Main disease: Generalized sarcoidosis with lesions of the lungs, intrathoracic and peripheral lymph nodes, and spleen. Background disease: New coronavirus infection COVID-19 from January 2022. Prolonged postinfectious (new coronavirus infection) syndrome. Immunohistochemical examination of the biopsy of the supraclavicular lymph node in epithelioid cells, giant multinucleated cells in the cytoplasm revealed nucleocapsid and spike proteins of the SARS-CoV-2 virus. According to the treatment algorithms for sarcoidosis, 1st line therapy with systemic glucocorticosteroids was prescribed, followed by dose reduction and case monitoring.

Conclusion. A clinical case of generalized sarcoidosis with verified virus persistence in sarcoid granuloma cells 1.5 years after an acute episode of COVID-19 is presented.

Keywords: SARS-CoV-2, sarcoidosis, post-covid syndrome, computed tomography

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

For citation: Bogacheva A.V., Kokina N.I., Zolnikova O.Yu., Buklis E.R., Tatarkina M.A., Kiryukhin A.P., Feldsherov M.V., Kogan E.A., Ivashkin V.T. SARS-CoV-2 Virus Protein in Lymph Node Biopsy from a Female Patient with Generalized Sarcoidosis Clinical Features. Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology. 2025;35(3):121–128. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2025-35-3-121-128>

Пандемия новой коронавирусной инфекции затронула миллиарды людей на планете. И на сегодняшний день совершенно очевидно, что вирус SARS-CoV-2 вызывает ряд потенциально серьезных осложнений не только в острую фазу заболевания, но и имеет существенные долгосрочные последствия [1–3]. В связи с этим крайне важным служит анализ клинических случаев, демонстрирующих различные проявления постковидного синдрома, одним из которых является развитие аутоиммунных реакций, в том числе саркоидоза [4].

Клиническое наблюдение

Пациентка М., 45 лет, обратилась в пульмонологическое отделение клиники пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии им. В.Х. Василенко в октябре 2023 г. с жалобами на одышку, возникающую при умеренной физической нагрузке, потливость, повышенную утомляемость. Выраженность одышки по шкале mMRC (Modified Medical Research Council Dyspnea Scale — модифицированная шкала одышки) соответствовала 2-й степени [5].

В январе 2022 г. пациентка перенесла новую коронавирусную инфекцию (ПЦР тест положительный) в легкой форме. В течение нескольких дней беспокоила боль в горле, повышение температуры тела до 37,3 °С.

Через несколько недель отметила появление постепенно нарастающей одышки, утомляемости, потливости, появились увеличенные подчелюстные и надключичные лимфатические узлы. В период с января по май 2022 г. похудела на 10 кг. По месту жительства проведена компьютерная томография (КТ) органов грудной клетки, выявлены мелкоочаговая диссеминация и увеличение внутригрудных лимфатических узлов. Туберкулез опровергнут отрицательным результатом диаскинтеста.

По данным ПЭТ/КТ: картина лимфопролиферативного заболевания с поражением нижних шейных, надключичных, внутригрудных лимфоузлов, избирательных групп мезентериальных, забрюшинных, тазовых, правого пахового лимфоузлов, с избирательным метаболизмом радиофармпрепарата, селезенки с гиперметаболизмом фтордезоксиглюкозы, а также картина интерстициальных изменений в легких и мелкоузловой диссеминации с повышенной метаболической активностью.

Ультразвуковое исследование надключичных и подчелюстных лимфатических узлов выявило объемное образование левой околоушной железы, очаговые образования околоушных и подчелюстных желез, в надключичной области лимфатические узлы

справа до 1×2 см, слева до 2,9×1,5 см. Проведена биопсия левого надключичного лимфатического узла и обнаружены множественные эпителиоидно-клеточные гранулемы без центрального некроза, что является характерным гистологическим признаком саркоидоза. Диагноз подтвержден высоким уровнем ангиотензин-превращающего фермента (АПФ) — выявлено повышение до 254 Ед (норма — 20–70 Ед), терапия пациентка не получала. Через год (в октябре 2023 г.) выявлена отрицательная динамика на КТ в виде увеличения размеров внутригрудных лимфатических узлов, что и послужило поводом для госпитализации в Клинику.

При объективном осмотре состояние средней тяжести. Кожные покровы чистые, нормальной окраски и влажности. Температура тела — 36,6 °С. ИМТ — 24,8 кг/м². Развитие подкожно-жирового слоя нормальное, подкожно-жировая клетчатка распределена равномерно. Пальпируются увеличенные подчелюстные и правый надключичный лимфатические узлы, мягкие, эластичные, не спаянные с кожей, размером около 1 см. Периферических отеков нет. Частота дыхательных движений — 21 в минуту. Сатурация при дыхании атмосферным воздухом — 93 %. Грудная клетка цилиндрической формы, симметричная. При перкуссии легких отмечается притупление перкуторного звука в нижних отделах с обеих сторон. При аускультации легких дыхание жесткое, крепитация в нижних отделах с обеих сторон. При аускультации сердца тоны ясные, дополнительных тонов и шумов не выслушивается. Частота сердечных сокращений и пульс 75 ударов в минуту, артериальное давление — 110/70 мм рт. ст. Живот при пальпации мягкий, безболезненный. Печень по краю реберной дуги. Пальпируется нижний полюс селезенки: мягкий, эластичный. Селезенка перкуторно увеличена (длинник — 14 см, поперечник — 6 см). Симптом поколачивания по поясничной области отрицательный с обеих сторон. Мочеиспускание свободное, безболезненное. Стул оформленный, без патологических примесей, регулярный.

На основании жалоб, данных анамнеза и объективного осмотра был сформулирован предварительный диагноз: генерализованный саркоидоз с поражением легких, внутригрудных и периферических лимфатических узлов, селезенки; дыхательная недостаточность 1-й степени.

Учитывая жалобы на одышку и потливость, лимфаденопатию, интерстициальные изменения в легких по типу мелкоузловой диссеминации, а также наличие гранулемы по данным биопсии, в круг дифференциального диагноза были

включены гранулематозные заболевания, такие как саркоидоз, лимфогранулематоз и туберкулез.

При обследовании в клинике в общем и биохимическом анализах крови, общем анализе мочи все результаты в пределах нормальных значений. Уровень АПФ — повышен до 282 Ед (норма — 20–70 Ед). Основные показатели спирометрии в пределах нормы (форсированная жизненная емкость легких — 116 %, объем форсированного выдоха за 1 секунду — 112 %, индекс Тиффно — 106 %). КТ органов грудной клетки: в обоих легких по всем легочным полям определяются множественные полиморфные перилимфатические милиарные очаги размером 1–3 мм в диаметре, с утолщением легочного интерстиция. Легочный рисунок усилен и деформирован. Корни легких расширены за счет прикорневой лимфаденопатии. Определяются увеличенные медиастинальные лимфатические узлы следующих размеров: паратрахеальные — 16×16 и 14×18 мм, бифуркационный — 28×31 мм, ретростернальные — 11×16 и 8×10 мм, прикорневые — справа 28×30 мм, слева 20×21 мм, параэзофагеальный — 10×10 мм (рис. 1).

При ультразвуковом исследовании органов брюшной полости выявлены признаки небольшого увеличения размеров печени (левая доля — 52×106 мм, правая доля — 108×153 мм), умеренно выраженных диффузных изменений печени и поджелудочной железы, увеличения размеров селезенки и диффузно-мелкоочаговых изменений ее ткани (размеры увеличены — 143×57 мм, площадь — 73 см^2 , контуры неровные, бугристые, эхоструктура неоднородная, с наличием по всей паренхиме множественных округлых участков

снижения эхогенности с достаточно ровными контурами, местами сливающихся между собой, размерами до 9–10 мм).

Данные бронхоскопии: картина левостороннего бронхита 1-й степени интенсивности воспаления с явлениями диффузной атрофии слизистой оболочки. Лаважная жидкость имеет слизистогнойный характер; лейкоцитов 20–35 в поле зрения, эритроциты единичные; кислотоустойчивых микроорганизмов, грибов не обнаружено; спирали Куршмана, кристаллы Шарко — Лейдена не определяются. Лаважная жидкость в основном представлена макрофагами. Кислотоустойчивые микроорганизмы методом ПЦР не обнаружены, ДНК *Mycobacterium tuberculosis* и нетуберкулезных микобактерий не обнаружена.

В клинике был произведен пересмотр гистологического материала надключичного лимфатического узла, удаленного летом 2022 г. В исследуемом материале определяются множественные эпителиоидноклеточные гранулемы с признаками фиброизирования и гиалиноза, без центральных некрозов, также определяются гигантские многоядерные клетки типа Пирогова — Лангханса (рис. 2).

Таким образом, из круга дифференциального диагноза были исключены лимфогранулематоз и туберкулез легких.

При иммуногистохимическом исследовании биоптата надключичного лимфатического узла в эпителиоидных клетках, гигантских многоядерных клетках в цитоплазме обнаружены нуклеокапсидный и спайк-белки вируса SARS-CoV-2 (рис. 3).

С учетом клинической картины и результатов лабораторно-инструментальных исследований пациентке установлен диагноз:

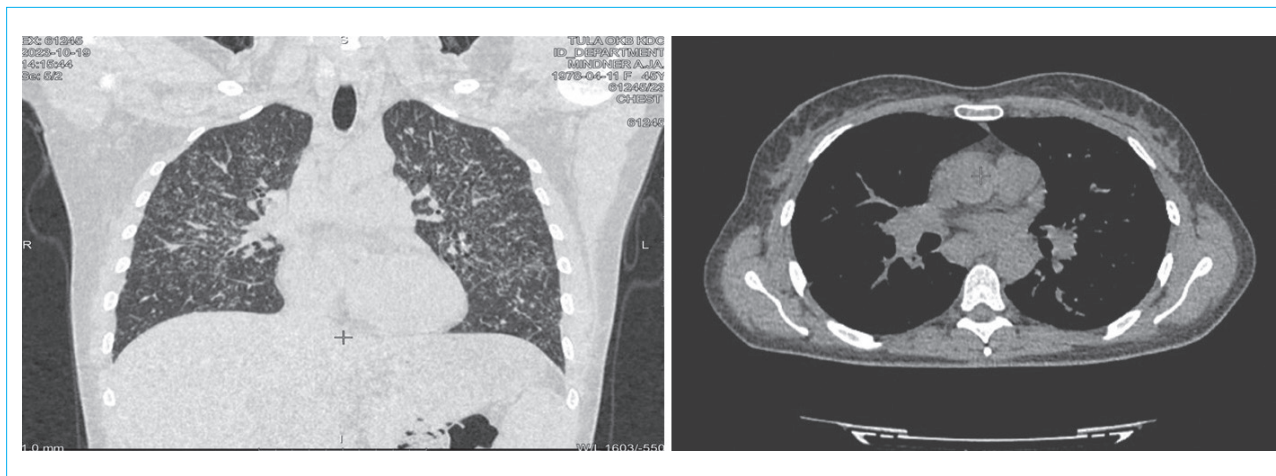


Рисунок 1. Компьютерная томография органов грудной клетки: в обоих легких по всем легочным полям определяются множественные полиморфные перилимфатические милиарные очаги размером 1–3 мм в диаметре, с утолщением легочного интерстиция; легочный рисунок усилен и деформирован; корни расширены за счет прикорневой лимфаденопатии

Figure 1. Computed tomography of the chest organs: in both lungs, across all lung fields, multiple polymorphic perilymphatic miliary foci are determined, 1–3 mm in diameter, with thickening of the pulmonary interstitium; the pulmonary pattern is enhanced and deformed; the roots are expanded due to hilar lymphadenopathy

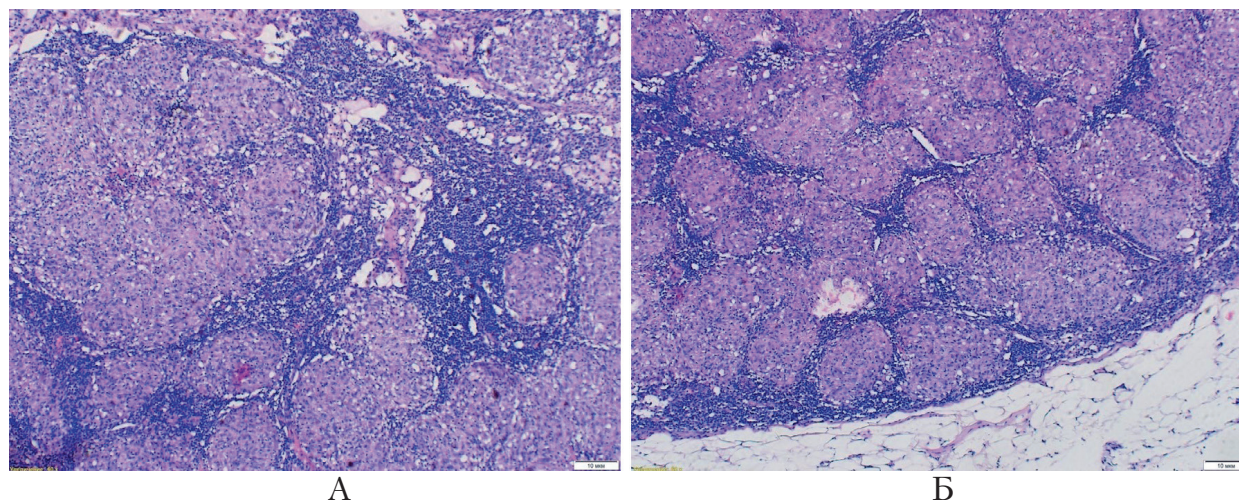


Рисунок 2. Гистологическое исследование надключичного лимфатического узла (окраска гематоксилином и эозином): А — увеличение $\times 60$; Б — увеличение $\times 100$

Figure 2. Histological examination of the supraclavicular lymph node (hematoxylin and eosin staining): А — magnification $\times 60$; Б — magnification $\times 100$

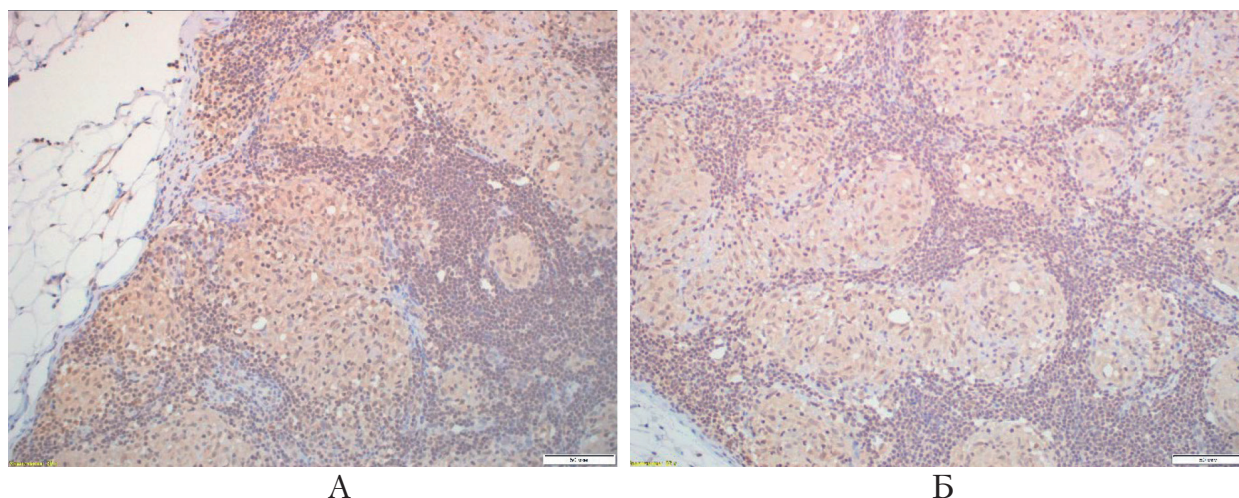


Рисунок 3. Белки вируса SARS-CoV-2 в клетках саркоидных гранул (иммунопероксидазная реакция с диаминобензидином, увеличение $\times 200$): А — нуклеокапсидный протеин, Б — спайк-протеин

Figure 3. SARS-CoV-2 virus proteins in sarcoid granuloma cells (immunoperoxidase reaction with diaminobenzidine, magnification $\times 200$): А — nucleocapsid protein, Б — spike protein

Основное заболевание: Генерализованный саркоидоз с поражением легких, внутригрудных и периферических лимфатических узлов, селезенки.

Фоновое заболевание: Новая коронавирусная инфекция COVID-19 от 01.2022 г. Затяжной постинфекционный (новая коронавирусная инфекция) синдром.

Согласно алгоритмам лечения саркоидоза назначена терапия 1-й линии системными глюкокортикостероидами, преднизолон в дозе 30 мг в сутки на 1 месяц с последующим снижением дозы и динамическим наблюдением.

Обсуждение

Особенностями данного клинического случая служит развитие саркоидоза после перенесенной новой коронавирусной инфекции и верификация персистенции вируса в клетках саркоидной гранулы спустя 1,5 года от острого эпизода COVID-19.

В литературе опубликованы данные, что вирус SARS-CoV-2 вовлечен в развитие целого ряда аутоиммунных заболеваний, включая синдром Гийена — Барре, системную красную волчанку, аутоиммунную гемолитическую анемию, иммунную

тромбоцитопеническую пурпуру, аутоиммунные заболевания щитовидной железы, болезнь Кавасаки [6–8]. Обсуждается и возможная связь с саркоидозом. Хотя патофизиология саркоидоза после COVID-19 остается неясной, все больше сообщений о случаях в литературе подчеркивают это как клинический феномен. В таблице представлено несколько опубликованных наблюдений дебюта саркоидоза, развившегося в тесной временной связи с COVID-19.

Саркоидоз представляет собой воспалительное мультисистемное заболевание с широким спектром клинических проявлений и формированием неказеозных эпителиоидных гранул. В заболевание могут быть вовлечены различные органы и системы, но чаще всего поражаются легкие, лимфатическая система, кожа, глаза. Было высказано предположение, что патогенез саркоидоза включает как генетическую предрасположенность, так и воздействие окружающей среды [5, 6, 12].

Таблица. Клинические случаи саркоидоза, развившиеся после инфекции SARS-CoV-2

Table. Clinical cases of sarcoidosis that developed after SARS-CoV-2 infection

Клинический случай <i>Clinical case</i>	Описание <i>Description</i>	Источник <i>Rereference</i>
Мужчина, 35 лет Легкое течение SARS-CoV-2 (температура 37,3 °C, боль в горле) <i>Male, 35 years old Mild SARS-CoV-2 (temperature 37.3 °C, sore throat)</i>	Через 10 недель — непродуктивный кашель, одышка; КТ: интерстициальные изменения в легких, увеличение внутригрудных лимфатических узлов; Биопсия: неказеозная гранулема <i>After 10 weeks — non-productive cough, dyspnea; CT: interstitial changes in the lungs, enlarged intrathoracic lymph nodes; Biopsy: non-caseous granuloma</i>	[9]
Мужчина, 31 год Бессимптомное течение SARS-CoV-2 Через 6 мес. второй эпизод бессимптомного течения SARS-CoV-2 <i>Male, 31 years old Asymptomatic SARS-CoV-2 After 6 months, the second episode of asymptomatic SARS-CoV-2</i>	Через 3 недели после первого случая SARS-CoV-2 — множественные узловатые эритемы на туловище; Через 2 недели после второго случая SARS-CoV-2 — множественные узловатые эритемы на туловище, конечностях, утомляемость; КТ: интерстициальные изменения в легких, увеличение внутригрудных лимфатических узлов; АПФ — 145 Ед <i>Three weeks after the first case of SARS-CoV-2 — multiple erythema nodosum on the trunk; Two weeks after the second case of SARS-CoV-2 — multiple erythema nodosum on the trunk, extremities, fatigue; CT: interstitial changes in the lungs, enlarged intrathoracic lymph nodes; ACE — 145 U</i>	[10]
Женщина, 53 года Тяжелое течение SARS-CoV-2 <i>Female, 53 years old Severe SARS-CoV-2</i>	Через 6 месяцев — нарастание одышки, утомляемости; КТ: интерстициальные изменения в легких, увеличение внутригрудных лимфатических узлов; Биопсия: неказеозная гранулема <i>After 6 months — increasing dyspnea, fatigue; CT: interstitial changes in the lungs, enlarged intrathoracic lymph nodes; Biopsy: non-caseous granuloma</i>	[11]
Мужчина, 43 года Бессимптомное течение SARS-CoV-2 <i>Male, 43 years old Asymptomatic SARS-CoV-2</i>	Через 4 месяца — появление одышки, утомляемости; КТ: увеличение внутригрудных лимфатических узлов; Биопсия: неказеозная гранулема; АПФ — 58 Ед <i>After 4 months — the appearance of shortness of breath, fatigue; CT: enlarged intrathoracic lymph nodes; Biopsy: non-caseous granuloma; ACE — 58 U</i>	[11]
Мужчина, 64 года Легкое течение SARS-CoV-2 <i>Male, 64 years old Mild SARS-CoV-2</i>	Через 5 месяцев — появление одышки; КТ: интерстициальные изменения в легких, увеличение внутригрудных лимфатических узлов; Биопсия: неказеозная гранулема; АПФ — 54 Ед <i>After 5 months — dyspnea; CT: interstitial changes in the lungs, enlarged intrathoracic lymph nodes; Biopsy: non-caseous granuloma; ACE — 54 U</i>	[11]

Примечание: АПФ — ангиотензин-превращающий фермент.

Note: ACE — angiotensin-converting enzyme.

В недавно опубликованном обзоре М. Zhao et al. обсуждается несколько возможных причин развития саркоидоза после инфекции SARS-CoV-2 [13]. И хотя связь между этими заболеваниями до конца не ясна, обсуждается, что вирус выступает триггером аномальной воспалительной реакции, а основные молекулярные механизмы, по мнению авторов, реализуются с участием

ренин-ангиотензиновой системы, CD4⁺ и CD8⁺ Т-лимфоцитов, механизмов аутофагии и апоптоза клеток.

Таким образом, мы представили первый случай генерализованного саркоидоза, развившегося после новой коронавирусной инфекции и верифицированного белком вируса SARS-CoV-2 в биоптате лимфатического узла.

Литература / References

1. Зольникова О.Ю., Масленников Р.В., Ивашкин В.Т., Джахая Н.Л., Киселева О.Ю., Поцхверашвили Н.Д. и др. Дексаметазон в лечении коморбидных пациентов старше 50 лет, инфицированных SARS-CoV-2, с поражением легких более 50 %. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2021;31(3):43–50. [Zolnikova O.Yu., Maslennikov R.V., Ivashkin V.T., Dzakhaya N.L., Kiseleva O.Yu., Potshverashvili N.D., et al. Dexamethasone in treatment of comorbid SARS-CoV-2 patients aged over 50 years with lung injury over 50 %. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2021;31(3):43–50. (In Russ.)]. DOI: 10.22416/1382-4376-2021-31-3-43-50
2. Зольникова О.Ю., Джахая Н.Л., Поцхверашвили Н.Д., Пузаков К.Б., Киселева О.Ю., Коккина Н.И. и др. Клинические особенности пациентов с SARS-CoV-2-инфекцией. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2020;30(6):28–39. [Zolnikova O.Yu., Dzakhaya N.L., Potshverashvili N.D., Puzakov K.B., Kiseleva O.Yu., Kokkina N.I., et al. Clinical traits of SARS-CoV-2 infection. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2020;30(6):28–39. (In Russ.)]. DOI: 10.22416/1382-4376-2020-30-6-28-39
3. Буклис Э.Р., Коккина Н.И., Буеверова Е.Л., Фельдшер М.В., Комарова В.С., Ивашкин В.Т. Пациентка со стажем курения 38 пачка-лет и прогрессирующей одышкой. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2023;33(5):105–13. [Buklis E.R., Kokkina N.I., Bueverova E.L., Feldsherov M.V., Komarova V.S., Ivashkin V.T. A patient with 38 years of smoking history and severe shortness of breath. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2023;33(5):105–13. (In Russ.)]. DOI: 10.22416/1382-4376-2023-33-5-105-113
4. Zebardast A., Hasanzadeh A., Ebrahimian Shiadeh S.A., Tourani M., Yahyapour Y. COVID-19: A trigger of autoimmune diseases. *Cell Biol Int*. 2023;47(5):848–58. DOI: 10.1002/cbin.11997
5. Чучалин А.Г., Авдеев С.Н., Айсанов З.Р., Баранова О.П., Борисов С.Е., Генне Н.А. и др. Саркоидоз: федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению. *Пульмонология*. 2022;32(6):806–33. [Chuchalin A.G., Avdeev S.N., Aisanov Z.R., Baranova O.P., Borisov S.E., Genne N.A., et al. Sarcoidosis: Federal clinical guidelines for diagnosis and treatment. *Pulmonologiya*. 2022;32(6):806–33. (In Russ.)]. DOI: 10.18093/0869-0189-2022-32-6-806-833
6. Yang C., Zhao H., Espin E., Tebbutt S.J. Association of SARS-CoV-2 infection and persistence with long COVID. *Lancet Respir Med*. 2023;11(6):504–6. DOI: 10.1016/S2213-2600(23)00142-X
7. Chang R., Yen-Ting Chen T., Wang S.I., Hung Y.M., Chen H.Y., Wei C.J. Risk of autoimmune diseases in patients with COVID-19: A retrospective cohort study. *EClinicalMedicine*. 2023;56:101783. DOI: 10.1016/j.eclinm.2022.101783
8. Sharma C., Bayry J. High risk of autoimmune diseases after COVID-19. *Nat Rev Rheumatol*. 2023;19(7):399–400. DOI: 10.1038/s41584-023-00964-y
9. Smith D.J.F., Meghji J., Moonim M., Ross C., Viola P., Wickremasinghe M., et al. Sarcoidosis following COVID infection: A case series. *Respirol Case Rep*. 2023;11(11):e01231. DOI: 10.1002/rcr2.1231
10. Rabuffetti A., Borradori L., Heidemeyer K., Feldmeyer L., Hunger R.E., Yawalkar N., et al. New onset of sarcoidosis after COVID-19 infection. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2022;36(10):e756–9. DOI: 10.1111/jdv.18313
11. Somboonviboon D., Wattanatham A., Keorochana N., Wongchansom K. Sarcoidosis developing after COVID-19: A case report. *Respirol Case Rep*. 2022;10(9):e01016. DOI: 10.1002/rcr2.1016
12. Rubinstein A., Kudryavtsev I., Malkova A., Mammedova J., Isakov D., Isakova-Sivak I., et al. Sarcoidosis-related autoimmune inflammation in COVID-19 convalescent patients. *Front Med (Lausanne)*. 2023;10:1271198. DOI: 10.3389/fmed.2023.1271198
13. Zhao M., Tian C., Cong S., Di X., Wang K. From COVID-19 to sarcoidosis: How similar are these two diseases? *Front Immunol*. 2022;13:877303. DOI: 10.3389/fimmu.2022.877303

Сведения об авторах

Богачева Арина Владимировна* — врач отделения пульмонологии 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: bogacheva_a_v@staff.sechenov.ru; 119435, г. Москва, ул. Погодинская, 1, стр. 1. ORCID: <https://orcid.org/0009-0009-6804-2315>

Information about the authors

Arina V. Bogacheva* — Physician, Department of Pulmonology, V.Kh. Vasilenko Clinic of Internal Disease Propaedeutics, Gastroenterology and Hepatology, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenovskiy University). Contact information: bogacheva_a_v@staff.sechenov.ru; 119435, Moscow, Pogodinskaya str., 1, build. 1. ORCID: <https://orcid.org/0009-0009-6804-2315>

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

Кокина Наталья Ивановна — кандидат медицинских наук, доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней, заведующий отделением пульмонологии 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: kokina_n_i@staff.sechenov.ru;
119435, г. Москва, ул. Погодинская, 1, стр. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2315-6238>

Зольникова Оксана Юрьевна — 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: ks.med@mail.ru;
119435, г. Москва, ул. Погодинская, 1, стр. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6701-789X>

Буклис Эльвира Рифовна — кандидат медицинских наук, врач отделения пульмонологии 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: buklis_e_r@staff.sechenov.ru;
119435, г. Москва, ул. Погодинская, 1, стр. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0874-0305>

Татаркина Мария Александровна — кандидат медицинских наук, заведующий отделением, врач отделения ультразвуковой диагностики университетской клинической больницы № 2, ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет).
Контактная информация: mariatatarkina@yandex.ru;
119435, г. Москва, ул. Погодинская, 1, стр. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4109-7764>

Кирюхин Андрей Павлович — кандидат медицинских наук, врач-эндоскопист отделения диагностической и лечебной эндоскопии Университетской клинической больницы № 2, ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет).
Контактная информация: andresteam@mail.ru;
119435, г. Москва, ул. Погодинская, 1, стр. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5685-8784>

Фельдшеров Михаил Викторович — кандидат медицинских наук, заведующий отделением лучевой диагностики университетской клинической больницы № 2, ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет).
Контактная информация: feldsherov_m_v@staff.sechenov.ru;
119435, г. Москва, ул. Погодинская, 1, стр. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6808-7489>

Natalia I. Kokina — Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Internal Disease Propaedeutics, Head of the Department of Pulmonology, V.Kh. Vasilenko Clinic of Internal Diseases Propaedeutics, Gastroenterology and Hepatology, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenovskiy University).
Contact information: kokina_n_i@staff.sechenov.ru;
119435, Moscow, Pogodinskaya str., 1, build. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2315-6238>

Oxana Yu. Zolnikova — Dr. Sci. (Med.), Professor of the Department of Internal Disease Propaedeutics, Gastro-enterology and Hepatology, N.V. Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenovskiy University).
Contact information: ks.med@mail.ru;
119435, Moscow, Pogodinskaya str., 1, build. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6701-789X>

Elvira R. Buklis — Cand. Sci. (Med.), Physician at the Department of Pulmonology, V.Kh. Vasilenko Clinic of Internal Disease Propaedeutics, Gastroenterology and Hepatology, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenovskiy University).
Contact information: buklis_e_r@staff.sechenov.ru;
119435, Moscow, Pogodinskaya str., 1, build. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0874-0305>

Maria A. Tatarkina — Cand. Sci. (Med.), Head of the Department, Ultrasound Diagnostics Specialist, University Clinical Hospital No. 2, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenovskiy University).
Contact information: mariatatarkina@yandex.ru;
119435, Moscow, Pogodinskaya str., 1, build. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4109-7764>

Andrey P. Kiryukhin — Cand. Sci. (Med.), Endoscopist, Department of Diagnostic and Therapeutic Endoscopy, University Clinical Hospital No. 2, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenovskiy University).
Contact information: andresteam@mail.ru;
119435, Moscow, Pogodinskaya str., 1, build. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5685-8784>

Mikhail V. Feldsherov — Cand. Sci. (Med.), Head of the Department of Radiation Diagnostics, University Clinical Hospital No. 2, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenovskiy University).
Contact information: feldsherov_m_v@staff.sechenov.ru;
119435, Moscow, Pogodinskaya str., 1, build. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6808-7489>

Коган Евгения Алтаровна — доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой им. академика А.И. Струкова, ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет).

Контактная информация: kogan_e_a@staff.sechenov.ru;
119048, г. Москва, ул. Трубетская, 8, стр. 2.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1775-3060>

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).

Контактная информация: ivashkin_v_t@staff.sechenov.ru;
119435, г. Москва, ул. Погодинская, 1, стр. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6815-6015>

Evgenia A. Kogan — Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of Department named after Academician A.I. Strukov, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenovskiy University).

Contact information: kogan_e_a@staff.sechenov.ru;
119048, Moscow, Trubetskaya str., 8, build. 2.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1775-3060>

Vladimir T. Ivashkin — Dr. Sci. (Med.), Professor, Academician of the Russian Academy of Sciences, Head 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 (Sechenovskiy 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

Концепция и формулирование цели клинического наблюдения: Кокина Н.И., Зольникова О.Ю., Коган Е.А., Ивашкин В.Т.

Участие в ведении пациента, диагностике и лечении: Богачева А.В., Кокина Н.И., Зольникова О.Ю., Буклис Э.Р., Татаркина М.А., Кирюхин А.П., Фельдшеров М.В., Коган Е.А., Ивашкин В.Т.

Подбор и анализ литературы: Богачева А.В., Кокина Н.И., Зольникова О.Ю.

Написание рукописи и подбор рисунков: Богачева А.В., Кокина Н.И., Зольникова О.Ю., Буклис Э.Р., Татаркина М.А., Кирюхин А.П., Фельдшеров М.В., Коган Е.А.

Редактирование: Кокина Н.И., Зольникова О.Ю., Коган Е.А., Ивашкин В.Т.

Проверка верстки и ее согласование с авторским коллективом: Зольникова О.Ю.

Authors' contributions

Concept and aim: Kokina N.I., Zolnikova O.Yu., Kogan E.A., Ivashkin V.T.

Participation in management, diagnosis and treatment of the patient: Bogacheva A.V., Kokina N.I., Zolnikova O.Yu., Buklis E.R., Tatarkina M.A., Kiryukhin A.P., Feldsherov M.V., Kogan E.A., Ivashkin V.T.

Collection and processing of the material: Bogacheva A.V., Kokina N.I., Zolnikova O.Yu.

Writing of the manuscript and selection of the figures: Feldsherov M.V., Kogan E.A.

Writing of the text: Bogacheva A.V., Kokina N.I., Zolnikova O.Yu., Buklis E.R., Tatarkina M.A., Kiryukhin A.P., Feldsherov M.V., Kogan E.A.

Editing: Kokina N.I., Zolnikova O.Yu., Kogan E.A., Ivashkin V.T.

Proof checking and approval with authors: Zolnikova O.Yu.

Поступила: 26.04.2024 Принята: 30.07.2024 Опубликовано: 30.06.2025
Submitted: 26.04.2024 Accepted: 30.07.2024 Published: 30.06.2025



SARS-CoV-2 Virus Protein in Lymph Node Biopsy from a Female Patient with Generalized Sarcoidosis Clinical Features

Arina V. Bogacheva*, Natalia I. Kokina, Oxana Yu. Zolnikova, Elvira R. Buklis, Maria A. Tatarkina, Andrey P. Kiryukhin, Mikhail V. Feldsherov, Evgeniya A. Kogan, Vladimir T. Ivashkin

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

Aim: to present a clinical case of generalized sarcoidosis that developed after suffering a new coronavirus infection.

Key points. Patient M., 45-years-old female, was hospitalized in the pulmonology department of the Clinic in October 2023 with complaints of shortness of breath that occurs with moderate physical exertion, sweating, increased fatigue. During the examination, the diagnosis was made: Main disease: Generalized sarcoidosis with lesions of the lungs, intrathoracic and peripheral lymph nodes, and spleen. Background disease: New coronavirus infection COVID-19 from January 2022. Prolonged postinfectious (new coronavirus infection) syndrome. Immunohistochemical examination of the biopsy of the supraclavicular lymph node in epithelioid cells, giant multinucleated cells in the cytoplasm revealed nucleocapsid and spike proteins of the SARS-CoV-2 virus. According to the treatment algorithms for sarcoidosis, 1st line therapy with systemic glucocorticosteroids was prescribed, followed by dose reduction and case monitoring.

Conclusion. A clinical case of generalized sarcoidosis with verified virus persistence in sarcoid granuloma cells 1.5 years after an acute episode of COVID-19 is presented.

Keywords: SARS-CoV-2, sarcoidosis, post-covid syndrome, computed tomography

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

For citation: Bogacheva A.V., Kokina N.I., Zolnikova O.Yu., Buklis E.R., Tatarkina M.A., Kiryukhin A.P., Feldsherov M.V., Kogan E.A., Ivashkin V.T. SARS-CoV-2 Virus Protein in Lymph Node Biopsy from a Female Patient with Generalized Sarcoidosis Clinical Features. Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology. 2025;35(3):121–128. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2025-35-3-121-128>

Белок вируса SARS-CoV-2 в биоптате лимфатического узла у пациентки с клиникой генерализованного саркоидоза

А.В. Богачева*, Н.И. Кокина, О.Ю. Зольникова, Э.Р. Буклис, М.А. Татаркина, А.П. Кирюхин, М.В. Фельдшеров, Е.А. Коган, В.Т. Ивашкин

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

Цель: представить клиническое наблюдение генерализованного саркоидоза, развившегося после перенесенной новой коронавирусной инфекции.

Основные положения. Пациентка М., 45 лет, госпитализирована в пульмонологическое отделение Клиники пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии им. В.Х. Василенко в октябре 2023 г. с жалобами на одышку, возникающую при умеренной физической нагрузке, потливость, повышенную утомляемость. В ходе обследования установлен диагноз: Основное заболевание: Генерализованный саркоидоз с поражением легких, внутригрудных и периферических лимфатических узлов, селезенки. Фоновое заболевание: Новая коронавирусная инфекция COVID-19 от 01.2022 г. Затяжной постинфекционный (новая коронавирусная инфекция) синдром. При иммуногистохимическом исследовании биоптата надключичного лимфатического узла в эпителиоидных клетках, гигантских многоядерных клетках в цитоплазме обнаружены нуклеокапсидный и спайк-белки вируса SARS-CoV-2. Согласно алгоритмам лечения саркоидоза назначена терапия 1-й линии системными глюкокортикостероидами с последующим снижением дозы и динамическим наблюдением.

Закключение. Представлен клинический случай развития генерализованного саркоидоза с верифицированной персистенцией вируса в клетках саркоидной гранулемы спустя 1,5 года от острого эпизода COVID-19.

Ключевые слова: SARS-CoV-2, саркоидоз, постковидный синдром, компьютерная томография

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования: Богачева А.В., Кокина Н.И., Зольникова О.Ю., Буклис Э.Р., Татаркина М.А., Кирюхин А.П., Фельдшеров М.В., Коган Е.А., Ивашкин В.Т. Белок вируса SARS-CoV-2 в биоптате лимфатического узла у пациентки с клиникой генерализованного саркоидоза. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2025;35(3):121–128. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2025-35-3-121-128>

The pandemic of the novel coronavirus infection (COVID-19) has affected billions of people worldwide. To date, it is evident that SARS-CoV-2 causes a range of potentially severe complications not only during the acute phase of the disease but also leads to significant long-term consequences [1–3]. Thus, the analysis of clinical cases demonstrating various manifestations of post-COVID syndrome is critically important. One such manifestation is the development of autoimmune reactions, including sarcoidosis [4].

Clinical case

Patient M., 45-years-old female, was admitted to the Department of Pulmonology of the V.Kh. Vasilenko Clinic of Internal Medicine, Gastroenterology, and Hepatology in October 2023 with complaints of dyspnea on moderate exertion, sweating, and increased fatigue. The severity of dyspnea, assessed by the modified Medical Research Council (mMRC) Dyspnea Scale, corresponded to grade 2 [5].

In January 2022, the patient contracted COVID-19 (confirmed by a positive PCR test) in a mild form, presenting with a sore throat and low-grade fever (up to 37.3 °C) for several days. Weeks later, she noticed progressively worsening dyspnea, fatigue, sweating, and enlarged submandibular and supraclavicular lymph nodes. Between January and May 2022, she experienced unintentional weight loss of 10 kg. A chest CT scan performed at her local hospital revealed small-focal disseminated lesions and enlarged intrathoracic lymph nodes. Tuberculosis was ruled out by a negative Diaskintest.

PET/CT findings suggested lymphoproliferative disease involving the lower cervical, supraclavicular, intrathoracic, selective mesenteric, retroperitoneal, pelvic, and right inguinal lymph nodes, with selective radiotracer uptake. Additionally, there was splenic hypermetabolism of fluorodeoxyglucose, interstitial lung changes, and small-nodular dissemination with increased metabolic activity.

Ultrasonography of the supraclavicular and submandibular lymph nodes revealed a mass in the left parotid gland, focal lesions in the parotid and submandibular glands, and enlarged lymph nodes in the supraclavicular region (right: 1 × 2 cm; left: 2.9 × 1.5 cm). Biopsy of the left

supraclavicular lymph node demonstrated multiple epithelioid-cell granulomas without central necrosis, a characteristic histological feature of sarcoidosis. The diagnosis was confirmed by an elevated serum angiotensin-converting enzyme (ACE) level of 254 U/L (normal range: 20–70 U/L). The patient received no treatment at that time. One year later (October 2023), follow-up CT revealed disease progression with enlargement of mediastinal lymph nodes, which prompted hospitalization at the Clinic.

Physical examination revealed a moderate general condition. The skin was clean, with normal coloration and moisture. The body temperature was 36.6 °C. BMI was 24.8 kg/m². Subcutaneous adipose tissue development was normal, with even distribution. Palpation identified enlarged submandibular and right supraclavicular lymph nodes (approximately 1 cm in size), which were soft, elastic, and not adherent to the skin. No peripheral edema was present. The respiratory rate was 21 breaths per minute, with oxygen saturation of 93 % on room air. The chest was cylindrical and symmetrical. Pulmonary percussion demonstrated dullness in the lower lung fields bilaterally. Auscultation revealed harsh breath sounds and crepitation in the lower lung fields bilaterally. Cardiac auscultation showed clear heart sounds without additional tones or murmurs. Heart rate and pulse were 75 beats per minute, with blood pressure of 110/70 mmHg. Abdominal palpation revealed a soft, non-tender abdomen. The liver edge was palpable at the costal margin. The lower pole of the spleen was palpable — soft and elastic. Percussion demonstrated splenomegaly (length: 14 cm; width: 6 cm). Costovertebral angle tenderness was absent bilaterally. No dysuria or urinary complaints were noted. No abnormalities in stool consistency, frequency, or content were observed.

Based on the patient's complaints, medical history, and physical examination findings, a preliminary diagnosis was established: generalized sarcoidosis with involvement of the lungs, mediastinal and peripheral lymph nodes, and spleen; respiratory insufficiency grade 1.

Considering the complaints of dyspnea and sweating, lymphadenopathy, interstitial lung changes with a miliary nodular dissemination pattern, and the presence of granulomas on

biopsy, the differential diagnosis included granulomatous diseases such as sarcoidosis, lymphogranulomatosis, and tuberculosis.

Hospital evaluation revealed normal results on complete blood count, biochemical blood tests, and urinalysis. The ACE level was elevated to 282 U/L (normal range: 20–70 U/L). Spirometry parameters were within normal limits (forced vital capacity — 116 %, forced expired volume in one second — 112 %, Tiffeneau index — 106 %). Chest CT demonstrated multiple polymorphic miliary perivascular nodules (1–3 mm in diameter) throughout all lung fields bilaterally, with thickening of the pulmonary interstitium. The pulmonary vascular markings were accentuated and distorted. The lung hila were widened due to hilar lymphadenopathy. Enlarged mediastinal lymph nodes were identified, measuring: paratracheal 16 × 16 and 14 × 18 mm; subcarinal 28 × 31 mm; retrosternal 11 × 16 and 8 × 10 mm; right hilar 28 × 30 mm, left hilar 20 × 21 mm; paraesophageal 10 × 10 mm (Fig. 1).

Abdominal ultrasound examination revealed signs of mild hepatomegaly (left lobe 52 × 106 mm, right lobe 108 × 153 mm); moderately pronounced diffuse changes in the liver and pancreas; splenomegaly with diffuse small-focal alterations of splenic tissue (enlarged dimensions 143 × 57 mm; area 73 cm²; irregular, nodular contours; heterogeneous echotexture with multiple rounded hypoechoic areas throughout the

parenchyma measuring up to 9–10 mm, with relatively smooth margins and areas of confluence).

Bronchoscopy findings demonstrated left-sided bronchitis with grade 1 inflammatory intensity and diffuse mucosal atrophy. The lavage fluid exhibited mucopurulent characteristics, containing 20–35 leukocytes per field with occasional erythrocytes. No acid-fast bacilli, fungi, Curschmann's spirals, or Charcot — Leyden crystals were identified. The cellular composition was predominantly macrophages. PCR testing detected no acid-fast microorganisms, with no evidence of *Mycobacterium tuberculosis* DNA or nontuberculous mycobacterial DNA.

Histopathological reevaluation of the supraclavicular lymph node specimen (excised summer 2022) revealed multiple epithelioid cell granulomas exhibiting fibrotic changes and hyalinization without central necrosis, along with the presence of Langhans-type giant cells (Fig. 2).

Thus, Hodgkin's lymphoma (lymphogranulomatosis) and pulmonary tuberculosis were excluded from the differential diagnosis.

Immunohistochemical examination of the supraclavicular lymph node biopsy specimen revealed the presence of SARS-CoV-2 nucleocapsid and spike proteins within the cytoplasm of epithelioid cells and multinucleated giant cells (Fig. 3).

Based on comprehensive evaluation of clinical manifestations and diagnostic findings, the patient was diagnosed with:

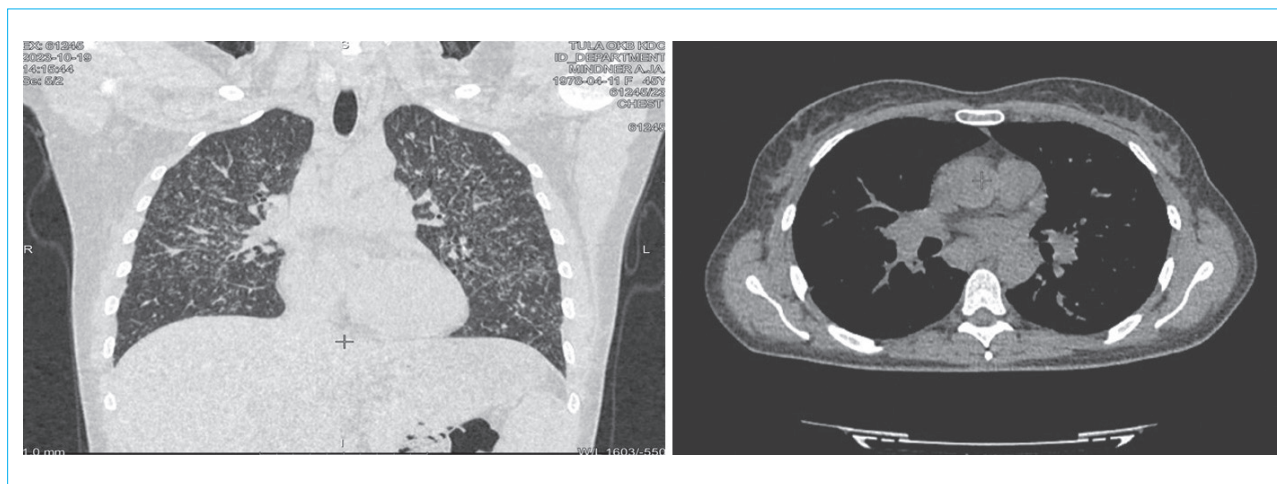


Figure 1. Computed tomography of the chest organs: in both lungs, across all lung fields, multiple polymorphic perilymphatic miliary foci are determined, 1–3 mm in diameter, with thickening of the pulmonary interstitium; the pulmonary pattern is enhanced and deformed; the roots are expanded due to hilar lymphadenopathy

Рисунок 1. Компьютерная томография органов грудной клетки: в обоих легких по всем легочным полям определяются множественные полиморфные перилимфатические милиарные очаги размером 1–3 мм в диаметре, с утолщением легочного интерстиция; легочный рисунок усилен и деформирован; корни расширены за счет прикорневой лимфаденопатии

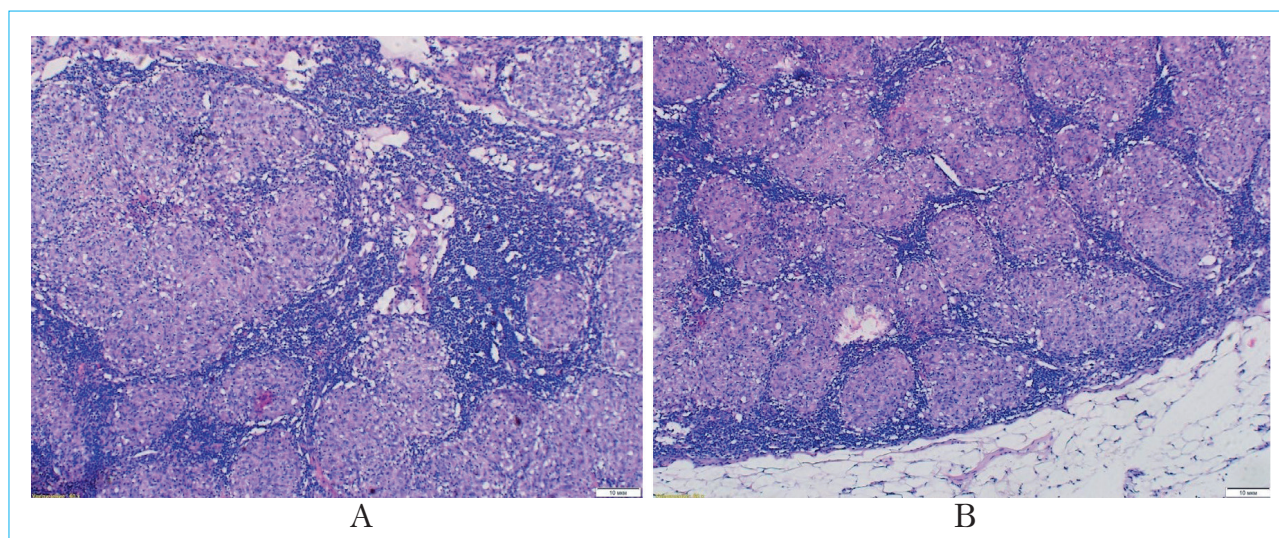


Figure 2. Histological examination of the supraclavicular lymph node (hematoxylin and eosin staining): A — magnification $\times 60$; B — magnification $\times 100$

Рисунок 2. Гистологическое исследование надключичного лимфатического узла (окраска гематоксилином и эозином): А — увеличение $\times 60$; В — увеличение $\times 100$

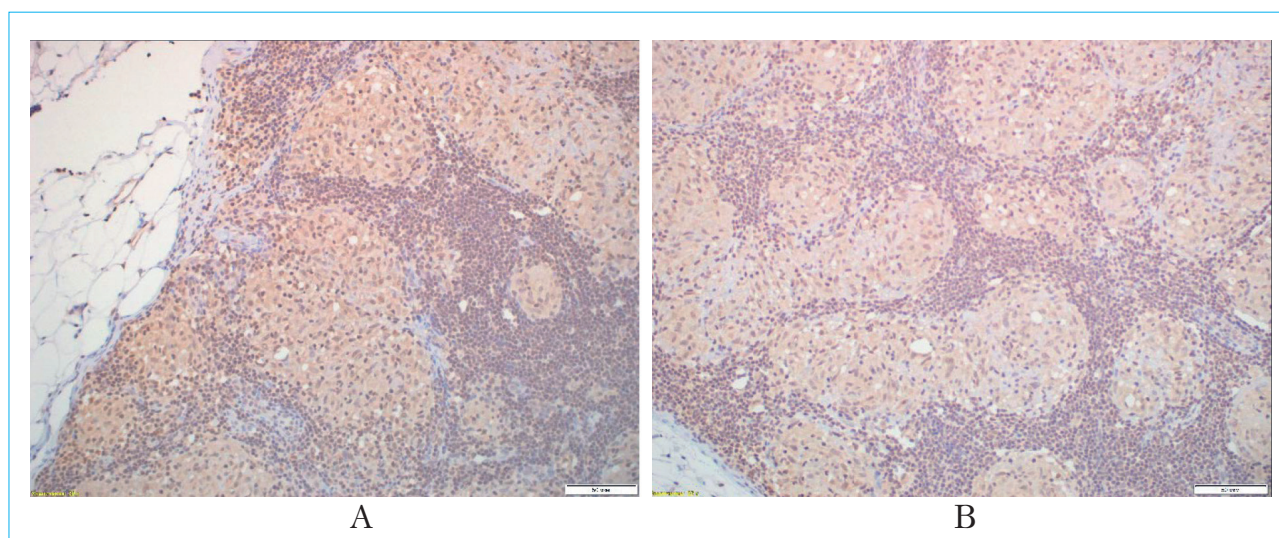


Figure 3. SARS-CoV-2 virus proteins in sarcoid granuloma cells (immunoperoxidase reaction with diaminobenzidine, magnification $\times 200$): A — nucleocapsid protein, B — spike protein

Рисунок 3. Белки вируса SARS-CoV-2 в клетках саркоидных гранул (иммунопероксидазная реакция с диаминобензидином, увеличение $\times 200$): А — нуклеокапсидный протеин, В — спайк-протеин

Primary diagnosis: Generalized sarcoidosis involving pulmonary parenchyma, intrathoracic and peripheral lymphatic nodes, and splenic tissue.

Underlying condition: COVID-19 infection (January 2022) complicated by persistent post-COVID syndrome.

Following current sarcoidosis management protocols, first-line corticosteroid therapy was implemented: prednisone 30 mg daily for one month, with subsequent gradual dose reduction and ongoing clinical surveillance.

Discussion

The distinctive features of this clinical case include the development of sarcoidosis following COVID-19 and the confirmation of viral persistence in sarcoid granuloma cells 1.5 years after the acute episode of COVID-19.

Published data indicate that SARS-CoV-2 is implicated in the development of various autoimmune diseases, including Guillain — Barré syndrome, systemic lupus erythematosus, autoimmune hemolytic

anemia, immune thrombocytopenic purpura, autoimmune thyroid diseases, and Kawasaki disease [6–8]. A potential association with sarcoidosis is also being discussed. Although the pathophysiology of post-COVID-19 sarcoidosis remains unclear, an increasing number of case reports in the literature highlight this as a clinical phenomenon. Table 1 presents several published cases of sarcoidosis onset demonstrating a close temporal relationship with COVID-19.

Sarcoidosis is an inflammatory multisystem disorder characterized by a wide spectrum of clinical manifestations and the formation of non-caseous epithelioid granulomas. While the disease can affect various organs and systems, the most commonly involved sites include the lungs, lymphatic system, skin, and eyes. Current hypotheses suggest that sarcoidosis pathogenesis involves both genetic predisposition and environmental factors [5, 6, 12].

Table. Clinical cases of sarcoidosis that developed after SARS-CoV-2 infection

Таблица. Клинические случаи саркоидоза, развившиеся после инфекции SARS-CoV-2

Clinical case <i>Клинический случай</i>	Description <i>Описание</i>	Rereference <i>Источник</i>
Male, 35 years old Mild SARS-CoV-2 (temperature 37.3 °C, sore throat) <i>Мужчина, 35 лет</i> <i>Легкое течение SARS-CoV-2</i> (температура 37,3 °C, боль в горле)	After 10 weeks — non-productive cough, dyspnea; CT: interstitial changes in the lungs, enlarged intrathoracic lymph nodes; Biopsy: non-caseous granuloma <i>Через 10 недель — непродуктивный кашель, одышка;</i> <i>КТ: интерстициальные изменения в легких, увеличение внутригрудных лимфатических узлов;</i> <i>Биопсия: неказеозная гранулема</i>	[9]
Male, 31 years old Asymptomatic SARS-CoV-2 After 6 months, the second episode of asymptomatic SARS-CoV-2 <i>Мужчина, 31 год</i> <i>Бессимптомное течение SARS-CoV-2</i> <i>Через 6 мес. второй эпизод бессимптомного течения SARS-CoV-2</i>	Three weeks after the first case of SARS-CoV-2 — multiple erythema nodosum on the trunk; Two weeks after the second case of SARS-CoV-2 — multiple erythema nodosum on the trunk, extremities, fatigue; CT: interstitial changes in the lungs, enlarged intrathoracic lymph nodes; ACE — 145 U <i>Через 3 недели после первого случая SARS-CoV-2 — множественные узловатые эритемы на туловище;</i> <i>Через 2 недели после второго случая SARS-CoV-2 — множественные узловатые эритемы на туловище, конечностях, утомляемость;</i> <i>КТ: интерстициальные изменения в легких, увеличение внутригрудных лимфатических узлов; АПФ — 145 Ед</i>	[10]
Female, 53 years old Severe SARS-CoV-2 <i>Женщина, 53 года</i> <i>Тяжелое течение SARS-CoV-2</i>	After 6 months — increasing dyspnea, fatigue; CT: interstitial changes in the lungs, enlarged intrathoracic lymph nodes; Biopsy: non-caseous granuloma <i>Через 6 месяцев — нарастание одышки, утомляемости;</i> <i>КТ: интерстициальные изменения в легких, увеличение внутригрудных лимфатических узлов;</i> <i>Биопсия: неказеозная гранулема</i>	[11]
Male, 43 years old Asymptomatic SARS-CoV-2 <i>Мужчина, 43 года</i> <i>Бессимптомное течение SARS-CoV-2</i>	After 4 months — the appearance of shortness of breath, fatigue; CT: enlarged intrathoracic lymph nodes; Biopsy: non-caseous granuloma; ACE — 58 U <i>Через 4 месяца — появление одышки, утомляемости;</i> <i>КТ: увеличение внутригрудных лимфатических узлов;</i> <i>Биопсия: неказеозная гранулема;</i> <i>АПФ — 58 Ед</i>	[11]
Male, 64 years old Mild SARS-CoV-2 <i>Мужчина, 64 года</i> <i>Легкое течение SARS-CoV-2</i>	After 5 months — dyspnea; CT: interstitial changes in the lungs, enlarged intrathoracic lymph nodes; Biopsy: non-caseous granuloma; ACE — 54 U <i>Через 5 месяцев — появление одышки;</i> <i>КТ: интерстициальные изменения в легких, увеличение внутригрудных лимфатических узлов;</i> <i>Биопсия: неказеозная гранулема;</i> <i>АПФ — 54 Ед</i>	[11]

Note: ACE — angiotensin-converting enzyme

Примечание: АПФ — ангиотензин-превращающий фермент.

In a recently published review, M. Zhao et al. discuss several potential mechanisms for SARS-CoV-2-associated sarcoidosis development [13]. Although the precise relationship between these conditions remains incompletely understood, the virus is postulated to trigger an abnormal inflammatory response. The proposed molecular mechanisms involve: the renin-angiotensin system; CD4⁺

and CD8⁺ T-lymphocytes; and cellular autophagy and apoptosis pathways.

This report presents the first documented case of generalized sarcoidosis developing after COVID-19, with direct immunohistochemical evidence of SARS-CoV-2 viral proteins (nucleocapsid and spike) in affected lymph node tissue.

References / Литература

1. Зольникова О.Ю., Масленников Р.В., Ивашкин В.Т., Джахая Н.Л., Киселева О.Ю., Поцхверашвили Н.Д. и др. Дексаметазон в лечении коморбидных пациентов старше 50 лет, инфицированных SARS-CoV-2, с поражением легких более 50 %. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2021;31(3):43–50. [Zolnikova O.Yu., Maslennikov R.V., Ivashkin V.T., Dzhakhaya N.L., Kiseleva O.Yu., Potshkverashvili N.D., et al. Dexamethasone in treatment of comorbid SARS-CoV-2 patients aged over 50 years with lung injury over 50 %. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2021;31(3):43–50. (In Russ.)]. DOI: 10.22416/1382-4376-2021-31-3-43-50
2. Зольникова О.Ю., Джахая Н.Л., Поцхверашвили Н.Д., Пузаков К.Б., Киселева О.Ю., Кокина Н.И. и др. Клинические особенности пациентов с SARS-CoV-2-инфекцией. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2020;30(6):28–39. [Zolnikova O.Yu., Dzhakhaya N.L., Potshkverashvili N.D., Puzakov K.B., Kiseleva O.Yu., Kokina N.I., et al. Clinical traits of SARS-CoV-2 infection. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2020;30(6):28–39. (In Russ.)]. DOI: 10.22416/1382-4376-2020-30-6-28-39
3. Буклис Э.Р., Кокина Н.И., Бувверова Е.Л., Фельдшер М.В., Комарова В.С., Ивашкин В.Т. Пациентка со стажем курения 38 пачка-лет и прогрессирующей одышкой. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2023;33(5):105–13. [Buklis E.R., Kokina N.I., Bueverova E.L., Feldsherov M.V., Komarova V.S., Ivashkin V.T. A patient with 38 years of smoking history and severe shortness of breath. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2023;33(5):105–13. (In Russ.)]. DOI: 10.22416/1382-4376-2023-33-5-105-113
4. Zebardast A., Hasanzadeh A., Ebrahimian Shiadeh S.A., Tourani M., Yahyapour Y. COVID-19: A trigger of autoimmune diseases. *Cell Biol Int*. 2023;47(5):848–58. DOI: 10.1002/cbin.11997
5. Чучалин А.Г., Авдеев С.Н., Айсанов З.Р., Баранова О.П., Борисов С.Е., Генне Н.А. и др. Саркоидоз: федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению. *Пульмонология*. 2022;32(6):806–33. [Chuchalin A.G., Avdeev S.N., Aisanov Z.R., Baranova O.P., Borisov S.E., Genne N.A., et al. Sarcoidosis: Federal clinical guidelines for diagnosis and treatment. *Pulmonologiya*. 2022;32(6):806–33. (In Russ.)]. DOI: 10.18093/0869-0189-2022-32-6-806-833
6. Yang C., Zhao H., Espin E., Tebbutt S.J. Association of SARS-CoV-2 infection and persistence with long COVID. *Lancet Respir Med*. 2023;11(6):504–6. DOI: 10.1016/S2213-2600(23)00142-X
7. Chang R., Yen-Ting Chen T., Wang S.I., Hung Y.M., Chen H.Y., Wei C.J. Risk of autoimmune diseases in patients with COVID-19: A retrospective cohort study. *EClinicalMedicine*. 2023;56:101783. DOI: 10.1016/j.eclinm.2022.101783
8. Sharma C., Bayry J. High risk of autoimmune diseases after COVID-19. *Nat Rev Rheumatol*. 2023;19(7):399–400. DOI: 10.1038/s41584-023-00964-y
9. Smith D.J.F., Meghji J., Moonim M., Ross C., Viola P., Wickremasinghe M., et al. Sarcoidosis following COVID infection: A case series. *Respirol Case Rep*. 2023;11(11):e01231. DOI: 10.1002/rcr2.1231
10. Rabuffetti A., Borradori L., Heidemeyer K., Feldmeyer L., Hunger R.E., Yawalkar N., et al. New onset of sarcoidosis after COVID-19 infection. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2022;36(10):e756–9. DOI: 10.1111/jdv.18313
11. Somboonviboon D., Wattanatham A., Keorochana N., Wongchansom K. Sarcoidosis developing after COVID-19: A case report. *Respirol Case Rep*. 2022;10(9):e01016. DOI: 10.1002/rcr2.1016
12. Rubinstein A., Kudryavtsev I., Malkova A., Mammedova J., Isakov D., Isakova-Sizak I., et al. Sarcoidosis-related autoimmune inflammation in COVID-19 convalescent patients. *Front Med (Lausanne)*. 2023;10:1271198. DOI: 10.3389/fmed.2023.1271198
13. Zhao M., Tian C., Cong S., Di X., Wang K. From COVID-19 to sarcoidosis: How similar are these two diseases? *Front Immunol*. 2022;13:877303. DOI: 10.3389/fimmu.2022.877303

Information about the authors

Arina V. Bogacheva* — Physician, Department of Pulmonology, V.Kh. Vasilenko Clinic of Internal Disease Propaedeutics, Gastroenterology and Hepatology, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenovskiy University). Contact information: bogacheva_a_v@staff.sechenov.ru; 119435, Moscow, Pogodinskaya str., 1, build. 1. ORCID: <https://orcid.org/0009-0009-6804-2315>

Сведения об авторах

Богачева Арина Владимировна* — врач отделения пульмонологии 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: bogacheva_a_v@staff.sechenov.ru; 119435, г. Москва, ул. Погодинская, 1, стр. 1. ORCID: <https://orcid.org/0009-0009-6804-2315>

* Corresponding author / Автор, ответственный за переписку

Natalia I. Kokina — Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Internal Disease Propaedeutics, Head of the Department of Pulmonology, V.Kh. Vasilenko Clinic of Internal Diseases Propaedeutics, Gastroenterology and Hepatology, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenovskiy University).

Contact information: kokina_n_i@staff.sechenov.ru;
119435, Moscow, Pogodinskaya str., 1, build. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2315-6238>

Oxana Yu. Zolnikova — Dr. Sci. (Med.), Professor of the Department of Internal Disease Propaedeutics, Gastro-enterology and Hepatology, N.V. Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenovskiy University).

Contact information: ks.med@mail.ru;
119435, Moscow, Pogodinskaya str., 1, build. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6701-789X>

Elvira R. Buklis — Cand. Sci. (Med.), Physician at the Department of Pulmonology, V.Kh. Vasilenko Clinic of Internal Disease Propaedeutics, Gastroenterology and Hepatology, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenovskiy University).

Contact information: bukalis_e_r@staff.sechenov.ru;
119435, Moscow, Pogodinskaya str., 1, build. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0874-0305>

Maria A. Tatarkina — Cand. Sci. (Med.), Head of the Department, Ultrasound Diagnostics Specialist, University Clinical Hospital No. 2, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenovskiy University).

Contact information: mariatatkina@yandex.ru;
119435, Moscow, Pogodinskaya str., 1, build. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4109-7764>

Andrey P. Kiryukhin — Cand. Sci. (Med.), Endoscopist, Department of Diagnostic and Therapeutic Endoscopy, University Clinical Hospital No. 2, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenovskiy University).

Contact information: andresteam@mail.ru;
119435, Moscow, Pogodinskaya str., 1, build. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5685-8784>

Mikhail V. Feldsherov — Cand. Sci. (Med.), Head of the Department of Radiation Diagnostics, University Clinical Hospital No. 2, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenovskiy University).

Contact information: feldsherov_m_v@staff.sechenov.ru;
119435, Moscow, Pogodinskaya str., 1, build. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6808-7489>

Кокина Наталья Ивановна — кандидат медицинских наук, доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней, заведующий отделением пульмонологии 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: kokina_n_i@staff.sechenov.ru;
119435, г. Москва, ул. Погодинская, 1, стр. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2315-6238>

Зольникова Оксана Юрьевна — 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: ks.med@mail.ru;
119435, г. Москва, ул. Погодинская, 1, стр. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6701-789X>

Буклис Эльвира Рифовна — кандидат медицинских наук, врач отделения пульмонологии 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: bukalis_e_r@staff.sechenov.ru;
119435, г. Москва, ул. Погодинская, 1, стр. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0874-0305>

Татаркина Мария Александровна — кандидат медицинских наук, заведующий отделением, врач отделения ультразвуковой диагностики университетской клинической больницы № 2, ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет).

Контактная информация: mariatatkina@yandex.ru;
119435, г. Москва, ул. Погодинская, 1, стр. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4109-7764>

Кирюхин Андрей Павлович — кандидат медицинских наук, врач-эндоскопист отделения диагностической и лечебной эндоскопии Университетской клинической больницы № 2, ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет).

Контактная информация: andresteam@mail.ru;
119435, г. Москва, ул. Погодинская, 1, стр. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5685-8784>

Фельдшеров Михаил Викторович — кандидат медицинских наук, заведующий отделением лучевой диагностики университетской клинической больницы № 2, ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет).

Контактная информация: feldsherov_m_v@staff.sechenov.ru;
119435, г. Москва, ул. Погодинская, 1, стр. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6808-7489>

Evgenia A. Kogan — Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of Department named after Academician A.I. Strukov, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenovskiy University).
Contact information: kogan_e_a@staff.sechenov.ru;
119048, Moscow, Trubetskaya str., 8, build. 2.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1775-3060>

Vladimir T. Ivashkin — Dr. Sci. (Med.), Professor, Academician of the Russian Academy of Sciences, Head 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 (Sechenovskiy University).
Contact information: ivashkin_v_t@staff.sechenov.ru;
119435, Moscow, Pogodinskaya str. 1., build. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6815-6015>

Authors' contributions

Concept and aim: Kokina N.I., Zolnikova O.Yu., Kogan E.A., Ivashkin V.T.

Participation in management, diagnosis and treatment of the patient: Bogacheva A.V., Kokina N.I., Zolnikova O.Yu., Buklis E.R., Tatarkina M.A., Kiryukhin A.P., Feldsherov M.V., Kogan E.A., Ivashkin V.T.

Collection and processing of the material: Bogacheva A.V., Kokina N.I., Zolnikova O.Yu.

Writing of the manuscript and selection of the figures: Feldsherov M.V., Kogan E.A.

Writing of the text: Bogacheva A.V., Kokina N.I., Zolnikova O.Yu., Buklis E.R., Tatarkina M.A., Kiryukhin A.P., Feldsherov M.V., Kogan E.A.

Editing: Kokina N.I., Zolnikova O.Yu., Kogan E.A., Ivashkin V.T.

Proof checking and approval with authors: Zolnikova O.Yu.

Коган Евгения Алтаровна — доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой им. академика А.И. Струкова, ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет).

Контактная информация: kogan_e_a@staff.sechenov.ru;
119048, г. Москва, ул. Трубечкая, 8, стр. 2.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1775-3060>

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).

Контактная информация: ivashkin_v_t@staff.sechenov.ru;
119435, г. Москва, ул. Погодинская, 1, стр. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6815-6015>

Вклад авторов

Концепция и формулирование цели клинического наблюдения: Кокина Н.И., Зольникова О.Ю., Коган Е.А., Ивашкин В.Т.

Участие в ведении пациента, диагностике и лечении: Богачева А.В., Кокина Н.И., Зольникова О.Ю., Буклис Э.Р., Татаркина М.А., Кирюхин А.П., Фельдшеров М.В., Коган Е.А., Ивашкин В.Т.

Подбор и анализ литературы: Богачева А.В., Кокина Н.И., Зольникова О.Ю.

Написание рукописи и подбор рисунков: Богачева А.В., Кокина Н.И., Зольникова О.Ю., Буклис Э.Р., Татаркина М.А., Кирюхин А.П., Фельдшеров М.В., Коган Е.А.

Редактирование: Кокина Н.И., Зольникова О.Ю., Коган Е.А., Ивашкин В.Т.

Проверка верстки и ее согласование с авторским коллективом: Зольникова О.Ю.

Submitted: 26.04.2024 Accepted: 30.07.2024 Published: 30.06.2025
Поступила: 26.04.2024 Принята: 30.07.2024 Опубликовано: 30.06.2025