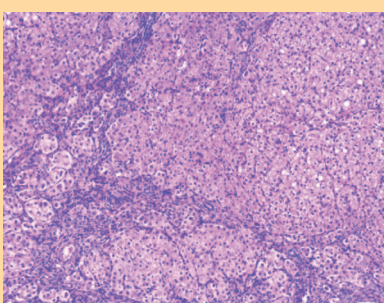
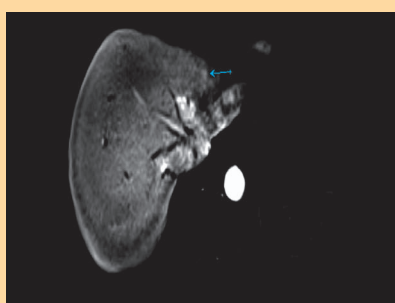
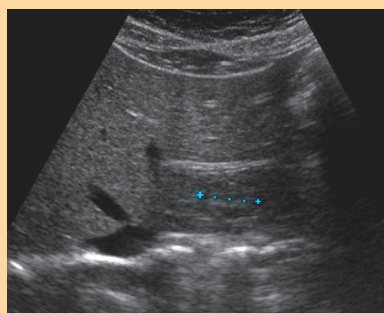




Российский журнал Гастроэнтерологии, Гепатологии, Колопроктологии

Russian Journal of Gastroenterology,
Hepatology, Coloproctology



Успешная родственная трансплантация левого латерального сектора печени с одномоментной атипичной резекцией 2-го сегмента по поводу фокально-нодулярной гиперплазии. Пояснения на с. 53–59
Successful Living Donor Liver Transplantation of the Left Lateral Sector with Simultaneous Atypical Resection of the S2 for Focal Nodular Hyperplasia. See pp. 53–59

ВЕБИНАРЫ РГА

Лекции лучших специалистов
по гастроэнтерологии

Онлайн.
Регулярно

**Присоединяйтесь к нам,
и вы сможете:**

- ✓ получить актуальную информацию по заболеваниям желудочно-кишечного тракта
- ✓ задать свой вопрос специалисту
- ✓ получить доступ к дополнительным материалам РГА

Расписание и регистрация:

www.gastro.ru 

Российский журнал Гастроэнтерологии, Гепатологии, Колопроктологии

(Rossiiskii zhurnal
gastroenterologii,
gepatologii,
koloproktologii)

№ 1 • Том 32 • 2022

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,
127282, Москва, а/я 84
(для корреспонденции)

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
127282, Москва, а/я 84
(для корреспонденции)
+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 «Пресс Бюро», 127015,
Москва, ул. Масловка Н., 3

Тираж: 3000 экз.

© Российский журнал гастро-
энтерологии, гепатологии,
колопроктологии, 2022

Подписано в печать: 15.03.2022

«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 последиplomного 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

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 кафедры внутренних болезней Донецкого национального медицинского университета Министерства здравоохранения Украины, Лиман, Украина

Касаца Джованни — доцент, Университет Милана, Милан, Италия

Кононов Алексей Владимирович — д.м.н., профессор, зав. кафедрой патологической анатомии, 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

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 кафедры пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии, 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 Нурадинович — 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 института 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

Полужкова 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, профессор кафедры патологической анатомии, 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

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

127282, Moscow, PO box 84
(for correspondence)

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

127282, Moscow, PO box 84

(for correspondence)

+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-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: «Press-Bureau» LLC,
127015, Moscow,
Maslovka N., 3

Circulation: 3000 copies

© Russian Journal of
Gastroenterology, Hepatology,
Coloproctology, 2022

Signed to print: 15.03.2022

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

Arkady A. Sheptulin — MD, PhD, 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, Department of Internal Diseases of Donetsk National Medical University of the Ministry of Health of Ukraine, Liman, Ukraine

Giovanni Casazza — PhD, Associate Professor, University of Milan, Milan, Italy

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

Michail P. Korolev — MD, PhD, professor, Head of Surgery Department, Saint Petersburg State Pediatric Medical University, Saint Petersburg, Russia

Igor V. Mayev — Dr. Sci. (Med.), academician of 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 — MD, PhD, research assistant, department of Internal Disease Propaedeutics, Gastroenterology and Hepatology, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University)

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

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

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

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

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

Valery P. Puzyrev — Dr. Sci. (Med.), professor, academician of 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. Simanenko — 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, Pathology Department, 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 Russian Academy of Sciences, Head of Federal Research Centre of Nutrition, Biotechnology and Food Safety, 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

- В.Т. Ивашкин, И.В. Маев, А.С. Трухманов, А.А. Шептулин, Т.Л. Лапина, В.И. Симаненков, К.А. Соколов*
Воспаление, нарушение моторной функции и висцеральная гиперчувствительность: основные механизмы функциональных расстройств желудочно-кишечного тракта (обзор литературы и резолюция Совета Экспертов).....7
- Р.Н. Комаров, С.В. Осминин, И.Р. Билялов*
Хирургия грыж пищеводного отверстия диафрагмы: лапароскопические или робот-ассистированные операции?.....15

Оригинальные исследования

- А.В. Параскевова, А.С. Трухманов, О.А. Сторонова, С.В. Лямина, С.В. Калиш, С.С. Пирогов, А.Б. Пономарев, Д.Е. Румянцева, И.Ю. Малышев, И.В. Маев, В.Т. Ивашкин*
Корреляции изменений фенотипа макрофагов крови после воздействия на них гастроэзофагеального рефлюктата и нарушений моторики пищевода с формой гастроэзофагеальной рефлюксной болезни.....24
- Адель Альхаббал, Имад Абу Камиз*
Оценка корреляции между титром антител к тканевой трансглутаминазе и выраженностью атрофии ворсин тонкой кишки при целиакии в сирийской популяции.....34
- Р.Г. Мязин*
Опыт лечения синдрома раздраженной кишки, развившегося после перенесенной новой коронавирусной инфекции (COVID-19).....41

Национальная школа гастроэнтерологии, гепатологии

- О.Ю. Зольникова, М.С. Решетова, М.Н. Иванова, В.Т. Ивашкин*
Метаболомные профили как новое понимание процессов болезни.....46

Клинические наблюдения

- Р.Т. Рзаев, Ю.Р. Камалов, Е.Ю. Крыжановская, М.А. Татаркина, А.Л. Ковалева*
Успешная родственная трансплантация левого латерального сектора печени с одномоментной атипичной резекцией 2-го сегмента по поводу фокально-нодулярной гиперплазии.....53

Клинические рекомендации

- Ю.В. Аверьянова, И.М. Батыршин, А.Е. Демко, Г.Е. Иванова, В.Т. Ивашкин, Л.Н. Костюченко, А.В. Лапицкий, И.Н. Лейдерман, В.М. Луфт, И.В. Маев, И.Г. Никитин, М.С. Новрузбеков, Е.А. Полуэктова, А.Л. Потапов, А.В. Сытов, А.С. Трухманов*
Клинические рекомендации Северо-Западной ассоциации парентерального и энтерального питания, Межрегиональной ассоциации по неотложной хирургии, Российской гастроэнтерологической ассоциации, Союза реабилитологов России и Российского трансплантационного общества по диагностике и лечению синдрома короткой кишки с кишечной недостаточностью у взрослых.....60

Contents

Reviews

- Vladimir T. Ivashkin, Igor V. Maev, Alexander S. Trukhmanov, Arkadiy A. Sheptulin, Tatyana L. Lapina, Vladimir I. Simanenko, Kirill A. Sokolov*
Inflammation, impaired motor function and visceral hypersensitivity:
the main mechanisms of functional disorders of the gastrointestinal tract
(materials of the Expert Council and literature review).....7

Original articles

- Roman N. Komarov, Sergey V. Osminin, Ildar R. Bilyalov*
Hiatal hernia surgery: laparoscopic versus robotic approach?.....15
- Anna V. Paraskevova, Alexander S. Trukhmanov, Olga A. Storonova, Svetlana V. Lyamina, Sergey V. Kalish, Sergey S. Pirogov, Andrey B. Ponomarev, Diana E. Rumyantseva, Igor Yu. Malyshev, Igor V. Maev, Vladimir T. Ivashkin*
Macrophage phenotype after human refluxate exposure, esophageal dysmotility
and their correlation with gastroesophageal reflux disease.....24
- Adel Alhabbal, Imad Abou Khamis*
Evaluating the Correlation between High Titers of Tissue-Transglutaminase Antibody
with the Grade of Severity of Villous Atrophy in Syrian Patients with Celiac Disease.....34
- Roman G. Myazin*
Experience in the Treatment of Irritable Bowel Syndrome Developed after
a New Coronavirus Infection (COVID-19).....41

National college of gastroenterology, hepatology

- Oxana Yu. Zolnikova, Maria S. Reshetova, Marina N. Ivanova, Vladimir T. Ivashkin*
Metabolomic profiles as a new understanding of disease processes.....46

Clinical cases

- Ramin T. Rzayev, Yuliy R. Kamalov, Evgeniya Yu. Kryzhanovskaya, Maria A. Tatarkina, Aleksandra L. Kovaleva*
Successful living donor liver transplantation of the left lateral sector
with simultaneous atypical resection of the S2 for focal nodular hyperplasia.....53

Clinical guidelines

- Yulia V. Averyanova, Eldar M. Batyrshin, Andrey E. Demko, Galina E. Ivanova, Vladimir T. Ivashkin, Lyudmila N. Kostyuchenko, Alexey V. Lapitsky, Ilya N. Leiderman, Valery M. Luft, Igor V. Maev, Igor G. Nikitin, Murad S. Novruzbekov, Elena A. Poluektova, Alexandr L. Potapov, Aleksandr V. Sytov, Aleksandr S. Trukhmanov*
Clinical Recommendations of the Northwest Society for Enteral and Parenteral Nutrition,
Interregional Association for Emergency Surgery, Russian Gastroenterological Association,
Union of Rehabilitation Therapists of Russia and Russian Transplantation Society on Diagnosis
and Treatment of Short Bowel Syndrome-Associated Intestinal Failure in Adults.....60



Воспаление, нарушение моторной функции и висцеральная гиперчувствительность: основные механизмы функциональных расстройств желудочно-кишечного тракта (обзор литературы и резолюция Совета Экспертов)

В.Т. Ивашкин¹, И.В. Маев², А.С. Трухманов¹, А.А. Шептулин^{1,*}, Т.Л. Лапина¹, В.И. Симаненков³, К.А. Соколов⁴

¹ ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный университет им. И. М. Сеченова» (Сеченовский Университет) Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Российская Федерация

² ФГБУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Российская Федерация

³ ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Российская Федерация

⁴ АО «Байер», Москва, Российская Федерация

Цель публикации. Рассмотреть основные механизмы функциональных расстройств желудочно-кишечного тракта и представить материалы Совета Экспертов, который состоялся 10 декабря 2021 г. в Москве.

Основные положения. Патогенез наиболее частых функциональных заболеваний желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) — функциональной диспепсии (ФД) и синдрома раздраженного кишечника (СРК) — является многофакторным и включает в себя нарушения моторики различных отделов ЖКТ, висцеральную гиперчувствительность, изменения кишечного микробиома, нарушения проницаемости защитного барьера, воспаление слизистой оболочки ЖКТ низкой степени активности и др. Нередко это приводит к назначению таким больным комплекса различных лекарственных препаратов, что повышает риск возникновения нежелательного лекарственного взаимодействия и побочных эффектов. Мультиадресная терапия предполагает применение препаратов, одновременно влияющих на разные патогенетические звенья. Одним из таких препаратов является Иберогаст®, нормализующий моторику ЖКТ и висцеральную чувствительность, обладающий противовоспалительным действием и оказывающийся высокоэффективным в лечении ФД и СРК.

Выводы. В лечении функциональных заболеваний ЖКТ, характеризующихся многофакторностью патогенеза, следует отдавать предпочтение мультиадресной терапии с назначением препаратов, влияющих на его разные звенья.

Ключевые слова: желудочно-кишечный тракт, моторика, висцеральная гиперчувствительность, воспаление, Иберогаст®

Конфликт интересов: Экспертный совет состоялся при организационной поддержке фармацевтической компании «Байер».

Для цитирования: Ивашкин В.Т., Маев И.В., Трухманов А.С., Шептулин А.А., Лапина Т.Л., Симаненков В.И., Соколов К.А. Воспаление, нарушение моторной функции и висцеральная гиперчувствительность: основные механизмы функциональных расстройств желудочно-кишечного тракта (обзор литературы и резолюция Совета Экспертов). Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2022;32(1):7–14. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2022-32-1-7-14>

Inflammation, impaired motor function and visceral hypersensitivity: the main mechanisms of functional disorders of the gastrointestinal tract (materials of the Expert Council and literature review)

Vladimir T. Ivashkin¹, Igor V. Maev², Alexander S. Trukhmanov¹, Arkadiy A. Sheptulin^{1,*}, Tatyana L. Lapina¹, Vladimir I. Simanenko³, Kirill A. Sokolov⁴

¹ Sechenov First Moscow State University (Sechenov University), Moscow, Russian Federation

² Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Moscow, Russian Federation

³ Mechnikov North-Western State Medical University, St. Petersburg, Russian Federation

⁴ "Bayer" JSC, Moscow, Russian Federation

Aim. To review the main mechanisms of functional disorders of the gastrointestinal tract and to present the materials of an Expert Council, which was held on 10 December 2021 in Moscow.

Key points. The pathogenesis of the most common functional diseases of the gastrointestinal tract — functional dyspepsia (FD) and irritable bowel syndrome (IBS) is multifactorial and includes motor disorders of various parts of the gastrointestinal tract, visceral hypersensitivity, changes in the intestinal microbiome, impairment of the permeability of the protective barrier, low-grade inflammation of the gastrointestinal mucosa, etc. This often leads to the prescription of a complex of various medications to such patients, which increases the risk of undesirable drug interactions and side effects. Multitargeted therapy involves the use of drugs that simultaneously affect different pathogenetic links. One of these drugs is Iberogast®, which normalizes gastrointestinal motility and visceral sensitivity, has an anti-inflammatory action and is highly effective in treatment of FD and IBS.

Conclusion. In the treatment of functional gastrointestinal diseases characterized by multifactorial pathogenesis, preference should be given to multi-targeted therapy with the use of drugs that have an effect on its various links.

Keywords: gastrointestinal tract, motility, visceral hypersensitivity, inflammation, Iberogast®

Conflict of interest: The Expert Council was held under the technical support of the «Bayer» pharmaceutical company.

For citation: Ivashkin V.T., Maev I.V., Trukhmanov A.S., Sheptulin A.A., Lapina T.L., Simanenko V.I., Sokolov K.A. Inflammation, impaired motor function and visceral hypersensitivity: the main mechanisms of functional disorders of the gastrointestinal tract (materials of the Expert Council and literature review). Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology. 2022;32(1):7–14. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2022-32-1-7-14>

10 декабря 2021 г. под председательством академика РАН В.Т. Ивашкина, академика РАН И.В. Маева и профессора А.С. Трухманова при поддержке фармацевтической компании «Байер» состоялся Совет Экспертов, посвященный обсуждению основных механизмов возникновения функциональных расстройств желудочно-кишечного тракта (ЖКТ).

Доклад академика РАН В.Т. Ивашкина (Москва) был посвящен значению воспаления низкой степени активности, нарушений моторики желудка и кишечника, а также висцеральной чувствительности в патогенезе функциональных заболеваний ЖКТ. Было показано, что в основе развития функциональных расстройств ЖКТ лежат следующие механизмы: нарушения моторики желудка и кишечника, висцеральная гиперчувствительность, воспаление слизистой оболочки низкой степени активности и повышение ее проницаемости, изменение состава микробиоты ЖКТ, нарушение взаимодействия оси «головной мозг — кишечник» [1–3]. Патогенетические механизмы функциональных расстройств ЖКТ (такие как нарушения моторики и висцеральной чувствительности) запускаются существующими фоновыми факторами (генетическая предрасположенность, психологические факторы, алиментарные погрешности, перенесенная пищевая токсикоинфекция) [3].

При этом в возникновении нарушений моторики ЖКТ участвуют медиаторы воспаления (гистамин, серотонин, интерлейкины и др.), изменения состава кишечной микрофлоры, усиление газообразования, повышенная чувствительность рецепторного аппарата стенки желудка и кишечника к растяжению [4]. В свою очередь, нарушения моторики желудка и кишечника обуславливают появление таких жалоб, как чувство тяжести и переполнения в подложечной области после еды, раннее насыщение, боль по ходу кишечника, связанная с актом

дефекации [1, 2]. Кроме того, генетически детерминированное нарушение клеточных контактов приводит к явлениям воспаления в слизистой оболочке ЖКТ.

Указанные факторы могут быть усугублены изменениями кишечного микробиома, которые ведут к повышению выработки провоспалительных цитокинов, дегрануляции тучных клеток и эозинофилов, повышению проницаемости защитного барьера с последующим развитием воспаления слизистой оболочки ЖКТ и возникновением клинических симптомов функциональных желудочно-кишечных расстройств [5]. Большое число разнообразных факторов, принимающих участие в формировании функциональных заболеваний ЖКТ, делают целесообразным применение в их лечении препаратов, обладающих мультитаргетным действием, т.е. влияющих одновременно на разные звенья патогенеза функциональных расстройств ЖКТ [6].

Профессор А.А. Шептулин (Москва) остановился в своем докладе на алгоритме диагностики в случае наличия у больных диспепсических симптомов, а также на возможности назначения им на этапе диагностического поиска лекарственных препаратов. Было отмечено, что постановка диагноза функциональной диспепсии (ФД) только на основании соответствия жалоб больных Римским критериям IV пересмотра [7] и отсутствия «симптомов тревоги» чревата серьезными ошибками. Была отмечена противоречивость положений экспертного согласительного совещания Европейского общества нейрогастроэнтерологии и моторики (European Society of Neurogastroenterology and Motility [ESNM]), прошедшего в Бельгии в 2020 г. и посвященного ФД. С одной стороны, 80 % экспертов, участвовавших в совещании, одобрили положение, согласно которому проведение эзофагогастродуоденоскопии (ЭГДС) является обязательным для постановки диагноза ФД, а, с другой стороны, 93 % экспертов допустили возможность ведения необследованных

больных с диспепсией при отсутствии у них «симптомов тревоги» без проведения ЭГДС [8].

Российская гастроэнтерологическая ассоциация в своих клинических рекомендациях по диагностике и лечению ФД исходит из того, что симптомы ФД не являются специфичными и могут встречаться при самых разных заболеваниях, в связи с чем рассматривает данный диагноз как «диагноз исключения» [1]. Исключения требуют такие состояния, как нарушения толерантности к глютену, непереносимость лактозы. С этой целью определяется уровень тканевой трансглутаминазы, проводится водородный дыхательный тест с лактозой. Под «маской» ФД могут протекать язвенная болезнь, гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, заболевания желчевыводящих путей, хронический панкреатит, опухоли желудка и поджелудочной железы и другие заболевания. Поэтому пациентам с подозрением на ФД в обязательном порядке проводятся клинический и биохимический анализы крови, анализ кала (в том числе и на скрытую кровь), ультразвуковое исследование органов брюшной полости, ЭГДС (в том числе с биопсией слизистой оболочки двенадцатиперстной кишки для исключения целиакии), тестирование на инфекцию *Helicobacter pylori* (*H. pylori*), при необходимости — другие лабораторные и инструментальные методы исследования [9].

В последние годы широкое распространение в лечении ФД получил растительный препарат STW5 (Иберогаст®). Помимо высокой эффективности этот препарат отличается хорошей переносимостью и безопасностью применения [10, 11]. Отсутствие какого-либо влияния препарата на результаты обследования дает возможность использовать его уже на этапе диагностического поиска.

Резистентность диспепсических симптомов к проводимой терапии требует исключения психогенной природы имеющихся жалоб и консультации психоневролога с возможным последующим присоединением психотропных препаратов.

Доклад **доцента Т.Л. Лапиной** (Москва) был посвящен анализу причин возникновения диспепсии после проведенной эрадикации *H. pylori* и современной тактике ее лечения.

Симптомы диспепсии (боль и чувство жжения в подложечной области, ощущение тяжести и переполнения в эпигастрии, раннее насыщение) чрезвычайно широко распространены. В метаанализе, который включал 100 различных популяций с числом обследованных лиц более 31 тысячи человек, средняя распространенность диспепсии составила 20,8 % (95 % доверительный интервал (ДИ) = 17,8–23,9 %). Факторами риска оказались женский пол (отношение шансов (ОШ) = 1,24 (95 % ДИ 1,13–1,36), курение (ОШ = 1,25 (95 % ДИ 1,12–1,40), прием нестероидных противовоспалительных средств (ОШ = 1,59 (95 % ДИ 1,27–1,99) и инфекция *H. pylori* (ОШ = 1,18 (95 % ДИ 1,04–1,33) [12].

Эрадикационная терапия инфекции *H. pylori* рассматривается как необходимый этап ведения пациентов с симптомами диспепсии, в том числе и участниками согласительного совещания ESNM по ФД (2020) [8, 13]. Антигеликобактерная терапия у *H. pylori*-позитивных лиц с симптомами диспепсии, то есть, по существу, у больных хроническим гастритом с диспепсией, служит терапией выбора, позволяющей выделить, с одной стороны, пациентов с диспепсией, непосредственно обусловленной этой бактериальной инфекцией. С другой стороны, рецидив симптомов диспепсии после успешной эрадикации *H. pylori* свидетельствует о наличии у пациентов функционального заболевания, а именно ФД [1, 14]. Согласно Кокрановскому метаанализу, относительный риск сохранения симптомов диспепсии после антигеликобактерной терапии составляет 0,90 (95 % ДИ = 0,86–0,94) [15].

Таким образом очевидно, что воспаление слизистой оболочки желудка, вызванное *H. pylori*, не служит главной причиной возникновения симптомов диспепсии. В основе диспепсии лежит комплекс механизмов, которые находятся в сложном взаимодействии друг с другом. Двигательная и сенсорная дисфункция, дисрегуляция оси «кишечник — головной мозг», нарушение целостности слизистой оболочки и изменения микробиоты ЖКТ рассматриваются как основа патогенеза функциональных расстройств ЖКТ, в том числе и ФД [7, 16].

Нарушение гастродуоденальной моторики и висцеральная гиперчувствительность — классические факторы патогенеза ФД [2]. Согласительное совещание ESNM по ФД в качестве доказанных патофизиологических механизмов назвало нарушение аккомодации желудка, замедленное опорожнение желудка, гиперчувствительность желудка к растяжению, а также нарушение обработки сигналов, поступающих из гастродуоденальной области, в центральную нервную систему [13].

Для синдрома раздраженного кишечника (СРК) было показано значение минимально выраженного воспаления слизистой оболочки, включающего интраэпителиальные лимфоциты и тучные клетки. При ФД количество интраэпителиальных лимфоцитов в двенадцатиперстной кишке не увеличено, но изменение их поверхностных маркеров, определяющих пролиферацию и/или дифференцировку в специализированные клетки, указывает на активацию лимфоцитов [17]. Активация иннатного иммунитета в слизистой оболочке ЖКТ представляет собой достаточно сложный процесс. Th2-клетки привлекают эозинофилы и тучные клетки в участки воспаления. Их дегрануляция приводит к высвобождению провоспалительных медиаторов, которые могут вызывать дисфункцию эпителиального барьера и изменить функцию нервных окончаний в ЖКТ. Увеличение проницаемости эпителия, в свою очередь, может способствовать проникновению вторичных просветных антигенов

и дальнейшей активации иммунного ответа [17]. Значение изменений состава микробиоты ЖКТ в патогенезе функциональных расстройств ЖКТ (включая и ФД) находится в процессе изучения [7, 16, 17].

Некоторые общие патогенетические механизмы и высокая частота ряда гастроэнтерологических симптомов в популяции обуславливают частое сочетание различных функциональных расстройств ЖКТ у одного пациента [2, 7, 16]. Так, сочетание различных клинических вариантов ФД и СРК выявлено у 45 % амбулаторных пациентов, которым на основании соответствия жалоб пациентов «Римским критериям III» и отсутствия «симптомов тревоги» был установлен предварительный диагноз функционального заболевания ЖКТ [18]. Кроме частого перекреста различных функциональных расстройств в клинической практике широко распространено сочетание ФД и гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (ГЭРБ). Согласно метаанализу, в общей популяции сочетание ФД и ГЭРБ составляет 7,41 % (ДИ = 4,55–11,84 %), наличие симптомов ФД у пациентов с ГЭРБ встречается в 41,15 % случаев (ДИ = 29,46–53,93 %), наличие симптомов ГЭРБ у лиц с ФД в – 31,32 % (ДИ = 19,43–46,29 %) [19].

Участие в патогенезе ФД различных механизмов, частый перекрест ФД с другими функциональными расстройствами и ГЭРБ делают обоснованной стратегию многоцелевой (мультитаргетной) терапии. Ей полностью соответствует препарат Иберогаст®, многообразные эффекты которого позволяют применять его как при ФД, так и при СРК.

В двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании приняли участие 308 пациентов с ФД, которые в течение 8 недель получали Иберогаст® или плацебо. Согласно валидизированному опроснику Gastrointestinal Symptom Score в группе, получавшей STW 5, изменение симптомов составило $6,9 \pm 4,8$ балла по сравнению с $5,9 \pm 4,3$ балла в группе плацебо ($p < 0,05$). Переносимость лечения и безопасность оказались одинаковыми при приеме Иберогаста® и плацебо [10].

Профессор В.И. Симаненков (Санкт-Петербург) остановился в своем докладе на распространенной в настоящее время полипрагмазии при проведении лечения пациентов, обусловленной часто встречающейся в настоящее время полиморбидностью. Полипрагмазия способствует увеличению числа и выраженности побочных эффектов, возникновению нежелательных лекарственных взаимодействий, повышенной частоте госпитализаций и возрастанию риска летальных исходов. Показано, что одновременный прием двух препаратов приводит к нежелательным лекарственным взаимодействиям у 6 % больных, прием 5 лекарственных средств увеличивает их частоту до 50 %, а при приеме 10 препаратов риск лекарственных взаимодействий достигает 100 % [20]. Наряду с количеством одновременно

принимаемых лекарственных средств при диагностике полипрагмазии учитывается и длительность терапии. В литературе чаще сообщается о пяти-девяти лекарствах, используемых в течение 90 дней или более [21].

Выделяют два варианта полипрагмазии. «Надлежащая полипрагмазия» определяется как назначение пациенту нескольких лекарственных средств в условиях коморбидной патологии при условии оптимизации их взаимодействий и в соответствии с критериями «Медицины, основанной на доказательствах». «Проблемная полипрагмазия» подразумевает назначение нескольких лекарств ненадлежащим образом или в случаях, когда предполагаемая польза их сочетания не реализована. К этому варианту относят также ситуации, когда новые лекарственные средства дополнительно назначаются для купирования нежелательных явлений, связанных с полифармакотерапией [22, 23].

Выделяют следующие основные стратегии ведения больных с коморбидными заболеваниями:

- последовательная терапия предполагает активное лечение наиболее актуального на данный момент заболевания. При этом подразумевается, что течение коморбидных заболеваний также улучшится. Убедительных подтверждений этой гипотезы в клинической практике пока не получено;

- стратегия параллельной (одномоментной) полифармакотерапии отражает стремление врача улучшить течение всех имеющихся у больного заболеваний и сопряжена во многих случаях с нежелательными побочными эффектами, обусловленными лекарственными взаимодействиями;

- депрескрайбинг означает плановый и контролируемый процесс снижения дозы лекарственных препаратов, способных причинить вред пациенту. В частности, в гастроэнтерологии детально изучена тактика депрескрайбинга ингибиторов протонной помпы [24];

- использование фиксированных комбинаций позволяет повысить приверженность больного к лечению, однако число таких комбинаций, применяющихся при лечении заболеваний органов пищеварения, пока еще невелико. Примерами могут служить комбинация ингибиторов протонной помпы и прокинетики, а также растительный препарат STW5 (Иберогаст®);

- концепция мультитаргетной (многоцелевой) терапии предполагает применение вместо нескольких лекарственных средств одного препарата, обладающего широким спектром различных эффектов. Примерами лекарственных средств с мультитаргетной активностью, применяющихся в гастроэнтерологии, служат неселективный агонист опиоидных рецепторов, стимулятор синтеза цитопротективных простагландинов и лекарственный растительный препарат Иберогаст® [25]. Мультитаргетная терапия служит в настоящее время действенной мерой борьбы с полипрагмазией.

Руководитель медицинского и клинического отдела фармацевтической компании «Байер» **К.А. Соколов** (Москва) привел в своем докладе классические представления и новые данные о механизмах действия и клинической эффективности растительного лекарственного препарата STW5 (Иберогаст®), который содержит экстракт 9 растений: иберийки горькой (*Iberis amara*), дягиля лекарственного (*Angelica archangelica*), ромашки аптечной (*Matricaria chamomilla*), тмина обыкновенного (*Carum carvi*), расторопши пятнистой (*Silybum marianum*), Melissa лекарственной (*Melissa officinalis*), мяты перечной (*Mentha piperita*), чистотела майского (*Chelidonium majus*), корня солодки (*Glycyrrhiza glabra*). Этот препарат был создан в Германии и применяется в клинической практике уже более 60 лет [26]. Иберогаст® как стандартизированный растительный лекарственный препарат был зарегистрирован на основании данных эффективности и безопасности в крупных рандомизированных клинических исследованиях. Тем не менее данных о конкретном механизме действия долгое время не существовало, в связи с чем компания «Байер» в последнее десятилетие провела ряд дополнительных исследований, результаты которых были представлены на Совете Экспертов.

В экспериментальных и клинических исследованиях было показано, что Иберогаст® приводит к снижению тонуса фундального отдела и тела желудка, нормализуя таким образом его аккомодацию, и повышению фазовой сократительной активности антрального отдела, оказывая прокинетиическое действие [27, 28]. При этом влияние данного препарата на моторику ЖКТ реализуется через серотониновые 5-HT₃- и 5-HT₄-рецепторы чувствительных нейронов подслизистого слоя и мускариновые M₃-рецепторы гладкомышечных волокон желудка и кишечника [29].

В экспериментальных исследованиях было обнаружено, что пероральное введение препарата Иберогаст® уменьшает афферентную чувствительность тонкой кишки к растяжению, а также внутривенному введению брадикинина и 5-гидрокситриптофана [30]. Недавно было показано, что Иберогаст® снижает висцеральную гиперчувствительность за счет десенситизации ионных каналов транзитного рецепторного потенциала, что приводит к уменьшению выраженности таких симптомов, как боль в животе, ощущение вздутия, тошнота, раннее насыщение [31].

Целый ряд исследований препарата обосновали противовоспалительное действие в отношении слизистой оболочки кишечника. В экспериментальном исследовании препарат препятствовал развитию у крыс воспаления слизистой оболочки тощей и подвздошной кишки, вызванного инстилляцией 2,4,6-тринитробензолсульфоновой кислоты, за счет уменьшения освобождения тумор-некротизирующего фактора-альфа и увеличения

выработки интерлейкина-10 [32]. Превентивный эффект Иберогаста® в отношении развития язвенного колита у крыс после введения 5 % раствора декстрана сульфата натрия был сопоставимым с таковым при применении сульфасалазина [33]. Недавно было показано, что этот препарат подавляет продукцию провоспалительных цитокинов, уменьшает их негативное влияние на экспрессию белка плотных контактов зонулина (Zo-1) и тем самым нормализует проницаемость слизистой оболочки ЖКТ [34].

Иберогаст® оказывает гастропротективный эффект за счет подавления секреции соляной кислоты, увеличения продукции простагландина E₂ и повышения секреции слизи в желудке [35], а также обладает антигеликобактерной активностью [36].

Таким образом, мультитаргетное действие Иберогаста® обуславливает целесообразность его применения при функциональных заболеваниях желудка и кишечника.

Выступившие в прениях академик РАН **И.В. Маев** (Москва) и профессор **А.С. Трухманов** (Москва) отметили широкий спектр различных благоприятных эффектов Иберогаста®, свидетельствующих о его мультитаргетном действии, высокий уровень доказательности исследований, посвященных изучению эффективности данного препарата при лечении функциональных заболеваний ЖКТ, а также безопасность его применения.

Резолюция Совета Экспертов

«Воспаление, нарушение моторной функции и висцеральная гиперчувствительность: основные механизмы функциональных расстройств желудочно-кишечного тракта (10 декабря 2021 г.)»

1. Функциональные расстройства желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), такие как функциональная диспепсия (ФД) и синдром раздраженного кишечника (СРК), широко распространены среди населения и часто сочетаются друг с другом, а также гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью, что обуславливается общностью их этиологических факторов и патогенетических звеньев.

2. Ведущими патогенетическими факторами ФД и СРК являются нарушения моторики различных отделов ЖКТ, висцеральная гиперчувствительность, нарушение взаимодействия оси «головной мозг — желудочно-кишечный тракт». Требуется дальнейшее изучение таких возможных механизмов развития функциональных заболеваний желудка и кишечника, как изменения кишечного микробиома, нарушение проницаемости защитного эпителиального барьера и воспаление слизистой оболочки ЖКТ низкой степени активности.

3. Клинические симптомы ФД и СРК неспецифичны и могут встречаться при широком круге

органических заболеваний (язвенной болезни, опухолях желудка и др.), а также нарушении толерантности к глютену и непереносимости лактозы. Это обуславливает необходимость тщательного обследования больных с подозрением на функциональные расстройства ЖКТ с обязательным проведением им широкого круга лабораторных анализов, ультразвукового исследования органов брюшной полости, эзофагогастродуоденоскопии (при симптомах диспепсии) и колоноскопии (при симптомах, свойственных СРК).

4. При наличии у больного симптомов диспепсии показано проведение тестирования на наличие инфекции *H. pylori* с последующей эрадикацией. Устойчивое (в течение 6 месяцев — 1 года) исчезновение симптомов диспепсии после успешной эрадикационной терапии свидетельствует о наличии у больного диспепсии, ассоциированной с инфекцией *H. pylori*. Сохранение у больного диспепсических симптомов после успешной эрадикации указывает на их функциональную природу.

5. Недостаточная эффективность лечения ФД и СРК обусловлена частым применением комплекса препаратов, влияющих на отдельные патогенетические звенья данных заболеваний, что нередко ведет к полипрагмазии и увеличению частоты нежелательных лекарственных взаимодействий и побочных эффектов. Это определяет целесообразность

проведения мультитаргетной (многоцелевой) терапии, основанной на применении препаратов, одновременно воздействующих на разные патогенетические факторы функциональных расстройств ЖКТ. Кроме того, устойчивость диспепсических симптомов к проводимой терапии требует исключения психогенной природы имеющихся жалоб и предполагает консультацию психоневролога с возможным последующим присоединением к лечению психотропных препаратов.

6. Мультитаргетные свойства растительного лекарственного препарата STW 5 (Иберогаст®) (устранение нарушений моторики ЖКТ, а также висцеральной гиперчувствительности, противовоспалительная активность, нормализация проницаемости слизистой оболочки желудка и кишечника, гастропротективное действие) обуславливают высокую эффективность данного препарата при лечении ФД и СРК. Широкие показания к назначению препарата (как функциональные, так и органические заболевания ЖКТ) и доказанная безопасность определяют возможность его применения на этапе диагностического поиска. Наличие противовоспалительного эффекта в сочетании с остальными свойствами делают уместным его применение у пациентов с уже проведенной эрадикацией инфекции *H. pylori* и сохраняющимися длительное время симптомами.

Литература / References

- Ивашкин В.Т., Маев И.В., Шентулин А.А., Липина Т.Л., Трухманов А.С., Картавенко И.М. и др. Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению функциональной диспепсии. Рос журн гастроэнтерол гепатол колопрокт. 2017;27(1):50–61. [Ivashkin V.T., Maev I.V., Sheptulin A.A., Lapina T.L., Trukhmanov A.S., Kartavenko I.M., et al. Diagnosis and treatment of the functional dyspepsia: clinical guidelines of the Russian Gastroenterological Association. Rus J Gastroenterol Hepatol Coloproctology. 2017;27(1):50–61 (In Russ.)]. DOI: 10.22416/1382-4376-2017-27-1-50-61
- Ивашкин В.Т., Шельгин Ю.А., Баранская Е.К., Белойсоева Е.А., Бениашвили А.Г., Васильев С.В. и др. Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации и Ассоциации колопроктологов России по диагностике и лечению синдрома раздраженного кишечника. Рос журн гастроэнтерол гепатол колопрокт. 2017;27(5):76–93. [Ivashkin V.T., Shelygin Yu.A., Baranskaya Y.K., Belousova Y.A., Beniashvili A.G., Vasilyev S.V., et al. Diagnosis and treatment of the irritable bowel syndrome: clinical guidelines of the Russian gastroenterological association and Russian association of coloproctology. Rus J Gastroenterol Hepatol Coloproctol. 2017;27(5):76–93 (In Russ.)]. DOI: 10.22416/1382-4376-2017-27-5-76-93
- Drossman D.A. Functional gastrointestinal disorders: history, pathophysiology, clinical features and Rome IV. Gastroenterology. 2016;S0016-5085(16)00223-7. DOI: 10.1053/j.gastro.2016.02.032
- Ford A.C., Lacy B.E., Talley N.J. Irritable bowel syndrome. N Engl J Med. 2017;376(26):2566–78. DOI: 10.1056/NEJMra1607547
- Black C.J. Functional gastrointestinal disorders: advances in understanding and management. Lancet. 2020;396(10263):1664–74. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)32115-2
- Allescher H.-D., Burgell R., Malfetheriner P., Mearin F. Multi-target treatment for irritable bowel syndrome with STW 5: pharmacological modes of action. J Gastrointest Liver Dis. 2020;29(2):227–33. DOI: 10.15403/jgld-814
- Stanghellini V., Chan F.K.L., Hasler W.L., Malagelada J.R., Suzuki H., Tack J., Talley N.J. Gastrointestinal disorders. Gastroenterology. 2016;150(6):1380–92. DOI: 10.1053/j.gastro.2016.02.011
- Шентулин А.А., Сторонова О.А., Румянцев Д.Е. Согласительное совещание Европейского общества нейргастроэнтерологии и моторики по функциональной диспепсии (2020): все ли точки над i уже расставлены? Рос журн гастроэнтерол гепатол колопрокт. 2021;31(2):40–5. [Sheptulin A.A., Storono-va O.A., Rummyantseva D.E. Consensus Meeting of European Society of Neurogastroenterology and Motility on functional dyspepsia (2020): have we dotted all the i's? Rus J Gastroenterol Hepatol Coloproctology. 2021;31(2):40–5 (In Russ.)]. DOI: 10.22416/1382-4376-2021-31-2-40-45
- Ивашкин В.Т., Шентулин А.А., Киприанис В.А. Функциональная диспепсия. М.: МЕДпресс-информ, 2017. 144 с. [Ivashkin V.T., Sheptulin A.A., Kiprianis V.A. Functional dyspepsia. Moscow: MEDpress-inform, 2017. 144 p. (In Russ.)].
- Von Arnim U., Peitz U., Vinson B., Gundermann K.-J., Malfetheriner P. STW 5, a phytopharmakon for patients with functional dyspepsia: results of a multicenter, placebo-controlled double-blind study. Am J Gastroenterol. 2007;102(6):1268–75. DOI: 10.1111/j.1572-0241.2006.01183.x
- Melzer J., Rösch W., Reichling J., Brignoli R., Saller R. Meta-analysis: phytotherapy of functional dyspepsia with the herbal drug preparation STW 5 (Iberogast). Aliment Pharmacol Ther. 2004;20(11–12):1279–87. DOI: 10.1111/j.1365-2036.2004.02275.x

12. Ford A.C., Marwaha A., Sood R., Moayyedi P. Global prevalence of, and risk factors for uninvestigated dyspepsia: a meta-analysis. *Gut*. 2015;64(7):1049–57. DOI: 10.1136/gutjnl-2014-307843
13. Wauters L., Dickman R., Drug V., Mulak A., Serra J., Enck P., Tack J. and the ESNM FD consensus group. United European Gastroenterology (UEG) and European Society for Neurogastroenterology and Motility (ESNM) consensus on functional dyspepsia. *United European Gastroenterol J*. 2021;9(3):307–31. DOI: 10.1002/ueg2.12061
14. Sugano K., Tack J., Kuipers E.J., Graham D.Y., El-Omar E.M., et al. Kyoto global consensus report on *Helicobacter pylori* gastritis. *Gut*. 2015;64(9):1353–67. DOI: 10.1136/gutjnl-2015-309252
15. Moayyedi P., Soo S., Deeks J., Delaney B., Harris A., Innes M., et al. Eradication of *Helicobacter pylori* for non-ulcer dyspepsia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2006;2:CD002096. DOI: 10.1002/14651858.CD002096.pub4
16. Mearin F., Lacy B.E., Chang L., Chey W.D., Lembo A.J., Simren M., Spiller R. Bowel Disorders. *Gastroenterology*. 2016;S0016-5085(16)00222-5. DOI: 10.1053/j.gastro.2016.02.031
17. Ford A.C., Mahadeva S., Carbone M.F., Lacy B.E., Talley N.J. Functional dyspepsia. *Lancet*. 2020;396(10263):1689–702. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30469-4
18. Ивашкин В.Т., Полуэктова Е.А., Рейхарт Д.В., Шифрин О.С., Бениашвили А.Г., Ляшенко О.С., Белостоцкий А.В. Эффективность наиболее часто назначаемых групп препаратов у пациентов с функциональными расстройствами желудочно-кишечного тракта — синдромом функциональной диспепсии и синдромом раздраженного кишечника (Результаты наблюдательного исследования). *Рос журн гастроэнтерол гепатол колопроктол*. 2016;26(4):14–23. [Ivashkin V.T., Poluektova E.A., Reykhart D.V., Shifrin O.S., Beniashvili A.G., Lyashenko O.S., Belostotsky A.V. Efficacy of drugs most commonly prescribed at functional gastrointestinal diseases (functional dyspepsia syndrome and irritable bowel syndrome) observational study results. *Rus J Gastroenterol Hepatol Coloproctol*. 2016;26(4):14–23 (In Russ.)]. DOI: 10.22416/1382-4376-2016-26-4-14-23
19. Geeraerts A., Van Houtte B., Clevers E., Geyssen H., Vanuytsel T., Tack J., Pauwels A. Gastroesophageal Reflux Disease-Functional Dyspepsia Overlap: Do Birds of a Feather Flock Together? *Am J Gastroenterol*. 2020;115(8):1167–82. DOI: 10.14309/ajg.0000000000000619
20. Petrini E., Caviglia G.P., Pellicano R., Saracco G.M., Morino M., Ribaldone D.G. Risk of drug interactions and prescription appropriateness in elderly patients. *Ir J Med Sci*. 2020;189(3):953–9. DOI: 10.1007/s11845-019-02148-8
21. Masnoon N., Shakib S., Kalisch-Ellett L., Caughey G.E. What is polypharmacy? A systematic review of definitions. *BMC Geriatr*. 2017;17(1):230. DOI: 10.1186/s12877-017-0621
22. Mortazavi S.S., Shati M., Keshtkar A., Malakouti S.K., Bazargan M., Assari S. Defining polypharmacy in the elderly: a systematic review protocol. *BMJ Open*. 2016;6(3):e010989. DOI: 10.1136/bmjopen-2015-010989
23. Сычев Д.А., Отделенов В.А., Краснова Н.М., Ильина Е.С. Полипрагмазия: взгляд клинического фармаколога. *Терапевтический архив*. 2016;88(12):94–102. [Sychev D.A., Otdelenov V.A., Krasnova N.M., Ilyina E.S. Polypragmasy: A clinical pharmacologist's view. *Terapevticheskii arkhiv*. 2016;88(12):94–102 (In Russ.)]. DOI: 10.17116/terarkh2016881294-102
24. Ивашкин В.Т., Маев И.В., Трухманов А.С., Шептулин А.А., Симаненков В.И., Лапина Т.Л. и др. Депрескрайбинг ингибиторов протонной помпы и выбор оптимального препарата данной группы (по результатам научного форума, состоявшегося в рамках XXVI Объединенной Российской гастроэнтерологической недели). *Рос журн гастроэнтерол гепатол колопроктол*. 2020;30(6):7–18. [Ivashkin V.T., Maev I.V., Trukhmanov A.S., Sheptulin A.A., Simanenko V.I., Lapina T.L., et al. Deprescribing and Optimal Selection of Proton Pump Inhibitors (Contributions of the 26th United Russian Gastroenterology Week). *Rus J Gastroenterol Hepatol Coloproctol*. 2020;30(6):7–18 (In Russ.)]. DOI: 10.22416/1382-4376-2020-30-6-7-18
25. Симаненков В.И., Маев И.В., Ткачева О.Н., Алексеенко С.А., Андреев Д.Н., Бордин Д.С. и др. Синдром повышенной эпителиальной проницаемости в клинической практике. Мультидисциплинарный национальный консенсус. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2021;20(1):2758. [Simanenko V.I., Maev I.V., Tkacheva O.N., Alekseenko S.A., Andreev D.N., Bordin D.S., et al. Syndrome of increased epithelial permeability in clinical practice. Multidisciplinary national Consensus. Cardiovascular Therapy and Prevention. 2021;20(1):2758 (In Russ.)]. DOI: 10.15829/1728-8800-2021-2758
26. Malfertheiner P. STW5 (Iberogast®) therapy in gastrointestinal functional disorders. *Dig Dis*. 2017;35(suppl. 1):25–9. DOI: 10.1159/000485410
27. Hohenester B., Rühl A., Kelber O., Schemann M. The herbal preparation STW5 (Iberogast®) has potent and region-specific effects on gastric motility. *Neurogastroenterol Motil*. 2004;16(6):765–73. DOI: 10.1111/j.1365-2982.2004.00648.x
28. Pilichiewicz A.N., Horowitz M., Russo A., Maddox A., Jones K.L., Schemann M., et al. Effects of Iberogast® on proximal gastric volume, antroduodenal motility and gastric emptying in healthy men. *Amer J Gastroenterol*. 2007;102(6):1276–83. DOI: 10.1111/j.1572-0241.2007.01142.x
29. Simmen U., Kelber O., Okpanyi S.N., Jaeggi R., Buetter B., Weiser D. Binding of STW 5 (Iberogast®) and its components to intestinal 5-HT₂, muscarinic M3, and opioid receptors. *Phytomedicine*. 2006;13(suppl. 5):51–5. DOI: 10.1016/j.phymed.2006.03.012
30. Liu C.-Y., Müller M.H., Glatzle J., Weiser D., Kelber O., Enck P., et al. The herbal preparation STW5 (Iberogast®) desensitizes intestinal afferents in the rat small intestine. *Neurogastroenterol Motil*. 2004;16(6):759–64. DOI: 10.1111/j.1365-2982-2004.00576.x
31. Khalil M., Zhang Z., Abdel-Aziz H., Rabini S., Ammar R.M., Reeh P.W., et al. Dual opposing actions of STW5 on TRP receptors mediate neuronal desensitization in vitro. *Life Sci* 2020;257:118112. DOI: 10.1016/j.lfs.2020.118112
32. Michael S., Kelber O., Hauschildt S., Spanel-Borowksi K., Nieber K. Inhibition of inflammation-induced alterations in rat small intestine by the herbal preparations STW5 and STW6. *Phytomedicine* 2009;16:161–71. DOI: 10.1016/j.phymed.2008.10.011
33. Wadie W., Abdel-Aziz H., Zaki H.F., Kelber O., Weiser D., Khayyal T. STW5 is effective in dextran sulfate sodium-induced colitis in rats. *Int J Colorectal Dis*. 2012;27(11):1445–53. DOI: 10.1007/s00384-012-1473-z
34. Elbadawi M., Ammar R.M., Aziz-Kalbhehn H., Rabini S., Klauck S.M., Dawood M., et al. Anti-inflammatory and tight junction protective activity of the herbal preparation STW 5-II on mouse intestinal organoids. *Phytomedicine* 2021;88:153589. DOI: 10.1016/j.phymed.2021.153589
35. Khayyal M.T., El-Ghazaly M.A., Kenawy S. Seif-El-Nasr M., Mahran L.G., Fafafi Y.A., et al. Antiulcerogenic effect of some gastrointestinal acting plant extracts and their combination. *Arzneim Forsch Drug Res*. 2001;51(7):545–53. DOI: 10.1055/s-0031-1300078
36. Allescher H.D., Wagner H. STW5/Iberogast®: Multi-Target Wirkung bei funktioneller Dyspepsie und Reizdarmsyndrom. *Wien Med Wochenschr*. 2007;157:301–7.

Сведения об авторах

Ивашкин Владимир Трофимович — доктор медицинских наук, академик РАН, профессор, заведующий кафедрой пропедевтики внутренних болезней; директор клиники пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет)

Контактная информация: ivashkin_v_t@staff.sechenov.ru;
119435, г. Москва, ул. Погодинская, д. 1, стр. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6815-6015>

Маев Игорь Вениаминович — доктор медицинских наук, академик РАН, профессор, заведующий кафедрой пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова».

Контактная информация: igormae@rambler.ru;
127473, г. Москва, ул. Десятская, д. 20, стр. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6114-564X>

Трухманов Александр Сергеевич — доктор медицинских наук, профессор кафедры пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет).

Контактная информация: trukhmanov_a_s@staff.sechenov.ru;
119435, г. Москва, ул. Погодинская, д. 1, стр. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3362-2968>

Шептулин Аркадий Александрович* — доктор медицинских наук, профессор кафедры пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет).

Контактная информация: arkalshep@gmail.com;
119435, г. Москва, ул. Погодинская, д. 1, стр. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1395-9566>

Лапина Татьяна Львовна — кандидат медицинских наук, доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет).

Контактная информация: lapina_t_l@staff.sechenov.ru;
119435, г. Москва, ул. Погодинская, д. 1, стр. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4456-8725>

Симаненков Владимир Ильич — доктор медицинских наук, профессор кафедры внутренних болезней, клинической фармакологии и нефрологии ФБГОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Контактная информация: visimanenkov@mail.ru;
191015, г. Санкт-Петербург, ул. Кирочная, д. 41.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1956-0070>

Соколов Кирилл Александрович — врач — акушер-гинеколог, менеджер медицинских организаций, руководитель Медицинского и клинического отдела России, Украины и стран СНГ, «Байер Консьюмер Хэлс».

Контактная информация: kirill.sokolov@bayer.com;
107113, Москва, 3-я Рыбинская ул., д. 18, корп. 2.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8358-3963>

Information about the authors

Vladimir T. Ivashkin — Dr. Sci. (Med.), RAS Academician, Prof., Head of the Department of the Propedeutics of Internal Diseases, Head of the V.H. Vasilenko Clinic of the Propedeutics of Internal Diseases, Gastroenterology and Hepatology, I.V. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).

Contact information: ivashkin_v_t@staff.sechenov.ru;
119435, Moscow, Pogodinskaya str., 1, build. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6815-6015>

Igor V. Maev — Dr. Sci. (Med.), RAS Academician. Professor, Head of the Department of Propedeutics of Internal Disease and Gastroenterology, A.E. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry.

Contact information: igormae@rambler.ru;
127473, Moscow, Delegatskaya str., 20, build. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6114-564X>

Alexander S. Trukhmanov — Dr. Sci. (Med.), Professor, Department of Internal Disease Propedeutics, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).

Contact Information: trukhmanov_a_s@staff.sechenov.ru;
119435, Moscow, Pogodinskaya str., 1, build. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3362-2968>

Arkadiy A. Sheptulin* — Dr. Sci. (Med.), Professor, Department of Internal Disease Propedeutics, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).

Contact Information: arkalshep@gmail.com;
119435, Moscow, Pogodinskaya str., 1, build. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1395-9566>

Tatyana L. Lapina — Cand. Sci. (Med.), Assoc. Prof. Chair of Internal Diseases Propedeutics, Gastroenterology and Hepatology, Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).

Contact Information: lapina_t_l@staff.sechenov.ru;
119435, Moscow, Pogodinskaya str., 1, bld. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4456-8725>

Vladimir I. Simanenkova — Dr. Sci. (Med.), Prof., Department of Internal Diseases, Clinical Pharmacology and Nephrology, I.I. Mechnikov North-West State Medical University.

Contact information: visimanenkov@mail.ru;
191015, St.-Petersburg, Kirochnaya str., 41.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1956-0070>

Kirill A. Sokolov — obstetrician-gynecologist, manager of medical organizations, Head of the Medical and Clinical Department in Russia, Ukraine and the CIS countries, Bayer Consumer Health.

Contact information: kirill.sokolov@bayer.com;
107113, Moscow, 3rd Rybinskaya str., 18, build. 2.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8358-3963>

Поступила: 14.01.2022 Принята: 15.02.2022 Опубликовано: 28.02.2022

Submitted: 14.01.2022 Accepted: 15.02.2022 Published: 28.02.2022

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author



Inflammation, impaired motor function and visceral hypersensitivity: the main mechanisms of functional disorders of the gastrointestinal tract (materials of the Expert Council and literature review)

Vladimir T. Ivashkin¹, Igor V. Maev², Alexander S. Trukhmanov¹, Arkadiy A. Sheptulin^{1,*}, Tatyana L. Lapina¹, Vladimir I. Simanenko³, Kirill A. Sokolov⁴

¹ Sechenov First Moscow State University (Sechenov University), Moscow, Russian Federation

² Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Moscow, Russian Federation

³ Mechnikov North-Western State Medical University, St. Petersburg, Russian Federation

⁴ "Bayer" JSC, Moscow, Russian Federation

Aim. To review the main mechanisms of functional disorders of the gastrointestinal tract and to present the materials of an Expert Council, which was held on 10 December 2021 in Moscow.

Key points. The pathogenesis of the most common functional diseases of the gastrointestinal tract — functional dyspepsia (FD) and irritable bowel syndrome (IBS) is multifactorial and includes motor disorders of various parts of the gastrointestinal tract, visceral hypersensitivity, changes in the intestinal microbiome, impairment of the permeability of the protective barrier, low-grade inflammation of the gastrointestinal mucosa, etc. This often leads to the prescription of a complex of various medications to such patients, which increases the risk of undesirable drug interactions and side effects. Multitargeted therapy involves the use of drugs that simultaneously affect different pathogenetic links. One of these drugs is Iberogast®, which normalizes gastrointestinal motility and visceral sensitivity, has an anti-inflammatory action and is highly effective in treatment of FD and IBS.

Conclusion. In the treatment of functional gastrointestinal diseases characterized by multifactorial pathogenesis, preference should be given to multi-targeted therapy with the use of drugs that have an effect on its various links.

Keywords: gastrointestinal tract, motility, visceral hypersensitivity, inflammation, Iberogast®

Conflict of interest: The Expert Council was held under the technical support of the «Bayer» pharmaceutical company.

For citation: Ivashkin V.T., Maev I.V., Trukhmanov A.S., Sheptulin A.A., Lapina T.L., Simanenko V.I., Sokolov K.A. Inflammation, impaired motor function and visceral hypersensitivity: the main mechanisms of functional disorders of the gastrointestinal tract (materials of the Expert Council and literature review). Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology. 2022;32(1):7–14. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2022-32-1-7-14>

Воспаление, нарушение моторной функции и висцеральная гиперчувствительность: основные механизмы функциональных расстройств желудочно-кишечного тракта (обзор литературы и резолюция Совета Экспертов)

В.Т. Ивашкин¹, И.В. Маев², А.С. Трухманов¹, А.А. Шептулин^{1,*}, Т.Л. Лапина¹, В.И. Симаненков³, К.А. Соколов⁴

¹ ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный университет им. И. М. Сеченова» (Сеченовский Университет) Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Российская Федерация

² ФГБУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Российская Федерация

³ ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Российская Федерация

⁴ АО «Байер», Москва, Российская Федерация

Цель публикации. Рассмотреть основные механизмы функциональных расстройств желудочно-кишечного тракта и представить материалы Совета Экспертов, который состоялся 10 декабря 2021 г. в Москве.

Основные положения. Патогенез наиболее частых функциональных заболеваний желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) — функциональной диспепсии (ФД) и синдрома раздраженного кишечника (СРК) — является

многофакторным и включает в себя нарушения моторики различных отделов ЖКТ, висцеральную гиперчувствительность, изменения кишечного микробиома, нарушения проницаемости защитного барьера, воспаление слизистой оболочки ЖКТ низкой степени активности и др. Нередко это приводит к назначению таким больным комплекса различных лекарственных препаратов, что повышает риск возникновения нежелательного лекарственного взаимодействия и побочных эффектов. Мультицелостная терапия предполагает применение препаратов, одновременно влияющих на разные патогенетические звенья. Одним из таких препаратов является Иберогаст®, нормализующий моторику ЖКТ и висцеральную чувствительность, обладающий противовоспалительным действием и оказывающийся высокоэффективным в лечении ФД и СРК.

Выводы. В лечении функциональных заболеваний ЖКТ, характеризующихся многофакторностью патогенеза, следует отдавать предпочтение мультицелостной терапии с назначением препаратов, влияющих на его разные звенья.

Ключевые слова: желудочно-кишечный тракт, моторика, висцеральная гиперчувствительность, воспаление, Иберогаст®

Конфликт интересов: Экспертный совет состоялся при организационной поддержке фармацевтической компании «Байер».

Для цитирования: Ивашкин В.Т., Маев И.В., Трухманов А.С., Шептулин А.А., Лапина Т.Л., Симаненков В.И., Соколов К.А. Воспаление, нарушение моторной функции и висцеральная гиперчувствительность: основные механизмы функциональных расстройств желудочно-кишечного тракта (обзор литературы и резолюция Совета Экспертов). Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2022;32(1):7–14. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2022-32-1-7-14>

On 10 December 2021, the Expert Council was held to discuss the main mechanisms of the occurrence of functional gastrointestinal (GI) disorders under the chairmanship of V.T. Ivashkin, Academician of the Russian Academy of Sciences, I.V. Maev, Academician of the Russian Academy of Sciences, and Professor A.S. Trukhmanov, with the support of the pharmaceutical company Bayer.

Report of V.T. Ivashkin, Academician of the Russian Academy of Sciences, (Moscow) was devoted to the importance of low-grade inflammation, disorders of the stomach and intestinal motility, as well as visceral sensitivity in the pathogenesis of the functional GI disorders. It has been demonstrated that the development of functional gastrointestinal disorders is based on the following mechanisms: dysmotility of the stomach and gut, visceral hypersensitivity, inflammation of the mucous membrane of a low degree of activity and an increase in its permeability, changes in the composition of the microbiota of the gastrointestinal tract, impaired interaction of the brain-intestine axis [1–3]. Pathogenetic mechanisms of functional GI disorders (such as impaired motility and visceral sensitivity) are triggered by existing background factors (genetic predisposition, psychological factors, alimentary errors, food poisoning) [3]. At the same time, inflammatory mediators (histamine, serotonin, interleukins, etc.), changes in the composition of the intestinal microflora, increased gas formation, and increased sensitivity of the receptor apparatus of the stomach and intestinal wall to stretching are involved in the occurrence of GI motility disorders [4]. In turn, disturbances in the stomach and intestinal motility cause the appearance of such complaints as a feeling of heaviness and fullness in the epigastrium after eating, early satiety, pain along the intestines associated with the act of defecation [1, 2]. In addition, a genetically determined violation of cell contacts predispose to inflammation in the GI mucosa. These factors can be

aggravated by changes in the intestinal microbiome, which lead to an increase in the production of pro-inflammatory cytokines, degranulation of mast cells and eosinophils, an increase in the permeability of the protective barrier, followed by the development of inflammation of the gastrointestinal mucosa and the occurrence of clinical symptoms of functional gastrointestinal disorders [5]. A large number of various factors involved in the formation of functional GI disorders make it expedient to use drugs with multitarget action in their treatment, i.e. affecting simultaneously different links in the pathogenesis of functional GI disorders [6].

Professor A.A. Sheptulin (Moscow) dwelled in his report upon the diagnostic algorithm in case of dyspeptic symptoms in patients, as well as on the possibility of prescribing them at the stage of diagnostic search for drugs. It was noted that the diagnosis of functional dyspepsia (FD) only on the basis of compliance of patients' complaints with the Rome IV criteria [7] and the absence of "alarm signs" is fraught with serious errors. The inconsistency of the provisions of the expert conciliation meeting of the European Society of Neurogastroenterology and Motility (ESNM) held in Belgium in 2020 and dedicated to FD was noted. On the one hand, 80 % of the experts participating in the meeting approved the provision according to which esophagogastroduodenoscopy (EGDS) is mandatory for the diagnosis of FD, and, on the other hand, 93 % of the experts admitted the possibility of managing unexamined patients with dyspepsia in the absence of "alarm signs" without endoscopy [8].

The Russian Gastroenterological Association, making clinical recommendations for the diagnosis and treatment of FD, proceeds from the fact that the FD symptoms are not specific and can occur in a variety of diseases, and therefore considers this diagnosis as a "diagnosis of exclusion" [1]. Conditions such as impaired gluten tolerance and lactose intolerance

require to be excluded. For this purpose, the level of tissue transglutaminase is determined and a hydrogen breath test with lactose is performed. Peptic ulcer disease, gastroesophageal reflux disease (GERD), biliary tract disorders, chronic pancreatitis, tumors of the stomach and pancreas, and other diseases can occur under the “mask” of FD. Therefore, patients with suspected FD are required to undergo CBC and biochemistry, stool analysis (including occult blood), ultrasound examination of the abdominal organs, endoscopy (including with a biopsy of the duodenal mucosa to exclude celiac disease), testing for *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) infection, if necessary — other laboratory and instrumental methods of examining [9].

In recent years, the herbal preparation STW5 (Iberogast®) has become widely used in the treatment of FD. In addition to high efficiency, this drug is well tolerated and safe to use [10, 11]. The absence of any influence of the drug on the results of the examination makes it possible to use it already at the stage of diagnostic search.

The resistance of dyspeptic symptoms to ongoing therapy requires the exclusion of the psychogenic nature of existing complaints and requires the consultation of a psychoneurologist with the possible subsequent addition of psychotropic drugs.

The report of Associate Professor T. L. Lapina (Moscow) was devoted to the analysis of the causes of dyspepsia after *H. pylori* eradication and modern tactics of its treatment.

Symptoms of dyspepsia (pain and burning sensation in the epigastric region, a feeling of heaviness and fullness in the epigastrium, early satiety) are extremely widespread. In a meta-analysis that included 100 different populations with more than 31,000 individuals examined, the mean prevalence of dyspepsia was 20.8 % (95 % confidence interval (CI) = 17.8–23.9 %). Risk factors were female sex (odds ratio (OR) = 1.24 (95 % CI 1.13–1.36), smoking (OR = 1.25 (95 % CI 1.12–1.40), non-steroidal anti-inflammatory drugs (OR = 1.59 (95 % CI 1.27–1.99) and *H. pylori* infection (OR = 1.18 (95 % CI 1.04–1.33) [12]).

Eradication therapy for *H. pylori* infection is considered as a necessary step in the management of patients with symptoms of dyspepsia, including the participants of the ESNM consensus meeting on FD (2020) [8, 13]. Anti-*H. pylori* therapy in *H. pylori*-positive individuals with symptoms of dyspepsia, that is, in fact, in patients with chronic gastritis with dyspepsia, is the therapy of choice, allowing, on the one hand, to identify patients with dyspepsia directly caused by this bacterial infection. On the other hand, recurrence of dyspepsia symptoms after successful eradication of *H. pylori* indicates the presence of a functional disease in patients, namely FD ones [1, 14]. According to the Cochrane meta-analysis, the relative risk of persisting dyspepsia

symptoms after anti-*H. pylori* therapy is 0.90 (95 % CI = 0.86–0.94) [15].

Thus, inflammation of the gastric mucosa, caused by *H. pylori*, does not appear to be the main cause of dyspeptic symptoms. Dyspepsia is based on a range of mechanisms that are in complex interaction with each other. Motor and sensory dysfunction, dysregulation of the gut-brain axis, disruption of the integrity of the mucosa, and changes in the GI microbiota are considered as the basis for the pathogenesis of functional GI disorders, including FD [7, 16].

Impaired gastroduodenal motility and visceral hypersensitivity are classical factors in the pathogenesis of FD [2]. The ESNM consensus meeting on FD identified gastric accommodation disorder, delayed gastric emptying, gastric hypersensitivity to distension, and impaired processing of signals from the gastroduodenal region in the central nervous system as proven pathophysiological mechanisms [13].

For irritable bowel syndrome (IBS), the importance of minimally expressed mucosal inflammation, including intraepithelial lymphocytes and mast cells, has been shown. In FD, the number of intraepithelial lymphocytes in the duodenum is not increased, but changes in their surface markers that determine proliferation and/or differentiation into specialized cells indicate the activation of lymphocytes [17]. Activation of innate immunity in the gastrointestinal mucosa is a rather complex process. Th2 cells attract eosinophils and mast cells to areas of inflammation. Their degranulation leads to the release of pro-inflammatory mediators that can cause epithelial barrier dysfunction and alter the function of nerve endings in the gastrointestinal tract. An increase in the epithelium permeability, in turn, can contribute to the penetration of secondary luminal antigens and further activation of the immune response [17]. The significance of changes in the composition of the GI microbiota in the pathogenesis of functional GI disorders (including FD) is under study [7, 16, 17].

Some common pathogenetic mechanisms and the high frequency of some GI symptoms in the population cause a frequent combination of various functional GI disorders in one patient [2, 7, 16]. Thus, a combination of various clinical variants of FD and IBS was found in 45 % of outpatients, who, based on the compliance of patient complaints with the “Rome III criteria” and the absence of “alarm signs”, were diagnosed with a functional gastrointestinal disease [18]. In addition to the frequent intersection of various functional disorders in clinical practice, the combination of FD and gastroesophageal reflux disease (GERD) is widespread. According to a meta-analysis, in the general population, the combination of FD and GERD is 7.41 % (CI = 4.55–11.84 %), the presence of symptoms of FD in patients with GERD occurs in 41.15 % of cases (CI = 29.46–53.93 %), the presence of GERD symptoms in persons with FD — 31.32 % (CI = 19.43–46.29 %) [19].

The involvement of various mechanisms in the pathogenesis of FD and the frequent overlap of FD with other functional disorders and GERD make the strategy of multitarget therapy justified. Iberogast® fully corresponds to that strategy, the diverse effects of which allow to use the drug in both FD and IBS.

The double-blind, placebo-controlled study included 308 patients with FD who received Iberogast® or placebo for 8 weeks. According to the Gastrointestinal Symptom Rating Scale (GSRS) in the STW 5 group, the change in symptoms was 6.9 ± 4.8 points vs 5.9 ± 4.3 points in the placebo group ($p < 0.05$). Treatment tolerance and safety were similar between Iberogast® and placebo [10].

Professor V.I. Simanenkova (St. Petersburg) dwelled in his report on the currently widespread polypragmasy in the treatment of patients, due to the polymorbidity that is often encountered at the present time. Polypragmasy contributes to an increase in the number and severity of side effects, the occurrence of undesirable drug interactions, an increased frequency of hospitalizations and an increase in the risk of death. It has been shown that the simultaneous use of two drugs leads to undesirable drug interactions in 6 % of patients, administration of 5 drugs increases their frequency up to 50 %, and administration of 10 drugs increases the risk of drug interactions to 100 % [20]. Along with the number of drugs taken simultaneously, the duration of therapy is also taken into account in the diagnosis of polypragmasy. The literature more often reports on five to nine drugs used for 90 days or more [21].

There are two types of polypragmasy. “Appropriate polypragmasy” is defined as the prescription of multiple drugs to a patient in a comorbid pathology, while optimizing their interactions and in accordance with the criteria of “Evidence-Based Medicine”. “Inappropriate polypragmasy” refers to the prescription of multiple drugs inappropriately or in cases where the intended benefit of their combination is not realized. This option also includes situations where new drugs are additionally prescribed to relieve adverse events associated with polypharmacotherapy [22, 23].

The accent is given to the following main strategies for managing patients with comorbid diseases:

- Sequential therapy involves the active treatment of the disease most relevant at the moment. This implies that the course of comorbid diseases will also improve. Convincing confirmation of this hypothesis in clinical practice has not yet been received.

- The strategy of parallel (simultaneous) polypharmacotherapy reflects the doctor's desire to improve the course of all the patient's diseases and is associated in many cases with undesirable side effects due to drug interactions.

- Deprescribing refers to the planned and controlled process of reducing the dose of drugs that can harm a patient. In particular, the tactics of

deprescribing proton pump inhibitors have been studied in details in gastroenterology [24].

- The use of fixed combinations makes it possible to increase the patient's adherence to treatment, however, the number of such combinations used in the treatment of digestive system disorders is still small. Examples are the combination of proton pump inhibitors and prokinetics, and the herbal preparation STW5 (Iberogast®).

- The concept of multi-target (multi-purpose) therapy involves the use of one drug with a wide range of different effects instead of several drugs. Examples of drugs with multitarget activity used in gastroenterology are a non-selective opioid receptor agonist, a stimulator of the synthesis of cytoprotective prostaglandins, and the herbal drug Iberogast® [25]. Multitarget therapy is currently an effective measure against polypharmacy.

K.A. Sokolov, Head of the medical and clinical department of the pharmaceutical company Bayer (Moscow), presented classical ideas and new data on the mechanisms of action and clinical efficacy of the herbal drug STW5 (Iberogast®) in his report, which contains an extract of 9 plants: Iberian bitter (Iberis amara), angelica (Angelica archangelica), chamomile (Matricaria chamomilla), caraway (Carum carvi), spotted milk thistle (Silybum marianum), lemon balm (Melissa officinalis), peppermint (Mentha piperita), May celandine (Chelidonium majus), licorice root (Glycyrrhiza glabra). This drug was developed in Germany and has been used in clinical practice for over 60 years [26]. Iberogast®, as a standardized herbal medicinal product, has been approved based on efficacy and safety data in large randomized clinical trials. However, data on a specific mechanism of action did not exist for a long time, in this connection Bayer conducted a number of additional studies in the last decade, the results of which were presented to the Expert Council.

Experimental and clinical studies have shown that Iberogast® leads to a decrease in the tone of fundus and body of stomach, thus normalizing its accommodation, and an increase in the phase contractile activity of the antrum, providing a prokinetic effect [27, 28]. At the same time, the effect of this drug on gastrointestinal motility is realized through serotonin 5-HT₃ — and 5-HT₄ receptors of sensitive neurons of the submucosal layer and muscarinic M₃ receptors of smooth muscle fibers of the stomach and intestines [29].

Experimental studies revealed that oral administration of Iberogast® reduces the afferent sensitivity of the small intestine to distension, as well as intravenous administration of bradykinin and 5-hydroxytryptophan [30]. It has recently been shown that Iberogast® reduces visceral hypersensitivity by desensitizing the ion channels of the transient receptor potential, which leads to a decrease in the severity of symptoms such as abdominal pain, bloating, nausea, and early satiety [31].

A number of studies of the drug have substantiated the anti-inflammatory effect on the intestinal mucosa. In an experimental study, the drug prevented the development of inflammation of the mucous membrane of the jejunum and ileum in rats, caused by the instillation of 2,4,6-trinitrobenzenesulfonic acid, by reducing the release of tumor-necrotizing factor- α and increasing the production of interleukin-10 [32]. The preventive effect of Iberogast® in relation to the development of ulcerative colitis in rats after administration of a 5 % solution of sodium dextran sulfate was comparable to that of sulfasalazine [33]. It has recently been shown that this drug suppresses the production of pro-inflammatory cytokines, reduces their negative impact on the expression of the tight junction protein zonulin (Zo-1), and thereby normalizes the permeability of the GI mucosa [34].

Iberogast® has a gastroprotective effect by suppressing the secretion of hydrochloric acid, increasing the production of prostaglandin E₂ and increasing the secretion of mucus in the stomach [35], and also has anti-*H. pylori* activity [36].

Thus, the multitarget action of Iberogast® determines the expediency of its use in functional diseases of the stomach and intestines.

I.V. Maev, Academician of the Russian Academy of Sciences (Moscow) and professor A.S. Trukhmanov (Moscow) noted a wide range of various beneficial effects of Iberogast®, indicating its multitarget action, a high level of evidence of studies on the effectiveness of this drug in the treatment of functional GI disorders, as well as the safety of its use.

Resolution of the Expert Council

“Inflammation, impaired motility function and visceral hypersensitivity: the main mechanisms of functional gastrointestinal disorders” (10 December 2021)

1. Functional GI disorders, such as functional dyspepsia (FD) and irritable bowel syndrome (IBS), are widespread among the population and often combined with each other, as well as gastroesophageal reflux disease, which is due to the commonality of their etiological factors and pathogenetic links.

2. The leading pathogenetic factors of FD and IBS are motility disorders of various parts of the gastrointestinal tract, visceral hypersensitivity, and disruption of the interaction between the gut-brain axis. Further study is required of such possible mechanisms for the development of functional diseases of the stomach and intestines, such as changes in the

intestinal microbiome, impaired permeability of the protective epithelial barrier, and inflammation of the gastrointestinal mucosa of a low degree of activity.

3. Clinical symptoms of FD and IBS are non-specific and can occur in a wide range of organic diseases (peptic ulcer, stomach tumors, etc.), as well as impaired gluten tolerance and lactose intolerance. This necessitates a thorough examination of patients with suspected functional GI disorders with the obligatory conduct of a wide range of laboratory tests, ultrasound examination of the abdominal organs, esophagogastroduodenoscopy (with symptoms of dyspepsia) and colonoscopy (with symptoms characteristic of IBS).

4. If the patient has symptoms of dyspepsia, testing for the presence of *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) infection with subsequent eradication is indicated. Sustained (within 6 months – 1 year) disappearance of dyspepsia symptoms after successful eradication therapy indicates that the patient has *H. pylori*-associated dyspepsia. Preservation of dyspeptic symptoms in a patient after successful eradication indicates their functional nature.

5. The insufficient effectiveness of the treatment of FD and IBS is due to the frequent use of a complex of drugs that affect individual pathogenetic links of these disorders, which often leads to polypragmasy and an increase in the frequency of unwanted drug interactions and side effects. This determines the feasibility of conducting multitarget (multipurpose) therapy based on the use of drugs that simultaneously affect various pathogenetic factors of functional GI disorders. In addition, the resistance of dyspeptic symptoms to ongoing therapy requires the exclusion of the psychogenic nature of existing complaints and requires the consultation of a psychoneurologist with the possible subsequent addition of psychotropic drugs to treatment.

6. The multitarget properties of the herbal drug STW 5 (Iberogast®) (elimination of gastrointestinal motility disorders, as well as visceral hypersensitivity, anti-inflammatory activity, normalization of the permeability of the gastric and intestinal mucosa, gastroprotective effect) determine the high effectiveness of this drug in the treatment of FD and IBS. Wide indications for appointment of the drug (both functional and organic GI disorders) and proven safety predetermine the possibility of its use at the stage of diagnostic search. The presence of an anti-inflammatory effect in combination with other properties makes it reasonable to use Iberogast® in patients with already eradicated *H. pylori* infection and symptoms that persist for a long time.

References

1. Ивашкин В.Т., Маев И.В., Шептулин А.А., Лапина Т.Л., Трухманов А.С., Картавенко И.М. и др. Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению функциональной диспепсии. Рос журн гастроэнтерол гепатол колопроктол. 2017;27(1):50–61. [Ivashkin V.T.,
- Mayev I.V., Sheptulin A.A., Lapina T.L., Trukhmanov A.S., Kartavenko I.M., et al. Diagnosis and treatment of the functional dyspepsia: clinical guidelines of the Russian Gastroenterological Association. Rus J Gastroenterol Hepatol Coloproctology. 2017;27(1):50–61 (In Russ.)]. DOI: 10.22416/1382-4376-2017-27-1-50-61

2. Ивашкин В.Т., Шельгин Ю.А., Баранская Е.К., Белусова Е.А., Бениашвили А.Г., Васильев С.В. и др. Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации и Ассоциации колопроктологов России по диагностике и лечению синдрома раздраженного кишечника. Рос журн гастроэнтерол гепатол колопрокт. 2017;27(5):76–93. [Ivashkin V.T., Shelygin Yu.A., Baranskaya Y.K., Belousova Y.A., Beniashvili A.G., Vasilyev S.V., et al. Diagnosis and treatment of the irritable bowel syndrome: clinical guidelines of the Russian gastroenterological association and Russian association of coloproctology. Rus J Gastroenterol Hepatol Coloproctol. 2017;27(5):76–93 (In Russ.)]. DOI: 10.22416/1382-4376-2017-27-5-76-93
3. Drossman D.A. Functional gastrointestinal disorders: history, pathophysiology, clinical features and Rome IV. Gastroenterology. 2016;S0016-5085(16)00223-7. DOI: 10.1053/j.gastro.2016.02.032
4. Ford A.C., Lacy B.E., Talley N.J. Irritable bowel syndrome. N Engl J Med. 2017;376(26):2566–78. DOI: 10.1056/NEJMr1607547
5. Black C.J. Functional gastrointestinal disorders: advances in understanding and management. Lancet. 2020;396(10263):1664–74. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)32115-2
6. Allescher H.-D., Burgell R., Malfertheiner P., Mearin F. Multi-target treatment for irritable bowel syndrome with STW 5: pharmacological modes of action. J Gastrointest Liver Dis. 2020;29(2):227–33. DOI: 10.15403/jgld-814
7. Stanghellini V., Chan F.K.L., Hasler W.L., Malagelada J.R., Suzuki H., Tack J., Talley N.J. Gastrointestinal disorders. Gastroenterology. 2016;150(6):1380–92. DOI: 10.1053/j.gastro.2016.02.011
8. Шептулин А.А., Сторонова О.А., Румянцев Д.Е. Согласительное совещание Европейского общества нейтрогастроэнтерологии и моторики по функциональной диспепсии (2020): все ли точки над i уже расставлены? Рос журн гастроэнтерол гепатол колопрокт. 2021;31(2):40–5. [Sheptulin A.A., Storonova O.A., Rumyantseva D.E. Consensus Meeting of European Society of Neurogastroenterology and Motility on functional dyspepsia (2020): have we dotted all the i's? Rus J Gastroenterol Hepatol Coloproctology. 2021;31(2):40–5 (In Russ.)]. DOI: 10.22416/1382-4376-2021-31-2-40-45
9. Ивашкин В.Т., Шептулин А.А., Киприанов В.А. Функциональная диспепсия. М.: МЕДпресс-информ, 2017. 144 с. [Ivashkin V.T., Sheptulin A.A., Kiprianov V.A. Functional dyspepsia. Moscow: MEDpress-inform, 2017. 144 p. (In Russ.)].
10. Von Arnim U., Peitz U., Vinson B., Gundermann K.-J., Malfertheiner P. STW 5, a phytopharmakon for patients with functional dyspepsia: results of a multicenter, placebo-controlled double-blind study. Am J Gastroenterol. 2007;102(6):1268–75. DOI: 10.1111/j.1572-0241.2006.01183.x
11. Melzer J., Rösch W., Reichling J., Brignoli R., Saller R. Meta-analysis: phytotherapy of functional dyspepsia with the herbal drug preparation STW 5 (Iberogast). Aliment Pharmacol Ther. 2004;20(11–12):1279–87. DOI: 10.1111/j.1365-2036.2004.02275.x
12. Ford A.C., Marwaha A., Sood R., Moayyedi P. Global prevalence of, and risk factors for uninvestigated dyspepsia: a meta-analysis. Gut. 2015;64(7):1049–57. DOI: 10.1136/gutjnl-2014-307843
13. Wauters L., Dickman R., Drug V., Mulak A., Serra J., Enck P., Tack J. and the ESNM FD consensus group. United European Gastroenterology (UEG) and European Society for Neurogastroenterology and Motility (ESNM) consensus on functional dyspepsia. United European Gastroenterol J. 2021;9(3):307–31. DOI: 10.1002/ueg2.12061
14. Sugano K., Tack J., Kuipers E.J., Graham D.Y., El-Omar E.M., et al. Kyoto global consensus report on *Helicobacter pylori* gastritis. Gut. 2015;64(9):1353–67. DOI: 10.1136/gutjnl-2015-309252
15. Moayyedi P., Soo S., Deeks J., Delaney B., Harris A., Innes M., et al. Eradication of *Helicobacter pylori* for non-ulcer dyspepsia. Cochrane Database Syst Rev. 2006;2:CD002096. DOI: 10.1002/14651858.CD002096.pub4
16. Mearin F., Lacy B.E., Chang L., Chey W.D., Lembo A.J., Simren M., Spiller R. Bowel Disorders. Gastroenterology. 2016;S0016-5085(16)00222-5. DOI: 10.1053/j.gastro.2016.02.031
17. Ford A.C., Mahadeva S., Carbone M.F., Lacy B.E., Talley N.J. Functional dyspepsia. Lancet. 2020;396(10263):1689–702. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30469-4
18. Ивашкин В.Т., Полуэктова Е.А., Рейхарт Д.В., Шифрин О.С., Бениашвили А.Г., Ляшенко О.С., Белостоцкий А.В. Эффективность наиболее часто назначаемых групп препаратов у пациентов с функциональными расстройствами желудочно-кишечного тракта – синдромом функциональной диспепсии и синдромом раздраженного кишечника (Результаты наблюдательного исследования). Рос журн гастроэнтерол гепатол колопрокт. 2016;26(4):14–23. [Ivashkin V.T., Poluektova E.A., Reykhart D.V., Shifrin O.S., Beniashvili A.G., Lyashenko O.S., Belostotsky A.V. Efficacy of drugs most commonly prescribed at functional gastrointestinal diseases (functional dyspepsia syndrome and irritable bowel syndrome) observational study results. Rus J Gastroenterol Hepatol Coloproctol. 2016;26(4):14–23 (In Russ.)]. DOI: 10.22416/1382-4376-2016-26-4-14-23
19. Geeraerts A., Van Houtte B., Clevers E., Geyssen H., Vanuytsel T., Tack J., Pauwels A. Gastroesophageal Reflux Disease-Functional Dyspepsia Overlap: Do Birds of a Feather Flock Together? Am J Gastroenterol. 2020;115(8):1167–82. DOI: 10.14309/ajg.0000000000000619
20. Petrini E., Caviglia G.P., Pellicano R., Saracco G.M., Morino M., Ribaldone D.G. Risk of drug interactions and prescription appropriateness in elderly patients. Ir J Med Sci. 2020;189(3):953–9. DOI: 10.1007/s11845-019-02148-8
21. Masnoon N., Shakib S., Kalisch-Ellett L., Caughey G.E. What is polypharmacy? A systematic review of definitions. BMC Geriatr. 2017;17(1):230. DOI: 10.1186/s12877-017-0621
22. Mortazavi S.S., Shati M., Keshtkar A., Malakouti S.K., Bazargan M., Assari S. Defining polypharmacy in the elderly: a systematic review protocol. BMJ Open. 2016;6(3):e010989. DOI: 10.1136/bmjopen-2015-010989
23. Сычев Д.А., Отделенов В.А., Краснова Н.М., Ильина Е.С. Полипрагмазия: взгляд клинического фармаколога. Терапевтический архив. 2016;88(12):94–102. [Sychev D.A., Otdelenov V.A., Krasnova N.M., Ilyina E.S. Polypragmasy: A clinical pharmacologist's view. Terapevticheskii arkhiv. 2016;88(12):94–102 (In Russ.)]. DOI: 10.17116/terarkh2016881294-102
24. Ивашкин В.Т., Маев И.В., Трухманов А.С., Шептулин А.А., Симаненков В.И., Лапина Т.Л. и др. Депрескрайбинг ингибиторов протонной помпы и выбор оптимального препарата данной группы (по результатам научного форума, состоявшегося в рамках XXVI Объединенной Российской гастроэнтерологической недели). Рос журн гастроэнтерол гепатол колопрокт. 2020;30(6):7–18. [Ivashkin V.T., Maev I.V., Trukhmanov A.S., Sheptulin A.A., Simanenkova V.I., Lapina T.L., et al. Deprescribing and Optimal Selection of Proton Pump Inhibitors (Contributions of the 26th United Russian Gastroenterology Week). Rus J Gastroenterol Hepatol Coloproctol. 2020;30(6):7–18 (In Russ.)]. DOI: 10.22416/1382-4376-2020-30-6-7-18
25. Симаненков В.И., Маев И.В., Ткачева О.Н., Алексеев С.А., Андреев Д.Н., Бордин Д.С. и др. Синдром повышенной эпителиальной проницаемости в клинической практике. Мультидисциплинарный национальный консенсус. Кардиоваскулярная терапия и профилактика.

- 2021;20(1):2758. [Simanenko V.I., Maev I.V., Tkacheva O.N., Alekseenko S.A., Andreev D.N., Bordin D.S., et al. Syndrome of increased epithelial permeability in clinical practice. Multidisciplinary national Consensus. Cardiovascular Therapy and Prevention. 2021;20(1):2758 (In Russ.)]. DOI: 10.15829/1728-8800-2021-2758
26. Malfertheiner P. STW5 (Iberogast®) therapy in gastro-intestinal functional disorders. Dig Dis. 2017;35(suppl. 1):25–9. DOI: 10.1159/000485410
27. Hohenester B., Rühl A., Kelber O., Schemann M. The herbal preparation STW5 (Iberogast®) has potent and region-specific effects on gastric motility. Neurogastroenterol Motil. 2004;16(6):765–73. DOI: 10.1111/j.1365-2982.2004.00648.x
28. Pilichiewicz A.N., Horowitz M., Russo A., Maddox A., Jones K.L., Schemann M., et al. Effects of Iberogast® on proximal gastric volume, antroduodenal motility and gastric emptying in healthy men. Amer J Gastroenterol. 2007;102(6):1276–83. DOI: 10.1111/j.1572-0241.2007.01142.x
29. Simmen U., Kelber O., Okpanyi S.N., Jaeggi R., Buecher B., Weiser D. Binding of STW 5 (Iberogast®) and its components to intestinal 5-HT, muscarinic M3, and opioid receptors. Phytomedicine. 2006;13(suppl. 5):51–5. DOI: 10.1016/j.phymed.2006.03.012
30. Liu C.-Y., Müller M.H., Glatzle J., Weiser D., Kelber O., Enck P., et al. The herbal preparation STW5 (Iberogast) desensitizes intestinal afferents in the rat small intestine. Neurogastroenterol Motil. 2004;16(6):759–64. DOI: 10.1111/j.1365-2982-2004.00576.x
31. Khalil M., Zhang Z., Abdel-Aziz H., Rabini S., Ammar R.M., Reeh P.W., et al. Dual opposing actions of STW5 on TRP receptors mediate neuronal desensitization in vitro. Life Sci 2020;257:118112. DOI: 10.1016/j.lfs.2020.118112
32. Michael S., Kelber O., Hauschildt S., Spanel-Borowski K., Nieber K. Inhibition of inflammation-induced alterations in rat small intestine by the herbal preparations STW5 and STW6. Phytomedicine 2009;16:161–71. DOI: 10.1016/j.phymed.2008.10.011
33. Wadie W., Abdel-Aziz H., Zaki H.F., Kelber O., Weiser D., Khayyal T. STW5 is effective in dextran sulfate sodium-induced colitis in rats. Int J Colorectal Dis. 2012;27(11):1445–53. DOI: 10.1007/s00384-012-1473-z
34. Elbadawi M., Ammar R.M., Aziz-Kalbheh H., Rabini S., Klauck S.M., Dawood M., et al. Anti-inflammatory and tight junction protective activity of the herbal preparation STW 5-II on mouse intestinal organoids. Phytomedicine 2021;88:153589. DOI: 10.1016/j.phymed.2021.153589
35. Khayyal M.T., El-Ghazaly M.A., Kenawy S., Seif-El-Nasr M., Mahran L.G., Fafafi Y.A., et al. Antiulcerogenic effect of some gastrointestinally acting plant extracts and their combination. Arzneim Forsch Drug Res. 2001;51(7):545–53. DOI: 10.1055/s-0031-1300078
36. Allescher H.D., Wagner H. STW5/Iberogast®: Multi-Target Wirkung bei funktioneller Dyspepsie und Reizdarmsyndrom. Wien Med Wochenschr. 2007;157:301–7.

Information about the authors

Vladimir T. Ivashkin — Dr. Sci. (Med.), RAS Academician, Prof., Head of the Department of the Propedeutics of Internal Diseases, Head of the V.H. Vasilenko Clinic of the Propedeutics of Internal Diseases, Gastroenterology and Hepatology, I.V. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).

Contact information: ivashkin_v_t@staff.sechenov.ru;
119435, Moscow, Pogodinskaya str., 1, build. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6815-6015>

Igor V. Maev — Dr. Sci. (Med.), RAS Academician, Professor, Head of the Department of Propedeutics of Internal Disease and Gastroenterology, A.E. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry.

Contact information: igormae@rambler.ru;
127473, Moscow, Delegatskaya str., 20, build. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6114-564X>

Alexander S. Trukhmanov — Dr. Sci. (Med.), Professor, Department of Internal Disease Propedeutics, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).

Contact Information: trukhmanov_a_s@staff.sechenov.ru;
119435, Moscow, Pogodinskaya str., 1, build. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3362-2968>

Arkadiy A. Sheptulin* — Dr. Sci. (Med.), Professor, Department of Internal Disease Propedeutics, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).

Contact Information: arkalshep@gmail.com;
119435, Moscow, Pogodinskaya str., 1, build. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1395-9566>

Сведения об авторах

Ивашкин Владимир Трофимович — доктор медицинских наук, академик РАН, профессор, заведующий кафедрой пропедевтики внутренних болезней; директор клиники пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии им. В.Х. Василенко и ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет)

Контактная информация: ivashkin_v_t@staff.sechenov.ru;
119435, г. Москва, ул. Погодинская, д. 1, стр. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6815-6015>

Маев Игорь Вениаминович — доктор медицинских наук, академик РАН, профессор, заведующий кафедрой пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова.

Контактная информация: igormae@rambler.ru;
127473, г. Москва, ул. Делегатская, д. 20, стр. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6114-564X>

Трухманов Александр Сергеевич — доктор медицинских наук, профессор кафедры пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет).

Контактная информация: trukhmanov_a_s@staff.sechenov.ru;
119435, г. Москва, ул. Погодинская, д. 1, стр. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3362-2968>

Шептулин Аркадий Александрович* — доктор медицинских наук, профессор кафедры пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет).

Контактная информация: arkalshep@gmail.com;
119435, г. Москва, ул. Погодинская, д. 1, стр. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1395-9566>

Tatyana L. Lapina — Cand. Sci. (Med.), Assoc. Prof. Chair of Internal Diseases Propedeutics, Gastroenterology and Hepatology, Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).

Contact Information: lapina_t_l@staff.sechenov.ru;
119435, Moscow, Pogodinskaya str., 1, bld. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4456-8725>

Vladimir I. Simanenko — Dr. Sci. (Med.), Prof., Department of Internal Diseases, Clinical Pharmacology and Nephrology, I.I. Mechnikov North-West State Medical University.

Contact information: visimanenkov@mail.ru;
191015, St.-Petersburg, Kirochnaya str., 41.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1956-0070>

Kirill A. Sokolov — obstetrician-gynecologist, manager of medical organizations, Head of the Medical and Clinical Department in Russia, Ukraine and the CIS countries, Bayer Consumer Health.

Contact information: kirill.sokolov@bayer.com;
107113, Moscow, 3rd Rybinskaya str., 18, build. 2.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8358-3963>

Лапина Татьяна Львовна — кандидат медицинских наук, доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет).

Контактная информация: lapina_t_l@staff.sechenov.ru;
119435, г. Москва, ул. Погодинская, д. 1, стр. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4456-8725>

Симаненков Владимир Ильич — доктор медицинских наук, профессор кафедры внутренних болезней, клинической фармакологии и нефрологии ФБГОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Контактная информация: visimanenkov@mail.ru;
191015, г. Санкт-Петербург, ул. Кирочная, д. 41.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1956-0070>

Соколов Кирилл Александрович — врач — акушер-гинеколог, менеджер медицинских организаций, руководитель Медицинского и клинического отдела России, Украины и стран СНГ, «Байер Консьюмер Хэлс».

Контактная информация: kirill.sokolov@bayer.com;
107113, Москва, 3-я Рыбинская ул., д. 18, корп. 2.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8358-3963>

Submitted: 14.01.2022 Accepted: 15.02.2022 Published: 28.02.2022
Поступила: 14.01.2022 Принята: 15.02.2022 Опубликовано: 28.02.2022

* Corresponding author / Автор, ответственный за переписку



Хирургия грыж пищеводного отверстия диафрагмы: лапароскопические или робот-ассистированные операции?

Р.Н. Комаров, С.В. Осминин, И.Р. Билялов*

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

Цель: оценить преимущества и недостатки лапароскопических и робот-ассистированных антирефлюксных операций.

Основные положения. Рефлюкс-эзофагит на фоне грыжи пищеводного отверстия диафрагмы занимает третье место в структуре гастроэнтерологических заболеваний. Развитие малоинвазивных хирургических технологий привело к увеличению количества лапароскопических и робот-ассистированных антирефлюксных операций. В обзоре литературы рассматриваются 12 исследований, результаты которых были опубликованы с 2002 по 2020 г., с общим количеством пациентов 1633. В большинстве из них при сравнении лапароскопических и робот-ассистированных антирефлюксных операций не было выявлено преимуществ той или иной методики. В некоторых исследованиях были отмечены высокие стоимость и длительность операции при использовании роботизированного хирургического комплекса «da Vinci». В других исследованиях сообщается о возможном улучшении результатов лечения пациентов с большими и/или рецидивными грыжами пищеводного отверстия диафрагмы благодаря высокой точности движений и улучшенной визуализации, характерных для робот-ассистированных операций.

Заключение. Необходимо проведение дальнейших исследований данной проблемы для разработки показаний к выбору того или иного хирургического доступа, а также создание единого прозрачного алгоритма хирургического лечения пациентов с рефлюкс-эзофагитом и грыжей пищеводного отверстия диафрагмы.

Ключевые слова: робот-ассистированная фундопликация, роботизированный хирургический комплекс «da Vinci», грыжа пищеводного отверстия диафрагмы, рефлюкс-эзофагит

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования: Комаров Р.Н., Осминин С.В., Билялов И.Р. Хирургия грыж пищеводного отверстия диафрагмы: лапароскопические или робот-ассистированные операции? Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2022;32(1):15–23. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2022-32-1-15-23>

Hiatal hernia surgery: laparoscopic versus robotic approach?

Roman N. Komarov, Sergey V. Osminin, Ildar R. Bilyalov*

Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russian Federation

Aim. Evaluate the advantages and disadvantages of laparoscopic and robot-assisted anti-reflux operations.

General findings. Reflux esophagitis in the association with hiatal hernia on the third place in the structure of gastroenterological diseases. The development of minimally invasive surgical technologies has led to an increase in the number of laparoscopic and robot-assisted anti-reflux operations. The literature review includes 12 studies, the results of which were published from 2002 to 2020, with a total number of patients 1633. In most of them, when comparing laparoscopic and robot-assisted anti-reflux operations, the advantages of one or another technique were not revealed. In some studies, the high cost and duration of the operation were noted when using the da Vinci robotic surgical complex. Other studies have reported possible improvements in the treatment outcomes of patients with large or recurrent hiatal hernias due to the high precision of movement and improved visualization characteristic of the robot-assisted surgeries.

Conclusion. It is necessary to conduct more researches on this problem to develop indications for the choice of a particular surgical approach, as well as to create a single transparent algorithm for the surgical treatment of patients with reflux esophagitis and hiatal hernia.

Keywords. Robot-assisted fundoplication, da Vinci robotic surgery, hiatal hernia, reflux esophagitis

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

For citation: Komarov R.N., Osminin S.V., Bilyalov I.R. Hiatal hernia surgery: laparoscopic versus robotic approach? Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology. 2022;32(1):15–23. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2022-32-1-15-23>

Введение

Тактика лечения пациентов с грыжами пищеводного отверстия диафрагмы (ГПОД) является одной из значимых проблем современной гастроэнтерологии. По данным ряда авторов, ГПОД входят в тройку наиболее часто диагностируемых заболеваний желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), уступая по распространенности лишь желчнокаменной болезни и язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки [1, 2]. По данным отечественной и зарубежной литературы, распространенность ГПОД среди трудоспособного населения развитых стран составляет от 5 до 40 % и может достигать 50–80 % у пациентов пожилого возраста [3, 4]. В половине наблюдений ГПОД может протекать без клинических проявлений, однако, по данным некоторых авторов, более 90 % этих пациентов с течением времени отмечают появление типичных симптомов рефлюкс-эзофагита (РЭ), таких как изжога, отрыжка воздухом, дисфагия или одинофагия [4].

РЭ — заболевание, обусловленное патологическим забросом и длительным воздействием желудочного и/или дуоденального содержимого на слизистую оболочку пищевода. Развитию РЭ способствуют нарушения моторно-эвакуаторной функции желудка, а также длительное снижение давления в нижнем пищеводном сфинктере (ниже 5 мм рт. ст.), ассоциированное с недостаточностью клапанного аппарата кардии. Эти функциональные нарушения, в большинстве случаев, возможно, обусловлены наличием ГПОД, которую диагностируют у 80–90 % больных РЭ [5]. У пациентов с рефлюкс-эзофагитом, осложненным пептической стриктурой, язвой пищевода или пищеводом Барретта, ГПОД различных размеров выявляют практически в 100 % наблюдений [6].

Согласно современным клиническим рекомендациям, лечение РЭ начинают с медикаментозной терапии [7]. К сожалению, в 40 % наблюдений консервативное лечение оказывается неэффективным и симптомы РЭ сохраняются или прогрессируют [8]. При этом даже среди пациентов, у которых наблюдается положительный эффект от лекарственной терапии, сохраняется риск развития осложнений, таких как стриктура пищевода, кровотечение и кишечная метаплазия эпителия пищевода [9]. Неэффективность консервативного лечения, а также развитие осложнений могут быть расценены как показания к хирургическому лечению, которое заключается в устранении анатомического субстрата, способствующего развитию РЭ — ГПОД и создании антирефлюксного механизма — фундопликационной манжетки.

Первым сообщением о хирургическом лечении ГПОД стала работа A.L. Soresi, опубликованная в 1919 г. [10]. Выполненная им операция заключалась в низведении органов, располагавшихся в грыжевом мешке, в брюшную полость и ушивании диафрагмы отдельными узловыми швами.

Эта операция дала начало первому историческому этапу хирургии ГПОД, который характеризуется анатомическим подходом к лечению. Все операции того времени были направлены на уменьшение размеров пищеводного отверстия диафрагмы и отличались друг от друга лишь способом ушивания.

Важную роль в понимании взаимосвязи между анатомическими изменениями зоны кардии, расстройствами физиологических процессов и морфологическими проявлениями заболевания сыграли работы P.R. Allison и N.R. Barrett [10]. Оба автора сосредоточили внимание на предотвращении рефлюкса желудочного содержимого в пищевод, считая его ключевым звеном патогенеза РЭ. P.R. Allison отмечал необходимость крурорафии, рассматривая ее как способ предотвращения рефлюкса, а N.R. Barrett считал обязательным восстановление острого угла Гиса. Таким образом, было положено начало новому историческому этапу в лечении ГПОД и РЭ — антирефлюксной хирургии. Закономерным развитием этого подхода стало появление множества методик хирургического лечения, направленных как на устранение самой ГПОД, так и на предотвращение рефлюкса (Lataste, Mustard, Boerema, Hill, Nissen, Toupe, Черноусов и др.).

Современные подходы к хирургическому лечению ГПОД и РЭ основываются на базовых принципах операций, разработанных в начале и середине XX века. Характерной чертой нашего времени стало активное внедрение современных эндовидеохирургических технологий и снижение травматичности операций. Пионером лапароскопической антирефлюксной хирургии стал Bernard Dallemagne, который в 1991 г. выполнил первую лапароскопическую фундопликацию по Nissen-Rossetti [11]. В течение последующих нескольких лет на практике было доказано, что лапароскопический доступ является методом выбора для антирефлюксных операциях [12].

Закономерным продолжением внедрения достижений научно-технического прогресса в хирургию стало появление роботического хирургического комплекса (РХК) «da Vinci» (Intuitive Surgical Inc., Саннивейл, Калифорния, США). В 2000 году агентство Министерства здравоохранения и социальных служб США (Food and Drug Administration) дало разрешение на проведение хирургических вмешательств с помощью РХК «da Vinci», а в 2001 году при поддержке University Medical Center (UMC) и отделения хирургии Университета штата Аризона было получено разрешение на первую робот-ассистированную (РА) операцию [13]. С тех пор количество хирургических вмешательств, выполняемых при помощи РХК, ежегодно прогрессивно увеличивается [14]. К настоящему времени в мировой литературе накоплен определенный опыт РА антирефлюксных операций, который получил отражение в систематическом обзоре, посвященном

лечению ГПОД и РЭ [15]. Среди отечественных авторов до сих пор нет единого мнения относительно возможностей и показаний к применению РХК при ГПОД и РЭ. Так, в проекте национальных клинических рекомендаций по лечению ГПОД, представленном Российским обществом хирургов, этот вопрос остался неосвещенным. Таким образом, ввиду экономических факторов, небольшого количества РХК в России, вопрос целесообразности РА операций и преимуществ перед лапароскопическими технологиями оперативного лечения ГПОД остается открытым.

В свете вышесказанного представляется актуальным проанализировать отечественные и мировые публикации с целью оценки преимуществ и недостатков РА антирефлюксных операций и уточнения показаний к применению РХК у пациентов с ГПОД и РЭ.

Мы изучили актуальную зарубежную и отечественную литературу, посвященную хирургическому лечению ГПОД и РЭ лапароскопическим доступом и с применением РХК «da Vinci», а также их сравнительному анализу. Поиск работ, посвященных теме обзора литературы, проводили в базах данных Pubmed, Scopus, Google Scholar, Cyberleninka, eLibrary, DisserCat, ScienceDirect. При этом были использованы ключевые слова: «лапароскопическая фундопликация», «робот-ассистированные антирефлюксные операции», «da Vinci», «грыжа пищеводного отверстия диафрагмы», «рефлюкс-эзофагит».

Несмотря на актуальность проблемы, нам удалось найти менее 20 публикаций, удовлетворяющих поисковым запросам (табл. 1).

W.S. Melvin et al. в одной из первых работ, посвященных антирефлюксным РА операциям, отмечает безопасность и эффективность применения РХК «da Vinci» в лечении пациентов с рефлюкс-эзофагитом [16]. В проспективное исследование, результаты которого были опубликованы в 2002 г., были включены 40 больных РЭ. В группу пациентов, оперированных лапароскопическим доступом, вошли 20 пациентов, 17 из них выполнили фундопликацию по Nissen и 3 — по Toure. Группа РА операций была сходна по количеству пациентов и соотношению примененных оперативных техник: $n = 20$, 17 и 3 соответственно. Период наблюдения больных в двух группах составил в среднем 11,2 и 6,7 месяца соответственно. Авторы пришли к выводу, что обе группы статистически не отличались по уровню периоперационных осложнений, длительности госпитализации, количеству рецидивов, при этом общее время РА операций было в среднем на 45 минут больше, чем лапароскопических. Авторы связывают разницу в длительности операции с этапом освоения методики и отмечают необходимость дополнительных исследований после прохождения кривой обучения.

В последующих исследованиях были получены похожие результаты, которые свидетельствовали о том, что РА операции в сравнении

Таблица 1. Краткая характеристика публикаций, включенных в литературный обзор

Исследование	Тип исследования	Группы пациентов	Число пациентов	Период наблюдения
Melvin et al., 2002	ПИ*	ЛФ РАФ	20 20	11,2 месяца 6,7 месяца
Draaisma et al., 2006	РКИ	ЛФ РАФ	25 25	6 месяцев 6 месяцев
Morino et al., 2006	РКИ	ЛФ РАФ	25 25	22,3 месяца 22,3 месяца
Nakadi et al., 2006	РКИ	ЛФ РАФ	11 9	12 месяцев 12 месяцев
Muller-Stich et al., 2007	РКИ	ЛФ РАФ	20 20	1 месяц 1 месяц
Brenkman et al., 2016	РИ	РАФ	40	11 месяцев
Soliman et al., 2020	РИ	ЛФ РАФ	151 142	1 месяц 1 месяц
Gerull et al., 2020	ПИ	РАФ	233	60 месяцев
Tolboom et al., 2016	РИ	ЛФ РАФ	30 45	10 месяцев 3 месяца
O'Connor et al., 2020	РИ	ЛФ РАФ	278 114	23,7 месяца 15,1 месяца
Семенякин и соавт., 2019	РИ	ЛФ РАФ	291 72	Менее 1 месяца
Ветшев и соавт., 2019	РИ	РАФ	37	6 месяцев

Примечание: * ПИ — проспективное исследование; РКИ — рандомизированное контролируемое исследование; РИ — ретроспективное исследование; РАФ — робот-ассистированная фундопликация; ЛФ — лапароскопическая фундопликация.

с лапароскопическими требуют большего количества времени при одинаковой эффективности, уровне периоперационных осложнений, длительности госпитализации, необходимости повторных операций [17–19]. При этом разница в общем времени операции была обусловлена длительностью подготовительных мероприятий в группе РА хирургии, а время, необходимое на выполнение тех или иных этапов операции, сопоставимо с лапароскопическим доступом. В некоторых работах длительность непосредственно самой операции была меньше в группе РА операций. Так, В.Р. Muller-Stich et al., сравнив 2 группы пациентов по 20 человек в каждой, оперированных лапароскопически и с применением РХК, отмечают, что при соблюдении ряда условий скорость выполнения РА операции значительно увеличивается [21]. По их данным, средняя длительность операции с применением РХК составила 88 минут против 102 минут в группе лапароскопии. Авторы констатируют, что РХК обладает рядом преимуществ, которые позволяют ускорить мобилизацию желудка и пищевода в области пищевода отверстия диафрагмы и облегчить формирование фундопликационной манжетки. Кроме того, было отмечено уменьшение времени докинга (стыковки консоли пациента) по мере накопления опыта персоналом.

Качество жизни пациентов после перенесенных РА и лапароскопических антирефлюксных операций было предметом изучения некоторых исследований. W.A. Draaisma et al. сравнили 2 группы пациентов, которым была выполнена фундопликация по Nissen в лапароскопическом ($n = 25$) и роботическом ($n = 25$) вариантах [18]. Интра- и послеоперационных осложнений в обеих группах исследователи не наблюдали. РА операции требовали достоверно большего количества времени и экономических затрат. При оценке качества жизни по шкале GORD-HRQL через 1, 3, 6 и 12 месяцев после хирургического лечения не было найдено достоверных различий между двумя группами ($p < 0,05$). I.E. Nakadi et al. пришли к похожим выводам о большей длительности и стоимости РА антирефлюксных операций [20]. К сожалению, не сообщается о способах оценки качества жизни. В группе РА операций ($n = 9$) на 3-й месяц наблюдения 4 пациента предъявляли субъективные жалобы (дисфагия, боль в эпигастрии, метеоризм), в то время как в лапароскопической группе ($n = 11$) жалоб не отмечено. К 12-му месяцу наблюдения пациенты обеих групп субъективно чувствовали себя нормально, повторных операций не потребовалось. Авторы этих двух работ делают вывод, что преимущества РХК в антирефлюксной хирургии не ясны, поэтому не рекомендуют рутинное использование РА технологии и говорят о необходимости дальнейшего изучения РА антирефлюксных вмешательств.

Наиболее репрезентативные и статистически достоверные из проведенных в 2000–2010 гг.

исследований, хотя с малым количеством наблюдений и включением преимущественно ГПОД небольших размеров, вошли в систематические обзоры и метаанализы [22, 23]. S.R. Markar et al. в 2010 г. провели метаанализ, в который вошли 226 пациентов с РЭ, перенесших РА и лапароскопическую фундопликацию по Ниссену [22]. При сравнении двух методик оценивали наличие или отсутствие рецидива заболевания, необходимость повторной операции, развитие дисфагии, летальные исходы, время операции и длительность госпитализации, интраоперационные и ранние послеоперационные осложнения, общую стоимость операции. Авторы выделили 6 рандомизированных исследований, отвечающих критериям поиска. Летальных исходов не наблюдалось. Достоверной разницы в частоте интраоперационных осложнений ($p = 0,202$) и длительности госпитализации ($p = 0,327$) для двух групп выявлено не было. При сравнении средней стоимости операции исследователи пришли к выводу о большей средней стоимости РХК. В 3 исследованиях сообщали о развитии послеоперационной дисфагии, без статистически значимой разницы между роботическим и лапароскопическим доступами ($p = 0,902$). Во всех наблюдениях время операции лапароскопическим доступом было достоверно меньше ($p = 0,0002$). При этом в пяти исследованиях были доступны данные о времени пребывания в стационаре, которое статистически не различалось в обеих группах ($p = 0,327$).

К преимуществам РА операций авторы метаанализа отнесли высокую точность и свободу движений инструментов при манипуляциях, хорошую эргономику рабочего места хирурга, четкую визуализацию анатомических структур, обеспечивающие прецизионность работы с тканями. Авторы пришли к заключению, что РА хирургия не обладает вырванными преимуществами по сравнению с лапароскопией, за исключением категории пациентов «высокого риска». По их мнению, использование РХК является целесообразным у пациентов с измененной анатомией вследствие перенесенных ранее операций для безопасной работы в условиях спячного процесса брюшной полости. В заключение статьи авторы констатируют необходимость дальнейших крупномасштабных исследований проблемы для формирования достоверной доказательной базы.

Работы последующего десятилетия характеризуются увеличением количества пациентов с большими и/или рецидивными ГПОД. Получены обнадеживающие результаты, свидетельствующие о преимуществах РА операций у этих категорий пациентов. H.J. Brenkman et al. ретроспективно проанализировали результаты лечения 40 пациентов, которым в период с июля 2011 по март 2015 года выполняли РА фундопликацию по Toure [24]. У большинства пациентов были паразофагеальные ГПОД, и в грыжевом мешке располагалось более 50 % объема желудка. Среднее время операции

было 118 минут, средняя кровопотеря 20 мл. У 6 (15 %) пациентов возникли послеоперационные осложнения: у двух пациентов наблюдали нагноение послеоперационных ран, у остальных четырех диагностировали ателектаз легкого, троакарную грыжу, медиастинит, перфорацию слепой кишки. Средний срок пребывания в стационаре был 3 дня. При медиане наблюдения 11 месяцев у 1 пациента (2,5 %) наблюдали клинический рецидив заболевания, подтвержденный данными рентгенологического исследования. Авторы заключили, что РА операции оказались эффективными в лечении пациентов с субтотальными и тотальными ГПОД с относительно низкой частотой среднесрочных рецидивов. По их мнению, РХК обеспечивает преимущества перед лапароскопией при выделении грыжевого мешка и манипуляциях в узком анатомическом пространстве.

Возможным преимуществом РА операций в антирефлюксной хирургии служит снижение послеоперационных осложнений у пациентов с большими ГПОД. В.G. Soliman et al. ретроспективно сравнили непосредственные результаты лечения 293 пациентов с 2012 по 2017 год [25]. РА операции выполнили 142 пациентам, лапароскопические — 151. В 70 % наблюдений были ГПОД III или IV типов. Авторы выявили снижение частоты послеоперационных осложнений при использовании РХК — 6,3 % против 19,2 % при лапароскопическом доступе. Большинство этих осложнений были обусловлены повреждением структур грудной полости с развитием пневмоторакса, пневмонии, что подчеркивало трудность манипуляций прямыми инструментами в непосредственной близости плевры с применением двухмерной визуализации и, как следствие, увеличение длительности госпитализации в группе лапароскопических операций (1,8 против 1,3 дня). Данное исследование может свидетельствовать о преимуществах РХК с точки зрения снижения осложнений в раннем послеоперационном периоде.

W.D. Gerull et al. провели крупное проспективное исследование, в которое вошли 233 пациента с параэзофагеальными ГПОД, оперированные в период с 2010 по 2014 г. [26]. Были исключены пациенты моложе 18 лет и/или те, у кого была диагностирована ГПОД I типа в соответствии с современной анатомической классификацией, используемой в Европе и США. Все операции были проведены с помощью РХК «da Vinci». Всем пациентам выполняли фундопликацию по Nissen при возможности адекватной мобилизации пищевода и фундопликацию по Toure при невозможности полного выделения пищевода. Решение о имплантации биологической сетки в область пищевода ГПОД принимали интраоперационно.

Результаты лечения оценивали спустя месяц, год, 3 года и 5 лет после операции, в том числе по опросникам качества жизни (GERD-HRQL). При каждом визите выполняли рентгенологическое

исследование пищевода с целью оценки положения фундопликационной манжеты. Расположение ее выше 2 см над уровнем диафрагмы расценивали как рентгенологический признак рецидива заболевания. Проводили анализ времени операции, необходимости конверсии доступа или удлинения пищевода (операция Collis), объем кровопотери, необходимость повторной операции в течение 30 дней после первичного вмешательства, летальность. Из 223 человек полное наблюдение в течение 5 лет прошли 62 % пациентов, связь с остальными была утрачена или невозможна. Только одному пациенту из общей выборки была необходима операция по удлинению пищевода. Конверсий доступа не было, а уровень интраоперационной кровопотери не превышал 35 мл. Время оперативного вмешательства составило в среднем 183 минуты. Только одному пациенту в течение 30 дней после операции потребовалось повторное оперативное вмешательство. За 5-летний период наблюдения еще двое пациентов были оперированы повторно в связи с рецидивом ГПОД и/или РЭ. По результатам оценки качества жизни 91 % оперированных больных были довольны лечением и сообщали о регрессе клинических проявлений ГПОД и РЭ. Респонденты сообщали о снижении в 10 раз эпизодов приема ингибиторов протонной помпы [26].

Коллектив авторов сообщает о преимуществах использования РХК в антирефлюксной хирургии, так как инструменты РХК облегчают доступ к анатомическим структурам и нивелируют технические трудности, с которыми может столкнуться хирург при классической лапароскопии. В частности, РХК облегчает доступ в заднее средостение и минимизирует риск травматизации медиастинальной плевры при мобилизации области кардии и грыжевого мешка при работе в ограниченном анатомическом пространстве благодаря большей длине (по сравнению с традиционными лапароскопическими) и 7 степеням свободы роботических инструментов. Эти факторы также позволяют работать с большей безопасностью в условиях рубцового процесса, снижая риск повреждения жизненно важных структур и вероятность перфорации органов. Кроме того, авторы акцентируют внимание на том, что при использовании РХК частота конверсии доступа также сводится к минимуму в сравнении со стандартной лапароскопией. Таким образом, коллектив авторов по результатам 5-летней работы пришел к выводам, что применение РХК является перспективным и безопасным направлением в лечении РЭ на фоне ГПОД, а также может привести к значительному и долгосрочному снижению рецидивов заболевания и улучшению качества жизни пациентов [26].

Важной проблемой современной антирефлюксной хирургии являются пациенты с рецидивом ГПОД. Именно эту категорию пациентов изучили R.C. Tolboom et al., проведя анализ результатов РА операций у пациентов с рецидивными ГПОД

[27]. Авторы наблюдали 75 пациентов после ранее перенесенных антирефлюксных операций, которым требовалось повторное хирургическое лечение в связи с клиническим ухудшением состояния (рецидивом и нарастанием изжоги, дисфагии и пр.). Пациенты были разделены на две группы по выполнению лапароскопических и РА операций (30 и 45 человек соответственно). Наиболее часто выполняли фундопликацию по Toure (45 из 75 пациентов), фундопликацию по Dor выполнили 14 пациентам, по Nissen — 10. В 3-х наблюдениях снятие ранее созданной манжетки не сопровождалось ее повторным формированием. Сетчатый имплант в области пищевода от верности диафрагмы при РА операциях установили 27 пациентам из 45, тогда как при лапароскопических — 8 из 30.

Невозможность безопасного продолжения оперативного вмешательства и необходимость конверсии доступа была связана с трудностью четкой идентификации анатомических структур и адекватного адгезиолизиса при лапароскопии и, как следствие, приводило к перфорации стенки органа, повреждению крупных сосудов с развитием кровотечения, возникновения дефектов плевры и пр. В группе пациентов с использованием РХК было значительно меньше конверсий, чем в лапароскопической (1 из 45 против 5 из 30). При сравнении интраоперационной кровопотери и времени, затраченного как на отдельные этапы операции, так и на все вмешательство целиком, достоверной разницы между первой и второй группами не отмечалось. Внутривоспитальной или ранней послеоперационной смертности в обеих группах не было. Время пребывания в стационаре в группе РА операций было достоверно меньше, чем в лапароскопической группе (2–3 дня против 3–7 дней). Время наблюдения составило 10 месяцев для группы пациентов, оперированных лапароскопически, и 3 месяца для группы РА операций. Более чем у половины пациентов обеих групп жалобы после хирургического лечения отсутствовали или были минимальными и легко корригировались медикаментозной терапией [27].

Авторы считают, что, несмотря на отсутствие явного превосходства РХК над лапароскопическим доступом, применение РХК позволило снизить число интраоперационных осложнений, в том числе приводивших к конверсии доступа, за счет высокой прецизионности манипуляций в ограниченном пространстве. Аналогичные выводы были сделаны по поводу пациентов, ранее перенесших открытую операцию, для которых вариант с применением РХК оказывался более комфортным. Отмечена возможность деликатного рассечения рубцовых спаек и наложения швов в относительно небольшом ограниченном пространстве благодаря инструментам, способным имитировать движение запястья хирурга, при этом обладая большим количеством степеней свободы.

В другом исследовании, затрагивающем категорию пациентов с рецидивными ГПОД, были представлены результаты лапароскопических и РА антирефлюксных операций с медианой наблюдения более 1 года. S.C. O'Connor et al. ретроспективно сравнили 2 группы пациентов, сопоставимых по возрасту, индексу массы тела, периоперационному риску и сопутствующим заболеваниям [28]. В одну из них вошли 114 пациентов, которые были оперированы по поводу параэзофагеальной ГПОД с применением РХК, при этом у 24,5 % пациентов это операция была повторной. В группу традиционной лапароскопии были включены 278 пациентов, и только 12,9 % из них были оперированы ранее. Не установлено достоверных различий в длительности операции (179 против 175 минут), уровне периоперационных осложнений, необходимости повторных операций и госпитализации. Однако при наблюдении в течение 1 года и более частота рецидивов, подтвержденных рентгенологически, в группе РА операций была достоверно ниже (13,3 % против 32,8 %). При этом сами исследователи отмечают, что медиана наблюдения в этой группе была меньше (15,1 против 23,7 месяца в группе лапароскопии). Таким образом, авторы приходят к выводу, что применение роботических технологий у пациентов с параэзофагеальными ГПОД дает технические преимущества по сравнению с традиционной лапароскопией и обеспечивает аналогичную эффективность. Улучшенная визуализация, точность движений и прецизионность диссекции, характерные для РА операций, играют важную роль при повторных операциях по поводу ГПОД, что отражается в снижении частоты рецидивов.

Технические преимущества роботической хирургии при антирефлюксных операциях отмечены и в отечественной литературе. И.В. Семенякин и соавт. провели исследование, в которое вошли 363 пациента с различной степенью выраженности РЭ на фоне грыжи пищевода с отягощением диафрагмы [29]. Всем пациентам выполняли фундопликацию по Ниссену. В 291 случае был выбран лапароскопический доступ, 72 пациента были оперированы с помощью РХК «da Vinci». Техника оперативного вмешательства не отличалась ни в первой, ни во второй группе, за исключением этапа докинга, который занимал не более 10 минут и не учитывался в расчете общего времени вмешательства. Авторы сравнивали объем интраоперационной кровопотери, время операции и ранние послеоперационные осложнения. Не было достоверно выявлено преимуществ той или иной методики. Однако авторы пришли к выводу о целесообразности применения РХК при повторных вмешательствах, при выраженном спаечном процессе, так как четкость и точность работы в 3D-изображении, нивелирование тремора рук оператора обеспечивают прецизионность хирургической техники и минимизируют риск развития интраоперационных осложнений. Еще одним перспективным направлением названо использование

РХК при гигантских ГПОД, когда необходима адекватная мобилизация желудка в условиях ограниченного пространства — в заднем средостении. Отмечено достоверно более низкое число конверсий доступа, а также уменьшение времени пребывания в стационаре после РА операций.

Коллектив авторов Клиники факультетской хирургии № 1 им. Н.Н. Бурденко Сеченовского Университета в период с 2015 по 2018 г. провел лечение 37 пациентов с гигантскими ГПОД и осложненным рефлюкс-эзофагитом с использованием РХК [30]. У 60 % больных были типичные проявления РЭ, у 11 пациентов с тотальными и субтотальными ГПОД наблюдали дисфагию II–III степени. Всем пациентам выполняли фундопликацию в модификации А.Ф. Черноусова, которая дополнялась передней или задней крурорафией, без имплантации сетчатых эндопротезов. Конверсий доступа не было, интраоперационная кровопотеря не превышала 30 мл. Рецидивов заболевания не было как в раннем, так и в отдаленном (более 6 месяцев) послеоперационном периодах. Практически у 100 % пациентов при контрольном эндоскопическом исследовании наблюдали регрессию и/или отсутствие воспалительных изменений слизистой оболочки пищевода. Авторы заключили, что применение РХК обеспечивает высокую прецизионность манипуляций за счет 10-кратно увеличенного 3D-изображения операционного поля, удобство формирования интракорпорального шва, мобилизации желудка и грыжевого мешка в заднем средостении за счет технологии «EndoWrist». Несмотря на описанные преимущества, принципиальной разницы в этапах выполнения операции исследователи не отмечали, но обозначили целесообразность использования РХК при ГПОД больших размеров.

Заключение

Несмотря на неоднозначность результатов проанализированных работ, в целом авторы сходятся во мнении, что применение РХК в лечении РЭ на фоне ГПОД дает ряд преимуществ перед лапароскопическим доступом. Однако все они подчеркивают, что эти преимущества максимально полезны при работе с большими и гигантскими ГПОД, а также в условиях спаечного и/или рубцового процесса. В рутинной хирургической практике использование РХК оправдано далеко не всегда [16–21]. Широкое внедрение РХК является логически обоснованным и перспективным направлением развития малоинвазивной хирургии. Так, при лапароскопии хирург ограничен в степенях свободы движений, что лимитирует возможности хирургической техники, обуславливает эргономические неудобства, нередко влечет

увеличение продолжительности операции и повышение риска интра- и послеоперационных осложнений. РХК устраняет физиологический тремор рук хирурга, повышая точность его движений, а трехмерное изображение помогает их лучшей координации. С другой стороны, несмотря на увеличенное в разы изображение высокой четкости, пространство в мониторе оказывается более узким, что в некоторых ситуациях препятствует необходимому визуальному контролю всего операционного поля.

В ряде работ отмечается, что применение РХК позволяет избежать недостатков лапароскопии, при этом сохраняется принцип малой инвазивности вмешательства, а соответственно, уменьшается послеоперационный болевой синдром, достигается ранняя активизация пациента и быстрое возвращение к привычному образу жизни за счет высокой прецизионности работы с тканями [25–28].

При оценке экономической эффективности двух оперативных методов лапароскопия оказывается менее затратной с точки зрения амортизации оборудования и стоимости расходных материалов [21, 22]. Со временем стоимость РА операций с большой вероятностью будет снижаться за счет постоянного процесса обучения и накопления опыта хирургами, что будет способствовать увеличению потока пациентов и широкому тиражированию методики, а это, в свою очередь, поможет нивелировать затраты и решить вопрос экономической эффективности.

Анализ литературы не дал однозначных ответов на вопрос о преимуществе лапароскопического или РА доступов в лечении больных РЭ и ГПОД. Несмотря на то что РА операции в ряде стран продолжают оставаться «штучным товаром», робот-ассистированная хирургия активно развивается и доказывает свою безопасность для пациентов. Расширение обучения хирургов на РХК лишний раз подтверждает, что метод перспективен и за счет неуклонно растущего количества устанавливаемых в стационары РХК, а следовательно, и повышения числа РА операций, может получить широкую распространенность в антирефлюксной хирургии.

На сегодня в России не существует клинических рекомендаций по применению РХК в лечении больных РЭ и ГПОД, а количество научных работ по этой теме немногочисленно [29, 30]. Исходя из опыта зарубежных коллег-хирургов, необходимо проведение собственных исследований данной проблемы для разработки показаний к выбору того или иного хирургического доступа, а также создания единого прозрачного алгоритма хирургического лечения пациентов РЭ, которые в последующем могли бы быть включены в отечественные клинические рекомендации.

Литература / References

1. *Зябрева И.А., Джулай Т.Е.* Грыжи пищеводного отверстия диафрагмы: спорные, нерешенные и перспективные аспекты проблемы (обзор литературы). Верхневолжский медицинский журнал. 2015;14(4):24–8. [*Zyabreva I.A., Dzhulaj T.E.* Hiatal hernia: controversial, unsettled and prospective aspects (literature review). Verkhnevolzhskiy meditsinskiy zhurnal. 2015;14(4):24–8 (In Russ.).]

2. Черноусов А.Ф., Хоробрых Т.В., Ветшев Ф.П., Мелентьев А.А. Хирургическое лечение желчнокаменной болезни, сочетанной с грыжей пищеводного отверстия диафрагмы. Врач. 2012;10:2–7. [Chernousov A.F., Khorobrykh T.V., Vetshev F.P., Melentiev A.A. Surgical treatment of hiatal hernia, combined with chronic cholecystitis. Vrach. 2012;10:2–7 (In Russ.)].
3. Пучков К.В., Филимонов В.Б. Грыжи пищеводного отверстия диафрагмы. М.: Медпрактика-М; 2003. [Puchkov K.V., Filimonov V.B. Gryzhi pishchevodnogo otverstiya diafragmy. Moscow: Medpraktika-M; 2003. (In Russ.)].
4. Гринцов А.Г., Ищенко Р.В., Совпель И.В., Совпель О.В., Шаповалова Ю.А. Крурорафия с фундопликацией по Toupet в хирургическом лечении грыж пищеводного отверстия диафрагмы, осложненных гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью. Клиническая практика. 2019;10(3):5–12. [Grintcov A.G., Ishenko R.V., Sovpel I.V., Sovpel O.V., Shapovalova Yu.A. Hiatal hernia repair with Toupet fundoplication in surgical treatment of hiatal hernia, complicated by gastroesophageal reflux disease. Journal of Clinical Practice. 2019;10(3):5–12 (In Russ.)]. Doi: 10.17816/clinpract1035–12
5. Huddy J.R., Markar S.R., Ni M.Z., Morino M., Targarona E.M., Zaninotto G., et al. Laparoscopic repair of hiatus hernia: Does mesh type influence outcome? A meta-analysis and European survey study. Surg Endosc. 2016;30(12):5209–21. DOI: 10.1007/s00464-016-4900-3
6. Осминин С.В., Ветшев Ф.П., Руденко В.В., Залетаев Д.В., Хоробрых Т.В., Немцова М.В. Молекулярно-генетические изменения в слизистой пищевода как маркеры онкологической прогрессии и оценки эффективности антирефлюксных операций у больных пищеводом Барретта. Клиническая лабораторная диагностика. 2016;61(10):681–5. [Osmenin S.V., Vetshev F.P., Rudenko V.V., Zaletaev D.V., Khorobrykh T.V., Nemtsova M.V. The molecular genetic alterations in mucosa intestines as markers of oncologic progression and estimate of effectiveness of anti-reflux operations in patients with Barrett's esophagus. Klinicheskaya Laboratornaya Diagnostika = Russian Clinical Laboratory Diagnostics. 2016;61(10):681–5 (In Russ.)]. DOI: 10.18821/0869-2084-2016-61-10-681-685
7. Ивашкин В.Т., Маев И.В., Трухманов А.С., Лапина Т.Л., Сторонова О.А., Зайратьянц О.В. и др. Рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению гастроэзофагеальной рефлюксной болезни. Рос журн гастроэнтерол гепатол колопроктол. 2020;30(4):70–97. [Ivashkin V.T., Maev I.V., Trukhmanov A.S., Lapina T.L., Storono-va O.A., Zayratyants O.V., et al. Recommendations of the Russian Gastroenterological Association in Diagnosis and Treatment of Gastroesophageal Reflux Disease. Rus J Gastroenterol Hepatol Coloproctol. 2020;30(4):70–97 (In Russ.)]. DOI: 10.22416/1382-4376-2020-30-4-70-97
8. Вовк Е.И., Седякина Ю.В., Шамуилова М.М., Носова А.В., Курджиева С.С., Верткин А.Л. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь в практике терапевта поликлиники: terra incognita. Consilium Medicum. 2020;22(8):9–26. [Vovk E.I., Sediakina I.V., Shamuilova M.M., Nosova A.V., Kurdgieva S.S., Vertkin A.L. Gastroesophageal reflux disease in the practice of the therapist of the polyclinic: terra incognita. Consilium Medicum. 2020;22(8):9–26 (In Russ.)]. DOI: 10.26442/20751753.2020.8.200317
9. Бурмистров М.В., Иванов А.И., Морошек А.А., Муравьев В.Ю., Сизал Е.И. Лечебно-диагностический алгоритм и диспансерное наблюдение пациентов с пищеводом Барретта на фоне ГПОД (грыж пищеводного отверстия диафрагмы). Поволжский онкологический вестник. 2014;1:15–9. [Burmistrov M.V., Ivanov A.I., Moroshek A.A., Muraviyov V.Yu., Sigal E.I. Oncology bulletin of the Volga region. 2014;1:15–9 (In Russ.)].
10. Stylopoulos N., Rattner D.W. The history of hiatal hernia surgery: from Bowditch to laparoscopy. Ann Surg. 2005;241(1):185–93. DOI: 10.1097/01.sla.0000149430.83220.7f. PMID: 15622007; PMCID: PMC1356862
11. Dallemagne B., Weerts J.M., Jeahes C., Markiewicz S., Lombard R. Laparoscopic Nissen fundoplication: preliminary report. Surg Laparosc Endosc. 1991;1(3):138–43. PMID: 1669393
12. Dallemagne B., Weerts J.M., Jeahes C., Markiewicz S. Results of laparoscopic Nissen fundoplication. Hepatogastroenterology. 1998;45(23):1338–43.
13. George E.I., Brand T.C., LaPorta A., Marescaux J., Satava R.M. Origins of Robotic Surgery: From Skepticism to Standard of Care. JSLS. 2018;22(4):e2018.00039. DOI: 10.4293/JSLS.2018.00039
14. Leal Ghezzi T., Campos Corleta O. 30 Years of Robotic Surgery. World J Surg. 2016;40(10):2550–7. DOI: 10.1007/s00268-016-3543-9
15. McKinley S.K., Dirks R.C., Walsh D., Hollands C., Arthur L.E., Rodriguez N., et al. Surgical treatment of GERD: systematic review and meta-analysis. Surg Endosc. 2021;35(8):4095–123. DOI: 10.1007/s00464-021-08358-5
16. Melvin W.S., Needleman B.J., Krause K.R., Schneider C., Ellison E.C. Computer-enhanced vs. standard laparoscopic antireflux surgery. J Gastrointest Surg. 2002;6(1):11–5; discussion 15–6. DOI: 10.1016/s1091-255x(01)00032-4
17. Cadière G.B., Himpens J., Vertruyen M., Bruyns J., Fourtanier G. Fundoplicature selon Nissen réalisée à distance du patient par robotique [Nissen fundoplication done by remotely controlled robotic technique]. Ann Chir. 1999;53(2):137–41.
18. Draaisma W.A., Ruurda J.P., Scheffer R.C., Simmermacher R.K., Gooszen H.G., Rijnhart-de Jong H.G., et al. Randomized clinical trial of standard laparoscopic versus robot-assisted laparoscopic Nissen fundoplication for gastro-oesophageal reflux disease. Br J Surg. 2006;93(11):1351–9. DOI: 10.1002/bjs.5535
19. Morino M., Pellegrino L., Giaccone C., Garrone C., Rebecchi F. Randomized clinical trial of robot-assisted versus laparoscopic Nissen fundoplication. Br J Surg. 2006;93(5):553–8. DOI: 10.1002/bjs.5325
20. Nakadi I.E., Mèlot C., Closset J., DeMoor V., Bétroune K., Feron P., et al. Evaluation of da Vinci Nissen fundoplication clinical results and cost minimization. World J Surg. 2006;30(6):1050–4. DOI: 10.1007/s00268-005-7950-6
21. Müller-Stich B.P., Reiter M.A., Wente M.N., Brintan V.V., Köninger J., Büchler M.W., Gutt C.N. Robot-assisted versus conventional laparoscopic fundoplication: short-term outcome of a pilot randomized controlled trial. Surg Endosc. 2007;21(10):1800–5. DOI: 10.1007/s00464-007-9268-y
22. Markar S.R., Karthikesalingam A.P., Hagen M.E., Talamini M., Horgan S., Wagner O.J. Robotic vs. laparoscopic Nissen fundoplication for gastro-oesophageal reflux disease: systematic review and meta-analysis. Int J Med Robot. 2010;6(2):125–31. DOI: 10.1002/rcs.309
23. Mi J., Kang Y., Chen X., Wang B., Wang Z. Whether robot-assisted laparoscopic fundoplication is better for gastroesophageal reflux disease in adults: a systematic review and meta-analysis. Surg Endosc. 2010;24(8):1803–14. DOI: 10.1007/s00464-009-0873-9
24. Brenkman H.J., Parry K., van Hillegersberg R., Ruurda J.P. Robot-Assisted Laparoscopic Hiatal Hernia Repair: Promising Anatomical and Functional Results. J Laparoendosc Adv Surg Tech A. 2016;26(6):465–9. DOI: 10.1089/lap.2016.0065
25. Soliman B.G., Nguyen D.T., Chan E.Y., Chihara R.K., Meisenbach L.M., Graviss E.A., Kim M.P. Robot-assisted hiatal hernia repair demonstrates favorable short-term outcomes compared to laparoscopic hiatal hernia repair. Surg Endosc. 2020;34(6):2495–502. DOI: 10.1007/s00464-019-07055-8
26. Gerull W.D., Cho D., Kuo I., Arefanian S., Kushner B.S., Awad M.M. Robotic Approach to Paraesopha-

- geal Hernia Repair Results in Low Long-Term Recurrence Rate and Beneficial Patient-Centered Outcomes. *J Am Coll Surg.* 2020;231(5):520–6. DOI: 10.1016/j.jamcoll-surg.2020.07.754
27. Tolboom R.C., Draaisma W.A., Broeders I.A. Evaluation of conventional laparoscopic versus robot-assisted laparoscopic redo hiatal hernia and antireflux surgery: a cohort study. *J Robot Surg.* 2016;10(1):33–9. DOI: 10.1007/s11701-016-0558-z
 28. O'Connor S.C., Mallard M., Desai S.S., Couto F., Gotlieb M., Ewing A., et al. Robotic Versus Laparoscopic Approach to Hiatal Hernia Repair: Results After 7 Years of Robotic Experience. *Am Surg.* 2020;86(9):1083–7. DOI: 10.1177/0003134820943547
 29. Семенякин И.В., Луцевич О.Э., Галлямов Э.А., Шестakov А.Л., Ерин С.А., Дибиров М.Д. и др. Сравнительный анализ лапароскопический и робот-ассистированной фундопликации при грыжах пищеводного отверстия диафрагмы. *Московский хирургический журнал.* 2019;4:54–9. [Semenyakin I.V., Lutsevich O.E., Galliamov E.A., Shestakov A.L., Erin S.A., Dibirov M.D., et al. A comparative analysis of the laparoscopic and robot-assisted laparoscopic fundoplication for the hiatal hernia. *Moscow Surgical Journal.* 2019;4:54–9 (In Russ.)]. DOI: 10.17238/issn2072-3180.2019.4.54-59
 30. Ветшев Ф.П., Черноусов А.Ф., Осминин С.В., Хоробрых Т.В., Чесарев А.А. Робот-ассистированные операции у больных с большими и гигантскими грыжами пищеводного отверстия диафрагмы. *Эндоскопическая хирургия.* 2019;25(1):5–11. [Vetshev F.P., Chernousov A.F., Osminin S.V., Khorobryh T.V. Chesarev A.A. Robot-assisted surgery in patients with giant hiatal hernia. *Endoscopic Surgery.* 2019;25(1):5–11 (In Russ.)]. DOI: 10.17116/endoskop2019250115

Сведения об авторах

Комаров Роман Николаевич — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой факультетской хирургии № 1 ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет) Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Контактная информация: komarovroman@rambler.ru; 119435, г. Москва, ул. Б. Пироговская, д. 6, стр. 1. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3904-6415>

Осминин Сергей Викторович — кандидат медицинских наук, доцент кафедры факультетской хирургии № 1 ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет) Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Контактная информация: dr.osminin@gmail.com; 119435, г. Москва, ул. Б. Пироговская, д. 6, стр. 1. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9950-6575>

Билиалов Илдар Равильевич* — ассистент кафедры факультетской хирургии № 1 ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет) Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Контактная информация: bilyalov_i_r@staff.sechenov.ru; 119435, г. Москва, ул. Б. Пироговская, д. 6, стр. 1. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8956-1765>

Information about the authors

Roman N. Komarov — Dr. Sci. (Med.), Professor, Chief of the Department of Faculty Surgery No. 1 I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Department of Faculty Surgery No. 1, MOH.

Contact information: komarovroman@rambler.ru; 119435, Moscow, B. Pirogovskaya str., 6, building 1. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3904-6415>

Sergey V. Osminin — Cand. Sci. (Med.), docent of the Department of Faculty Surgery No. 1 I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Department of Faculty Surgery No. 1, MOH.

Contact information: dr.osminin@gmail.com; 119435, Moscow, B. Pirogovskaya str., 6, building 1. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9950-6575>

Ildar R. Bilyalov* — assistant of the Department of Faculty Surgery No. 1 I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Department of Faculty Surgery No. 1, MOH.

Contact information: bilyalov_i_r@staff.sechenov.ru; 119435, Moscow, B. Pirogovskaya str., 6, building 1. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8956-1765>

Поступила: 17.06.2021 Принята: 15.08.2021 Опубликовано: 28.02.2022
Submitted: 17.07.2021 Accepted: 15.08.2021 Published: 28.02.2022

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author



Hiatal hernia surgery: laparoscopic versus robotic approach?

Roman N. Komarov, Sergey V. Osminin, Ildar R. Bilyalov*

Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russian Federation

Aim. Evaluate the advantages and disadvantages of laparoscopic and robot-assisted anti-reflux operations.

General findings. Reflux esophagitis in the association with hiatal hernia on the third place in the structure of gastroenterological diseases. The development of minimally invasive surgical technologies has led to an increase in the number of laparoscopic and robot-assisted anti-reflux operations. The literature review includes 12 studies, the results of which were published from 2002 to 2020, with a total number of patients 1633. In most of them, when comparing laparoscopic and robot-assisted anti-reflux operations, the advantages of one or another technique were not revealed. In some studies, the high cost and duration of the operation were noted when using the da Vinci robotic surgical complex. Other studies have reported possible improvements in the treatment outcomes of patients with large or recurrent hiatal hernias due to the high precision of movement and improved visualization characteristic of the robot-assisted surgeries.

Conclusion. It is necessary to conduct more researches on this problem to develop indications for the choice of a particular surgical approach, as well as to create a single transparent algorithm for the surgical treatment of patients with reflux esophagitis and hiatal hernia.

Keywords. Robot-assisted fundoplication, da Vinci robotic surgery, hiatal hernia, reflux esophagitis

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

For citation: Komarov R.N., Osminin S.V., Bilyalov I.R. Hiatal hernia surgery: laparoscopic versus robotic approach? Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology. 2022;32(1):15–23. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2022-32-1-15-23>

Хирургия грыж пищеводного отверстия диафрагмы: лапароскопические или робот-ассистированные операции?

Р.Н. Комаров, С.В. Осминин, И.Р. Билялов*

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

(Сеченовский Университет) Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Россия

Цель: оценить преимущества и недостатки лапароскопических и робот-ассистированных антирефлюксных операций.

Основные положения. Рефлюкс-эзофагит на фоне грыжи пищеводного отверстия диафрагмы занимает третье место в структуре гастроэнтерологических заболеваний. Развитие малоинвазивных хирургических технологий привело к увеличению количества лапароскопических и робот-ассистированных антирефлюксных операций. В обзоре литературы рассматриваются 12 исследований, результаты которых были опубликованы с 2002 по 2020 г., с общим количеством пациентов 1633. В большинстве из них при сравнении лапароскопических и робот-ассистированных антирефлюксных операций не было выявлено преимуществ той или иной методики. В некоторых исследованиях были отмечены высокие стоимость и длительность операции при использовании роботизированного хирургического комплекса «da Vinci». В других исследованиях сообщается о возможном улучшении результатов лечения пациентов с большими и/или рецидивными грыжами пищеводного отверстия диафрагмы благодаря высокой точности движений и улучшенной визуализации, характерных для робот-ассистированных операций.

Заключение. Необходимо проведение дальнейших исследований данной проблемы для разработки показаний к выбору того или иного хирургического доступа, а также создание единого прозрачного алгоритма хирургического лечения пациентов с рефлюкс-эзофагитом и грыжей пищеводного отверстия диафрагмы.

Ключевые слова: робот-ассистированная фундопликация, роботизированный хирургический комплекс «da Vinci», грыжа пищеводного отверстия диафрагмы, рефлюкс-эзофагит

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования: Комаров Р.Н., Осминин С.В., Билялов И.Р. Хирургия грыж пищеводного отверстия диафрагмы: лапароскопические или робот-ассистированные операции? Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2022;32(1):15–23. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2022-32-1-15-23>

Introduction

The tactics of treating patients with hiatal hernia (HH) is one of the most significant problems in modern gastroenterology. According to a number of authors, HH is among the three most frequently diagnosed diseases of the gastrointestinal tract (GIT), behind only to cholelithiasis and stomach and duodenum ulcers in terms of prevalence [1, 2]. According to some authors, the prevalence of HH in the working population of developed countries ranges from 5 to 40 % and can reach 50–80 % in elderly patients [3, 4]. In half of the cases, HH can occur without clinical manifestations, but more than 90 % of these patients, over time, have complaints of typical symptoms of reflux esophagitis (RE), such as heartburn, belching, dysphagia or odynophagia [4].

RE is a disease caused by pathological flow back and long-term exposure of gastric and / or duodenal contents to the esophageal mucosa. The development of RE is promoted by disorders in the motor-evacuation function of the stomach, as well as a prolonged pressure decrease in the lower esophageal sphincter (below 5 mm Hg), associated with insufficiency of the valvular apparatus of the cardia. In most cases, these functional disorders may be due to the presence of HH, which is diagnosed in 80–90 % of patients with RE [5]. In patients with reflux esophagitis complicated by peptic stricture, esophageal ulcer or Barrett's esophagus, HH of various sizes is detected in almost 100 % of cases [6].

According to modern clinical guidelines, the treatment of RE begins with drug therapy [7]. Unfortunately, in 40 % of cases, conservative treatment is ineffective, and RE symptoms persist or progress [8]. At the same time, even among patients who have a positive effect of drug therapy, the risk of developing complications such as esophageal stricture, bleeding, and intestinal metaplasia of the esophageal epithelium remains [9]. The ineffectiveness of conservative treatment, as well as the development of complications, can be an indication for surgical treatment, which aims to repair HH, the anatomical substrate provoking the development of RE, and create an anti-reflux mechanism — a fundoplication cuff.

The first report on the surgical treatment of HH was the work of Soresi A.L., published in 1919 [10]. The operation he performed was aimed to bring down the organs located in the hernial sac into the abdominal cavity and suture the diaphragm with separate interrupted sutures. This operation gave rise to the first historical stage of HH surgery characterized by an anatomical approach to treatment. All surgeries of that time were aimed to reduce the size of the esophageal opening of the diaphragm and differed from each other only in the method of suturing.

The studies of Allison P.R. and Barrett N.R. had a significant role in understanding the interrelation between anatomical changes in the zone of cardia,

disorders of physiological processes and morphological manifestations of the disease [10]. Both authors focused on the prevention of gastric contents flow back into the esophagus, considering it a key factor in the pathogenesis of RE. Allison P.R. pointed to the need for cruroraphy, suggesting it as a way of preventing reflux, whereas Barrett N.R. expressed the need for restoring the acute angle of His. Thus, a new historical stage was laid in the treatment of HH and RE: anti-reflux surgery. So, the development of many surgical treatment methods aimed at both repairing the HH itself and preventing reflux (Lataste, Mustard, Boerema, Hill, Nissen, Toupe, Chernousov, etc.) gave rise to the logical advancement of this approach.

Modern approaches to the surgical treatment of HH and RE are based on the key principles of operations developed in the early and middle of the 20th century. Active introduction of modern endo-video-surgical technologies and minimization of the traumatic character of operations is the characteristic feature of this modern age. Bernard Dallemange was the pioneer of laparoscopic anti-reflux surgery who performed the first laparoscopic Nissen-Rossetti fundoplication in 1991 [11]. Over the next few years, it has been proven in practice that laparoscopic access is the method of choice for anti-reflux operations [12].

The introduction of the robotic surgical complex (RSC) “daVinci” (Intuitive Surgical Inc., Sunnyvale, California) logically followed up on the achievements of scientific and technological progress in surgery. In 2000, the agency of the US Department of Health and Human Services (Food and Drug Administration) gave permission for surgical interventions using the da Vinci RSC. Later in 2001, with the support of the University Medical Center (UMC) and the Arizona State University Department of Surgery, permission was granted for the first robot-assisted (RA) operation [13]. Since then, the number of surgical interventions performed with RSC has been progressively increasing every year [14]. To date, certain experience in RA anti-reflux operations has been gained and featured in the systematic review on the treatment of HH and RE [15]. Among domestic authors, there is still no consensus on access and indications for the use of RSC in HH and RE. Thus, in the draft national clinical guidelines for the treatment of HH, presented by the Russian Society of Surgeons, this issue remained uncovered. Thus, due to economic factors, as well as a small number of RSC in Russia, the issue of relevance of RA operations and the advantages over laparoscopic technologies for the surgical treatment of HH remains open.

In view of the above, it seems relevant to analyze domestic and world publications in order to assess the advantages and disadvantages of RA anti-reflux

operations, as well as to specify the indications for the use of RSC in patients with HH and RE.

Materials and methods

We have studied current foreign and domestic literature on the surgical treatment and the comparative analysis of HH and RE via laparoscopic access versus the use of da Vinci RSC. Our search for works on the topic of literature review was carried out in the following databases: Pubmed, Scopus, Google Scholar, Cyberleninka, eLibrary, DisserCat, ScienceDirect. The following key words were used: “laparoscopic fundoplication”, “robot-assisted anti-reflux surgery”, “daVinci”, “hiatal hernia”, “reflux esophagitis”. Despite the urgency of the problem, we managed to find less than 20 publications satisfying the search queries (Table 1).

Results

In one of the first studies on anti-reflux RA operations, W. Scott Melvin points out to the safety and effectiveness of daVinci RSC use in the treatment of patients with reflux esophagitis [16]. Forty patients with RE were included in a prospective study, the results of which were published in 2002. The group of patients operated on by laparoscopic approach included 20 patients, 17 of them underwent Nissen fundoplication, three patients underwent Toupet

procedure. The group undergoing RA surgeries was similar in terms of the number of patients and the ratio of surgical techniques used: $n = 20$, 17 and 3, respectively. The observation period of patients in the two groups averaged 11.2 and 6.7 months, respectively. The authors concluded that the two groups did not statistically differ in the level of perioperative complications, duration of hospitalization, number of relapses, while the total time of RA operations was on average 45 minutes longer than the laparoscopic ones. The authors say the difference in the duration of the procedures might be due to the adaptive stage of mastering the technique and point out to the need for additional research after passing the learning curve.

In further studies, similar results were obtained, which indicated that as compared with laparoscopic procedures, RA operations require more time with the same efficiency, the level of perioperative complications, the duration of hospitalization, and the need for reoperations [17–19]. At the same time, the difference in the total time of the operation was due to the duration of preparatory measures in the RA surgery group, and the time required to perform certain stages of the operation was matched to that of the laparoscopic approach. In some studies, the duration of the operation itself was shorter in the RA group of operations. Thus, Muller-Stich et al., comparing 2 groups of patients, 20 people in each, operated laparoscopically and with the use of RSC,

Table 1. Brief characteristics of publications included in the literature review

Study	Type of study	Groups of patients	Number of patients	Observation period
Melvin et. al., 2002	Prospective study	laparoscopic fundoplication robot-assisted fundoplication	20 20	11.2 months 6.7 months
Draaisma et. al., 2006	Randomized controlled trial	laparoscopic fundoplication robot-assisted fundoplication	25 25	6 months 6 months
Morino et. al., 2006	Randomized controlled trial	laparoscopic fundoplication robot-assisted fundoplication	25 25	22.3 months 22.3 months
Nakadi et. al., 2006	Randomized controlled trial	laparoscopic fundoplication robot-assisted fundoplication	11 9	12 months 12 months
Muller-Stich et. al., 2007	Randomized controlled trial	laparoscopic fundoplication robot-assisted fundoplication	20 20	1 month 1 month
Brenkman et. al., 2016	Retrospective study	robot-assisted fundoplication	40	11 months
Soliman et. al., 2020	Retrospective study	laparoscopic fundoplication robot-assisted fundoplication	151 142	1 month 1 month
Gerull et. al., 2020	Prospective study	robot-assisted fundoplication	233	60 months
Tolboom et. al., 2016	Retrospective study	laparoscopic fundoplication robot-assisted fundoplication	30 45	10 months 3 months
O'Connor et. al., 2020	Retrospective study	laparoscopic fundoplication robot-assisted fundoplication	278 114	23.7 months 15.1 months
Semenyakin et al., 2019	Retrospective study	laparoscopic fundoplication robot-assisted fundoplication	291 72	Less than 1 month
Vetshev et al., 2019	Retrospective study	robot-assisted fundoplication	37	6 months

point out that under certain conditions, the speed of performing RA surgery increases significantly [21]. According to their data, the average duration of the operation via RSC was 88 minutes versus 102 minutes in the laparoscopy group. The authors state that RSC has a number of advantages that allow accelerating the mobilization of the stomach and esophagus in the region of the esophageal opening and facilitating the formation of the fundoplication cuff. In addition, during the study, a decrease in docking time (docking of the patient console) was noted as staff gained experience.

In a number of works, the authors studied the quality of life of patients after RA and laparoscopic anti-reflux operations. Draaisma et al. compared 2 groups of patients who underwent laparoscopic ($n = 25$) and robotic ($n = 25$) Nissen fundoplication [18]. Intra- and postoperative complications were not revealed in either group. RA operations required significantly more time and higher economic costs. When assessing the quality of life according to the GORD-HRQL scale in 1, 3, 6 and 12 months after surgical treatment, no significant differences were found between the two groups ($p < 0.05$). Nakadi et al., in their study, came to similar conclusions about the longer duration and cost of RA anti-reflux operations [20]. Unfortunately, there were no reports on the methods of assessing the quality of life. At the same time, the authors reported that in the RA surgery group ($n = 9$), 4 patients had subjective complaints (dysphagia, epigastric pain syndrome, flatulence) in the 3rd month of observation, while in the laparoscopic group ($n = 11$) no complaints were recorded. By the 12th month of the follow-up, patients in both groups subjectively felt well, no reoperations were required. The authors of these two papers conclude that the benefits of RSC in anti-reflux surgery are not clear and thus do not recommend the routine use of the technology. At the same time, the researchers discuss the need for further study of RA anti-reflux interventions.

The urgency of the problem is demonstrated by publications based on the studies carried out in the 2000s. They are characterized by a small number of observations and the studies include predominantly small size HH cases. The most representative and statistically significant of them were included in systematic reviews and meta-analyses [22, 23]. So, in 2010, a team of authors, headed by S. R. Markar, conducted a meta-analysis, which included a total of 226 patients with RE who underwent RA and laparoscopic Nissen fundoplications [22]. When comparing the two methods, the researchers made assessments based on various factors, such as the presence or absence of relapses, the need for reoperation, development of dysphagia, fatal outcomes, operation time, duration of hospitalization, intraoperative and early postoperative complications and the total cost of the operation. The authors identified 6 randomized trials that met the search criteria. There were no deaths

among the patients during the observation. There was no significant difference in the incidence of intraoperative complications ($p = 0.202$), as well as in the duration of hospitalization ($p = 0.327$) for the two groups. Having compared the average cost of the operation according to the available estimation data, the researchers concluded that the average cost of the operation is higher in case of RSC procedures. Three studies reported on the development of postoperative dysphagia, with no statistically significant difference between robotic and laparoscopic approaches ($p = 0.902$). In all the cases, the operation time via laparoscopic access was significantly shorter ($p = 0.0002$). At the same time, five studies had sufficient data on hospital stay, which was not statistically different between the two groups ($p = 0.327$).

The authors of the meta-analysis pointed out that the advantages of RA operations include factors, such as high accuracy and freedom of movement of instruments during manipulations, good ergonomics of the surgeon's workplace, clear imaging of anatomical structures, thus ensuring high precision during the work with tissues. The authors concluded that RA surgery has no clear advantages over laparoscopy, except in the "high-risk" category of patients. In their opinion, the use of RSC is appropriate in patients with altered anatomy due to previous operations for safer work in the conditions of the adhesion process in the abdominal cavity. In conclusion, the authors state the need for further large-scale studies of the problem in order to obtain a more reliable evidence base.

The research of the next decade was characterized by an increase in data and the inclusion of patients with large and/or recurrent HH. In many of them, encouraging results were obtained, indicating the benefits of RA operations in these categories of patients. Brenkman et al. retrospectively analyzed the treatment results of 40 patients who underwent Toupet RA fundoplication between July 2011 and March 2015 [24]. Most patients had paraesophageal HH, and more than 50 % of the stomach was located in the hernial sac. The average operation time was 118 minutes, the average blood loss was 20 ml. Six (15 %) patients had postoperative complications: two patients had suppuration of postoperative wounds, the other four were diagnosed with atelectasis of the lung, trocar hernia, mediastinitis, cecal perforation. The average length of stay in the hospital was 3 days. At the mid-point follow-up in the 11th month, 1 patient (2.5 %) had a clinical relapse of the disease, confirmed by X-ray data. The authors concluded that robot-assisted surgery was effective in the treatment of patients with subtotal and total HH with a relatively low rate of mid-term relapses. In their opinion, RSC provides advantages over laparoscopy during the isolation of the hernial sac and manipulations in a narrow anatomical space.

A possible advantage of RA approach in anti-reflux surgery may be the reduction of perioperative

complications in patients with large HH. Soliman B.G. et al., carried out a retrospective comparative analysis of treatment results in 293 patients from 2012 to 2017 [25]. RA operations were performed in 142 patients, 151 underwent laparoscopic procedures. In 70 % of cases, patients had type III or type IV HH. The authors revealed a decrease in the incidence of postoperative complications via RSC – 6.3 % versus 19.2 %, with laparoscopic access.

Most of these complications were due to damage to the thoracic cavity structures with the development of pneumothorax, pneumonia, which made it difficult to perform direct manipulations with instruments in the close proximity of the pleura using two-dimensional imaging, and, as a result, an increase in the duration of hospitalization in the group of laparoscopic operations (1.8 vs. 1.3 days). This study may indicate the benefits of RSC in terms of minimizing complications in the early postoperative period.

American surgeons headed by William D. Gerull conducted the largest prospective study we found, which included 233 patients with paraesophageal HH operated between 2010 and 2014 [26]. Patients younger than 18 years of age and/or those diagnosed with type I HH according to the current anatomical classification used in Europe and the USA were not included in the study. All the operations were performed using the da Vinci RSC. The patients with possible adequate esophageal mobilization underwent a Nissen fundoplication, and a Toupet fundoplication was performed in patients if a complete mobilization was impossible.

The results of the treatment were evaluated one month, 1, 3 and 5 years after the operation. All the patients were offered quality of life questionnaires (GERD-HRQL) at all the mentioned time points. At each patient visit, an X-ray examination of the esophagus was performed to assess the position of the fundoplication cuff. Its location above 2 cm above the level of the diaphragm was estimated as a radiological sign of a relapse. The surgeons assessed the operation time, the need for access conversion or esophageal lengthening (Collis operation), the volume of blood loss, the need for reoperation within 30 days after the initial intervention and mortality rates.

Of all 223 people, 62 % of patients underwent complete follow-up for 5 years, the rest of the patients were out of contact or lost touch. According to the authors, only one patient in the total number required esophageal lengthening surgery. The researchers also report that there were no access conversions, and the level of intraoperative blood loss did not exceed 35 ml. The time of surgical intervention averaged 183 minutes. Only one patient required reoperation within 30 days after the surgery. During the 5-year follow-up period, two more patients were reoperated due to HH and/or RE relapses.

According to the results of the quality of life assessment, 91 % of the operated patients were satisfied

with the treatment and noted regression of the clinical manifestations of HH and RE. The respondents reported on 10-fold reduction in episodes of proton pump inhibitors.

The team of the authors describe the benefits of using RSC in anti-reflux surgery. In their opinion, RSC instruments facilitate access to anatomical structures and minimize the technical difficulties that a surgeon may encounter during classical laparoscopy. In particular, RSC facilitates access to the posterior mediastinum and minimizes the risk of trauma to the mediastinal pleura during mobilization of the cardia and hernial sac when working in a limited anatomical space, due to the longer length and 7 degrees of freedom of robotic instruments compared to traditional laparoscopic ones.

These factors also make it possible to work with greater safety in the conditions of the cicatricial process, minimizing the risks of damage to vital structures and organ perforation. In addition, the authors emphasize the minimized rates of access conversion when using RSC, compared to standard laparoscopy. Thus, based on the results of 5 years of work, the team of authors came to the conclusion that the use of RSC is a promising safe option in the treatment of RE associated with HH and can also lead to a significant and long-term reduction of recurrences and improve the quality of life of patients.

Patients with recurrent HH is an important problem of modern anti-reflux surgery. This category of patients was studied by Tolboom et al., who analyzed the results of RA operations in patients with recurrent HH [27]. The authors observed 75 patients who had previously undergone anti-reflux operations and required repeated surgical treatment due to clinical deterioration (relapse and increase in heartburn, dysphagia, etc.). Patients were divided into two groups: those who underwent laparoscopic and robot-assisted operations (30 and 45 people, respectively). Toupet fundoplication was the most frequently performed procedure (45 of 75 patients), Dor fundoplication was performed in 14 patients, and 10 patients underwent Nissen fundoplication. In 3 cases, the removal of the previously created cuff was not formed again. A mesh implant in the area of the esophageal opening was installed in 27 out of 45 patients during RA operations, while during laparoscopic surgeries, it was installed in 8 patients out of 30.

The impossibility of safe continuation of the surgical intervention and the need for access conversion was associated with the difficulty of identifying the anatomical structures and appropriate adhesiolysis during laparoscopy and, as a result, led to perforation of the organ wall, damage to large vessels causing bleeding, pleural defects, etc. In the RSC group of patients there were significantly fewer conversions than in the laparoscopy group (1 out of 45 patients versus 5 out of 30 patients).

When comparing intraoperative blood loss and the time spent both for different stages of the

operation and for the entire intervention, there was no significant difference between the first and second groups. There were no in-hospital or early postoperative deaths in either group. The time of hospital stay in the RA group was significantly less than in the laparoscopic group (2–3 days versus 3–7 days).

The follow-up time was 10 months for the group of patients operated on laparoscopically and 3 months for the group of RA operations. More than half of the patients in both groups had no or minimal complaints after surgical treatment and were easily adjusted by drug therapy.

The authors believe that, despite the absence of an obvious superiority of RSC over the laparoscopic approach, the use of RSC allowed to reduce the number of intraoperative complications, including those leading to access conversion, due to the high precision of manipulations in a limited space. Similar conclusions were made about patients who had previously undergone open surgery, for whom the option with the use of RSC turned out to be more comfortable. They pointed out the possibility of delicate dissection of cicatricial adhesions and suturing in a relatively small limited space due to instruments that can imitate the movement of a surgeon's wrist and have a large number of degrees of freedom.

In another study involving the category of patients with recurrent HH, the results of laparoscopic and RA anti-reflux operations were presented with a mid-point follow-up of more than 1 year. O'Connor et al. retrospectively compared 2 groups of patients matched in age, body mass index, perioperative risk, and comorbidities [28]. One group included 114 patients who were operated on for paraesophageal HH using RSC. The operation was repeated in 24.5 % of the patients. The traditional laparoscopy group included 278 patients, and only 12.9 % of them had been operated on earlier. The researchers did not find significant differences in the duration of the operation (179 minutes vs. 175 minutes), the level of perioperative complications, the need for reoperations and hospitalization. However, when followed up for 1 year or more, the frequency of radiological relapses in the RA surgery group was significantly lower (13.3 % vs. 32.8 %). At the same time, the researchers themselves point out that the median follow-up in this group was less (15.1 months versus 23.7 months in the laparoscopy group). Thus, the authors conclude that the use of robotic technologies in patients with paraesophageal HH has technical advantages compared to traditional laparoscopy and provides similar efficiency. The improved imaging, motion accuracy, and precise dissection associated with RA surgeries play an important role in HH reoperations, thus leading to reduced recurrence rates.

The technical advantages of robotic surgery in anti-reflux operations can also be found in the domestic literature. Semenyakin I.V. et al., conducted a study that included 363 patients with various degrees of RE severity associated with hiatal hernia [29]. All

the patients underwent a Nissen fundoplication. In 291 cases, a laparoscopic approach was chosen, 72 patients were operated on using the daVinci RSC. The technique of surgical intervention did not differ in either the first or second group, except for the docking stage, which took no longer than 10 minutes and was not taken into account in the calculation of the total intervention time. The authors compared the intraoperative blood loss, the time of operation and early postoperative complications.

According to the results of the study, no advantages of this or that technique were revealed with certainty. However, the authors came to the conclusion that using RSC is a better choice for repeated interventions in conditions of acute adhesive process, since the accuracy of work in a 3D image, tremor leveling of the surgeon's hands ensure the precision of the surgical technique and minimize the risk of intraoperative complications. Another promising vision, according to the researchers, is the use of RSC in giant HH, when appropriate mobilization of the stomach is necessary in a limited space — in the posterior mediastinum. In addition to this, Semenyakin I.V. et al. point out to a significantly lower number of access conversions, as well as a decrease in the time of hospital stay after robot-assisted operations.

Another domestic work carried out by a team of authors of N.N. Burdenko Clinic of Faculty Surgery No. 1 of Sechenov University describes the treatment of 37 patients conducted in the period from 2015 to 2018. All the patients had giant HH and complicated reflux esophagitis and underwent RSC surgeries [30]. 60 % of the patients had typical manifestations of RE, 11 patients with total and subtotal HH had grade II-III dysphagia. All the patients underwent fundoplication modified by A.F. Chernousov, which was supplemented with anterior or posterior crurophary, without implantation of mesh endoprostheses. There were no access conversions, intraoperative blood loss did not exceed 30 ml. There were no recurrences in either the early and late (more than 6 months) postoperative periods. The control endoscopic examination showed regression and / or absence of inflammatory changes in the esophageal mucosa in almost 100 % of the patients.

The authors came to the conclusion that the use of RSC provides high precision of manipulations due to a 10-fold magnified 3D image of the surgical field, the convenience of intracorporeal suturing, mobilization of the stomach and hernial sac in the posterior mediastinum via the “EndoWrist” technology. Despite the described advantages, the researchers do not point out to a fundamental difference in the stages of the operation, however, they recommend using RSC for large HH.

Conclusion

Despite the ambivalence of the results of the analyzed studied, in general, there is a consensus among

the authors that the use of RSC in the treatment of RE associated with HH provides a number of advantages over laparoscopic access. However, they all point out that these benefits are most useful when working with large and giant HHs, as well as in conditions of adhesions and / or scarring. In routine surgical practice, the use of RSC is not always justified [16–21]. The widespread introduction of RSC is a logical and extremely promising vision in the development of minimally invasive surgery.

Thus, during laparoscopy, the surgeon is limited in degrees of freedom of motion, which also limits the capacity of surgical technique, causes ergonomic inconvenience, often leads to an increase in the duration of the operation and maximizes the risk of intra- and postoperative complications. RSC eliminates the physiological tremor of the surgeon's hands, thus increasing the accuracy of his movements, and the three-dimensional image allows better coordination. On the other hand, despite the magnified high-definition image, the field of vision in the monitor might be narrower, which in some cases prevents the necessary visual control of the entire surgical field.

In a number of works, it is pointed out that the use of RSC allows to avoid the disadvantages of laparoscopy. At the same time, it enables to maintain the principle of low invasiveness of the intervention, thus decreasing the postoperative pain syndrome, as well as allowing to achieve early recovery of the patient and a quick return to the usual way of life, due to the high precision of work with tissues [25–28].

When evaluating the economic efficiency of the two surgical methods, laparoscopy turns out to be

less expensive in terms of equipment depreciation and the cost of consumables [21, 22]. However, over time, the cost of RA operations is likely to decrease due to the constant process of training and accumulation of experience by surgeons, which will contribute to an increase of patients and a wide replication of the technique, which, in turn, will help level out the costs and solve the issue of economic efficiency.

The analysis of the literature we found did not give definite answers to the question of the advantage of laparoscopic or RA approaches in the treatment of patients with RE and HH. Despite the fact that RA operations continue to be a “piece goods” in a number of countries, robot-assisted surgery is actively developing and proving to be safe for patients.

The encouraging data on the learning curve of surgeons using RSC once again confirm that this is a very promising method. Due to the steadily growing number of RSC installed in hospitals, and, consequently, the increase in the number of robot-assisted operations, this method can become widespread in anti-reflux surgery.

Today, in Russia there are no clinical recommendations on the use of RSC in the treatment of patients with RE and HH, and the number of scientific papers on this topic is not numerous [29, 30]. Based on the experience of foreign surgeon colleagues, it is necessary to conduct our own research on this problem in order to work out indications for the choice of one or the other surgical approach, as well as to create a single transparent algorithm for the surgical treatment of RE patients, which could subsequently be included in domestic clinical guidelines.

References

1. Зябрева И.А., Джулай Т.Е. Грыжи пищеводного отверстия диафрагмы: спорные, нерешенные и перспективные аспекты проблемы (обзор литературы). Верхневольтский медицинский журнал. 2015;14(4):24–8. [Zyabreva I.A., Dzhalaj T.E. Hiatal hernia: controversial, unsettled and prospective aspects (literature review). Verkhnevozhskiy meditsinskiy zhurnal. 2015;14(4):24–8 (In Russ.)].
2. Черноусов А.Ф., Хоробрых Т.В., Ветшев Ф.П., Мелентьев А.А. Хирургическое лечение желчнокаменной болезни, сочетанной с грыжей пищеводного отверстия диафрагмы. Врач. 2012;10:2–7. [Chernousov A.F., Khorobrykh T.V., Vetshev F.P., Melentiev A.A. Surgical treatment of hiatal hernia, combined with chronic cholecystitis. Vrach. 2012;10:2–7 (In Russ.)].
3. Пучков К.В., Филимонов В.Б. Грыжи пищеводного отверстия диафрагмы. М.: Медпрактика-М; 2003. [Puchkov K.V., Filimonov V.B. Gryzhi pishchevodnogo otverstiya diafragmy. Moscow: Medpraktika-M; 2003. (In Russ.)].
4. Гринцов А.Г., Ищенко Р.В., Совпель И.В., Совпель О.В., Шаповалова Ю.А. Крурорафия с фундопликацией по Топет в хирургическом лечении грыж пищеводного отверстия диафрагмы, осложненных гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью. Клиническая практика. 2019;10(3):5–12. [Grintsov A.G., Ishenko R.V., Sovpel I.V., Sovpel O.V., Shapovalova Yu.A. Hiatal hernia repair with Toupet fundoplication in surgical treatment of hiatal hernia, complicated by gastroesophageal reflux disease. Journal of Clinical Practice. 2019;10(3):5–12 (In Russ.)]. DOI: 10.17816/clinpract1035–12
5. Huddy J.R., Markar S.R., Ni M.Z., Morino M., Targarona E.M., Zaninotto G., et al. Laparoscopic repair of hiatus hernia: Does mesh type influence outcome? A meta-analysis and European survey study. Surg Endosc. 2016;30(12):5209–21. DOI: 10.1007/s00464-016-4900-3
6. Осминин С.В., Ветшев Ф.П., Руденко В.В., Залетаев Д.В., Хоробрых Т.В., Нелцова М.В. Молекулярно-генетические изменения в слизистой пищевода как маркеры онкологической прогрессии и оценки эффективности антирефлюксных операций у больных пищеводом Барретта. Клиническая лабораторная диагностика. 2016;61(10):681–5. [Osmenin S.V., Vetshev F.P., Rudenko V.V., Zaletaev D.V., Khorobrykh T.V., Neltsova M.V. The molecular genetic alterations in mucosa intestines as markers of oncologic progression and estimate of effectiveness of anti-reflux operations in patients with Barrett's esophagus. Klinicheskaya Laboratornaya Diagnostika = Russian Clinical Laboratory Diagnostics. 2016;61(10):681–5 (In Russ.)]. DOI: 10.18821/0869-2084-2016-61-10-681-685
7. Ивашкин В.Т., Маев И.В., Трухманов А.С., Лапина Т.Л., Сторонова О.А., Зайратьянц О.В. и др. Рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению гастроэзофагеальной рефлюксной болезни. Рос журн гастроэнтерол гепатол колопроктол. 2020;30(4):70–97. [Ivashkin V.T., Maev I.V., Trukhmanov A.S., Lapina T.L., Storono-va O.A., Zayratyants O.V., et al. Recommendations of the Russian Gastroenterological Association in Diagnosis and Treatment of Gastroesophageal Reflux Disease. Rus J Gastroenterol Hepatol Coloproctol. 2020;30(4):70–97 (In Russ.)]. DOI: 10.22416/1382-4376-2020-30-4-70-97

8. *Вовк Е.И., Седякина Ю.В., Шамуилова М.М., Носова А.В., Курджиева С.С., Верткин А.Л.* Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь в практике терапевта поликлиники: terra incognita. Consilium Medicum. 2020;22(8):9–26. [Vovk E.I., Sediakina I.V., Shamuilova M.M., Nosova A.V., Kurdgieva S.S., Vertkin A.L. Gastroesophageal reflux disease in the practice of the therapist of the polyclinic: terra incognita. Consilium Medicum. 2020;22(8):9–26 (In Russ.)]. DOI: 10.26442/20751753.2020.8.200317
9. *Бурмистров М.В., Иванов А.И., Морошек А.А., Муравьев В.Ю., Сигал Е.И.* Лечебно-диагностический алгоритм и диспансерное наблюдение пациентов с пищеводом Барретта на фоне ГПОД (грыж пищевода и отверстия диафрагмы). Поволжский онкологический вестник. 2014;1:15–9. [Burmistrov M.V., Ivanov A.I., Moroshek A.A., Muraviyov V.Yu., Sigal E.I. Oncology bulletin of the Volga region. 2014;1:15–9 (In Russ.)].
10. *Stylopoulos N., Rattner D.W.* The history of hiatal hernia surgery: from Bowditch to laparoscopy. Ann Surg. 2005;241(1):185–93. DOI: 10.1097/01.sla.0000149430.83220.7f. PMID: 15622007; PMCID: PMC1356862
11. *Dallemagne B., Weerts J.M., Jehaes C., Markiewicz S., Lombard R.* Laparoscopic Nissen fundoplication: preliminary report. Surg Laparosc Endosc. 1991;1(3):138–43. PMID: 1669393
12. *Dallemagne B., Weerts J.M., Jehaes C., Markiewicz S.* Results of laparoscopic Nissen fundoplication. Hepatogastroenterology. 1998;45(23):1338–43.
13. *George E.I., Brand T.C., LaPorta A., Marescaux J., Satawa R.M.* Origins of Robotic Surgery: From Skepticism to Standard of Care. JSLS. 2018;22(4):e2018.00039. DOI: 10.4293/JSLS.2018.00039
14. *Leal Ghezzi T., Campos Corleta O.* 30 Years of Robotic Surgery. World J Surg. 2016;40(10):2550–7. DOI: 10.1007/s00268-016-3543-9
15. *McKinley S.K., Dirks R.C., Walsh D., Hollands C., Arthur L.E., Rodriguez N., et al.* Surgical treatment of GERD: systematic review and meta-analysis. Surg Endosc. 2021;35(8):4095–123. DOI: 10.1007/s00464-021-08358-5
16. *Melvin W.S., Needleman B.J., Krause K.R., Schneider C., Ellison E.C.* Computer-enhanced vs. standard laparoscopic antireflux surgery. J Gastrointest Surg. 2002;6(1):11–5; discussion 15–6. DOI: 10.1016/s1091-255x(01)00032-4
17. *Cadière G.B., Himpens J., Vertruyen M., Bruyns J., Fourtanier G.* Fundoplicature selon Nissen réalisée à distance du patient par robotique [Nissen fundoplication done by remotely controlled robotic technique]. Ann Chir. 1999;53(2):137–41.
18. *Draaisma W.A., Ruurda J.P., Scheffer R.C., Simmermacher R.K., Gooszen H.G., Rijnhart-de Jong H.G., et al.* Randomized clinical trial of standard laparoscopic versus robot-assisted laparoscopic Nissen fundoplication for gastro-oesophageal reflux disease. Br J Surg. 2006;93(11):1351–9. DOI: 10.1002/bjs.5535
19. *Morino M., Pellegrino L., Giaccone C., Garrone C., Rebecchi F.* Randomized clinical trial of robot-assisted versus laparoscopic Nissen fundoplication. Br J Surg. 2006;93(5):553–8. DOI: 10.1002/bjs.5325
20. *Nakadi I.E., Mélot C., Closset J., DeMoor V., Bétroune K., Feron P., et al.* Evaluation of da Vinci Nissen fundoplication clinical results and cost minimization. World J Surg. 2006;30(6):1050–4. DOI: 10.1007/s00268-005-7950-6
21. *Müller-Stich B.P., Reiter M.A., Wente M.N., Brintan V.V., Köninger J., Büchler M.W., Gutt C.N.* Robot-assisted versus conventional laparoscopic fundoplication: short-term outcome of a pilot randomized controlled trial. Surg Endosc. 2007;21(10):1800–5. DOI: 10.1007/s00464-007-9268-y
22. *Markar S.R., Karthikesalingam A.P., Hagen M.E., Talamini M., Horgan S., Wagner O.J.* Robotic vs. laparoscopic Nissen fundoplication for gastro-oesophageal reflux disease: systematic review and meta-analysis. Int J Med Robot. 2010;6(2):125–31. DOI: 10.1002/rcs.309
23. *Mi J., Kang Y., Chen X., Wang B., Wang Z.* Whether robot-assisted laparoscopic fundoplication is better for gastroesophageal reflux disease in adults: a systematic review and meta-analysis. Surg Endosc. 2010;24(8):1803–14. DOI: 10.1007/s00464-009-0873-9
24. *Brenkman H.J., Parry K., van Hillegersberg R., Ruurda J.P.* Robot-Assisted Laparoscopic Hiatal Hernia Repair: Promising Anatomical and Functional Results. J Laparoendosc Adv Surg Tech A. 2016;26(6):465–9. DOI: 10.1089/lap.2016.0065
25. *Soliman B.G., Nguyen D.T., Chan E.Y., Chihara R.K., Meisenbach L.M., Graviss E.A., Kim M.P.* Robot-assisted hiatal hernia repair demonstrates favorable short-term outcomes compared to laparoscopic hiatal hernia repair. Surg Endosc. 2020;34(6):2495–502. DOI: 10.1007/s00464-019-07055-8
26. *Gerull W.D., Cho D., Kuo I., Arefanian S., Kushner B.S., Awad M.M.* Robotic Approach to Paraesophageal Hernia Repair Results in Low Long-Term Recurrence Rate and Beneficial Patient-Centered Outcomes. J Am Coll Surg. 2020;231(5):520–6. DOI: 10.1016/j.jamcollsurg.2020.07.754
27. *Tolboom R.C., Draaisma W.A., Broeders I.A.* Evaluation of conventional laparoscopic versus robot-assisted laparoscopic redo hiatal hernia and antireflux surgery: a cohort study. J Robot Surg. 2016;10(1):33–9. DOI: 10.1007/s11701-016-0558-z
28. *O'Connor S.C., Mallard M., Desai S.S., Couto F., Gottlieb M., Ewing A., et al.* Robotic Versus Laparoscopic Approach to Hiatal Hernia Repair: Results After 7 Years of Robotic Experience. Am Surg. 2020;86(9):1083–7. DOI: 10.1177/0003134820943547
29. *Семенякин И.В., Луцевич О.Э., Галлямов Э.А., Шестаков А.Л., Ерин С.А., Дибиров М.Д. и др.* Сравнительный анализ лапароскопический и робот-ассистированной фундопликации при грыжах пищевода и отверстия диафрагмы. Московский хирургический журнал. 2019;4:54–9. [Semenyakin I.V., Lutsevich O.E., Galliamov E.A., Shestakov A.L., Erin S.A., Dibirov M.D., et al. A comparative analysis of the laparoscopic and robot-assisted laparoscopic fundoplication for the hiatal hernia. Moscow Surgical Journal. 2019;4:54–9 (In Russ.)]. DOI: 10.17238/issn2072-3180.2019.4.54-59
30. *Ветшев Ф.П., Черноусов А.Ф., Осминин С.В., Хоробрых Т.В., Чесарев А.А.* Робот-ассистированные операции у больных с большими и гигантскими грыжами пищевода и отверстия диафрагмы. Эндоскопическая хирургия. 2019;25(1):5–11. [Vetshev F.P., Chernousov A.F., Osminin S.V., Khorobryh T.V., Chesarev A.A. Robot-assisted surgery in patients with giant hiatal hernia. Endoscopic Surgery. 2019;25(1):5–11 (In Russ.)]. DOI: 10.17116/endoskop2019250115

Information about the authors

Roman N. Komarov — Dr. Sci. (Med.), Professor, Chief of the Department of Faculty Surgery No. 1 I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Department of Faculty Surgery No. 1, MOH.
Contact information: komarovroman@rambler.ru;
119435, Moscow, B. Pirogovskaya str., 6, building 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3904-6415>

Sergey V. Osminin — Cand. Sci. (Med.), docent of the Department of Faculty Surgery No. 1 I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Department of Faculty Surgery No. 1, MOH.
Contact information: dr.osminin@gmail.com;
119435, Moscow, B. Pirogovskaya str., 6, building 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9950-6575>

Ildar R. Bilyalov* — assistant of the Department of Faculty Surgery No. 1 I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Department of Faculty Surgery No. 1, MOH.
Contact information: bilyalov_i_r@staff.sechenov.ru;
119435, Moscow, B. Pirogovskaya str., 6, building 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8956-1765>

Сведения об авторах

Комаров Роман Николаевич — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой факультетской хирургии № 1 ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет) Министерства здравоохранения Российской Федерации.
Контактная информация: komarovroman@rambler.ru;
119435, г. Москва, ул. Б. Пироговская, д. 6, стр. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3904-6415>

Осминин Сергей Викторович — кандидат медицинских наук, доцент кафедры факультетской хирургии № 1 ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет) Министерства здравоохранения Российской Федерации.
Контактная информация: dr.osminin@gmail.com;
119435, г. Москва, ул. Б. Пироговская, д. 6, стр. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9950-6575>

Биялов Ильдар Равильевич* — ассистент кафедры факультетской хирургии № 1 ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет) Министерства здравоохранения Российской Федерации.
Контактная информация: bilyalov_i_r@staff.sechenov.ru;
119435, г. Москва, ул. Б. Пироговская, д. 6, стр. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8956-1765>

Submitted: 17.07.2021 Accepted: 15.08.2021 Published: 28.02.2022
Поступила: 17.07.2021 Принята: 15.08.2021 Опубликовано: 28.02.2022

* Corresponding author / Автор, ответственный за переписку



Macrophage phenotype after human refluxate exposure, esophageal dysmotility and their correlation with gastroesophageal reflux disease

Anna V. Paraskevova^{1,*}, Alexander S. Trukhmanov¹, Olga A. Storonova¹,
Svetlana V. Lyamina², Sergey V. Kalish², Sergey S. Pirogov³, Andrey B. Ponomarev¹,
Diana E. Rummyantseva¹, Igor Yu. Malyshev², Igor V. Maev², Vladimir T. Ivashkin¹

¹ Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russian Federation

² Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Moscow, Russian Federation

³ Hertsen Moscow Oncology Research Institute, Moscow, Russian Federation

Aim of the study. To investigate the esophageal dysmotility, changes in the esophageal mucosa and the immune response depending on the type of refluxate in gastroesophageal reflux disease (GERD) patients.

Material and methods. 68 patients with GERD were recruited: 28 (14 men; mean age, 45.74 ± 2.23 years) non-erosive reflux disease (NERD), 22 (15 men; mean age, 45.0 ± 3.24 years) erosive reflux disease (EE), 18 (13 men; mean age, 47.22 ± 2.95) Barrett's esophagus (BE). GERD patients underwent esophageal high-resolution manometry (HRM) with a 22-channel water-perfused catheter and Solar GI system (Medical Measurements Systems, Enschede, the Netherlands), 24-hour impedance and pH monitoring using the Ohmega Ambulatory Impedance pH Recorder (Medical Measurements Systems). We analyzed receptor characteristics of monocyte-derived macrophages in all groups of patients.

Results. On HRM examination, we showed that DCI (distal contractile integral) in NERD patients was higher than in EE ($p = 0.088$) and BE ($p = 0.076$), also LES RP (lower esophageal sphincter resting pressure) in NERD patients was higher than in EE ($p = 0.039$) and BE ($p = 0.012$). The analysis of reflux characteristics showed that the total reflux time with pH < 4 for BE patients was longer than that for NERD and EE patients. An analysis of receptor characteristics of monocyte-derived macrophages showed the prevalence of CD25 and CD80 expression in all groups of patients.

Conclusion. An analysis of the phenotype of macrophages derived from blood monocytes of GERD patients revealed a prevalence of M1 macrophages that was typical for the Th1 type of immune response. The degree of esophageal dysmotility was correlated with GERD severity and type.

Keywords: gastroesophageal reflux disease, immune response, blood monocytes, esophageal dysmotility

Conflict of interests. The authors declare no conflict of interest.

For citation: Paraskevova A.V., Trukhmanov A.S., Storonova O.A., Lyamina S.V., Kalish S.V., Pirogov S.S., Ponomarev A.B., Rummyantseva D.E., Malyshev I.Yu., Maev I.V., Ivashkin V.T. Macrophage Phenotype after Human Refluxate Exposure, Esophageal Dysmotility and their Correlation with Gastroesophageal Reflux Disease. Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology. 2022;32(1):24–33. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2022-32-1-24-33>

Корреляции изменений фенотипа макрофагов крови после воздействия на них гастроэзофагеального рефлюктата и нарушений моторики пищевода с формой гастроэзофагеальной рефлюксной болезни

А.В. Параскевова^{1,*}, А.С. Трухманов¹, О.А. Сторонова¹, С.В. Лямина², С.В. Калиш², С.С. Пирогов³,
А.Б. Пономарев¹, Д.Е. Румянцева¹, И.Ю. Малышев², И.В. Маев², В.Т. Ивашкин¹

¹ ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет) Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Российская Федерация

² ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Российская Федерация

³ Московский научно-исследовательский онкологический институт им. П.А. Герцена — филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Российская Федерация

Цель. Исследовать двигательную функцию пищевода, изменения слизистой оболочки пищевода и иммунный ответ в зависимости от характера рефлюктата у пациентов с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью (ГЭРБ).

Материалы и методы. Были обследованы 68 пациентов с ГЭРБ: 28 с неэрозивной рефлюксной болезнью (НЭРБ), 22 пациента с эрозивной рефлюксной болезнью (ЭЭ) и 18 пациентов с пищеводом Баррета (ПБ). Всем пациентам, включенным в исследование, была выполнена манометрия пищевода высокого разрешения 22-канальным водно-перфузионным катетером (Medical Measurements Systems, Enschede, the Netherlands), 24-часовая рН-импедансометрия (The Ohmega Ambulatory Impedance pH Recorder Medical Measurements Systems). Во всех группах пациентов мы оценили фенотип макрофагов крови после выделения их из моноцитов.

Результаты. В ходе анализа результатов манометрии пищевода высокого разрешения интегральная сократимость дистального сегмента пищевода у пациентов с НЭРБ была выше, чем у пациентов с ЭЭ ($p = 0,088$) и ПБ ($p = 0,076$). Давление покоя нижнего пищеводного сфинктера в группе пациентов с НЭРБ также было выше, чем у пациентов с ЭЭ ($p = 0,039$) и ПБ ($p = 0,012$). Процент времени с $pH < 4$ единиц у пациентов с ПБ был больше, чем у пациентов с НЭРБ и ЭЭ. Анализ CD поверхностных рецепторов макрофагов показал преобладание CD25 и CD80 поверхностных рецепторов у пациентов с ГЭРБ.

Выводы. Анализ фенотипа макрофагов крови пациентов показал преобладание поверхностных рецепторов M1 макрофагов, характерных для провоспалительного Th1 типа иммунного ответа. Нарушения двигательной функции пищевода были более выражены у больных с ПБ, чем у пациентов с НЭРБ и ЭЭ.

Ключевые слова: гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, иммунный ответ, моноциты крови, нарушение двигательной функции пищевода

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования: Параскевова А.В., Труханов А.С., Сторонова О.А., Лямина С.В., Калиш С.В., Пирогов С.С., Пономарев А.Б., Румянцев Д.Е., Малышев И.Ю., Маев И.В., Ивашкин В.Т. Корреляции изменений фенотипа макрофагов крови после воздействия на них гастроэзофагеального рефлюктата и нарушений моторики пищевода с формой гастроэзофагеальной рефлюксной болезни. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2022;32(1):24–33. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2022-32-1-24-33>

Introduction

Gastroesophageal reflux disease (GERD) symptoms can be identified in 10 % to 20 % in the adult population in the Western countries and less than 5 % in Asia [1], and endoscopic findings of GERD have been observed in more than 10 % of all patients who have undergone upper gastrointestinal endoscopy [2–4]. Unfortunately, observational studies have shown that the overall prevalence of partial- and nonresponse to proton pump inhibitor (PPI) therapy was 45 % [5, 6]. The disease rather progresses with an increase in erosion size, ulceration, and development of esophageal complications such as peptic stricture, bleeding and Barrett's esophagus. There are many mechanisms involved in the pathogenesis of GERD, including impaired resting pressure (RP) of the lower esophageal sphincter (LES; LES RP), hiatal hernia, disturbed esophageal clearance, and gastric dysmotility [7–10]. Therefore, high-resolution manometry (HRM) is an essential diagnostic test for determining esophageal motor function disorders [11]. These problems are arousing increased interest, especially considering the findings from studies of the immune response in patients with GERD.

Cytokines are produced mainly by macrophages. Macrophages can change their phenotype under the influence of various factors. They produce inflammatory and anti-inflammatory cytokines, as well as growth factors and reactive oxygen species [12].

GERD is characterized by the impaired immune response manifesting as an imbalance of the cellular (Th1) and humoral (Th2) immunity, which may be caused by the difference in macrophage phenotypes: M1 (pro-inflammatory) or M2 (anti-inflammatory). M1 macrophages arise following stimulation with

IFN- γ and M2 macrophages are stimulated by IL-4 or IL-13 [13–15].

Previous studies have found that activation of the Th1-mediated immune response leads to erosive GERD, while activation of the Th2-mediated immune response can cause Barrett's esophagus [16, 17].

Recently, refractory GERD at the tissue and cellular levels has become the subject of increased interest, and the possible effects of the immune response to GERD are being actively discussed [18]. Increased secretions of interleukin (IL)-1 β [19], IL-8, tumor necrosis factor (TNF), and IL-10 have been observed in patients with GERD. Furthermore, experimental studies have shown that Th2-type immune response cytokine (IL-4, IL-10, IL-13) levels are significantly higher in BE patients [19]. However, no difference in pro-inflammatory cytokine levels has been observed. The most recent studies of BE have shown that it is characterized by IL-4 secretion and activation of the Th2-type immune response [18, 20, 21]. IL-4 induces metaplasia of esophageal squamous epithelial cells; therefore, IL-4 causes the development of BE in GERD patients [20].

According to published data, the type of esophageal damage and the response of the mucous membrane largely depend on the type of refluxate, as well as the patient's immune profile. Th2-immune response was shown to cause Barrett's esophagus and decreased acidity and the alkaline duodenal content in the esophagus may increase risk of this condition [22].

We hypothesized that different types of refluxate may in some way have a different effect on the macrophage phenotype, thus affecting the immune profile that determines the type of GERD. This study was aimed to investigate the damage to the mucous

membrane of the esophagus depending on the type of refluxate.

The study was conducted to assess the role of motor dysfunction and the burden of on immune cells caused by various types of refluxates. It has the potential to contribute to the future investigation of prokinetics use in GERD and to refine the treatment strategies for GERD.

Methods

Data Sources

This prospective, experimental study was conducted at Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University) and Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry. Clinical study protocol was approved by the local ethics committee of Sechenov University version 2.0 from 10.02.2016 and posted on ClinicalTrials.gov with study identifier NCT02699060 before enrollment of patients.

The following inclusion criteria in the study were identified:

1. Signed informed consent.
2. Male and female patients from 18 to 65 year old.
3. Clinically and/or endoscopically confirmed diagnosis of GERD.

Exclusion criteria were as follows:

1. Treatments with PPIs and/or H2RA were stopped at least 1 week prior to study inclusion.
2. Female patients who was pregnant or planning to become pregnant or lactating.
3. Any acute diseases or conditions, exacerbations of concomitant chronic diseases at the inclusion phase of the study.
4. Participation in a clinical trial in the past 3 months.
5. Any condition which, in the opinion of investigator, makes the patient unsuitable for participation in the study.

Patients with non-erosive gastroesophageal reflux disease (NERD), erosive esophagitis (EE) and Barrett's esophagus (BE) were enrolled. Patients were classified based on clinical evidence and the results of an upper gastrointestinal endoscopy. Written, informed consent was obtained from each patient included in the study. The study protocol conforms to the ethical guidelines of the 1975 Declaration of Helsinki as reflected in a priori approval by the institution's human research committee.

NERD: GERD patients with minimal mucosal changes by endoscopic examination. The changes included vascular injection or vascular spots above the Z-line. When the impedance-pH monitoring recordings were analyzed the symptom index (SI) and the symptom association probability (SAP) (heartburn) resulted in a positive SI and SAP in 28 patients with NERD during our study.

BE: patients with long segment (>3 cm) and short segments (<3 cm) of the epithelial column located between the upper border of the gastric folds and the proximal part of the Z line and the presence of intestinal metaplasia was histopathologically confirmed in biopsies of the Barrett epithelium segment.

EE: Patients with GERD symptoms with erosions or disruptions of the esophageal mucosa of different degrees by Los Angeles Classification as follows: Grade A, one (or more) mucosal break less than 5 mm that does not extend between the tops of two mucosal folds; Grade B, one (or more) mucosal break greater than 5 mm long that does not extend between the tops of two mucosal folds; Grade C, one (or more) mucosal break that is continuous between the tops of two or more mucosal folds but involves less than 75 % of the circumference; and Grade D, one (or more) mucosal break that involves at least 75 % of esophageal circumference [8].

Frequency Scale for the Symptoms of GERD (FSSG)

The intensity of gastroesophageal reflux symptoms was assessed using the Frequency Scale for the Symptoms of GERD (FSSG) questionnaire, in which a score of 4 indicated the highest frequency of symptoms and a score of 0 indicated an absence of symptoms. The FSSG questionnaire consists of 12 questions related to 7 acid reflux symptoms and 5 dysmotility-like symptoms, was used to assess the GERD symptoms [23].

Blood sampling

We determined type of Th-immune response by analyzing blood monocyte/macrophage phenotype in patients with different forms of GERD. Monocytes were isolated from the patients' blood samples and cultured to macrophages in standard conditions: RPMI1640 medium, 10 % FBS, 37 °C, 5 % CO₂. Pooled analysis of macrophage and monocyte derived macrophages included typical M1/M2 surface macrophage CD markers (CD25, CD80 and CD163, CD206) performed by flow cytometry (Beckman Coulter FC500). CD25, CD80 (M1 markers) and CD163, CD206 (M2 markers) are receptor characteristics Th1 and Th2 immune response, respectively.

Endoscopy and biopsy

All the patients underwent upper gastrointestinal endoscopy to confirm and grade the type of the disease (NERD, EE, BE). The examination included analysis of esophageal mucosa, expression of inflammatory changes, location, size, number of mucosal defects, as well as the appearance of the gastric and duodenal mucosa. Biopsy was performed of the four quadrants at each 2 cm and 2 cm above the Z-line [24, 25]. Microscopic features were based on hematoxylin and eosin (H&E) staining (original magnification x40).

Esophageal high-resolution manometry and esophageal pH monitoring

GERD patients underwent esophageal high-resolution manometry (HRM) with a 22-channel water-perfused catheter and Solar GI system (Medical Measurements Systems, Enschede, the Netherlands) and 24-hour impedance and pH monitoring using the Ohmega Ambulatory Impedance pH Recorder (Medical Measurements Systems). The 24-hour impedance and pH monitoring recording were uploaded onto a portable storage card and for computer-assisted manual analysis, using a specialized software program.

In GERD patients forms we analyzed following HRM parameters: the distal contractile integral (DCI) and the lower esophageal sphincter resting pressure (LES RP). Standard measuring parameters were collected: percentage of total time when pH was <4, longest reflux event, number of reflux events longer than 5 minutes, and number of reflux episodes in 24 hours. Reflux episodes were classified as acid, weakly acidic and weakly alkaline reflux. Heartburn was considered related to a reflux episode if they occurred after/within 2 minutes or during of a reflux episode.

Statistical analysis

For statistical analysis, we used descriptive statistics for numerical variables and frequencies, $p < 0.05$ was considered to be statistically significant. The analysis was performed by using

SPSS-17.0 statistical analysis software (SPSS Inc., Chicago, IL, USA).

Results

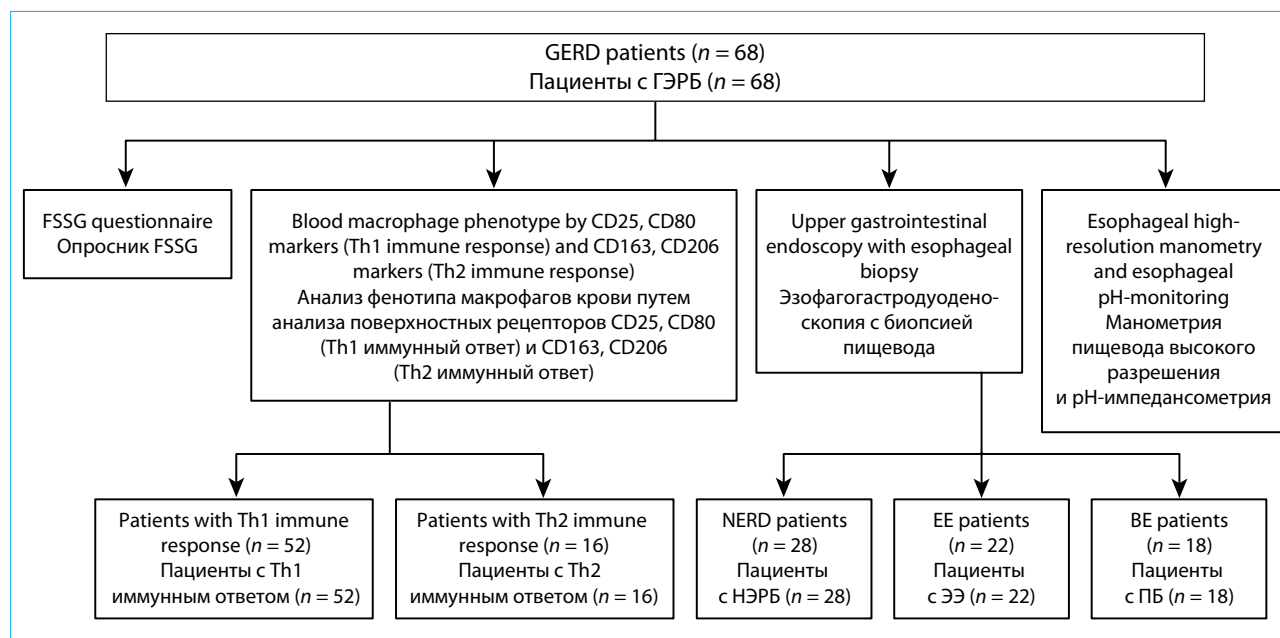
28 NERD patients (14 men; mean age, 45.74 ± 2.23 years), 22 EE patients (15 men; mean age, 45.0 ± 3.24 years) and 18 BE patients (13 men; mean age, 47.22 ± 2.95) were recruited at the V.H. Vasilenko Clinic of Internal Diseases Propaedeutics, Gastroenterology and Hepatology of Sechenov University (Figure 1).

FSSG questionnaire results

The FSSG questionnaire was used to assess GERD symptoms in this study. The total FSSG scores of the patients ranged between 1 and 21 points. 61 % of NERD patients had prevalent symptoms associated with acid reflux and 39 % of NERD patients had prevalent symptoms related to dysmotility. 27 % of EE patients had prevalent symptoms associated with acid reflux and 73 % of EE patients had symptoms related to dysmotility. 33 % of BE patients had prevalent symptoms associated with acid reflux and 67 % of BE patients had symptoms related to dysmotility.

Esophageal HRM

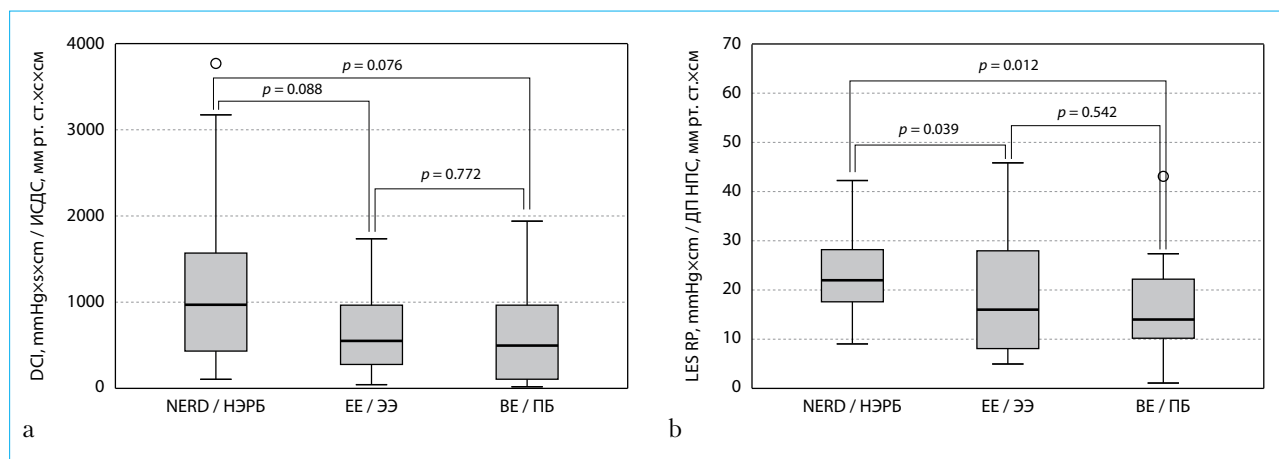
On HRM examination, we showed that DCI in NERD patients was higher than in EE ($p = 0.088$) and BE ($p = 0.076$), also LES RP in NERD patients was higher than in EE ($p = 0.039$) and BE ($p = 0.012$) (Figure 2). For NERD patients, the DCI



GER (ГЭР) — gastroesophageal refluxate (гастроэзофагеальный рефлюктат); GERD (ГЭРБ) — gastroesophageal reflux disease (гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь); NERD (НЭРБ) — non-erosive reflux disease (неэрозивная рефлюксная болезнь); EE (ЭЭ) — erosive esophagitis (эрозивный эзофагит); BE (ПБ) — Barrett's esophagus (пищевод Баррета)

Fig. 1. Scheme of experimental study and patients' distribution

Рис. 1. Схема экспериментального исследования и распределения пациентов



NERD, non-erosive reflux disease (неэрозивная рефлюксная болезнь); EE, erosive reflux esophagitis (эрозивный рефлюкс-эзофагит); BE, Barrett's esophagus (пищевод Баррета),

a) DCI, distal contractile integral (ИСДС, интегральная сократимость дистального сегмента), mmHg x s x cm

b) LES RP, lower esophageal sphincter resting pressure (ДП НПС, давление покоя нижнего пищеводного сфинктера), mmHg

DCI and LES RP for BE patients were less than that for NERD and EE patients.

ИСДС и ДП НПС у пациентов с ПБ были ниже, чем у пациентов с НЭРБ и ЭЭ.

Difference the LES RP for NERD patients and EE patients and BE patients was significant.

ДП НПС у пациентов с НЭРБ статистически значимо отличалось по сравнению с ДП НПС у пациентов с ЭЭ и ПБ.

Fig. 2. HRM parameters in patients with GERD

Рис. 2. Параметры МВР у пациентов с ГЭРБ

was 1140.7 mmHg x s x cm (104.0–3759.0); the DCI values were 695.7 mmHg x s x cm (41.0–2462.0) for EE patients and 682.0 mmHg x s x cm (14.0–1933.0) for BE patients. The LES RP for NERD patients was 23.48 mmHg (9.0–42.0); the LES RP values were 18.36 mmHg (5.0–45.5) for EE patients and

15.7 mmHg (1.0–43.0) for BE patients. Therefore, significant difference was observed between the LES RP for NERD patients and EE patients and BE patients.

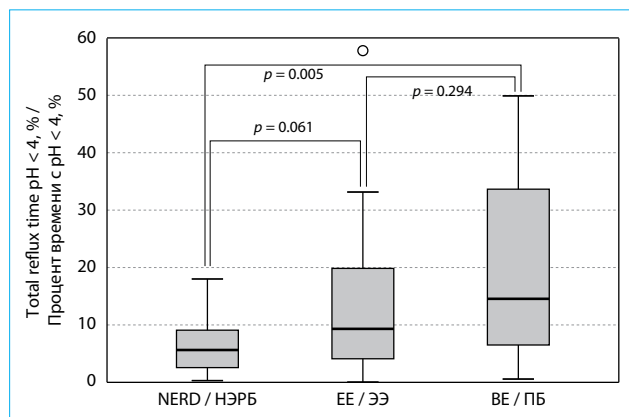
Twenty-four hour pH-impedance Metrics

The total reflux time, the number of reflux episodes, the number of long reflux periods > 5 minutes, the longest reflux period were analyzed by 24-hour impedance and pH monitoring (Tables 1, 2). The AET of NERD patients was lower than that of EE and BE patients. As for the reflux episodes, NERD patients had a significantly decreased number of acid reflux episodes when compared with EE and BE patients. The minimal change in NERD patients may be due to the fact that PPI treatment was stopped at 1 week prior to study inclusion.

The analysis of reflux characteristics showed that the total reflux time with pH < 4 for BE patients was longer than that for NERD and EE patients (Figure 3).

Morphological characteristics of esophagus

Neutrophilic and eosinophilic infiltration of the esophageal mucosa and submucosa and dilated intercellular spaces were observed in all GERD patients. Furthermore, neutrophilic infiltration and eosinophilic infiltration of the esophageal mucosa and submucosa were more commonly observed in NERD patients than in EE patients. Some EE patients had gastric metaplasia. BE patients had intestinal metaplasia and low-grade dysplasia of the esophageal mucosa.



NERD, non-erosive reflux disease (неэрозивная рефлюксная болезнь); EE, erosive reflux esophagitis (эрозивный рефлюкс-эзофагит); BE, Barrett's esophagus (пищевод Баррета); total reflux time with pH < 4, % (процент времени с pH < 4)

The total reflux time with pH < 4 for BE patients was longer than that for NERD and EE patients

Процент времени с pH < 4 у пациентов с ПБ был больше, чем у пациентов с НЭРБ и ЭЭ

Fig. 3. The total reflux time with pH < 4 % for GERD patients

Рис. 3. % времени с pH < 4 в пищеводе у пациентов с различными формами ГЭРБ

Table 1. Main parameters of 24-hour esophageal pH monitoring for patients with different forms of GERD

Таблица 1. Основные параметры 24-часовой рН-импедансометрии пищевода у пациентов с различными формами ГЭРБ

Types of GERD patients Группы пациентов с различными формами ГЭРБ	Total reflux time <4 (%) % времени с рН менее 4	Median scores of reflux episodes Медиана числа эпизодов гастроэзофагеальных рефлюксов	Median scores of long reflux periods >5 minutes Медиана числа эпизодов ГЭР продолжительностью более 5 минут	Median scores of the longest GER, minutes Медиана самого длительного ГЭР, минуты
NERD patients Пациенты с НЭРБ	5.6 (0.4; 18.0)	39.0 (8.0; 90.0)	4.0 (0.0; 14.0)	13.0 (1.0; 99.0)
EE patients Пациенты с ЭЭ	11.25 (0.0; 57.8)	66.0 (2.0; 361.0)	5.0 (0.0; 30.0)	30.5 (0.8; 11.6)
BE patients Пациенты с ПБ	14.5 (0.6; 49.9)	81 (12.0; 211.0)	8.0 (0.0; 29.0)	39.0 (3.0; 350.0)

NERD — non-erosive reflux disease (неэрозивная рефлюксная болезнь); EE — erosive reflux esophagitis (эрозивный рефлюкс-эзофагит); BE — Barrett's esophagus (пищевод Баррета); AET — acid exposure time <4 % (процент времени с рН менее 4); GER — gastroesophageal reflux (гастроэзофагеальный рефлюкс).

Table 2. Assessment of the type of gastroesophageal refluxate in GERD patients

Таблица 2. Оценка характера гастроэзофагеального рефлюктата у пациентов с ГЭРБ

Types of GERD patients Группы пациентов с различными формами ГЭРБ	Median score of weakly acid reflux episodes Медиана количества слабокислых гастроэзофагеальных рефлюксов	Median score of acid reflux episodes Медиана количества кислых гастроэзофагеальных рефлюксов	Median score of non-acid reflux episodes Медиана количества слабощелочных гастроэзофагеальных рефлюксов
NERD patients Пациенты с НЭРБ	53.1 (28.8–99.0)	33.6 (0.0–79.0)	0.0 (0.0–2.0)
EE patients Пациенты с ЭЭ	34.4 (12.0–1000.0)	42.8 (2.0–111.0)	0.2 (0.0–2.0)
BE patients Пациенты с ПБ	31.8 (4.0–100.0)	58.6 (7.0–279.0)	0.2 (0.0–2.0)

NERD — non-erosive reflux disease (неэрозивная рефлюксная болезнь); EE — erosive reflux esophagitis (эрозивный рефлюкс-эзофагит); BE — Barrett's esophagus (пищевод Баррета); GER — gastroesophageal reflux (гастроэзофагеальный рефлюкс).

Patients with NERD predominantly had weakly acid GER, whereas EE and BE patients had predominantly acid GER.

У пациентов с НЭРБ преобладали слабокислые ГЭР, по сравнению с пациентами с ЭЭ и ПБ, у которых преобладали кислые ГЭР.

Blood sampling (monocytes/macrophages)

An analysis of receptor characteristics of monocyte-derived macrophages showed the prevalence of CD25 and CD80 expression in all groups of patients, which indicated M1 macrophages. For NERD patients, the median expression levels of surface M1/M2 macrophage CD markers were as follows: CD25, 39.4 (6.1–69.4) mg/l; CD80, 19.6 (2.8–49.3) mg/l; CD163, 15.7 (2.7–37.2) mg/l; and CD206, 10.5 (0.4–21.6) mg/l. For EE patients, the median expression levels of surface M1/M2 macrophage CD markers were as follows: CD25, 34.7 (13.1–59.6) mg/l; CD80, 22.8 (6.1–43.6) mg/l; CD163, 17.4 (0.6–37.2) mg/l; and CD206, 12.6 (0.3–30.6) mg/l. For BE patients, the median expression levels of surface M1/M2 macrophage CD markers were as follows: CD25, 39.2 (16.3–67.0) mg/l; CD80, 21.9

(8.3–46.1) mg/l; CD163, 14.9 (1.8–34.0) mg/l; and CD206, 8.9 (0.5–25.9) mg/l. The prevalence of CD25 and CD80 expression characterized the prevalence Th1 immune response (Table 3).

Discussion

We studied the esophageal dysmotility and type of immune response of GERD patients. In our study, we showed the prevalence of esophageal exposure to acid GER in patients with EE and BE, and the prevalence of weakly acidic GER in NERD development. We also demonstrated that all GERD patients had esophageal motor disorders. The progression of esophageal dysmotility leads to a prolonged exposure to reflux of the esophageal mucosa. BE patients had a greater prevalence of esophageal dysmotility than EE and NERD patients.

Table 3. Type of immune response by CD markers expression by blood samples in GERD patients**Таблица 3.** Тип иммунного ответа у пациентов с ГЭРБ, определяемый путем анализа экспрессии CD маркеров макрофагов крови

Type of immune response Тип иммунного ответа	Number of GERD patients with CD25 and CD80 markers expression typical for Th1 immune response and CD163 and CD206 markers expression typical for Th2 immune response Число пациентов с ГЭРБ с экспрессией CD25 и CD80, характерных для Th1 типа иммунного ответа, и CD163 и CD206, характерных для Th2 типа иммунного ответа		
	NERD	EE	BE
Th1 immune response Th1 тип иммунного ответа	20	17	15
Th2 immune response Th2 тип иммунного ответа	8	5	3

NERD — non-erosive reflux disease (неэрозивная рефлюксная болезнь); EE — erosive reflux esophagitis (эрозивный эзофагит); BE — Barrett's esophagus (пищевод Баррета).

Patients with GERD may have not only acid refluxate, but also weakly acid and non-acid refluxate. In our study, we demonstrated that NERD patients had a significantly increased number of weakly acid reflux episodes when compared with EE and BE patients. On HRM examination, we showed that DCI and LES RP in NERD patients was higher than in EE and BE patients. It is important to supplement PPI treatment with prokinetics because it can improve esophageal motility and increase LES RP. For example, prokinetics mosapride and itopride enhance esophageal contractions [26] and decrease the number of episodes of transient LE relaxation, which are important causes of GERD [27]. Itopride has been shown to help decrease the duration of the highly acidic period in the esophagus ($\text{pH} < 4$) [28]. For patients with GERD, the addition of prokinetics to standard PPI therapy demonstrated better clinical results [29, 30].

GERD is characterized by disorders of the immune response and imbalanced cellular and humoral functions of the immune response. We hypothesized that the different types of refluxate may somehow differentiate the macrophage phenotype and the immune profile of GERD patients.

Interleukins are the ligands to the surface receptors on macrophages (CD25, CD80, CD163, CD206). The pro-inflammatory IL-2 is a ligand for CD25 and CD80 receptors [13, 31]. Anti-inflammatory IL-10 and IL-6 are ligands for the CD163 receptor [12], whereas anti-inflammatory IL-4 and TNF- β are ligands for the CD206 receptor. We supposed that the development of different types of GERD may be associated with inflammatory and anti-inflammatory cytokines, which, as mentioned, define the immune response of the whole body. An analysis of the monocyte-derived macrophage phenotype showed the prevalence of the expression of CD25 and CD80 in all groups of patients, which is the characteristic of Th1 immune response.

Limitations of the current study are as follows:

1) No control comparisons. However, further testing

could be performed to evaluate healthy people without GERD as controls (to determine the immune status of healthy people). 2) The number of patients examined needs to be increased. 3) In the current study, we analyzed monocytes/macrophages isolation from venous blood GERD patients. However, we have not studied monocyte/macrophage phenotype in biopsy material of distal esophagus. Further studies are needed to research monocyte/macrophage phenotype assessment biopsy material of distal esophagus.

Conclusion

There is a relationship between the characteristics of the refluxate and the type of immune response of GERD patients. An analysis of the phenotype of macrophages derived from blood monocytes of GERD patients revealed a prevalence of M1 macrophages that was typical for the Th1 type of immune response.

The degree of esophageal dysmotility was correlated with GERD severity and type (NERD, EE, BE). In other words, GERD is a multifactorial disorder involving the deterioration of the motor function of the upper gastrointestinal tract. Differences in the immune response that were dependent on the pH of the refluxate emphasized the need for more detailed investigations of the immune profile of GERD patients.

In the current research, we studied the blood monocyte/macrophage phenotypes of GERD patients and the motility of the esophagus in patients with different forms of GERD. We demonstrated the presence of esophageal motility disorders in all GERD patients.

These data emphasize the need of conducting further studies of the immune status of patients with different forms of GERD. Consequently, study of immune response in patients with different GERD forms may lead to further development of new methods of treatment of GERD. Understanding the pathophysiological basis for GERD will pave way for well-targeted therapies and successful outcomes.

References

1. Dent J., El-Serag H.B., Wallander M.A., Johansson S. Epidemiology of gastroesophageal reflux disease: a systematic review. *Gut*. 2005;54(5):710–7. DOI: 10.1136/gut.2004.051821
2. Trukhmanov A.S. Diagnosis and treatment of gastroesophageal reflux disease. *Terapevticheskii Arkhiv*. 2011;83(8):44–8.
3. Ivashkin V.T., Mayev I.V., Trukhmanov A.S., Baranskaya Y.K., Dronova O.B., Zayratyants O.V., et al. Diagnostics and treatment of gastroesophageal reflux disease: clinical guidelines of the Russian gastroenterological association. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2017;27(4):75–95.
4. El-Serag H.B., Sweet S., Winchester C.C., Dent J. Update on the epidemiology of gastro-oesophageal reflux disease: a systematic review. *Gut*. 2014;63(6):871–80. DOI: 10.1136/gutjnl-2012-304269
5. Yevsyutina Yu.V., Trukhmanov A.S. New opinion on the issue of proton pump inhibitor-refractory gastroesophageal reflux disease. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2014;5:4–9.
6. El-Serag H., Becher A., Jones R. Systematic review: persistent reflux symptoms on proton pump inhibitor therapy in primary care and community studies. *Aliment Pharmacol Ther*. 2010;32(6):720–37. DOI: 10.1111/j.1365-2036.2010.04406.x
7. Storonova O.A., Trukhmanov A.S., Dzhahaya N.L., Ivashkin V.T. Disorders of esophageal clearance in gastroesophageal reflux disease and option of their treatment. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2012;22(2):14–21.
8. Argyrou A., Legaki E., Koutserimpas C., Gazouli M., Papaconstantinou I., Gkiokas G., Karamanolis G. Risk factors for gastroesophageal reflux disease and analysis of genetic contributors. *World J Clin Cases*. 2018;6(8):176–82. DOI: 10.12998/wjcc.v6.i8.176
9. Martinucci I., de Bortoli N., Giachino M., Bodini G., Marabotto E., Marchi S., et al. Esophageal motility abnormalities in gastroesophageal reflux disease. *World J Gastrointest Pharmacol Ther*. 2014;5:86–96. DOI: 10.4292/wjgpt.v5.i2.86
10. Savarino E., Gemignani L., Pohl D., Zentilin P., Dulbecco P., Assandri L., et al. Oesophageal motility and bolus transit abnormalities increase in parallel with the severity of gastro-oesophageal reflux disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 2011;34(4):476–86. DOI: 10.1111/j.1365-2036.2011.04742.x
11. Ivashkin V.T., Maev I.V., Trukhmanov A.S., Storonova O.A., Kucheryavyy Yu.A., Barkalova E.V., et al. High resolution manometry and new classification of esophageal motility disorders. *Terapevticheskii Arkhiv*. 2018;90(5):93–100. DOI: 10.26442/terarkh201890593-100
12. Nawaz A., Aminuddin A., Kado T., Takikawa A., Yamamoto S., Tsuneyama K., et al. CD206+ M2-like macrophages regulate systemic glucose metabolism by inhibiting proliferation of adipocyte progenitors. *Nat Commun*. 2017 Aug 18;8(1):286. DOI: 10.1038/s41467-017-00231-1
13. Zhang Q., Wang H.Y., Wei F., Liu X., Paterson J.C., Roy D., et al. Cutaneous T cell lymphoma expresses immunosuppressive CD80 (B7-1) cell surface protein in a STAT5-dependent manner. *J Immunol*. 2014;192(6):2913–9. DOI: 10.4049/jimmunol.1302951
14. Fitzgerald R.C., Onwuegbusi B.A., Bajaj-Elliott M., Saeed I.T., Burnham W.R., Farthing M.J. Diversity in the oesophageal phenotypic response to gastro-oesophageal reflux: immunological determinants. *Gut*. 2002;50(4):451–9. DOI: 10.1136/gut.50.4.451
15. Nasr A.O., Dillon M.F., Conlon S., Downey P., Chen G., Ireland A., et al. Acid suppression increases rates of Barrett's esophagus and esophageal injury in the presence of duodenal reflux. *Surgery*. 2012;151(3):382–90. DOI: 10.1016/j.surg.2011.08.021
16. Hao N.B., Lü M.H., Fan Y.H., Cao Y.L., Zhang Z.R., Yang S.M. Macrophages in tumor microenvironments and the progression of tumors. *Clin Dev Immunol*. 2012;2012:948098. DOI: 10.1155/2012/948098
17. Zhong Y.Q., Lin Y., Xu Z. Expression of IFN- γ and IL-4 in the esophageal mucosa of patients with reflux esophagitis and Barrett's esophagus and their relationship with endoscopic and histologic grading. *Dig Dis Sci*. 2011;56(10):2865–70. DOI: 10.1007/s10620-011-1696-9
18. Kim J.J., Kim N., Choi Y.J., Kim J.S., Jung H.C. Increased TRPV1 and PAR2 mRNA expression levels are associated only with the esophageal reflux symptoms, but not with the extraesophageal reflux symptoms. *Medicine (Baltimore)*. 2016;95(32):e4387. DOI: 10.1097/MD.00000000000004387
19. Zhong C., Liu K., Wang K., Liu H., Su H., Wu J., Duan L. Developing a diagnostic understanding of GERD phenotypes through the analysis of levels of mucosal injury, immune activation, and psychological comorbidity. *Dis Esophagus*. 2018;31(10):doy039. DOI: 10.1093/dote/doy039
20. Souza R.F. From Reflux Esophagitis to Esophageal Adenocarcinoma. *Dig Dis*. 2016;34(5):483–90. DOI: 10.1159/000445225
21. Li J., Chen X.L., Shaker A., Oshima T., Shan J., Miwa H., et al. Contribution of immunomodulators to gastroesophageal reflux disease and its complications: stromal cells, interleukin 4, and adiponectin. *Ann N Y Acad Sci*. 2016;1380(1):183–94. DOI: 10.1111/nyas.13157
22. Maekita T., Kato J., Enomoto S., Yoshida T., Utsunomiya H., Hayashi H., et al. Japanese apricot improves symptoms of gastrointestinal dysmotility associated with gastroesophageal reflux disease. *World J Gastroenterol*. 2015 Jul 14;21(26):8170–7. DOI: 10.3748/wjg.v21.i26.8170
23. Kawara F., Fujita T., Morita Y., Uda A., Masuda A., Saito M., et al. Factors associated with residual gastroesophageal reflux disease symptoms in patients receiving proton pump inhibitor maintenance therapy. *World J Gastroenterol*. 2017;23(11):2060–7. DOI: 10.3748/wjg.v23.i11.2060
24. Haider S.H., Kwon S., Lam R., Lee A.K., Caraher E.J., Crowley G., et al. Predictive Biomarkers of Gastroesophageal Reflux Disease and Barrett's Esophagus in World Trade Center Exposed Firefighters: a 15 Year Longitudinal Study. *Sci Rep*. 2018;8(1):3106. DOI: 10.1038/s41598-018-21334-9
25. Scarpellini E., Vos R., Blondeau K., Boecxstaens V., Farré R., Gasbarrini A., et al. The effects of itopride on oesophageal motility and lower oesophageal sphincter function in man. *Aliment Pharmacol Ther*. 2011;33(1):99–105. DOI: 10.1111/j.1365-2036.2010.04487.x
26. Babu S. Drug Therapy of Gastroesophageal Reflux Disease (GERD): Focus on Itopride Hydrochloride. *Indian Pract*. 2003;56(12):827–30.
27. Kim Y.S., Kim T.H., Choi C.S., Shon Y.W., Kim S.W., Seo G.S., et al. Effect of itopride, a new prokinetic, in patients with mild GERD: a pilot study. *World J Gastroenterol*. 2005;11(27):4210–4. DOI: 10.3748/wjg.v11.i27.4210
28. Cicala M., Emerenziani S., Guarino M.P., Ribolsi M. Proton pump inhibitor resistance, the real challenge in gastro-esophageal reflux disease. *World J Gastroenterol*. 2013;19(39):6529–35. DOI: 10.3748/wjg.v19.i39.6529
29. Mermelstein J., Chait Mermelstein A., Chait M.M. Proton pump inhibitor-refractory gastroesophageal reflux disease: challenges and solutions. *Clin Exp Gastroenterol*. 2018;11:119–34. DOI: 10.2147/CEG.S121056
30. Wing J.B., Kitagawa Y., Locci M., Hume H., Tay C., Morita T., et al. A distinct subpopulation of CD25⁺ T-follicular regulatory cells localizes in the germinal centers. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2017;114(31):E6400–9. DOI: 10.1073/pnas.1705551114
31. Zhi Y., Gao P., Xin X., Li W., Ji L., Zhang L., et al. Clinical significance of sCD163 and its possible role in asthma (Review). *Mol Med Rep*. 2017;15(5):2931–9. DOI: 10.3892/mmr.2017.6393

Information about the authors

Anna V. Paraskevova* — Cand. Sci. (Med.), Physician, Department of Functional Diagnostics, Vasilenko Clinic of Internal Diseases Propaedeutics, Gastroenterology and Hepatology, Sechenov First State Medical University (Sechenov University).

Contact information: paraskevova_a_v@staff.sechenov.ru;

119991, Moscow, Pogodinskaya str., 1, bld. 1.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1662-2352>

Alexander S. Trukhmanov — Dr. Sci. (Med.), Prof., Department of Internal Disease Propaedeutics, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University.

Contact information: trukhmanov_a_s@staff.sechenov.ru;

119991, Moscow, Pogodinskaya str., 1, bld. 1.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3362-2968>

Olga A. Storonova — Cand. Sci. (Med.), Physician, Department of Functional Diagnostics, Vasilenko Clinic of Internal Diseases Propaedeutics, Gastroenterology and Hepatology, Sechenov First State Medical University (Sechenov University).

Contact information: storonova_o_a@staff.sechenov.ru;

119991, Moscow, Pogodinskaya str., 1, bld. 1.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0960-1166>

Svetlana V. Lyamina — Dr. Sci. (Med.), Prof., Department of Pathological Physiology, Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry.

Contact information: svlvs@mail.ru;

127473, Moscow, Delegatskaya str., 20, bld. 1.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8300-8988>

Sergey V. Kalish — Senior laboratory assistant, Department of the Pathological Physiology, Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry.

Contact information: kalish.sv@mail.ru;

127473, Moscow, Delegatskaya str., 20, bld. 1.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2781-9396>

Sergey S. Pirogov — Dr. Sci. (Med.), Head of the Department of Endoscopy, Herzen Moscow Oncology Research Centre — Branch of the National Medical Research Radiology Centre.

Contact information: pirogov@mail.ru;

125284, Moscow, Vtoroy Botkinskiy lane, 3.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8101-2155>

Andrey B. Ponomarev — Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of Pathological Anatomy Department, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).

Contact information: ponomarev_a_b@staff.sechenov.ru;

119048, Moscow, Trubetskaya str., 8, bld. 2.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6771-5460>

Сведения об авторах

Параскевова Анна Владимировна* — кандидат медицинских наук, врач отделения функциональной диагностики клиники пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии им. В.Х. Василенко ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет) Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Контактная информация: paraskevova_a_v@staff.sechenov.ru; 119991, г. Москва, ул. Погодинская, д. 1, стр. 1.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1662-2352>

Трухманов Александр Сергеевич — доктор медицинских наук, профессор кафедры пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии ФГАОУ «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет) Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Контактная информация: trukhmanov_a_s@staff.sechenov.ru; 119991, г. Москва, ул. Погодинская, д. 1, стр. 1.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3362-2968>

Сторонова Ольга Андреевна — кандидат медицинских наук, врач отделения функциональной диагностики клиники пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии им. В.Х. Василенко ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет) Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Контактная информация: storonova_o_a@staff.sechenov.ru; 119991, г. Москва, ул. Погодинская, д. 1, стр. 1.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0960-1166>

Лямина Светлана Владимировна — доктор медицинских наук, профессор кафедры патологической физиологии ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Контактная информация: svlvs@mail.ru;

127473, г. Москва, ул. Делегатская, д. 20, стр. 1.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8300-8988>

Калиш Сергей Валерьевич — старший лаборант кафедры патологической физиологии ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Контактная информация: kalish.sv@mail.ru;

127473, г. Москва, ул. Делегатская, д. 20, стр. 1.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2781-9396>

Пировов Сергей Сергеевич — доктор медицинских наук, заведующий отделом эндоскопии Национального медицинского исследовательского центра радиологии им. П.А. Герцена — филиала ФГБУ «Московский научно-исследовательский онкологический институт».

Контактная информация: pirogov@mail.ru;

125284, г. Москва, 2-й Боткинский пр., д. 3.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8101-2155>

Пonomarev Андрей Борисович — кандидат медицинских наук, доцент кафедры патологической анатомии ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет) Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Контактная информация: ponomarev_a_b@staff.sechenov.ru; 119048, г. Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6771-5460>

Diana E. Rumyantseva — Cand. Sci. (Med.), Physician of the Gastroenterology Department, Vasilenko Clinic of Internal Disease Propedeutics, Gastroenterology and Hepatology, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).

Contact information: rumyantseva_d_e@staff.sechenov.ru;
119991, Moscow, Pogodinskaya str., 1, bld. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7048-0538>

Igor Yu. Malyshev — Dr. Sci. (Med.), Prof., Head Department of the Pathological Physiology, Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry.

Contact information: iymalyshev1@gmail.com;
127473, Moscow, Delegatskaya str., 20, bld. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2381-9612>

Igor V. Maev — RAS Academician, Dr. Sci. (Med.), Prof., Head of the Chair of Internal Disease Propaedeutics and Gastroenterology, Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry.

Contact information: igormae@rambler.ru;
127473, Moscow, Delegatskaya str., 20, bld. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6114-564X>

Vladimir T. Ivashkin — RAS Academician, Dr. Sci. (Med.), Prof., Head of the Department of internal diseases propedeutics, gastroenterology and hepatology, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).

Contact information: ivashkin_v_t@staff.sechenov.ru;
119991, Moscow, Pogodinskaya str., 1, bld. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6815-6015>

Румянцева Диана Евгеньевна — кандидат медицинских наук, врач отделения гастроэнтерологии клиники пропедевтики внутренних болезней им. В.Х. Василенко ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет) Министерства здравоохранения Российской Федерации. Контактная информация: rumyantseva_d_e@staff.sechenov.ru; 119991, г. Москва, ул. Погодинская, д. 1, стр. 1. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7048-0538>

Мальшев Игорь Юрьевич — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой патологической физиологии ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации. Контактная информация: iymalyshev1@gmail.com; 127473, г. Москва, ул. Делегатская, д. 20, стр. 1. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2381-9612>

Маев Игорь Вениаминович — доктор медицинских наук, академик РАН, профессор, заведующий кафедрой пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации. Контактная информация: igormae@rambler.ru; 127473, г. Москва, ул. Делегатская, д. 20, стр. 1. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6114-564X>

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» (Сеченовский Университет) Министерства здравоохранения Российской Федерации. Контактная информация: ivashkin_v_t@staff.sechenov.ru; 119991, г. Москва, ул. Погодинская, д. 1, стр. 1. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6815-6015>

Поступила: 13.12.2021 Принята: 15.01.2022 Опубликовано: 28.02.2022
Submitted: 13.12.2021 Accepted: 15.01.2022 Published: 28.02.2022



Evaluating the Correlation between High Titers of Tissue-Transglutaminase Antibody with the Grade of Severity of Villous Atrophy in Syrian Patients with Celiac Disease

Adel Alhabbal*, Imad Abou Khamis

Department of Microbiology & Biochemistry, Faculty of Pharmacy, University of Damascus, Damascus, Syria

Background. Diagnosis of celiac disease depends on the patient's history and serological tests, and is confirmed by biopsies from the duodenum. Biopsies from the small intestine could be dispensable regarding the verification of celiac disease with the presence of high levels of atissue-transglutaminase antibody.

Aim. The objective of this investigation is to substantiate the correlation between titers of anti-tissue transglutaminase type IgA (anti-tTG IgA) and the severity of histological alterations in Syrian patients with celiac disease and to determine the diagnostic level of anti-tTG to previse celiac disease in adults and children without the necessity of a biopsy sampling.

Materials and methods. The study was conducted as a prospective cohort study with the participation of 100 symptomatic patients between the age group of 6–65 years. All participants underwent upper gastrointestinal endoscopy. Two samples were taken from the duodenum and were evaluated by an expert pathologist according to Marsh grading. Serum anti-tTG Ig A levels were measured as well to determine any association between the levels of serum anti-tTG Ig A and Marsh grading.

Results. The mean age of the patients was (18.55 ± 12.92). Anemia was the most frequent non-gastrointestinal finding as it was found among 35 % of the participant, but no remarkable association was found between Marsh grading and hemoglobin levels ($r = 0.36$, $p > 0.05$). However, serum tTGA levels were positively correlated with Marsh grading ($r = 0.718$, $p < 0.001$). Receiver-operator curve (ROC) analysis cut-off value of serum anti-tTGA for speculating villous atrophy was 270 IU/ml of cut-off value with a sensitivity of 100 % and a specificity of 89 %.

Conclusion. Duodenal biopsies could be foregone during the diagnosis of susceptible patients for celiac disease with high anti-tTG Ig A.

Keywords: celiac disease, duodenal biopsy, anti-tissue transglutaminase IgA, histology, March grading

Gratitudes: We would like to thank Dr. Tallah Almelli, Faculty of pharmacy, Arab private University for science and technology.

Research funding: This study was supported by Damascus University, Faculty of Pharmacy.

Conflict of interest: The authors declare no conflict of interest regarding the publication of this article.

For citation: Alhabbal A., Khamis I.A. Evaluating the Correlation between High Titers of Tissue-Transglutaminase Antibody with the Grade of Severity of Villous Atrophy in Syrian Patients with Celiac Disease. Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology. 2022;32(1):34–40. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2022-32-1-34-40>

Оценка корреляции между титром антител к тканевой трансглутаминазе и выраженностью атрофии ворсин тонкой кишки при целиакии в сирийской популяции

Адель Альхаббал*, Имад Абу Камиз

Кафедра микробиологии и биохимии, Фармацевтический факультет, Университет Дамаска, Дамаск, Сирия

Введение. Диагноз целиакии заподозривают на основании анализа клинической картины заболевания и серологических тестов и подтверждают данными биопсии двенадцатиперстной кишки. Однако при высоком титре антител против тканевой трансглутаминазы верификацию данного диагноза возможно провести и без выполнения биопсии.

Цель. Целью данного исследования является оценка корреляции между титром антител против тканевой трансглутаминазы (анти-tTG) IgA и степенью выраженности гистологических изменений при целиакии

в сирийской популяции, а также установление диагностического титра данных антител для верификации диагноза «целиакия» у детей и взрослых без проведения биопсии.

Материалы и методы. В проспективном когортном исследовании приняли участие 100 больных с целиакией в возрасте от 6 до 65 лет. Всем им была выполнена эзофагогастродуоденоскопия с проведением биопсии слизистой оболочки двенадцатиперстной кишки (взято 2 биоптата) и определение титра анти-tTG IgA. Оценка гистологических изменений в биоптатах была проведена в соответствии со шкалой Марша патоморфологом-экспертом.

Результаты. Средний возраст пациентов составил $18,55 \pm 12,92$ года. Анемия была выявлена у 35 % из них и оказалась самым частым внекишечным проявлением целиакии. При этом не было значимой корреляции между стадией гистологических изменений по Маршу и уровнем гемоглобина в крови ($r = 0,36$, $p > 0,05$). Однако уровень анти-tTG IgA значимо позитивно коррелировал со стадией гистологических изменений по Маршу ($r = 0,718$, $p < 0,001$). ROC-анализ установил, что использование 270 МЕ/мл в качестве точки отсечения значения содержания анти-tTG IgA в крови позволяет предсказать выявление атрофии ворсин при проведении биопсии двенадцатиперстной кишки с чувствительностью 100 % и специфичностью 89 %.

Выводы. Диагноз целиакии может быть поставлен без проведения биопсии слизистой оболочки двенадцатиперстной кишки на основании высоких титров антител против тканевой транслугтаминазы.

Ключевые слова: целиакия, биопсия двенадцатиперстной кишки, антитела против тканевой транслугтаминазы, гистология, шкала Марша

Благодарности: Мы хотели бы поблагодарить доктора Талла Алмелли, фармацевтический факультет Арабского частного университета науки и технологии.

Финансирование: Это исследование было поддержано фармацевтическим факультетом Дамасского университета.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов в связи с публикацией данной статьи.

Для цитирования: Альхаббал А., Камиз И.А. Оценка корреляции между титром антител к тканевой транслугтаминазе и выраженностью атрофии ворсин тонкой кишки при целиакии в сирийской популяции. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2022;32(1):34–40. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2022-32-1-34-40>

Introduction

Celiac disease (CD) results from an autoimmune disorder caused by consuming gluten in people who are genetically vulnerable. It affects about 1–3 % of individuals worldwide [1]. The manifestations of the disease differ greatly between the affected persons, ranging from malabsorption to extraintestinal complaints [2]. The classical symptoms and signs incorporate: diarrhea, weight loss, failure to thrive, anemia, bloating, chronic fatigue, headache and abdominal pain; the latter being the most common [3, 4]. Most patients with celiac disease have tissues transglutaminase antibodies (anti-tTG) and endomysial antibodies (EMA) type IgA which are sensitive and specific [5, 6]. The diagnosis of the Celiac disease requires upper endoscopy of the duodenum, taking biopsies, and evaluating the presence of any villous dystrophy depending on the classification of Marsh [7] (Table 1). Finally, scalloping of the gut layers can also be noted during endoscopy [8]. The recent recommendations of the European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition (ESPGHAN) explained that the diagnoses of the Celiac disease in children can be done without a biopsy from the duodenum if the titer of the anti-tTG antibodies is ≥ 10 times greater than the upper limit value with positive EMA test in a separate sample of blood. Moreover, the recent recommendations have forsaken the presence symptoms as a diagnostic requirement and indicated that high

serum titer of anti-tTG antibodies is by itself enough for celiac disease diagnoses [9, 10].

Some studies have suggested the presence of an association between serum antibody levels and villous dystrophy in the guts of affected children and adults [11–16]. There is little evidence regarding the correlation between the levels of serum antibody and the levels of iron [16, 17].

The past studies reported a high prevalence of CD amongst the Syria population (1/62 of healthy individuals) [18, 19]. As a huge ratio of CD patients in this region are not diagnosed, studying the relationship between anti-tTG antibody titer and the severity of villous pathological changes in these patients will be useful. These data will make CD identification easier in low-income regions such as Syria, where there are many CD patients and insufficient number of gastroenterologists, endoscopic facilities, and qualified pathologists. The goal of this study is to find a correlation between the titers of anti-tTG IgA and the severity of villous changes in Syrians diagnosed with CD according to Marsh scale. We also attempted to identify anti-tTG sensitivity and specificity regarding the diagnosis of celiac disease so that it can be used in CD diagnosis in susceptible cases instead of duodenal biopsies.

Materials and Methods

The presented study has been carried out between July 2019 to January 2020. A total of 110 patients

Table 1. Marsh Classification for Celiac Disease

Таблица 1. Классификация гистологических изменений в слизистой двенадцатиперстной кишки по Маршу

	Marsh 0	Marsh 1	Marsh 2	Marsh 3		
				3a	3b	3c
IEL Count*	<30/100	>30/100	>30/100	>30/100	>30/100	>30/100
Crypt Hyperplasia	Normal	Normal	Increased	+	+	+
Villous atrophy	Normal	Normal	Normal	Mild	Moderate	Total
	Pre-infiltrative	Infiltrative	Infiltrative-hyperplastic	Flat destructive		
IEL — intraepithelial lymphocytes. * Number of intraepithelial lymphocytes per 100 enterocytes.						

of the University hospitals and gastroenterological centers who had a high probability of having CD depending on their clinical symptoms and features (anemia, diarrhea, bloating, abdominal pain, weight loss, short stature, anorexia, vomiting, constipation) were screened for inclusion in the study. Patients with positive stool for giardiasis ($n = 4$), Ig A deficiency ($n = 2$) and those already diagnosed with CD and maintained a diet free from gluten ($n = 4$) were excluded from the study. As a result, 100 patients were included in the study. Laboratory data including complete blood count, liver and thyroid function tests, iron profile tests and calcium levels as well as demographic information and symptoms data were extracted from the hospital records of the patients.

Five milliliters of venous blood were gathered from all patients under aseptic safety measures. All specimens were labeled by a serial number and the person's name, and then were immediately frozen at -20°C .

All patients were tested for anti-tTG IgA using the ELISA technique (Diametra/Italy), and the cut-off value > 20 IU/ml was considered as positive value according to the manufacturer's instructions.

Ethical approval was procured from the Research Ethics Committee of the University of Damascus. Each patient signed a consent form after fully explaining to them the objectives of the study and the expected benefits from participating in it. A parental approval was obtained for participated children.

Statistical analysis

Data are expressed as mean $\pm$ standard deviation. All study variables were tested for normality using the Kolmogorov — Smirnov test. Comparisons between groups were obtained using the Mann-Whitney and Kruskal-Wallis tests. Spearman rank test was used to evaluate the correlation between villous atrophy and serum anti-tTG Ig A. Specificity, sensitivity, and area under were calculated. Optimal cut-off points and relative sensitivity and specificities were calculated according to Youden index (J) = maximum {sensitivity — specificity — 1} after the receiver operating characteristic (ROC) analysis.

Statistical tests were conducted utilizing GraphPad Prism (GraphPad Software, Inc., San Diego, CA). A p -value < 0.05 was noted as a significant result.

Results

The study population included 52 (52 %) males and 48 (48 %) females. The age of the patients was 18.6 ± 12.9 years (range: 6–65 years).

Modified Marsh scale was used for the classification of duodenal biopsies [4, 5, 14, 15]. The demographic attributes of the included patients in various Marsh staging are shown in Table 2.

As shown in Table 2, anemia prevalence in patients with villous atrophy was 35 % making it the most frequent non-gastrointestinal finding. Nevertheless, no significant interrelation between Marsh grading and hemoglobin levels ($r = 0.36$) was found. Thus, there is no relationship between the severity of iron deficiency anemia and the severity of histological changes in celiac disease.

Although the frequency of most gastrointestinal (GI) symptoms was higher in Marsh II group compared to the other Marsh groups, there were no statistically significant differences in them among different Marsh grading.

Our results showed that the range of anti-tTG IgA values among CD patients was 343.7 ± 278.4 IU/ml (range 56–890 IU/ml). There was no meaningful difference in value of anti-tTG IgA between males and females (392.26 ± 292.19 vs. 293.00 ± 255.39 IU/ml; $p = 0.3$).

A significant association between the increased levels of anti-tTG IgA and elevated score of modified Marsh scale (i.e. severity of villous atrophy) was found (Table 3; Figure 1).

The average fold-increase of anti-tTG IgA was 2.9 ± 0.5 in patients with Marsh grade 2, 4.7 ± 0.5 in grade 3A, 12.4 ± 5.0 in grade 3B was and 33.0 ± 7.3 in grade 3C (Figure 2; Table 4). There was significant difference in anti-tTG IgA between atrophic (3) and non-atrophic (0-2) Marsh grades ($p < 0.001$).

A strong positive correlation between Marsh grade of villous atrophy and serum levels of anti-tTG was found ($r = 0.718$; $p < 0.001$).

Table 2. The descriptive features of patients in various Marsh staging

Таблица 2. Характеристики пациентов, классифицированных по разным стадиям гистологических изменений в биоптатах слизистой оболочки двенадцатиперстной кишки по модифицированной шкале Марша

Variable		Modified Marsh Classification					
			Normal & Marsh I	II	IIIa	IIIb	IIIc
Frequency (%)			9	19	17	25	30
Mean $\pm$ SD age (year)		19.1 $\pm$ 13.7	15.8 $\pm$ 18.3	21.5 $\pm$ 14.6	22.2 $\pm$ 18	18.0 $\pm$ 13.2	17.7 $\pm$ 8.7
Sex (%)	Female	49	0	11	9	14	15
	Male	51	9	8	8	11	15
Anemia	Total (%)	35 (35 %)	10	8	5	2	7
Bloating		16 (16 %)	3	6	2	1	4
Abdominal pain		12 (12 %)	4	5	1	1	1
Diarrhea		22 (22 %)	5	9	4	2	2
Weight loss		16 (16 %)	4	7	1	2	2
Short stature		6 (6 %)	2	0	1	1	2
Anorexia		11 (11 %)	1	2	1	2	5
Constipation		10 (10 %)	1	4	1	2	2

Table 3. The levels tissues transglutaminase antibodies (anti-tTG) IgA in the patients with different Marsh grade.

Таблица 3. Уровень антител против тканевой трансглутаминазы у пациентов, классифицированных по разным стадиям гистологических изменений в биоптатах слизистой оболочки двенадцатиперстной кишки по шкале Марша

Marsh grade	Anti-tTG IgA, IU/ml	Number of patients (%)
Grade 1	70.6 $\pm$ 34.9	9 (9)
Grade 2	97.56 $\pm$ 39.7	19 (19)
Grade 3A	158.1 $\pm$ 46.7	17 (17)
Grade 3B	224.1 $\pm$ 82.0	25 (25)
Grade 3c	497.6 $\pm$ 221.4	30 (30)

Table 4. Significance of differences in the serum level of antibodies against tissue transglutaminase between groups of patients with different values of the Marsh scale

Таблица 4. Значимость разниц в содержании антител против тканевой трансглутаминазы в крови между группами пациентов с разными значениями шкалы Марша

Marsh Grades	1–2	1–3A	1–3B	1–3C	2–3A	2–3B	2–3C	3A–3B	3A–3C	3B–3C
<i>p</i> -value	0.048	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	0.005	<0.001	<0.001

ROC-analysis was used to determine a cut-off point for anti-tTG IgA to distinguish atrophic (Marsh 3a–c) and non-atrophic (Marsh 0–2) villous lesions accurately. Area under the curve (AUC) was 0.97 (95 % CI 0.94–0.99). Cut-off value of serum anti-tTG IgA for predicting villous atrophy was 270 IU/ml (13.5 times of the upper limit of normal range) with sensitivity of 100 % and specificity of 89 %.

Discussion

New evidence supporting the positive correlation between serum anti-tTG IgA level and duodenal damage has been building up in the last few years, and biopsy is no longer a requirement for confirming the diagnosis of CD, as elevated titers of anti-tTG IgA strongly suggest the presence of the disease. In addition, recent ESPGHAN guidelines regarding the diagnosis of CD in pediatric settings

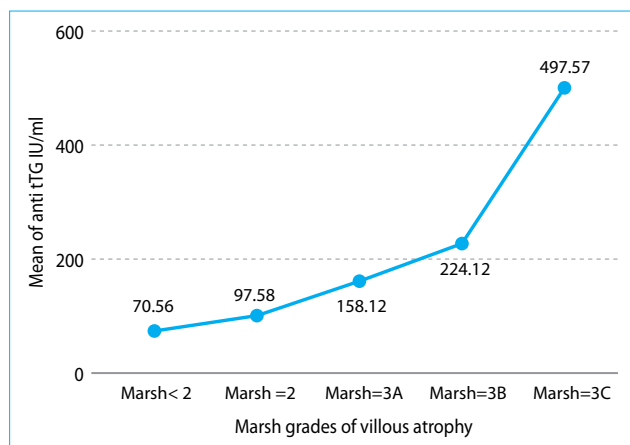


Fig. 1. Correlation between levels of anti-tTG IgA and score of Marsh scale

Рис. 1. Корреляция между уровнем антител к тканевой трансглутаминазе в крови и степенью выраженности гистологических изменений в биоптатах слизистой оболочки двенадцатиперстной кишки по шкале Марша

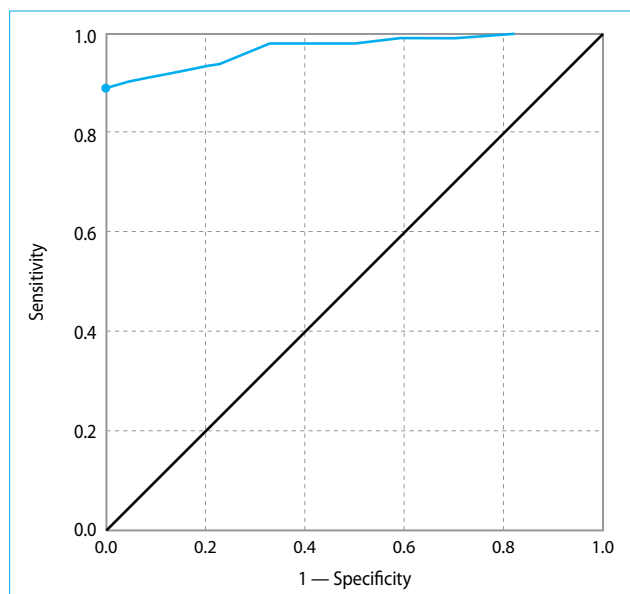


Fig. 3. Receiver operating characteristic (ROC) curve between anti-tissue transglutaminase IgA and atrophic/non-atrophic Marsh staging

Рис. 3. ROC-анализ предсказательной ценности значений содержания антител против тканевой трансглутаминазы в крови в отношении выявления атрофии ворсин слизистой оболочки двенадцатиперстной кишки

have discarded the need for histological confirmation in patients who are symptomatic and have at least 10 times anti-tTG IgA levels of the upper limit of normal range and whose symptoms resolve with the gluten free diet [8,9].

Our study showed a correlation between anti-tTG IgA levels and extent of duodenal damage. Our findings were as follow: anti-tTG IgA levels more than

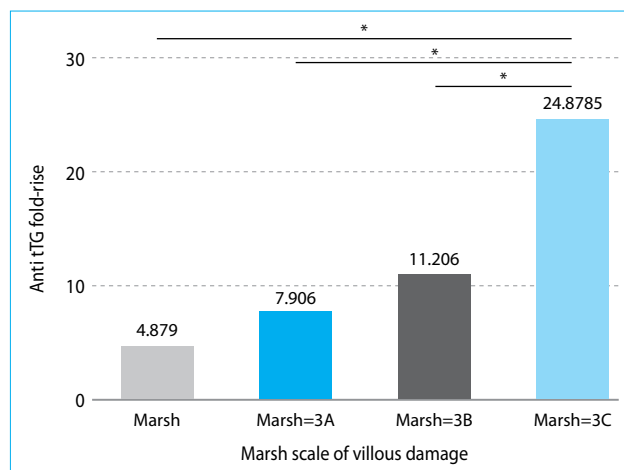


Fig. 2. Mean anti-tTG fold-rise in celiac patients with various grades of villous atrophy (Marsh scale).

* $p < 0.05$

Рис. 2. Средняя кратность увеличения содержания в крови антител против тканевой трансглутаминазы у пациентов с разной степенью атрофии ворсинок двенадцатиперстной кишки по шкале Марша. * $p < 0.05$

13.5 times a manufacturers' recommended cut-off value (anti-tTG IgA ≥ 270 IU/ml) had a sensitivity of 100 % and specificity of 89 % for Marsh 3 and correlated with more duodenal damage. These results are in agreement with recent findings in similar studies [20–22].

Scientists in Iran have shown that anti-tTG titers in CD patients that were 9 times higher than the normal kit's cut-off value had sensitivity of 97.2 % for Marsh 2 and more extensive duodenal injury [23]. The study concluded that in this case, it is possible to avoid duodenal biopsy for diagnosing those patients. However, small intestinal biopsy is always necessary when there is a doubt about the diagnosis regardless of serological tests results [23]. An Italian study at Brescia University College revealed that it is possible to diagnose CD and to predict the degree of villous atrophy without a biopsy when the patient has elevated value (5-fold higher than the cut-off value) of anti-tTG [22].

A study in the USA has found that anti-tTG IgA ≥ 100 IU/ml was associated with villous atrophy (Marsh 3 duodenal histopathology) in children and adults with CD. Despite the high specificity of this value, some cases did not demonstrate any villous atrophy. The researchers suggested that these serological tests are very useful for CD diagnosis, but they cannot entirely replace duodenal biopsy [14]. Other results from Indian investigations have demonstrated that when anti-tTG IgA titer are ≥ 14 -fold higher than the normal kit's cut-off value, the positive predictive value was 100 % for the diagnosis of CD. So the severity of duodenal atrophy can be presumed by measuring the high titer of anti-tTG IgA. However, the study found that more than 40 % of CD patients with anti-tTG IgA titer < 20 IU/ml had severe

villous atrophy. That is why it is of high importance to perform endoscopy and take mucosal biopsy even with titers <20 IU/ml, according to this study [16]. Outcomes from the Italian group at the University of Brescia speculated that elevated titer of anti-tTG IgA >5-fold of normal kit's cut-off value can predict villous atrophy of small intestine in adults who have an increased risk for CD. The study concluded that in 1/3 of the duodenal biopsy could be avoided [24].

Prospective data gathered by Onyeador et al. in 126 symptomatic children who had CD that was histologically confirmed that 98.3 % of them had anti-tTG > 100 U/ml (>10 ULN). However, total villous atrophy was encountered in greater frequency with anti-tTG level >200 U/ml [25]. In another study by Vivas et al. a comparison between adult and pediatric CD population found less severe histopathological manifestations (26 % vs. 63 %, $p < 0.001$) and lower anti-tTG antibody titers in the adult group compared with the children's group. Thus, it could be concluded that anti-tTG >30 U/ml can replace biopsy usage for CD diagnosis in children, but this cannot be applied in adults cases due to dissimilarity in the model of presentation and monitoring between the two groups [26]. Similar comparable results have been observed in previous retrospective studies: high

levels of anti-tTG IgA are interrelated with histological damage pathognomonic for CD [27, 28]. Barker et al. reported that 48 of 49 children with CD symptoms and anti-tTG level ≥ 100 U/ml had positive biopsy findings [29].

In a comparable manner, Donaldson et al. found that all of the 38 pediatric patients in with anti-tTG IgA ≥ 100 U/ml had Marsh 3 grade [30]. Lately, another retrospective study in pediatric settings supported the utilization of a biopsy sparing protocol as it reasonable and easy to apply in both symptomatic and asymptomatic patients when anti-tTG titer was ≥ 10 times ULN [31].

Moreover, the results of our study also showed anemia to be the most common laboratory finding among celiac disease patients and that the three most common complaints were bloating, abdominal pain, and diarrhea respectively. These results are in agreement with the results of a recent study [32].

Considering the high prevalence of celiac disease in Syria, reported to be 1:62 and similar to western countries [33, 34], it seems that anti-tTG test can be applied for the diagnosis of celiac disease without the need for duodenal biopsy, at least in patients with very high titers of serum antibody, approximately between 5 to 14 folds higher than normal values.

References

- Ludvigsson J., Murray J. Epidemiology of Celiac Disease. *Gastroenterol Clin North Am.* 2019;48(1):1–18. DOI: 10.1016/j.gtc.2018.09.004
- Lebwohl B., Sanders D., Green P. Coeliac disease. *Lancet.* 2018;391(10115):70–81. DOI: 10.1016/s0140-6736(17)31796-8
- Downey L., Houten R., Murch S., Longson D.; *Guideline Development Group*. Recognition, assessment, and management of coeliac disease: summary of updated NICE guidance. *BMJ.* 2015;h4513. DOI: 10.1136/bmj.h4513
- Hopper A., Hadjivassiliou M., Hurlstone D., Lobo A.J., McAlindon M.E., Egner W., et al. What Is the Role of Serologic Testing in Celiac Disease? A Prospective, Biopsy-Confirmed Study With Economic Analysis. *Clinical Gastroenterology and Hepatology.* 2008;6(3):314–20. DOI: 10.1016/j.cgh.2007.12.008
- Leffler D., Schuppan D. Update on Serologic Testing in Celiac Disease. *American Journal of Gastroenterology.* 2010;105(12):2520–4. DOI: 10.1038/ajg.2010.276
- Marsh M. Gluten, major histocompatibility complex, and the small intestine. *Gastroenterology.* 1992;102(1):330–54. DOI: 10.1016/0016-5085(92)91819-p
- Brocchi E., Corazza G., Caletti G., Treggiari E., Barbara L., Gasbarrini G. Endoscopic Demonstration of Loss of Duodenal Folds in the Diagnosis of Celiac Disease. *NEJM.* 1988;319(12):741–4. DOI: 10.1056/nejm198809223191202
- Husby S., Koletzko S., Korponay-Szabó I., Mearin M.L., Phillips A., Shamir R., et al. European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition guidelines for the diagnosis of coeliac disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2012;54(1):136–60. DOI: 10.1097/MPG.0b013e31821a23d0. Erratum in: *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2012;54(4):572.
- Husby S., Koletzko S., Korponay-Szabó I., Kurppa K., Mearin M.L., Ribes-Koninckx C., et al. European Society Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition Guidelines for Diagnosing Coeliac Disease 2020. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2020;70(1):141–56. DOI: 10.1097/mpg.0000000000002497
- Giersiepen K., Lelgemann M., Stuhldreher N., Ronfani L., Husby S., Koletzko S., et al. Accuracy of Diagnostic Antibody Tests for Coeliac Disease in Children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2012;54(2):229–41. DOI: 10.1097/MPG.0b013e318216f2e5
- Dahlbom I., Korponay-Szabó I., Kovács J., Szalai Z., Mäki M., Hansson T. Prediction of Clinical and Mucosal Severity of Coeliac Disease and Dermatitis Herpetiformis by Quantification of IgA/IgG Serum Antibodies to Tissue Transglutaminase. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2010;50(2):140–6. DOI: 10.1097/MPG.0b013e3181a81384
- Alessio M.G., Tonutti E., Brusca I., Radice A., Licini L., Sonzogni A., et al. Correlation between IgA tissue transglutaminase antibody ratio and histological finding in celiac disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2012;55(1):44–9. DOI: 10.1097/MPG.0b013e3182470249
- Meena D., Akumuri S., Meena P., Bhramar A., Sharma S., Gupta R. Tissue Transglutaminase Antibody and Its Association with Duodenal Biopsy in Diagnosis of Pediatric Celiac Disease. *Pediatr Gastroenterol Hepatol Nutr.* 2019;22(4):350. DOI: 10.5223/pghn.2019.22.4.350
- Donaldson M., Book L., Leiferman K., Zone J., Neuhausen S. Strongly Positive Tissue Transglutaminase Antibodies are Associated With Marsh 3 Histopathology in Adult and Pediatric Celiac Disease. *J Clin Gastroenterol.* 2008;42(3):256–60. DOI: 10.1097/mcg.0b013e31802e70b1
- Tortora R., Imperatore N., Capone P., De Palma G.D., De Stefano G., Gerbino N., et al. The presence of anti-endomysial antibodies and the level of anti-tissue transglutaminases can be used to diagnose adult coeliac disease without duodenal biopsy. *Aliment Pharmacol Ther.* 2014;40(10):1223–9. DOI: 10.1111/apt.12970
- Singh P., Kurray L., Agnihotri A., Das P., Verma A.K., Sreenivas V., et al. Titers of Anti-tissue Transglutaminase Antibody Correlate Well With Severity of Villous Abnormalities in Celiac Disease. *J Clin Gastroenterol.* 2015;49(3):212–7. DOI: 10.1097/mcg.000000000000105
- Jatla M., Bokhari A., Bierly P., Russo P., Verma R. Anthropometric, Serologic, and Laboratory Correlation With Villous Blunting in Pediatric Celiac Disease.

- J Clin Gastroenterol. 2009;43(7):622–6. DOI: 10.1097/mcg.0b013e3181886047
18. *Challar M.H., Jouma M., Sitzmann F.C., Seferian V., Shahin E.* Prevalence of asymptomatic celiac disease in a Syrian population sample. JABMS. 2004;6:155–60E.
 19. *Ashtari S., Najafimehr H., Pourhoseingholi M., et al.* Prevalence of celiac disease in low and high risk population in Asia-Pacific region: a systematic review and meta-analysis. Sci Rep. 2021;11(1). DOI: 10.1038/s41598-021-82023-8
 20. *Alessio M.G., Tonutti E., Brusca I., Radice A., Licini L., Sonzogni A., et al.* Correlation between IgA tissue transglutaminase antibody ratio and histological finding in celiac disease. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2012;55(1):44–9. DOI: 10.1097/MPG.0b013e3182470249
 21. *Mubarak A.* Tissue transglutaminase levels above 100 U/mL and celiac disease: A prospective study. World J Gastroenterol. 2012;18(32):4399. DOI: 10.3748/wjg.v18.i32.4399
 22. *Zanini B., Magni A., Caselani F., Lanzarotto F., Carabellse N., Villanacci V., et al.* High tissue-transglutaminase antibody level predicts small intestinal villous atrophy in adult patients at high risk of celiac disease. Dig Liver Dis. 2012;44(4):280–5. DOI: 10.1016/j.dld.2011.10.013
 23. *Ganji A., Esmailzadeh A., Bahari A., Ghafarzadegan K., Afzal Aghayee M., Mosanen Mozafari H., et al.* Correlation Between Cut-off Level of Tissue Transglutaminase Antibody and Marsh Classification. Middle East J Dig Dis. 2016;8(4):318–22. DOI: 10.15171/mejdd.2016.42
 24. *Zanini B., Caselani F., Magni A., Turini D., Ferraresi A., et al.* Celiac disease with mild enteropathy is not mild disease. Clin Gastroenterol Hepatol. 2013;11(3):253–8. DOI: 10.1016/j.cgh.2012.09.027
 25. *Onyeador N., Jennings N., Paul S., Ramani P., Sandhu B.* The relationship between tissue transglutaminase antibody titres and histological classification in celiac disease. Arch Dis Child. 2014;99(Suppl 1):A34. DOI: 10.1136/archdischild-2014-306237.80
 26. *Vivas S., Morales J., Riestra S. Arias L., Fuentes D., Alvarez N., et al.* Duodenal biopsy may be avoided when high transglutaminase antibody titers are present. World J Gastroenterol. 2009;15(38):4775. DOI: 10.3748/wjg.15.4775
 27. *Hill P., Holmes G.* Coeliac disease: a biopsy is not always necessary for diagnosis. Aliment Pharmacol Ther. 2008;27(7):572–7. DOI: 10.1111/j.1365-2036.2008.03609.x
 28. *Dahlbom I., Korponay-Szabó I., Kovács J., Szalai Z., Mäki M., Hansson T.* Prediction of Clinical and Mucosal Severity of Coeliac Disease and Dermatitis Herpetiformis by Quantification of IgA/IgG Serum Antibodies to Tissue Transglutaminase. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2010;50(2):140–6. DOI: 10.1097/mpg.0b013e3181a81384
 29. *Barker C.* Can Tissue Transglutaminase Antibody Titers Replace Small-Bowel Biopsy to Diagnose Celiac Disease in Select Pediatric Populations? Pediatrics. 2005;115(5):1341–6. DOI: 10.1542/peds.2004-1392
 30. *Donaldson M.R., Firth S.D., Wimpee H., Leiferman K.M., Zone J.J., Horsley W., et al.* Correlation of duodenal histology with tissue transglutaminase and endomysial antibody levels in pediatric celiac disease. Clin Gastroenterol Hepatol. 2007;5(5):567–73. DOI: 10.1016/j.cgh.2007.01.003
 31. *Trovato C.M., Montuori M., Anania C., Barbato M., Vestri A.R., Guida S., et al.* Are ESPGHAN “biopsy-sparing” guidelines for celiac disease also suitable for asymptomatic patients? Am J Gastroenterol. 2015;110(10):1485–9. DOI: 10.1038/ajg.2015.285
 32. *Ehsani-Ardakani M.J., Rostami Nejad M., Villanacci V., Volta U., Manenti S., et al.* Gastrointestinal and non-gastrointestinal presentation in patients with celiac disease. Arch Iran Med. 2013;16:78–82.
 33. *Kang J., Kang A., Green A., Gwee K., Ho K.* Systematic review: worldwide variation in the frequency of coeliac disease and changes over time. Aliment Pharmacol Ther. 2013;38(3):226–45. DOI: 10.1111/apt.12373
 34. *Fasano A., Berti I., Gerarduzzi T., Not T., Colletti R.B., Drago S., et al.* Prevalence of Celiac Disease in At-Risk and Not-At-Risk Groups in the United States. Arch Intern Med. 2003;163(3):286. DOI:10.1001/archinte.163.3.286

Information about the authors

Adel Alhabbal* — Dr, member of teaching staff, Department of Biochemistry & Microbiology, Faculty of pharmacy, Damascus University.
Contact information: Dr.a.habbal@gmail.com;
adel.alhabbal@damascusuniversity.edu.sy;
Syrian Arab Republic, Damascus, Almazzah, 17th April,
Damascus University, Faculty of Pharmacy
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5541-6412>

Imad Abou Khamis — Dr., Professor, Distinguished Professor, Department of Biochemistry & Microbiology, Faculty of pharmacy, Damascus University.
Contact information: imad.aboukhamis@gmail.com;
Syrian Arab Republic, Damascus, Almazzah, 17th April,
Damascus University, Faculty of Pharmacy

Сведения об авторах

Адель Альхаббал* — доктор, кафедра биохимии и микробиологии Фармацевтического факультета Университета Дамаска.
Контактная информация: Dr.a.habbal@gmail.com;
adel.alhabbal@damascusuniversity.edu.sy;
Syrian Arab Republic — Damascus — Almazzah — 17th April —
Damascus University — Faculty of Pharmacy
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5541-6412>

Имад Абу Камиз — доктор, профессор, заслуженный профессор, кафедра биохимии и микробиологии Фармацевтического факультета Университета Дамаска.
Контактная информация: imad.aboukhamis@gmail.com;
Syrian Arab Republic — Damascus — Almazzah — 17th April —
Damascus University — Faculty of Pharmacy

Поступила: 25.09.2021 Принята: 25.11.2021 Опубликовано: 28.02.2022
Submitted: 25.09.2021 Accepted: 25.11.2021 Published: 28.02.2022

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

ИБЕРОГАСТ. МНОГО ЦЕЛЕЙ – ОДНО РЕШЕНИЕ

ИБЕРОГАСТ – МУЛЬТИТАРГЕТНОЕ
ЛЕКАРСТВЕННОЕ СРЕДСТВО
С ПОДТВЕРЖДЕННЫМ УРОВНЕМ
ЭФФЕКТИВНОСТИ ДЛЯ УСТРАНЕНИЯ
ДИСПЕПСИЧЕСКИХ СИМПТОМОВ
ГАСТРИТА, ФД И СРК¹

- Нормокинетическое действие
- Уменьшение чувства тяжести
- Нормализация работы кишечника
- Устранение гиперчувствительности в ЖКТ
- Противовоспалительное действие
- Уменьшение газообразования

- Синергия компонентов
- Начинает действовать в течение 15 минут²
- Высокий уровень безопасности³
- Применяется с 12 лет
- Включен в международные клинические рекомендации⁴



¹ ФД – функциональная диспепсия, СРК – синдром раздраженного кишечника. ² Raedsch R., Vinson B., Ottillinger B., Holtmann G. Early onset of efficacy in patients with functional and motility-related gastrointestinal disorders: A noninterventional study with Iberogast. Wien Med Wochenschr. 2017 Jul 25. ³ Ottillinger B., Storr M., Malfertheiner P., Allescher HD. STW 5 (Iberogast®) – a safe and effective standard in the treatment of functional gastrointestinal disorders. Wien Med Wochenschr. 2013 Feb; 163 (3–4): 65–72. ⁴ Stanghellini V., Chan FK., Hasler WL., Malagelada JR., Suzuki H., Tack J., Talley NJ. Gastrointestinal Disorders. Gastroenterology. 2016 May; 150 (6): 1380–92.

Иберогаст®. Капли для приема внутрь. **Показания к применению:** для лечения функциональных расстройств желудочно-кишечного тракта (в том числе синдрома раздраженного кишечника), проявляющихся тяжестью в эпигастральной области, спазмами желудка или кишечника, отрыжкой, тошнотой, метеоризмом, запором, диареей или их чередованием, а также в составе комплексной терапии гастрита, язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки. **Способ применения и дозы:** внутрь, взрослым и детям старше 12 лет по 20 капель 3 раза в день, перед или во время еды с небольшим количеством воды. Длительность терапии составляет 4 недели. Увеличение продолжительности и проведение повторных курсов лечения возможно по рекомендации врача. **Противопоказания:** повышенная чувствительность к компонентам препарата, калькулезный холецистит. Возраст до 12 лет из-за недостаточности клинических данных. **С осторожностью:** заболевания печени, алкоголизм, черепно-мозговая травма, заболевания головного мозга из-за содержания этанола в препарате. **Применение при беременности и в период грудного вскармливания:** не рекомендовано. **Побочное действие:** очень редко – аллергические реакции (кожный зуд, кожная сыпь, одышка), единичные случаи поражения печени (острая печеночная недостаточность, гепатит, повышенные значения трансаминаз и билирубина). **Особые указания:** в случае ухудшения состояния или при сохранении симптомов свыше 7 дней необходима консультация врача. Детям старше 12 лет при наличии боли в животе необходимо пройти консультацию у врача. Следует соблюдать осторожность при выполнении потенциально опасных видов деятельности, требующих повышенной концентрации внимания и быстроты психомоторных реакций (в том числе управление транспортными средствами, работа с движущимися механизмами, работа диспетчера и оператора). **Рег. номер:** ЛП-000094, **инструкция по применению** от 04.09.2019. Полную информацию смотрите в инструкции по применению. Владелец регистрационного удостоверения: Байер Консьюмер Кэр АГ, Петер Мариан Штрассе 84, 4052 Базель, Швейцария. Организация, принимающая претензии потребителей: АО «БАЙЕР», Россия, 107113, г. Москва, ул. 3-я Рыбинская, д. 18, стр. 2. LMR-CH-20210914-44

ИНФОРМАЦИЯ ДЛЯ МЕДИЦИНСКИХ И ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ РАБОТНИКОВ



ШАГ ЗА ШАГОМ КОЛОФОРТ ВОЗВРАЩАЕТ В ЖИЗНЬ КОМФОРТ

КОЛОФОРТ –

препарат для курсовой патогенетической терапии СРК, снижающий висцеральную гиперчувствительность.

для СПЕЦИАЛИСТОВ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ

СХЕМА ПРИЕМА:



¹ООО «НПФ «МАТЕРИА МЕДИКА ХОЛДИНГ»,
²Россия, 127473, г. Москва, 3-й Самотечный пер., д.9
Тел./факс: +7 (495) 684-43-33



www.kolofort.ru
www.materiamedica.ru
реклама

Инструкция по медицинскому применению препарата Колофорорт

Авалуева Е.Б. и соавторы. Эффективность и безопасность применения Колофорорта при синдроме раздраженного кишечника: итоги многоцентрового двойного слепого плацебо-контролируемого рандомизированного клинического исследования.

ИМЕЮТСЯ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ, ОЗНАКОМЬТЕСЬ С ИНСТРУКЦИЕЙ



Опыт лечения синдрома раздраженной кишки, развившегося после перенесенной новой коронавирусной инфекции (COVID-19)

Р.Г. Мязин

ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет»
Министерства здравоохранения Российской Федерации, Волгоград, Российская Федерация

Цель: в наблюдательном исследовании изучить эффективность применения препарата Колофорт® у пациентов с различными вариантами синдрома раздраженного кишечника (СРК) после перенесенной новой коронавирусной инфекции COVID-19.

Материалы и методы. Проанализированы клинично-лабораторные данные 32 пациентов с СРК, перенесших в анамнезе коронавирусную пневмонию (КТ-1, КТ-2). Курсовая терапия препаратом Колофорт® назначена по стандартной схеме на 3 месяца. До и после лечения оценивали динамику симптомов СРК по опроснику, тревожности — по шкале Гамильтона.

Результаты. По шкалам опросника «боль в животе, уменьшающаяся после дефекации», «нарушение консистенции и/или частоты стула», а также «вздутие живота (метеоризм)» наблюдались статистически значимое снижение симптомов после терапии ($p < 0,05$). После окончания лечения выявлена достоверная позитивная динамика по снижению симптомов СРК: нормализация консистенции стула, прекращение метеоризма, а также снижение тревожности.

Выводы. Препарат, представленный аффинно очищенными антителами к фактору некроза опухоли α (ФНО- α), к мозгоспецифическому белку S-100 и к гистамину, может быть эффективен для устранения симптомов постинфекционного СРК после перенесенной коронавирусной инфекции. Зафиксировано снижение тревожности по шкале Гамильтона.

Ключевые слова: коронавирусная инфекция, синдром раздраженной кишки, диагностика, лечение, Колофорт®

Конфликт интересов. Публикация выполнена при поддержке «Материя Медика».

Для цитирования: Мязин Р.Г. Опыт лечения синдрома раздраженной кишки, развившегося после перенесенной новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2022;32(1):41–45. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2022-32-1-41-45>

Experience in the Treatment of Irritable Bowel Syndrome Developed after a New Coronavirus Infection (COVID-19)

Roman G. Myazin

Volgograd State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, Volgograd, Russian Federation

Aim. To study the effectiveness of Kolofort® (affinity purified antibodies to tumor necrosis factor α , to the brain-specific protein S-100 and to histamine) in patients with various variants of irritable bowel syndrome (IBS) that developed after a new coronavirus infection (COVID-19).

Materials and methods. Clinical and laboratory data of 32 patients with IBS who had a history of COVID-19 pneumonia were analyzed. Course therapy with Kolofort® is prescribed according to the standard scheme for 3 months. Before and after treatment, the dynamics of the symptoms of IBS was assessed according to the questionnaire, the dynamics of anxiety was assessed according to the Hamilton scale.

Results. There were a statistically significant decrease in the severity of IBS symptoms (normalization of the consistency of the stool, cessation of flatulence, a decrease in abdominal pain; $p < 0.05$) and a decrease in anxiety after the end of treatment.

Conclusions. Kolofort® may be effective in eliminating the symptoms of post-infectious IBS and anxiety that developed after COVID-19.

Keywords: coronavirus infection, irritable bowel syndrome, diagnosis, treatment, Kolofort®

Conflict of interest. Publication supported by Materia Medica.

For citation: Myazin R.G. Experience in the Treatment of Irritable Bowel Syndrome Developed after a New Coronavirus Infection (COVID-19). Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology. 2022;32(1):41–45. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2022-32-1-41-45>

Введение

Согласно «Римским критериям» функциональных заболеваний органов пищеварения IV пересмотра они рассматриваются как «расстройства взаимодействия между головным мозгом и желудочно-кишечным трактом» [1]. В основе функциональных заболеваний, включая широко распространенный синдром раздраженного кишечника (СРК), лежат дискоординация центральной и периферической нервной системы с формированием висцеральной гиперчувствительности, моторные нарушения желудочно-кишечного тракта, изменения эпителиального барьера, иммунитета и состава кишечной микробиоты [1, 2].

Связь новой коронавирусной инфекции COVID-19 с развитием СРК служит предметом активных исследований. Пандемия COVID-19 и ее информационное сопровождение оказывают негативное влияние на психологический статус. Например, в Китае в период пика эпидемии было проведено исследование состояния психоэмоциональной сферы 1210 жителей 194 городов с помощью онлайн-опроса. Более половины (53,8 %) респондентов отметили значительное влияние COVID-19 на их психологическое состояние, у 16,5 % были выявлены симптомы депрессии, у 28,8 % — тревожные расстройства [3]. SARS-CoV-2, связываясь с кишечными рецепторами ангиотензин-превращающего фермента, может влиять на абсорбцию триптофана и других аминокислот, которые обладают в том числе противомикробным действием. У пациентов с COVID-19 были отмечены значимые изменения кишечной микробиоты [4–6]. Изменяя кишечную микробиоту, SARS-CoV-2 может вызывать воспаление и нарушение эпителиального барьера [4]. Постинфекционный СРК после перенесенной новой коронавирусной инфекции рассматривается в настоящее время как особая проблема [7].

У пациентов с функциональными гастроинтестинальными расстройствами (ФГИР) в связи с пандемией COVID-19 диагностируется тревожность, особенно в условиях самоизоляции, вынужденных ограничений посещения медицинских учреждений. Тревожные расстройства при СРК наблюдаются у 20–50 % больных. Пациенты с тяжелым течением СРК нередко имеют различные психические расстройства, такие как панические атаки, ипохондрия, дистимии, фобии, недифференцированные соматоформные расстройства [8]. Условия пандемии COVID-19, скорее всего, обостряют нарушения психики и обуславливают неудовлетворительный ответ на проводимую терапию.

Для лечения СРК оправдано использование различных средств, оказывающих влияние на каждое из патогенетических звеньев этого функционального заболевания [2]. Оригинальный лекарственный

препарат Колофорт®, выпускаемый в форме таблеток для рассасывания, производится на основе технологически обработанных антител. Для их получения лекарственную субстанцию — аффинно очищенные антитела к фактору некроза опухоли α (ФНО- α), к мозгоспецифическому белку S-100 и к гистамину подвергают многократному последовательному разведению с физическим воздействием на каждом из этапов. Три активных компонента в их сочетании позволяют осуществлять комплексное воздействие на центральные и периферические звенья патогенеза функциональных нарушений кишечника [9].

Цель наблюдательного исследования — изучение эффективности применения препарата Колофорт® у пациентов с различными вариантами синдрома раздраженного кишечника (СРК) после перенесенной новой коронавирусной инфекции COVID-19.

Материалы и методы

Проанализированы данные пациентов, которые в анамнезе перенесли коронавирусную инфекцию с положительными тестами на РНК SARS-CoV-2, имевшие либо минимальное поражение паренхимы легких по данным компьютерной томографии (КТ) — КТ-1 (поражение менее 25 %), либо средний объем поражения — КТ-2 (поражение от 25 до 50 %), и обратились за амбулаторной помощью с жалобами, характерными для различных вариантов СРК. В наблюдательное исследование включены 32 пациента с жалобами на абдоминальную боль, запор, жидкий стул, метеоризм, вздутие живота, а также тревожность и проявления депрессии. Среди них было 10 мужчин и 22 женщины. Средний возраст составил $36,72 \pm 5,90$ года. Данные о клиническом варианте СРК отражены в таблице 1.

Динамику жалоб оценивали по опроснику симптомов ФГИР (табл. 2), а тревожность — по шкале тревоги Гамильтона до и после лечения.

Препарат Колофорт® назначали всем пациентам внутрь по 2 таблетки на один прием (растворяя таблетки во рту не во время приема пищи) дважды в день. Курс лечения составлял 3 месяца.

Критериями эффективности применения Колофорта® в проводимом наблюдательном исследовании была динамика симптомов СРК по окончании 1 месяца терапии по сравнению с исходным состоянием (по изменению суммы баллов опросника), изменения шкал оценки субъективных симптомов.

Для статистической оценки динамики симптомов у пациентов на фоне приема Колофорта® использовали программы MS Excel; Statistica.

Таблица 1. Распределение больных с учетом варианта СРК

Диагноз	Количество пациентов с СРК (N = 32)	
	%	Абс.
СРК с диареей	43,75	14
СРК с запором	25,0	8
СРК, неклассифицируемый вариант	21,875	7
СРК, смешанный вариант	9,375	3

Таблица 2. Опросник по оценке симптомов ФГИР

Отмечались ли у Вас в течение предыдущей недели следующие симптомы?	Нет	1 раз в неделю	2–3 раза в неделю	Ежедневно	Несколько раз в день
Боль в области желудка (в эпигастрии)					
Жжение в области желудка (в эпигастрии)					
Дискомфорт, тяжесть и переполнение в животе после еды					
Раннее чувство сытости					
Боль в животе, уменьшающаяся после дефекации					
Вздутие живота (метеоризм)					
Нарушение консистенции и/или частоты стула:					
- чаще 3 раз в день					
- жидкий или кашицеобразный					
- реже 3 раз в неделю					
- твердый или «овечий кал»					
Наличие симптома: нет — 0 баллов, 1 день в неделю — 1 балл, 2–3 раза в неделю — 2 балла, ежедневно — 3 балла, несколько раз в день — 4 балла. При подсчете баллы, отражающие наличие симптома, следует суммировать, полученные баллы относительно каждого симптома также суммировать.					
Сумма баллов до начала лечения: ____					
Сумма баллов после окончания лечения: ____					

Таблица 2. Динамика показателей опросника симптомов ФГИР у пациентов с СРК до и после лечения ($M \pm m$)

Наименование шкалы	До лечения (N = 32)	После лечения (N = 32)	Уровень значимости
Боль в животе, уменьшающаяся после дефекации	$2,78 \pm 0,63$	$1,875 \pm 0,26$	$p < 0,05$
Нарушение консистенции и/или частоты стула	$2,72 \pm 0,49$	$1,625 \pm 0,35$	$p < 0,05$
Вздутие живота (метеоризм)	$2,22 \pm 0,58$	$1,31 \pm 0,39$	$p < 0,05$

Результаты исследования и обсуждение

Данные опросника симптомов ФГИР показали, что по шкалам «боль в животе, уменьшающаяся после дефекации», «нарушение консистенции и/или частоты стула», а также «вздутие живота (метеоризм)» наблюдались статистически значимые различия до и после терапии ($p < 0,05$). Полученные данные отражены в таблице 2.

У пациентов до лечения уровень тревожности по шкале тревоги Гамильтона был статистически значимо выше, чем после лечения ($p < 0,05$),

что может быть связано с уменьшением беспокоящих пациента боли и дискомфорта в животе, нормализацией нарушенной частоты и консистенции стула, уменьшением метеоризма в процессе лечения Колофортом®. Полученные данные отражены в таблице 3.

Результаты назначения препарата Колофортом® у пациентов с СРК после перенесенной новой коронавирусной инфекции COVID-19 представлены ниже на примере клинических наблюдений.

Пациент 1, 38 лет, в мае 2021 г. перенес коронавирусную пневмонию, проходил лечение в условиях специализированного инфекционного

Таблица 3. Сравнение показателей шкалы тревоги Гамильтона до и после лечения Колофортом®

	До лечения (N = 32)		После лечения (N = 32)	
	%	абс.	%	абс.
Отсутствие тревоги (0±17 баллов)	18,75	6	53,125	17
Средняя выраженность тревожного расстройства (18±24 балла)	59,375	19	43,75	14
Тяжелая тревога (25 и более баллов)	21,875	7	3,125	1

Таблица 4. Динамика показателей опросника симптомов ФГИР в клинических наблюдениях (в баллах)

Наименование шкалы	До лечения (пациент 1)	После лечения (пациент 1)	До лечения (пациентка 2)	После лечения (пациентка 2)
Нарушение консистенции и/или частоты стула	8	0	7	0
Вздутие живота (метеоризм)	4	1	3	0

Таблица 5. Сравнение показателей шкалы тревоги Гамильтона в клинических наблюдениях

	До лечения (пациент 1)	После лечения (пациент 1)	До лечения (пациентка 2)	После лечения (пациентка 2)
Отсутствие тревоги (0–17 баллов)	-	12	-	9
Средняя выраженность тревожного расстройства (18–24 балла)	22	-	20	-
Тяжелая тревога (25 и более баллов)	-	-	-	-

госпиталя. Данные компьютерной томографии (КТ) легких — 38 % поражения (КТ-2). Лечение проведено в соответствии с «Временными методическими рекомендациями: профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19)», (версия 11 от 07.05.2021), действовавшими в период проведения лечения. Пациент с момента госпитализации в стационар отмечал повышение тревожности, снижение настроения (гипотимию), нарушение аппетита и сна. Через несколько дней к ним присоединились абдоминальные симптомы и диарея (полужидкий стул 2–3 раза в день), а также метеоризм. После выписки из стационара вышеуказанные симптомы нарастали. Пациент обратился к гастроэнтерологу с жалобами на дискомфорт в животе, вздутие живота, нарушение стула в виде диареи 2–3 раза в день, повышенную тревожность.

Пациентка 2, 40 лет, в сентябре 2020 г. перенесла новую коронавирусную инфекцию. Лечение проходила на дому. Данные КТ легких — 16 % поражения (КТ-1). Лечение проведено в соответствии с «Временными методическими рекомендациями: профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19)», (версия 8, от 03.09.2020), действовавшими на тот период времени. Пациентка с момента информирования ее о положительном тесте ПЦР на COVID-19 отметила тревожность, через 2 дня присоединились абдоминальная боль и диарея (жидкий стул, дефекация 3 раза в день). В дальнейшем пациентка обратилась к гастроэнтерологу с жалобами на дискомфорт

в животе, метеоризм, диарею 3 раза в день, а также выраженную тревожность.

Перед началом лечения для исключения других заболеваний и подтверждения функционального характера расстройства обоим пациентам проведено серологическое исследование для исключения целиакии, определение уровня фекального кальпротейна, фекального лактоферрина и С-реактивного белка для исключения воспалительного заболевания кишечника согласно клиническим рекомендациям по диагностике СРК [2, 10].

Для лечения СРК с диареей пациентам назначено курсовое лечение Колофортом® по стандартной схеме внутрь по 2 таблетки на один прием (растворяя таблетки во рту не во время приема пищи) дважды в день курсом на 3 месяца.

По данным опросника симптомов ФГИР по шкалам «Нарушение консистенции и/или частоты стула», а также «вздутие живота (метеоризм)» наблюдали клинически значимые различия до и после терапии (см. табл. 4).

Данные уровня тревожности у обоих пациентов с СРК до и после лечения препаратом Колофортом® отражены в таблице 5.

Сложные звенья патогенеза СРК требуют комплексного лечебного воздействия, что может быть обеспечено активными компонентами препарата Колофортом®. Антитела к белку S-100 обладают широким спектром психотропной активности, включая анксиолитический и антидепрессивный эффекты, что клинически проявляется в том числе уменьшением тревоги. Антитела к ФНО-α оказывают

противовоспалительное действие, а антитела к гистамину — спазмолитическое действие [9].

Ограничением настоящего исследования служит малое число обследованных пациентов, ограниченный период наблюдения за ними, дизайн исследования — наблюдательная программа. Результаты носят поисковый характер, в том числе из-за поставленной задачи изучения новой группы пациентов — пациентов с особой формой постинфекционного СРК [7, 11]. Вместе с тем в литературе постепенно накапливаются данные о «постковидном» СРК, и даже более широко — о «постковидных» ФГИР. Так, в группе из 280 пациентов через 6 месяцев по-

сле перенесенной новой коронавирусной инфекции у 5,3 % развился СРК, у 2,1 % — необследованная диспепсия, у 1,8 % — сочетание СРК и необследованной диспепсии [12]. Поиск оптимального лекарственного подхода сохраняет свою актуальность.

Выводы

У пациентов, перенесших в анамнезе новую коронавирусную инфекцию (COVID-19) с развитием у них в дальнейшем СРК лечение препаратом Колофор® приводит к уменьшению симптомов СРК и, возможно, к уменьшению тревожности.

Литература / References

1. Drossman D.A., Hasler W.L. Rome IV — Functional GI disorders: disorders of Gut-Brain interaction. *Gastroenterology*. 2016;150(6):1262–79. DOI: 10.1053/j.gastro.2016.03.035
2. Ивашкин В.Т., Маев И.В., Шелыгин Ю.А., Баранская Е.К., Белоус С.С., Белоусова Е.А. и др. Диагностика и лечение синдрома раздраженного кишечника (Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации и Ассоциации колопроктологов России). *Рос журн гастроэнтерол гепатол колопроктол*. 2021;31(5):74–95. [Ivashkin V.T., Maev I.V., Shelygin Yu.A., Baranskaya E.K., Belous S.S., Belousova E.A., et al. Diagnosis and Treatment of Irritable Bowel Syndrome: Clinical Recommendations of the Russian Gastroenterological Association and Association of Coloproctologists of Russia. *Rus J Gastroenterol Hepatol Coloproctol*. 2021;31(5):74–95 (In Russ.)] DOI: 10.22416/1382-4376-2021-31-5-74-95
3. Wang C., Pan R., Wan X., Tan Y., Xu L., Ho C.S., Ho R.C. Immediate Psychological Responses and Associated Factors during the Initial Stage of the 2019 Coronavirus Disease (COVID-19) Epidemic among the General Population in China. *Int J Environ Res Public Health*. 2020;17(5):1729. DOI: 10.3390/ijerph17051729
4. Ma C., Cong Y., Zhang H. COVID-19 and the Digestive System. *Am J Gastroenterol*. 2020;00:1–4. DOI: 10.14309/ajg.0000000000000691
5. Zuo T., Liu Q., Zhang F., Lui G.C., Tso E.Y., Yeoh Y.K., et al. Depicting SARS-CoV-2 faecal viral activity in association with gut microbiota composition in patients with COVID-19. *Gut*. 2021;70(2):276–84. DOI: 10.1136/gutjnl-2020-322294
6. Farsi Y., Tahvildari A., Arbabi M., Vazife F., Sechi L.A., Shahidi Bonjar A.H., et al. Diagnostic, Prognostic, and Therapeutic Roles of Gut Microbiota in COVID-19: A Comprehensive Systematic Review. *Front Cell Infect Microbiol*. 2022;12:804644. DOI: 10.3389/fcimb.2022.804644
7. Гаус О.В., Ливзан М.А. Постинфекционный СРК: новый взгляд на старую проблему. Эффективная фармакотерапия. 2021;17(16):108–13. [Gaus O.V., Livzan M.A. Post-infectious IBS: a new look at an old problem. *Effective pharmacotherapy*. 2021;17(16):108–13 (In Russ.)]. DOI: 10.33978/2307-3586-2021-17-16-108-113
8. Surdea-Blaga T., Baban A., Dumitrascu D.L. Psychosocial determinants of irritable bowel syndrome. *World J Gastroenterol*. 2012;18(7):616–26. DOI: 10.3748/wjg.v18.i7.616
9. Цуканов В.В., Ржавичева О.С., Васютин А.В., Дунаевская О.В., Тонких Ю.Л., Бронникова Е.П. Эффективность Колофор® в лечении больных с синдромом раздраженного кишечника. *Тер арх*. 2016;88(8):40–5. [Tsukanov V.V., Rzhavicheva O.S., Vasjutin A.V., Dunayevskaya O.V., Tonkih Yu.L., Bronnikova E.P. Efficacy of Kolofort for the treatment of patients with irritable bowel syndrome. *Ter Arkh*. 2016;88(8):40–5 (In Russ.)]. DOI: 10.17116/terarkh201688840-45
10. Lacy B.E., Pimentel M., Brenner D.M., Chey W.D., Keefer L.A., Long M.D., Moshiree B. ACG Clinical Guideline: Management of Irritable Bowel Syndrome. *Am J Gastroenterol*. 2021;116(1):17–44. DOI: 10.14309/ajg.0000000000001036
11. Шептулин А.А., Анатольевна В.М. Постинфекционный синдром раздраженного кишечника: спорные и нерешенные вопросы. *Рос журн гастроэнтерол гепатол, колопроктол*. 2021;31(6):41–6. [Sheptulin A.A., Vize-Khripunova M.A. Postinfectious Irritable Bowel Syndrome: Polemic and Open Issues. *Rus J Gastroenterol Hepatol Coloproctol*. 2021;31(6):41–6 (In Russ.)]. DOI: 10.22416/1382-4376-2021-31-6-41-46
12. Ghoshal U.C., Ghoshal U., Rahman M.M., Mathur A., Rai S., Akhter M., et al. Post-infection functional gastrointestinal disorders following coronavirus disease-19: A case-control study. *J Gastroenterol Hepatol*. 2022;37(3):489–98. DOI: 10.1111/jgh.15717

Информация об авторе

Мязин Роман Геннадиевич — кандидат медицинских наук, доцент кафедры внутренних болезней ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации. Контактная информация: naclo@mail.ru; 400131, Россия, г. Волгоград, пл. Павших Борцов, д. 1. ORCID: <https://doi.org/0000-0002-2375-517X>

Information about author

Roman G. Myazin — Cand. Sci. (Med.), Assistant Professor, department of internal medicine, Volgograd State Medical University. Contact information: naclo@mail.ru; 400131, Russia, Volgograd, Pavshih Bortsov sq., 1. ORCID: <https://doi.org/0000-0002-2375-517X>

Поступила: 22.01.2022 Принята: 20.02.2021 Опубликована: 28.02.2022
Submitted: 22.01.2022 Accepted: 20.02.2022 Published: 28.02.2022



Experience in the Treatment of Irritable Bowel Syndrome Developed after a New Coronavirus Infection (COVID-19)

Roman G. Myazin

Volgograd State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, Volgograd, Russian Federation

Aim. To study the effectiveness of Kolofort® (affinely purified antibodies to tumor necrosis factor α , to the brain-specific protein S-100 and to histamine) in patients with various variants of irritable bowel syndrome (IBS) that developed after a new coronavirus infection (COVID-19).

Materials and methods. Clinical and laboratory data of 32 patients with IBS who had a history of COVID-19 pneumonia were analyzed. Course therapy with Kolofort® is prescribed according to the standard scheme for 3 months. Before and after treatment, the dynamics of the symptoms of IBS was assessed according to the questionnaire, the dynamics of anxiety was assessed according to the Hamilton scale.

Results. There were a statistically significant decrease in the severity of IBS symptoms (normalization of the consistency of the stool, cessation of flatulence, a decrease in abdominal pain; $p < 0.05$) and a decrease in anxiety after the end of treatment.

Conclusions. Kolofort® may be effective in eliminating the symptoms of post-infectious IBS and anxiety that developed after COVID-19.

Keywords: coronavirus infection, irritable bowel syndrome, diagnosis, treatment, Kolofort®

Conflict of interest. Publication supported by Materia Medica.

For citation: Myazin R.G. Experience in the Treatment of Irritable Bowel Syndrome Developed after a New Coronavirus Infection (COVID-19). Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology. 2022;32(1):41–45. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2022-32-1-41-45>

Опыт лечения синдрома раздраженной кишки, развившегося после перенесенной новой коронавирусной инфекции (COVID-19)

Р.Г. Мязин

ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Волгоград, Российская Федерация

Цель: в наблюдательном исследовании изучить эффективность применения препарата Колофорт® у пациентов с различными вариантами синдрома раздраженного кишечника (СРК) после перенесенной новой коронавирусной инфекции COVID-19.

Материалы и методы. Проанализированы клинично-лабораторные данные 32 пациентов с СРК, перенесших в анамнезе коронавирусную пневмонию (КТ-1, КТ-2). Курсовая терапия препаратом Колофорт® назначена по стандартной схеме на 3 месяца. До и после лечения оценивали динамику симптомов СРК по опроснику, тревожности — по шкале Гамильтона.

Результаты. По шкалам опросника «боль в животе, уменьшающаяся после дефекации», «нарушение консистенции и/или частоты стула», а также «вздутие живота (метеоризм)» наблюдались статистически значимое снижение симптомов после терапии ($p < 0,05$). После окончания лечения выявлена достоверная позитивная динамика по снижению симптомов СРК: нормализация консистенции стула, прекращение метеоризма, а также снижение тревожности.

Выводы. Препарат, представленный аффинно очищенными антителами к фактору некроза опухоли α (ФНО- α), к мозгоспецифическому белку S-100 и к гистамину, может быть эффективен для устранения симптомов постинфекционного СРК после перенесенной коронавирусной инфекции. Зафиксировано снижение тревожности по шкале Гамильтона.

Ключевые слова: коронавирусная инфекция, синдром раздраженной кишки, диагностика, лечение, Колофорт®

Конфликт интересов. Публикация выполнена при поддержке «Материя Медика».

Для цитирования: Мязин Р.Г. Опыт лечения синдрома раздраженной кишки, развившегося после перенесенной новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2022;32(1):41–45. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2022-32-1-41-45>

Introduction

According to the Roman criteria of functional diseases of the digestive organs of the IV revision, they are considered as “disorders of interaction between the brain and the gastrointestinal tract” [1]. Functional diseases, including widespread irritable bowel syndrome (IBS), are based on discoordination of the central and peripheral nervous system with the formation of visceral hypersensitivity, motor disorders gastrointestinal tract, changes in the epithelial barrier, immunity and composition of the gut microbiota [1, 2].

The relationship of the new coronavirus infection (COVID-19) with the development of IBS is the subject of active research. The COVID-19 pandemic and its information support have a negative impact on psychological status. For example, a study of the state of the psycho-emotional sphere of 1210 residents of 194 cities was conducted using on-line survey during the peak of the pandemic in China. More than half (53.8 %) of respondents noted a significant impact of COVID-19 on their psychological state, 16.5 % showed symptoms of depression, 28.8 % did anxiety disorders [3]. SARS-CoV-2, binding to the intestinal receptors of the angiotensin-converting enzyme, can affect the absorption of tryptophan and other amino acids, which also have an antimicrobial effect. Significant changes in the gut microbiota have been noted in patients with COVID-19 [4–6]. SARS-CoV-2 can cause inflammation of the intestinal mucosa and disruption of its epithelial barrier by altering the gut microbiota [4]. Post-infectious IBS after COVID-19 is currently considered a special problem [7].

Patients with functional gastrointestinal disorders (FGID) due to the COVID-19 pandemic are diagnosed with anxiety, especially in self-isolation and forced restrictions on medical facilities. Anxiety disorders in IBS are observed in 20–50 % of patients. Patients with severe IBS often have various mental disorders, such as panic attacks, hypochondria, dysthymias, phobias, undifferentiated somatoform disorders [8]. The conditions of the COVID-19 pandemic are likely to exacerbate mental disorders and cause an unsatisfactory response to ongoing therapy.

The various drugs that affect each of the pathogenetic links are used for the treatment of IBS [2]. Kolofort® is one of them. It produced on the basis of technologically processed antibodies. The affine purified antibodies to tumor necrosis factor α (TNF- α), to the brain-specific protein S-100 and to histamine are subjected to repeated sequential dilution with physical effects at each of the stages. Three active components in their combination have a complex effect on the central and peripheral links

of the pathogenesis of functional disorders of the intestine [9].

The purpose of the observational study is to study the effectiveness of Kolofort® in patients with various variants of IBS that developed after COVID-19.

Materials and methods

The observational study included 32 outpatients with complaints abdominal pain, constipation, loose stools, flatulence, bloating, as well as anxiety and depression (Table 1). All of them had a history of COVID-19 pneumonia (with positive tests for SARS-CoV-2 RNA and 1–50 % of the lung involvement).

The dynamics of complaints was assessed by the FGID symptom questionnaire (Table 2), and anxiety by the Hamilton anxiety scale before and after treatment.

Kolofort® was prescribed to all patients in 2 tablets twice a day for 3 months.

The criteria for the effectiveness of Kolofort® was the changes in the scales for assessing symptom of IBS at the end of 1 month of therapy compared with the initial state.

The significance of changes in indicators was assessed using the Student's t-test with Statistica and MSExcel. The $p < 0.05$ level was accepted as a criterion of significance.

Results and discussion

We included 32 patients (10 men and 22 women). The age was 36.72 ± 5.90 years. Data on the clinical variant of IBS were reflected in Table 1.

Significant differences in the severity of IBS symptoms before and after therapy ($p < 0.05$) were observed on the scales: “abdominal pain decreasing after defecation”, “violation of the consistency and / or frequency of stool”, as well as “bloating (flatulence)” (Table 3).

The level of anxiety was significantly higher before treatment than after treatment (Table 4; $p < 0.05$), which may be due to a decrease in the severity of pain and discomfort in the abdomen disturbing the patient, normalization of the disturbed frequency and consistency of the stool, a decrease in flatulence during treatment with Kolofort®.

The results of prescribing Kolofort® in patients with IBS after COVID-19 are presented below in 2 clinical cases.

Patient 1, male, 38 years old, was hospitalised with coronavirus pneumonia in May 2021. The patient noted an increase in anxiety, a decrease in mood (hypothymia), impaired appetite and sleep during the hospitalization. A few days later the hospitalization,

Table 1. Distribution of patients taking into account the variant of IBS

Diagnosis	Number of patients with IBS (N = 32)	
	%	N
IBS with diarrhea	43,75	14
IBS with constipation	25,0	8
IBS, unclassified variant	21,875	7
IBS, mixed variant	9,375	3

Table 2. Questionnaire for the assessment of FGID symptoms

Have you had any symptoms during the previous week?	No	1 time per week	2–3 times a week	Daily	Several times a day
Pain in epigastrium					
Burning sensation in epigastrium					
Discomfort, heaviness and overflow in the abdomen after eating					
Early feeling of satiety					
Abdominal pain					
Bloating (flatulence)					
Violation of the consistency and / or frequency of the stool:					
- more often 3 times a day					
- liquid or mushy					
- less than 3 times a week					
- Solid or “sheep feces”					
The presence of a symptom: no – 0 points, 1 day a week – 1 point, 2–3 times a week – 2 points, daily – 3 points, several times a day – 4 points. When calculating the points reflecting the presence of a symptom should be summed up, the points obtained for each symptom should also be summed up.					
The sum of points before the start of treatment: ____					
Total points after the end of treatment: ____					

Table 3. Changes of the IBS symptom (M ± SD)

Name of the scale	Before treatment (N = 32)	After treatment (N = 32)	ρ
Abdominal pain	2,78 ± 0,63	1,875 ± 0,260	<0.05
Violation of the consistency and / or frequency of the stool	2,72 ± 0,49	1,625 ± 0,350	<0,05
Bloating (flatulence)	2,22 ± 0,58	1,31 ± 0,39	<0,05

diarrhea (semi-liquid stool 2–3 once a day) and flatulence developed. After discharge from the hospital, the severity of these symptoms increased and the patient called the doctor again.

Patient 2, female, 40 years old, had coronavirus pneumonia in September 2020 and was treated at home. The patient from the moment she was informed about a positive PCR test for SARS-CoV-2 noted anxiety. Abdominal pain and diarrhea (loose stools, defecation 3 times a day) developed 2 days after it. The patient called the doctor again with complaints of abdominal discomfort, flatulence,

diarrhea 3 times a day, as well as severe anxiety after COVID-19 recovery.

To exclude other diseases and confirm the functional nature of the disorder, both patients underwent a serological study for celiac disease, and the levels of fecal calprotectin, fecal lactoferrin and C-reactive protein were assessed in accordance with clinical guidelines for the diagnosis of IBS [2, 10]. These tests were negative.

These patients are prescribed a course of treatment with Kolofort® according to the standard scheme, 2 tablets twice a day for 3 months.

Table 4. Comparison of The Hamilton Anxiety Scale Before and After Kolofort® Treatment

	Before treatment (N = 32)		After treatment (N = 32)	
	%	N	%	N
No alarm (0–17 points)	18,75	6	53,13	17
Average severity of anxiety disorder (18–24 points)	59,38	19	43,75	14
Severe anxiety (25 or more points)	21,88	7	3,125	1

Table 5. Changes of indicators of the FGID symptom questionnaire in the clinical cases (in points)

Name of the scale	Before treatment (patient 1)	After treatment (patient 1)	Before treatment (patient 2)	After treatment (patient 2)
Violation of the consistency and / or frequency of the stool	8	0	7	0
Bloating (flatulence)	4	1	3	0

Table 6. Comparison of the Hamilton Anxiety Scale in the clinical cases

	Before treatment (patient 1)	After treatment (patient 1)	Before treatment (patient 2)	After treatment (patient 2)
No anxiety (0–17 points)	-	12	-	9
Average severity of anxiety disorder (18–24 points)	22	-	20	-
Severe anxiety (25 or more points)	-	-	-	-

Clinically significant changes during therapy were observed according to the questionnaire of symptoms of FGID on the scales “Violation of the consistency and/or frequency of stool” and “Bloating (flatulence)” (see Table 5).

Data on the level of anxiety in both patients with IBS before and after treatment with Kolofort® are reflected in Table 6.

Complex links in the pathogenesis of IBS require a complex therapeutic approach, which can be provided by the active components of Kolofort®. Anti-S-100 antibodies have a wide spectrum of psychotropic activity, including anxiolytic and anti-depressant effects, which is clinically manifested, among other things, by a decrease in anxiety. Anti-TNHa antibodies have anti-inflammatory effect, and antibodies to histamine have antispasmodic effect [9].

References

1. Drossman D.A., Hasler W.L. Rome IV — Functional GI disorders: disorders of Gut-Brain interaction. *Gastroenterology*. 2016;150(6):1262–79. DOI: 10.1053/j.gastro.2016.03.035
2. Ивашкин В.Т., Маев И.В., Шельгин Ю.А., Баранская Е.К., Белоус С.С., Белоусова Е.А. и др. Диагностика и лечение синдрома раздраженного кишечника (Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации и Ассоциации колопроктологов России). *Рос журн гастроэнтерол гепатол колопроктол*. 2021;31(5):74–95. [Ivashkin V.T., Maev I.V., Shelygin Yu.A., Baranskaya E.K., Belous S.S., Belousova E.A., et al. Diagnosis and Treatment of Irritable Bowel Syndrome: Clinical Recommendations of the Russian Gastroenterological Association and Association of Coloproctologists of Russia. *Rus J Gastroenterol Hepatol Coloproctol*. 2021;31(5):74–95 (In Russ.)] DOI: 10.22416/1382-4376-2021-31-5-74-95
3. Wang C., Pan R., Wan X., Tan Y., Xu L., Ho C.S., Ho R.C. Immediate Psychological Responses and Associated Factors during the Initial Stage of the 2019 Coronavirus Disease (COVID-19) Epidemic among the General Population in China. *Int J Environ Res Public Health*. 2020;17(5):1729. DOI: 10.3390/ijerph17051729
4. Ma C., Cong Y., Zhang H. COVID-19 and the Digestive System. *Am J Gastroenterol*. 2020;00:1–4. DOI: 10.14309/ajg.0000000000000691
5. Zuo T., Liu Q., Zhang F., Lui G.C., Tso E.Y., Yeoh Y.K., et al. Depicting SARS-CoV-2 faecal viral activity in association with gut microbiota composition

The limitation of this study is the small number of patients examined, a limited period of observation, and the absence of the control group. This study was pilot and should encourage a randomized, placebo-controlled trial of Kolofort® in treatment of “post-Covid” IBS [7, 11]. The literature is gradually accumulating data on “post-Covid” IBS, and even more broadly on “post-Covid” FGID. Therefore, 6 months after COVID-19 in a group of 280 patients, 5.3 % developed IBS, 2.1 % — functional dyspepsia, 1.8 % — a combination of IBS and functional dyspepsia [12]. The search for the optimal drug approach remains relevant.

Conclusions

Kolofort® leads to a decrease in the symptoms of IBS and anxiety in patients who had COVID-19.

- in patients with COVID-19. *Gut*. 2021;70(2):276–84. DOI: 10.1136/gutjnl-2020-322294
6. *Farsi Y., Tahvildari A., Arbabi M., Vazife F., Sechi L.A., Shahidi Bonjar A.H., et al.* Diagnostic, Prognostic, and Therapeutic Roles of Gut Microbiota in COVID-19: A Comprehensive Systematic Review. *Front Cell Infect Microbiol*. 2022;12:804644. DOI: 10.3389/fcimb.2022.804644
 7. *Гаус О.В., Ливзан М.А.* Постинфекционный СРК: новый взгляд на старую проблему. Эффективная фармакотерапия. 2021;17(16):108–13. [*Gaus O.V., Livzan M.A.* Post-infectious IBS: a new look at an old problem. Effective pharmacotherapy. 2021;17(16):108–13 (In Russ.)]. DOI: 10.33978/2307-3586-2021-17-16-108-113
 8. *Surdea-Blaga T., Băban A., Dumitrascu D.L.* Psychosocial determinants of irritable bowel syndrome. *World J Gastroenterol*. 2012;18(7):616–26. DOI: 10.3748/wjg.v18.i7.616
 9. *Цуканов В.В., Ржавичева О.С., Васютин А.В., Дунаевская О.В., Тонких Ю.Л., Бронникова Е.П.* Эффективность Колофорта в лечении больных с синдромом раздраженного кишечника. *Тер арх*. 2016;88(8):40–5. [*Tsukanov V.V., Rzhavicheva O.S., Vasjutin A.V., Du-naevskaja O.V., Tonkih Yu.L., Bronnikova E.P.* Efficacy of Kolofort for the treatment of patients with irritable bowel syndrome. *Ter Arkh*. 2016;88(8):40–5 (In Russ.)]. DOI: 10.17116/terarkh201688840-45
 10. *Lacy B.E., Pimentel M., Brenner D.M., Chey W.D., Keefer L.A., Long M.D., Moshiree B.* ACG Clinical Guideline: Management of Irritable Bowel Syndrome. *Am J Gastroenterol*. 2021;116(1):17–44. DOI: 10.14309/ajg.0000000000001036
 11. *Шептулин А.А., Анатольевна В.М.* Постинфекционный синдром раздраженного кишечника: спорные и нерешенные вопросы. *Рос журн гастроэнтерол гепатол, колопроктол*. 2021;31(6):41–6. [*Sheptulin A.A., Vize-Khripunova M.A.* Postinfectious Irritable Bowel Syndrome: Polemic and Open Issues. *Rus J Gastroenterol Hepatol Coloproctol*. 2021;31(6):41–6 (In Russ.)]. DOI: 10.22416/1382-4376-2021-31-6-41-46
 12. *Ghoshal U.C., Ghoshal U., Rahman M.M., Mathur A., Rai S., Akhter M., et al.* Post-infection functional gastrointestinal disorders following coronavirus disease-19: A case-control study. *J Gastroenterol Hepatol*. 2022;37(3):489–98. DOI: 10.1111/jgh.15717

Information about the author

Roman G. Myazin — Cand. Sci. (Med.), Assistant Professor, department of internal medicine, Volgograd State Medical University.
Contact information: naclo@mail.ru;
400131, Russia, Volgograd, Pavshih Bortsov sq., 1.
ORCID: <https://doi.org/0000-0002-2375-517X>

Информация об авторе

Мязин Роман Геннадиевич — кандидат медицинских наук, доцент кафедры внутренних болезней ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.
Контактная информация: naclo@mail.ru;
400131, Россия, г. Волгоград, пл. Павших Борцов, д. 1.
ORCID: <https://doi.org/0000-0002-2375-517X>

Submitted: 22.01.2022 Accepted: 20.02.2022 Published: 28.02.2022
Поступила: 22.01.2022 Принята: 20.02.2021 Опубликована: 28.02.2022



Метаболомные профили как новое понимание процессов болезни

О.Ю. Зольникова*, М.С. Решетова, М.Н. Иванова, В.Т. Ивашкин

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

Цель обзора: представить информацию о возможностях применения метаболомного профилирования для выявления биомаркеров различных заболеваний внутренних органов.

Основные положения. Новое диагностическое направление связано с высокочувствительным спектральным анализом молекул-биомаркеров. В обзоре литературы обсуждаются некоторые из последних достижений с акцентом на применение метаболомики для выявления основных метаболомных изменений при различных заболеваниях. Обсуждается возможность поиска диагностических маркеров при заболеваниях желудочно-кишечного тракта, респираторной и сердечно-сосудистой систем, в онкологии, эндокринологии, неврологии. Эти результаты определяют и новые потенциальные терапевтические стратегии, делая метаболомику полезной для широкого круга биомедицинских и фармацевтических исследований.

Заключение. Новые данные об изменении метаболомного профиля при разных нозологических формах помогут улучшить понимание патогенеза заболеваний. И разработать новые терапевтические подходы в лечении, учитывая данные индивидуальных характеристик пациента, выявляемые с помощью актуальных молекулярных технологий. Результаты метаболомных исследований могут быть применимы и в качестве мониторинга результатов лечения.

Ключевые слова: метаболиты, метаболомное профилирование, биомаркеры, масс-спектрометрия, жидкостная хроматография, мониторинг лечения

Конфликт интересов: Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования: Зольникова О.Ю., Решетова М.С., Иванова М.Н., Ивашкин В.Т. Метаболомные профили как новое понимание процессов болезни. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2022;32(1):46–52. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2022-32-1-46-52>

Metabolomic profiles as a new understanding of disease processes

Oxana Yu. Zolnikova*, Maria S. Reshetova, Marina N. Ivanova, Vladimir T. Ivashkin

Sechenov First Moscow State University (Sechenov University), Moscow, Russian Federation

Aim. This review will demonstrate possibilities of using metabolomic profiling to identify biomarkers of various internal organs diseases.

Key points. A new diagnostic direction is associated with high-sensitive spectral analysis of biomarker molecules. This review will discuss some of the latest advances with an emphasis on the use of metabolomics to identify major metabolic changes in various diseases. The possibility of finding diagnostic markers in diseases of the gastrointestinal tract, respiratory and cardiovascular systems, in oncology, endocrinology, neurology are discussed. These results define new potential therapeutic strategies, making metabolomics useful for a wide range of biomedical and pharmaceutical research.

Conclusion. Metabolomic profile changes in different types of diseases will help to improve understanding of the pathogenesis. New therapeutic approaches may be developed. They will take into account individual characteristics of the patient, identified by using current molecular technologies. The results of metabolomic studies can be used to monitor treatment outcomes.

Keywords: metabolites, metabolomic profiling, biomarkers, mass spectrometry, liquid chromatography, treatment monitoring

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

For citation: Zolnikova O.Yu., Reshetova M.S., Ivanova M.N., Ivashkin V.T. Metabolomic profiles as a new understanding of disease processes. Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology. 2022;32(1):46–52. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2022-32-1-46-52>

Метаболомные исследования — сравнительно новое и активно развивающееся научное направление, которое использует передовые методы аналитической химии и вычислительных технологий для описания сложных биохимических процессов. В настоящее время метаболомика находит применение во многих областях науки, включая здоровье человека, разработку лекарственных средств, микробиологию, пищевую промышленность. Разнообразие областей применения метаболомных исследований обусловлено возможностью анализа широкого спектра субстратов, включая твердые вещества (ткани, почва и др.), жидкости (биологические жидкости, вода) и газы (выдыхаемый воздух, запахи). Исследования могут выполняться как *in vivo* (с визуализацией определенных групп клеток) так и *in vitro* (с использованием экстрактов или биожидкостей) [1–4]. Основными аналитическими платформами для изучения метаболома выступают ядерно-магнитно-резонансная (ЯМР) спектроскопия, газовая хроматография масс-спектрометрия (ГХ-МС) и жидкостная хроматография МС (ЖХ-МС) [2]. Зачастую их сочетают между собой, что позволяет точно идентифицировать метаболиты в различных биообразцах и значительно расширить их изучаемый спектр. Метаболомные исследования условно подразделяют на метаболомное профилирование и целевой метаболомный анализ [3]. Профилирование используют, как правило, для поиска различий метаболома при разных нозологических формах. Целевой анализ проводят для определения конкретных метаболитов [4, 5]. На практике профилирование метаболома, как правило, предшествует дальнейшим целевым исследованиям. Фундаментальная основа такого диагностического подхода состоит в том, что продукция каждого метаболита обусловлена течением определенных биохимических реакций в организме, что позволяет использовать некоторые молекулы, имеющие высокую специфичность, в качестве биомаркеров.

Метаболомные исследования в гастроэнтерологии

В ходе исследований с помощью ЯМР высокого разрешения с вращением под магическим углом (HR-MAS) была проведена оценка уровня метаболитов при хроническом и остром панкреатите. Исследование продемонстрировало корреляцию изменений метаболомного профиля и воспалительных изменений поджелудочной железы. При остром некротизирующем панкреатите наблюдалось повышение уровня аминокислот (лейцина, изолейцина, валина) и снижение уровня таурина и жирных кислот по сравнению с хроническим панкреатитом. Авторы предположили, что данные изменения могут являться потенциальными метаболомными маркерами при проведении дифференциального диагноза между хроническим и острым панкреатитом [6]. Также описана работа, посвященная выделению

биомаркеров экзокринной недостаточности поджелудочной железы (ЭНПЖ). По результатам анализа в группе пациентов с ЭНПЖ наблюдалось повышение уровня фосфатидилсерина и фосфатидилхолина, пентазина и пептида, состоящего из аргинина, треонина и пролина [7].

В поисках специфичных метаболитов сыворотки крови, способных помочь в прогнозировании возникновения и прогрессирования воспалительных заболеваний кишечника (ВЗК), сопоставлены изменения микробиоты кишечника и метаболомные профили пациентов с болезнью Крона, язвенным колитом и группы контроля. Каждый образец стула подвергали метагеномному секвенированию и метаболомному анализу с использованием ГХ-МС. В результате исследования было продемонстрировано отличие метаболома у пациентов с ВЗК от группы здоровых добровольцев. На основе обобщения данных секвенирования и метаболомного анализа идентифицированы 122 ассоциации между бактериальным и метаболомным профилем. Одной из важных находок послужила обнаруженная корреляция изменений метаболитов с уменьшением таксономического биоразнообразия кишечника у пациентов с ВЗК [8]. В систематическом обзоре 2020 года обобщены наблюдения 64 исследований, направленных на изучение метаболома различных биологических сред организма у пациентов с ВЗК. Авторы обращают внимание, что при выборе материала для исследования необходимо учитывать высокую лабильность метаболомных показателей мочи и кала в зависимости от диеты пациента. Сыворотка и плазма крови в данном случае более медленно реагируют на изменения в рационе питания и могут нести в себе более статичную информацию о метаболомном профиле и о системном метаболизме в целом (табл. 1) [9]. В работах, описывающих анализ метаболитов крови пациентов с ВЗК, наблюдались изменения уровня аминокислот с разветвленной цепью. Так, в группах пациентов с болезнью Крона и язвенным колитом выявлено повышение уровня изолейцина, лейцина и валина по сравнению с группой контроля. 3-гидроксibuтират, продукт распада перечисленных выше аминокислот, был повышен в 5 наблюдениях у пациентов с язвенным колитом. В то же время уровень глутамина при ВЗК был снижен, что, по мнению авторов, свидетельствует о нарушении синтеза белков плотных контактов и нарушении целостности кишечной стенки. Наблюдалось увеличение отношения уровня кинуренина и триптофана. Уровни липидов, арахидоновой кислоты и арахидоната менялись разнонаправленно в образцах крови и кала, демонстрируя более низкие значения в крови и повышаясь в образцах стула [9].

В исследовании пациентов с целиакией определено повышение содержания индолкарбоновых (индолуксусной и индолпропионовой кислоты) и дикарбоновых кислот (янтарной и фумаровой

Таблица 1. Изменения метаболома при ВЗК [9]

Биологический субстрат	Выявленные изменения метаболома
Кал	↑ Ацилкарнитины, Лизофосфохолины, Триацилглицериды ↓ Первичные и вторичные желчные кислоты ↓ КЦЖК Аминокислоты: ↑ Лейцин, Изолейцин, Валин ↑ Аланин, Глицин, Лизин, Фенилаланин, Таурин, Тирозин
Моча	↑ Цитрат, Сукцинат ↓ Формиат, Гиппурат, Тригонеллин ↓ КЦЖК Аминокислоты: ↓ Аланин, Таурин, Аспарагин, Глицин
Кровь	↑ 3-Гидрокси-бутират ↑ Продукты катаболизма триптофана ↓ Арахидоновая кислота Аминокислоты: ↑ Изолейцин ↓ Триптофан ↓ Глутамин, Гистидин ↓ Лейцин, Изолейцин, Валин
Биопсийный материал	↓ Холин, Глиатилин ↓ Миоинозитол Аминокислоты: ↑ Аспартат ↓ Лейцин, Изолейцин, Валин ↓ Аланин, Глутамин, Глутамат
Выдыхаемый воздух	↑ Пентан ↓ Сероводород

кислот). Индолы являются метаболитами триптофана, имеют потенциальное нейропротективное действие и призваны предотвращать развитие окислительного стресса. Повышение ди-карбоновых кислот некоторыми авторами расценивается в качестве маркера гипоксии [10].

Большой интерес представляет изучение метаболомного профиля у пациентов с заболеваниями печени. Отмечено, что уровень гликохолевой кислоты, таурохолевой кислоты, фенилаланина, аминокислот с разветвленной цепью нарастает с увеличением тяжести заболевания от стеатоза до неалкогольного стеатогепатита (НАСГ), НАСГ-цирроз, в то время как значения глутатиона при этих нозологических формах снижаются ($p < 0,001$ для каждого состояния) [11, 12].

Метаболомные исследования в пульмонологии

На сегодняшний день исследований метаболома у пациентов с заболеваниями органов дыхания описано немного. Часто речь идет об изучении летучих органических соединений в концентрате выдыхаемого воздуха. В образцах выдыхаемого воздуха больных хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ), бронхиальной астмой (БА) и здоровых добровольцев было идентифицировано 9 соединений (2,3-дигидро-1-инден-1-он, этил цитрат, деканол-1, 2-феноксизтанол и др.), обладающих наибольшей значимостью в дифференциальной диагностике групп. Математический анализ полученных данных позволил разделить здоровых

и больных БА с точностью 75 %, здоровых и больных ХОБЛ с точностью 85 %, больных БА и ХОБЛ с точностью 83 % [13]. По мнению К. Bowerman et al., спектр метаболомного профиля сыворотки крови при ХОБЛ объединяет 46 % липидов, 20 % ксенобиотиков и 20 % метаболитов, связанных с аминокислотами, включая N-ацетилглутамат и его аналог N-карбамоилглутамат [14]. В проведенных исследованиях выявлены статистически значимые отрицательные корреляции между метаболитами глицерофосфолипидов и трех продуктов окислительного стресса (супероксиддисмутаза (SOD), миелопероксидаза (MPO) и 8-изопростогландин F2 α (8-изо-PGF2 α)). Наряду с этим было обнаружено, что диагностические значения SOD, MPO и 8-iso-PGF2 α в мокроте проявляют высокую чувствительность и специфичность в прогнозировании тяжести течения ХОБЛ [15].

В серии работ, проведенных у пациентов с БА, наиболее измененными путями метаболизма были биосинтез омега-6 или омега-3 жирных кислот, в том числе арахидоновой, линолевой, эйкозапентаеновой и докозагексаеновой кислот, а также метаболизм галактозы и цитрата [16, 17]. Измененные уровни γ -токоферола/ β -токоферола положительно коррелировали с составом кишечной микробиоты (семейство *Christensenellaceae*) [18]. Установлено существенное снижение содержания продуцируемых микробиотой короткоцепочечных жирных кислот (ацетата, пропионата и бутирата), изменение их спектра и изоформ [19]. Выявлена

обратная корреляционная связь между содержанием дикарбоновых кислот (субериновой (октандиовой) и себадиновой (декандиовой)) с объемом форсированного выдоха пациентов [20–22].

К. Hasegawa et al. провели метаболомный анализ сыворотки крови младенцев с тяжелым бронхолитом. Ученые исследовали взаимосвязь уровня 25-гидроксикальциферола (25ОНД) в сыворотке крови с метаболом и тяжестью течения бронхолита. Было установлено, что метаболиты (фибринопептид А, N1-метиладенозин, сфингомиелин), коррелирующие с низким уровнем 25ОНД, достоверно связаны с более частым использованием ИВЛ у этих больных. В то же время определены 6 метаболитов (1-(1-енилстеароил)-2-олеилглицерофосфорилэтаноламин (GPE), 1-(1-енилстеароил)-2-линолеил-GPE, изоурсодезоксихолат, 1-линолеил-глицерофосфат (GPA), глицерат, глицилвалин), коррелирующих с более высоким уровнем 25ОНД и низкой частотой использования ИВЛ [23].

При помощи масс-спектрометрии подтверждены различия метаболомного спектра выдыхаемого воздуха у пациентов с острым респираторным дистресс-синдром (ОРДС) при COVID-19 (28 пациентов) и в отсутствие такового (12 пациентов). В ходе многомерного анализа с точностью 93 % (чувствительность 90 %, специфичность 94 %) определен характерный «отпечаток дыхания» для COVID-19. Тремя наиболее отличающимися заметными летучими соединениями у пациентов с ОРДС при COVID-19 были метилпент-2-еналь, 2,4-октадиен-1-хлоргептан и нонаналь [24].

Метаболомные исследования в кардиологии

При помощи метаболомного профилирования показан более высокий риск развития сердечно-сосудистых заболеваний, связанный с триметиламин-N-оксидом (ТМАО) [25–27]. Последующие целевые метаболомные исследования позволили установить, что ТМАО является побочным продуктом триметиламина, который, в свою очередь, представляет собой продукт микробного распада карнитина, бетаина и холина, получаемых из мяса и фосфолипидов, содержащихся в рационе [28–30]. ТМАО изменяет баланс холестерина за счет нарушения активности флавиномоноксигеназы 3 [31]. Хотя роль ТМАО в физиологии человека все еще уточняется, существует большое количество доказательств, что эндогенно продуцируемый ТМАО в достаточно высоких количествах является метаболитом, провоцирующим развитие заболеваний сердечно-сосудистой системы. В исследовании Х. Chen et al. продемонстрирована взаимосвязь прогрессирования атеросклероза и нарушений метаболизма жирных кислот, в первую очередь пальмитиновой кислоты, которая существенно ускоряет развитие атеросклеротических изменений путем активации воспаления и апоптоза [32].

Изменения метаболомного профиля коррелируют с тяжестью течения хронической сердечной

недостаточности (ХСН) и систолической дисфункции миокарда. Наиболее важными метаболитами в этом патогенетическом сочетании являются 2-гидроксипутират, глицин, метилмалонат и мио-инозитол [33]. У пациентов с низкой фракцией выброса ЛЖ выявлены более высокие концентрации ацилкарнитиннов, карнитина, бетаина и аминокислот в сыворотке при низких уровнях фосфатидилхолинов, лизофосфатидилхолинов и сфингомиелинов [34].

Метаболомные исследования в онкологии

Рак широко известен как генетическое заболевание, возникающее в результате мутаций ключевых онкогенов или опухолевых супрессоров. Однако в последние годы в понимании этого заболевания произошли существенные изменения. Отчасти это связано с «повторным открытием» двух метаболитических процессов (аэробного гликолиза и глутаминолиза), которые обнаруживаются практически во всех опухолях, а также тесно связаны с рядом известных онкогенов и онкосупрессоров [35, 36]. Выявленные с помощью метаболомных исследований онкомолекулы представляют собой эндогенные метаболиты, накопление которых инициирует и/или поддерживает рост и метастазирование опухоли. Первым подтвержденным онкометаболитом был 2-гидроксиглутарат, в высоких концентрациях обнаруживаемый в глиомах [37, 38]. Это соединение, по-видимому, косвенно изменяет паттерны метилирования гистонов, что в конечном итоге приводит к онкогенезу. Позднее в качестве онкометаболитов определены фумарат, сукцинат, сарказин, глутамин, аспаргин и лактат [35–38].

В качестве метаболитов, ассоциированных с риском развития рака легких, признаны халфенпрокс, перметрин, а также сульфон биотина, который представляет собой окисленный биотин (также известен как витамин Н). Обсуждается, что причина увеличения активности этих метаболитов связана с курением [39].

В литературе представлен анализ метаболома мочи пациентов с онкологическими и предраковыми заболеваниями верхних отделов ЖКТ [40]. В данном исследовании приняли участие 44 пациента с карциномой пищевода, 31 пациент с пищеводом Барретта и 75 здоровых людей в группе контроля. Результаты исследования продемонстрировали четкие различия метаболомного профиля исследуемых групп [40]. Большое внимание в настоящее время уделяется роли короткоцепочечных жирных кислот (бутират), индолкарбоновых (индолуксусная, индолпропионовая) и дикарбоновых кислот (янтарная, фумаровая), продуцируемых микробиотой, в патогенезе рака толстой кишки. Эти метаболиты, по мнению исследователей, обладают опухолесупрессивными свойствами, и их содержание существенно снижается при опухолевом поражении кишки [10, 41].

По мере дальнейшего изучения причинных связей становится понятно, что многие

из онкометаболитов действуют как сигнальные молекулы или структурные регуляторы, которые влияют на иммунные клетки, активацию проканцерогенных воспалительных путей, контролируя процессы клеточного деления.

Метаболомные исследования в эндокринологии

Метаболомное профилирование позволило установить в качестве прогностического маркера развития сахарного диабета (СД) изменение уровня аминокислот. В частности, повышение в сыворотке крови количества аминокислот с разветвленной цепью (лейцин, изолейцин, валин), ароматических аминокислот (фенилаланин, тирозин) и малоизвестной аминокислоты (аминоадипиновая кислота) может быть использовано для идентификации людей с риском развития СД 2-го типа. Предполагается, что уровни этих маркеров несут прогностический потенциал задолго до начала заболевания. С одной стороны, могут быть связаны с диетическими факторами, а с другой — быть обусловленными изменением состава микробиоты кишечника (снижением содержания *Propionibacterium*, *Bifidobacterium*). Последний фактор, в свою очередь, может способствовать развитию инсулинорезистентности и диабета [42–44].

Метаболомные исследования в неврологии

Нейродегенеративные заболевания, такие как болезнь Паркинсона и болезнь Альцгеймера, опосредуются развитием митохондриальной дисфункции и окислительного стресса. Наряду с этим у пациентов выявлен ряд характерных изменений в метаболомном профиле. Так, при болезни Паркинсона нарушен метаболизм аминокислот, жирных кислот, глутатиона, что свидетельствует в пользу повышенного оксидативного стресса, наличия нейровоспаления, а также нарушения регуляции глюкозы [45]. R. He et al. установили корреляционные связи между содержанием гомованилиновой кислоты (метаболита дофамина) и имеющимися у пациентов двигательными нарушениями [46]. В качестве предикторов развития болезни Альцгеймера обсуждается изменение содержания в сыворотке крови уровней церамида,

сфингомиелина и фосфатидилхолина. Некоторые из этих метаболитов коррелируют с выраженностью когнитивных нарушений и могут выступать в качестве маркеров прогрессирования заболевания [47].

При демиелинизирующих заболеваниях, в частности при рассеянном склерозе, метаболомный профиль характеризуется увеличением содержания кетонных тел (β -гидроксibuтирата, ацетоацетата, ацетона), что связано с нарушением обмена трикарбонных жирных кислот в митохондриях. Отмечено увеличение содержания холина и фосфолипидов, а также снижение триптофана и его нейроактивного метаболита кинуренина [47–50].

Интересные находки касаются пациентов с шизофренией. Известно, что это заболевание связано с наличием инсулинорезистентности и повышенным содержанием триглицеридов с длинноцепочечными насыщенными жирными кислотами (с 16 и более атомами углерода), а также аминокислот с разветвленной цепью (фенилаланин, тирозин, пролин, глутаминовая кислота, молочная кислота, пировиноградная кислота). Изначально такие метаболитические изменения связывали с побочными эффектами антипсихотических препаратов. В настоящее время доказано, что названные изменения характерны для всех пациентов с шизофренией, вне зависимости от проводимой медикаментозной терапии, и выступают в качестве биомаркеров заболевания. В целом известно, что для всех психозов свойственны глутамат-зависимые механизмы развития. Однако характерной и отличительной чертой шизофрении служит увеличение содержания пролина, образуемого из глутамата [47].

Заключение

Современная медицина объединяет в себе стратегию профилактики, своевременной диагностики и лечения заболеваний внутренних органов.

Метаболомные исследования, включающие всестороннюю характеристику метаболитов, все чаще проводятся для понимания механизмов развития болезни, поиска биомаркеров заболеваний, определения новых терапевтических стратегий и мониторинга результатов лечения.

Литература / References

1. Wishart D. Emerging applications of metabolomics in drug discovery and precision medicine Nat Rev Drug Discov. 2016;15(7):473–84. DOI: 10.1038/nrd.2016.32
2. van de Velde B., Guillaume D., Kohler I. Supercritical fluid chromatography — Mass spectrometry in metabolomics: Past, present, and future perspectives. J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci. 2020;1161:122444. DOI: 10.1016/j.jchromb.2020.122444
3. Kelly R.S., Kelly M.P., Kelly P.T. Metabolomics, physical activity, exercise and health: A review of the current evidence. Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis. 2020;1866(12):165936. DOI: 10.1016/j.bbadis.2020.165936
4. Ghosh T., Philtrun D., Zhang W., Kechris K., Ghosh D. Reproducibility of mass spectrometry based metabolomics data. BMC Bioinformatics. 2021;22(1):423. DOI: 10.1186/s12859-021-04336-9
5. Kondoh H., Kameda M., Yanagida M. Whole Blood Metabolomics in Aging Research. Int J Mol Sci. 2020;22(1):175. DOI: 10.3390/ijms22010175
6. Ma C., Tian B., Wang J., Yang G., Pan C., Lu J. Metabolic characteristics of acute necrotizing pancreatitis and chronic pancreatitis. Mol Med Rep. 2012;6(1):57–62. DOI: 10.3892/mmr.2012.881
7. Diaz C., Jiménez-Luna C., Diéguez-Castillo C. Untargeted metabolomics for the diagnosis of exocrine pancreatic insufficiency in chronic pancreatitis. Med. 2021;57(9):1–9. DOI: 10.3390/medicina57090876
8. Franzosa E.A., Sirota-Madi A., Avila-Pacheco J. Gut microbiome structure and metabolic activity in inflammatory

- bowel disease. *Nat Microbiol.* 2019;4(2):293–305. DOI: 10.1038/s41564-018-0306-4
9. *Gallagher K., Catesson A., Griffin J., Holmes E., Williams H.* Metabolomic Analysis in Inflammatory Bowel Disease: A Systematic Review. 2021;15(5):813–26. DOI: 10.1093/ecco-jcc/jjaa227
 10. *Ситкин С.И., Ткаченко Е.И., Вахитов Т.Я., Орешко Л.С., Жигалова Т.Н., Авалуева Е.Б.* Метаболизм сыроворотки крови и микробиота кишечника при язвенном колите и целиакии. Вестник Северо-западного государственного медицинского университета имени И.И. Мечникова. 2014;3:12–23. [Sitkin S.I., Tkachenko E.I., Vakhitov T.Ya., Oreshko L.S., Zhigalova T.N., Avalueva E.B. Serum metabolome and intestinal microbiota in ulcerative colitis and celiac disease. Bulletin of the North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov. 2014;3:12–23 (In Russ.)].
 11. *Masarone M., Troisi J., Aglitti A., Torre P., Colucci A., Dallio M.* Untargeted metabolomics as a diagnostic tool in NAFLD: discrimination of steatosis, steatohepatitis and cirrhosis. *Metabolomics.* 2021;17(2):12. DOI: 10.1007/s11306-020-01756-1
 12. *Nimer N., Choucair I., Wang Z., Nemet I., Li L., Guksyan J.* Bile acids profile, histopathological indices and genetic variants for non-alcoholic fatty liver disease progression. *Metabolism.* 2020; 116:154457. DOI: 10.1016/j.metabol.2020.154457
 13. *Анохина Т.Н., Анаев Э.Х., Чучалин А.Г., Ревельский А.И., Родионов А.А., Ревельский И.А. и др.* Метаболический подход в диагностике бронхиальной астмы и хронической обструктивной болезни легких. Российский биомедицинский журнал. 2011;4:1266–77. [Anokhina T.N., Anaev E.Kh., Chuchalin A.G., Revelsky A.I., Rodionov A.A., Revelsky I.A., et al. Metabolomic approach in the diagnosis of asthma and COPD. Russian Biomedical Journal. 2011;4:1266–77 (In Russ.)].
 14. *Bowerman K., Rehman S., Vaughan A., Lachner N., Budden K.* Disease-associated gut microbiome and metabolome changes in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Nat Commun.* 2020;11(1):5886. DOI: 10.1038/s41467-020-19701-0
 15. *Zhu T., Li S., Wang J., Liu Ch, Gao L., Zeng Yu., et al.* Induced sputum metabolomic profiles and oxidative stress are associated with chronic obstructive pulmonary disease (COPD) severity: potential use for predictive, preventive, and personalized medicine. *EPMA J.* 2020;11(4):645–59. DOI: 10.1007/s13167-020-00227-w
 16. *Albornoz A., Alarcon P., Morales N., Uberti B., Henriquez C., Manosalva C., et al.* Metabolomics analysis of bronchoalveolar lavage fluid samples in horses with naturally-occurring asthma and experimentally-induced airway inflammation. *Res Vet Sci.* 2020;133:276–82. DOI: 10.1016/j.rvsc.2020.09.033
 17. *Villaseñor A., Equiluz-Gracia I., Moreira A., Wheelock C.E., Escribese M.M.* Metabolomics in the Identification of Biomarkers of Asthma. *Metabolites.* 2021;11(6):346. DOI: 10.3390/metabo11060346
 18. *Lee-Sarwar K.A., Kelly R.S., Lasky-Su J., Zeiger R.S., O'Connor G.T., Sandel M.T., et al.* Integrative analysis of the intestinal metabolome of childhood asthma. *J Allergy Clin Immunol.* 2019;144(2):442–54. DOI: 10.1016/j.jaci.2019.02.032
 19. *Ivashkin V., Zolnikova O., Potskherashvili N., Trukhmanov A., Kokina N., Dzhakhaya N., et al.* A metabolic activity of the intestinal microflora in patients with bronchial asthma. *Clinics and Practice.* 2019;9:1126. DOI: 10.4081/cp.2019.1126
 20. *Xu S., Panettieri R., Jude J.* Metabolomics in asthma: A platform for discovery. *Mol Aspects Med.* 2021;3:100990. DOI: 10.1016/j.mam.2021.100990
 21. *Wang C., Jiang S., Zhang S., Ouyang Z., Wang G., Wang F.* Research Progress of Metabolomics in Asthma. *Metabolites.* 2021;11(9):567. DOI: 10.3390/metabo11090567
 22. *Papamichael M., Katsardis C., Sarandi E., Georgaki S., Frima E.S., Varvarigou A. et al.* Application of Metabolomics in Pediatric Asthma: Prediction, Diagnosis and Personalized Treatment. *Metabolites.* 2021;11(4):251. DOI: 10.3390/metabo11040251
 23. *Hasegawa K., Stewart C.J., Celedón J.C., Mansbach J.M., Tierney C., Camargo C.A.* Serum 25-hydroxyvitamin D, metabolome, and bronchiolitis severity among infants-A multicenter cohort study. *Pediatr Allergy Immunol.* 2018;29(4):441–5. DOI: 10.1111/pai.12880
 24. *Grassin-Delye S., Roquencourt C., Moine P., Saffroy G., Carn S., Heming N.* Metabolomics of exhaled breath in critically ill COVID-19 patients: A pilot study. *EBioMedicine.* 2021;63:103154. DOI: 10.1016/j.ebiom.2020.103154
 25. *Tang W.H., Wang Z., Levison B.S., Koeth R.A., Britt E.B.* Intestinal microbial metabolism of phosphatidylcholine and cardiovascular risk. *N Engl J Med.* 2013;368:1575–84. DOI: 10.1056/NEJMoa1109400
 26. *Amin A.M.* Metabolomics applications in coronary artery disease personalized medicine. *Adv Clin Chem.* 2021;102:233–70. DOI: 10.1016/bs.acc.2020.08.003
 27. *Murthy V.L., Reis J.P., Pico A.R., Kitchen R., Lima J.A., Lloyd-Jones D., et al.* Comprehensive Metabolic Phenotyping Refines Cardiovascular Risk in Young Adults. *Circulation.* 2020;142(22):2110–27. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.120.047689
 28. *Koeth R. A., Wang Z., Levison B., Buffa J., Org E., et al.* Intestinal microbiota metabolism of L-carnitine, a nutrient in red meat, promotes atherosclerosis. *Nat. Med.* 2013;19:576–85. DOI: 10.1038/nm.3145
 29. *Wang Z., Tang W., Buffa J., Fu X., Britt E., et al.* Prognostic value of choline and betaine depends on intestinal microbiota-generated metabolite trimethylamine-N-oxide. *Eur Heart J.* 2014;35:904–10. DOI: 10.1093/eurheartj/ehu002
 30. *Nayor M., Brown K.J., Vasan R.S.* The Molecular Basis of Predicting Atherosclerotic Cardiovascular Disease Risk. *Circ Res.* 2021;128(2):287–303. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.120.315890
 31. *Warrior M., Shih D., Burrows A., Ferguson D., Gromovsky A., Brown A., et al.* The TMAO-generating enzyme flavin monooxygenase 3 is a central regulator of cholesterol balance. *Cell Rep.* 2015;10:326–38. DOI: 10.1016/j.celrep.2014.12.036
 32. *Chen X., Liu L., Palacios G.* Plasma metabolomics reveals biomarkers of the atherosclerosis. *Journal of Separation Science.* 2010;33:2776–83. DOI: 10.1002/jssc.201000395
 33. *Deidda M., Piras C., Dessalvi C.* Metabolomic approach to functional and metabolic myocardial changes in heart failure. *Journal of Translational Medicine.* 2015;13:297. DOI: 10.1186/s12967-015-0661-3
 34. *Zordoky B.N., Sung M.M., Ezekowitz J.* Metabolomic Fingerprint of Heart Failure with Preserved Ejection Fraction. *PLoS ONE.* 2015;10(5):e0124844. DOI: 10.1371/journal.pone.0124844
 35. *Wishart D.S.* Is cancer a genetic disease or a metabolic disease? *EBioMedicine.* 2015;2(6):478–9. DOI: 10.1016/j.ebiom.2015.05.022
 36. *Qu W., Oya S., Lieberman B., Ploessl K., Wang L., et al.* Preparation and characterization of L-[5-11C]-glutamine for metabolic imaging of tumors. *J Nucl Med.* 2012;53(1):98–105. DOI: 10.2967/jnumed.111.093831
 37. *Losman J.A., Looper R., Koivunen P.* (R)-2-hydroxyglutarate is sufficient to promote leukemogenesis and its effects are reversible. *Science.* 2013;339(6127):1621–5. DOI: 10.1126/science.1231677
 38. *Zhu L., Ploessl K., Zhou R., Mankoff D., Kung H.* Metabolic Imaging of Glutamine in Cancer. *J Nucl Med.* 2017;58(4):533–7. DOI: 10.2967/jnumed.116.182345
 39. *Лисица А.В., Пономаренко Е.А., Лохов П.Г., Арчаков А.И.* Постгеномная медицина: альтернатива биомаркерам. Вестник РАМН. 2016;71(3):255–60. [Lisitsa A.V., Ponomarenko E.A., Lokhov P.G., Archakov A.I. Postgenomic Medicine: Alternative to Biomarkers. *Annals of the*

- Russian Academy of Medical Sciences. 2016;71(3):255–60 (In Russ.). DOI: 10.15690/vramn64
40. Davis V.W., Schiller D.E., Eurich D. Urinary metabolic signature of esophageal cancer and Barrett's esophagus. *World J Surg Onc.* 2021;10:271. DOI: 10.1186/1477-7819-10-271
 41. Bhatt A.P., Redinbo M.R., Bultman S.J. The role of the microbiome in cancer development and therapy. *CA Cancer J Clin.* 2017;67(4):326–44. DOI: 10.3322/caac.21398
 42. Bar N., Korem T., Weissbrod O., Zeevi D., Rothschild D., et al. A reference map of potential determinants for the human serum metabolome. *Nature.* 2020;588(7836):135–40. DOI: 10.1038/s41586-020-2896-2
 43. De Angelis M., Garruti G., Minervini F., Bonfrate L., Portincasa P., Gobetti M. The Food-gut Human Axis: The Effects of Diet on Gut Microbiota and Metabolome. *Curr Med Chem.* 2019;26(19):3567–83. DOI: 10.2174/0929867324666170428103848
 44. Chen Z.Z., Gerszten R.E. Metabolomics and Proteomics in Type 2 Diabetes. *Circ Res.* 2020;126(11):1613–27. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.120.315898
 45. Willkommen D., Lucio M., Moritz F., Forcisi S., Kanawati B., Smirnov K., et al. Metabolomic investigations in cerebrospinal fluid of Parkinson's disease. *PLoS One.* 2018;13(12):e0208752. DOI: 10.1371/journal.pone.0208752
 46. He R., Yan X., Guo J., Xu Q., Tang B., Sun Q. Recent Advances in Biomarkers for Parkinson's Disease. *Front Aging. Neurosci.* 2018;10:305. DOI: 10.3389/fnagi.2018.00305
 47. Orešič M., Tang J., Seppänen-Laakso T., Mattila I., Saarni S.E., Saarni S.I., et al. Metabolome in schizophrenia and other psychotic disorders: a general population-based study. *Genome Med.* 2011;3(3):19. DOI: 10.1186/gm233
 48. Tripp B.A., Dillon S.T., Yuan M., Asara J.M., Vasunilashorn S.M., Fong T.G., et al. Targeted metabolomics analysis of postoperative delirium. *Sci Rep.* 2021;11(1):1521. DOI: 10.1038/s41598-020-80412-z
 49. Liu L., Zhao J., Chen Y., Feng R. Metabolomics strategy assisted by transcriptomics analysis to identify biomarkers associated with schizophrenia. *Anal Chim Acta.* 2020;1140:18–29. DOI: 10.1016/j.aca.2020.09.054
 50. Wu L., Han Y., Zheng Z., Peng G., Liu P., Yue S., et al. Altered Gut Microbial Metabolites in Amnesic Mild Cognitive Impairment and Alzheimer's Disease: Signals in Host-Microbe Interplay. *Nutrients.* 2021;13(1):228. DOI: 10.3390/nu13010228.

Сведения об авторах

Зольникова Оксана Юрьевна* — доктор медицинских наук, доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет).
Контактная информация: zolnikova_o_yu@staff.sechenov.ru; 119435, г. Москва, ул. Погодинская, д. 1, стр. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6701-789X>

Решетова Мария Сергеевна — аспирант кафедры пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет).
Контактная информация: maria.reshetova@icloud.com; 119435, г. Москва, ул. Погодинская, д. 1, стр. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9276-6924>

Иванова Марина Николаевна — аспирант кафедры пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет).
Контактная информация: schtern93@mail.ru; 119435, г. Москва, ул. Погодинская, д. 1, стр. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7157-6627>

Ивашкин Владимир Трофимович — доктор медицинских наук, профессор, академик РАН, заведующий кафедрой пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет).
Контактная информация: ivashkin_v_t@staff.sechenov.ru; 119435, г. Москва, ул. Погодинская, д. 1, стр. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6815-6011>

Information about the authors

Oxana Yu. Zolnikova* — Dr. Sci. (Med.), Associate Prof., Department of Propaedeutics of Internal Diseases, Gastroenterology and Hepatology, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).
Contact information: zolnikova_o_yu@staff.sechenov.ru; 119435, Moscow, Pogodinskaya str., 1, bld. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6701-789X>

Maria S. Reshetova — graduate student, Department of Propaedeutics of Internal Diseases, Gastroenterology and Hepatology, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).
Contact information: maria.reshetova@icloud.com; 119435, Moscow, Pogodinskaya str., 1, bld. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9276-6924>

Marina N. Ivanova — graduate student, Department of Propaedeutics of Internal Diseases, Gastroenterology and Hepatology, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).
Contact information: schtern93@mail.ru; 119435, Moscow, Pogodinskaya str., 1, bld. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7157-6627>

Vladimir T. Ivashkin — Dr. Sci. (Med.), RAS Academician, Prof., Department Head, Department of Propaedeutics of Internal Diseases, Gastroenterology and Hepatology, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).
Contact information: ivashkin_v_t@staff.sechenov.ru; 119435, Moscow, Pogodinskaya str., 1, bld. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6815-6011>

Поступила: 17.11.2021 Принята: 22.12.2021 Опубликована: 28.02.2022
Submitted: 17.11.2021 Accepted: 22.12.2021 Published: 28.02.2022

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author



Metabolomic profiles as a new understanding of disease processes

Oxana Yu. Zolnikova*, Maria S. Reshetova, Marina N. Ivanova, Vladimir T. Ivashkin

Sechenov First Moscow State University (Sechenov University), Moscow, Russian Federation

Aim. This review will demonstrate possibilities of using metabolomic profiling to identify biomarkers of various internal organs diseases.

Key points. A new diagnostic direction is associated with high-sensitive spectral analysis of biomarker molecules. This review will discuss some of the latest advances with an emphasis on the use of metabolomics to identify major metabolic changes in various diseases. The possibility of finding diagnostic markers in diseases of the gastrointestinal tract, respiratory and cardiovascular systems, in oncology, endocrinology, neurology are discussed. These results define new potential therapeutic strategies, making metabolomics useful for a wide range of biomedical and pharmaceutical research.

Conclusion. Metabolomic profile changes in different types of diseases will help to improve understanding of the pathogenesis. New therapeutic approaches may be developed. They will take into account individual characteristics of the patient, identified by using current molecular technologies. The results of metabolomic studies can be used to monitor treatment outcomes.

Keywords: metabolites, metabolomic profiling, biomarkers, mass spectrometry, liquid chromatography, treatment monitoring

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

For citation: Zolnikova O.Yu., Reshetova M.S., Ivanova M.N., Ivashkin V.T. Metabolomic profiles as a new understanding of disease processes. Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology. 2022;32(1):46–52. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2022-32-1-46-52>

Метаболомные профили как новое понимание процессов болезни

О.Ю. Зольникова*, М.С. Решетова, М.Н. Иванова, В.Т. Ивашкин

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

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

Цель обзора: представить информацию о возможностях применения метаболомного профилирования для выявления биомаркеров различных заболеваний внутренних органов.

Основные положения. Новое диагностическое направление связано с высокочувствительным спектральным анализом молекул-биомаркеров. В обзоре литературы обсуждаются некоторые из последних достижений с акцентом на применение метаболомики для выявления основных метаболомных изменений при различных заболеваниях. Обсуждается возможность поиска диагностических маркеров при заболеваниях желудочно-кишечного тракта, респираторной и сердечно-сосудистой систем, в онкологии, эндокринологии, неврологии. Эти результаты определяют и новые потенциальные терапевтические стратегии, делая метаболомику полезной для широкого круга биомедицинских и фармацевтических исследований.

Заключение. Новые данные об изменении метаболомного профиля при разных нозологических формах помогут улучшить понимание патогенеза заболеваний. И разработать новые терапевтические подходы в лечении, учитывая данные индивидуальных характеристик пациента, выявляемые с помощью актуальных молекулярных технологий. Результаты метаболомных исследований могут быть применимы и в качестве мониторинга результатов лечения.

Ключевые слова: метаболиты, метаболомное профилирование, биомаркеры, масс-спектрометрия, жидкостная хроматография, мониторинг лечения

Конфликт интересов: Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования: Зольникова О.Ю., Решетова М.С., Иванова М.Н., Ивашкин В.Т. Метаболомные профили как новое понимание процессов болезни. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2022;32(1):46–52. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2022-32-1-46-52>

Metabolomic studies are relatively new and rapidly developing scientific direction. It uses advanced analytical chemistry and computational technologies to describe complex biochemical processes. Currently, metabolomics has applications in various fields of science, including human health, drug development, microbiology, and the food industry. The variety of metabolomic studies application fields is due to possibility to analyze a wide range of substrates, including solids (tissues, soil, etc.), liquids (biological fluids, water) and gases (exhaled air, odors). These researches can be carried out in vivo (with visualization of a specific group of cells) and in vitro (using extracts and biofluids) [1–4]. Nuclear magnetic resonance spectroscopy (NMR), gas chromatography-mass spectrometry (GC-MS) and liquid chromatography-mass spectrometry (LC-MS) serve as major analytics platforms to examine metabolome [2]. Combination of research types allows to accurately identify metabolites in different biosamples and significantly broaden their studied range. Metabolomic studies are conventionally subdivided into metabolomic profiling and metabolomic target analysis [3]. Metabolomic profiling is generally used to identify metabolomic differences in various nosologies. Target analysis is conducted to determine specific metabolites [4, 5]. In practice, metabolomic profiling precedes further targeted research. The fundamental basis of this diagnostic approach includes the following fact: the production of each metabolite is caused by particular biochemical reactions in the body. This allows the use of certain highly specific molecules as biomarkers.

Metabolomic researches in gastroenterology

Using high-resolution magnetic resonance imaging (MRI) with high resolution magic-angle spinning (HR-MAS) the level of metabolites in chronic and acute pancreatitis was assessed. The study demonstrated a correlation between changes in the metabolomic profile and inflammatory changes in the pancreas. In acute necrotizing pancreatitis, an increase in the level of amino acids (leucine, isoleucine, valine) and a decrease in the level of taurine and fatty acids compared with chronic pancreatitis were observed. The authors suggested that these changes may be potential metabolomic markers in the differential diagnosis between chronic and acute pancreatitis [6]. Also, a work devoted to the isolation of exocrine pancreatic insufficiency biomarkers is described (EPI). According to the analysis results, in the group of patients with EPI, an increase in the levels of phosphatidylserine, phosphatidylcholine, pentazine and a peptide consisting of arginine, threonine and proline was observed [7].

A search was carried out for specific serum metabolites that can help predict the onset and progression of inflammatory bowel disease (IBD). The changes in gut microbiota and metabolomic profiles of patients with Crohn's disease, ulcerative colitis

and healthy control were compared. Each stool sample was subjected to metagenomic sequencing and metabolomic analysis using GC-MS. As a result of the study, the difference between the metabolome in patients with IBD and in the group of healthy controls was demonstrated. Based on the generalization of sequencing data and metabolomic analysis, 122 associations between bacterial and metabolomic profiles were identified. One of the important findings was the revealed correlation of changes in metabolites with a decrease in taxonomic biodiversity of the gut microbiota in patients with IBD [8]. In a systematic review, published in 2020, observations from 64 studies, aimed at studying the metabolome of various biological environments of the body in patients with IBD, were summarized. The authors point to the fact that when choosing a material for research, it is necessary to take into account the high lability of the metabolomic indicators of urine and feces, which vary depending on the patient's diet. In this case, serum and blood plasma react more slowly to changes in the diet and can carry more static information about the metabolomic profile and about systemic metabolism in general (Table 1). In studies describing the analysis of blood metabolites of patients with IBD, changes in the level of branched-chain amino acids were observed. Thus, in the groups of patients with Crohn's disease and ulcerative colitis, an increase in the levels of isoleucine, leucine and valine was observed compared with the control group. 3-hydroxybutyrate, a breakdown product of the amino acids listed above, was increased in 5 cases in patients with ulcerative colitis. At the same time, the level of glutamine in IBD was reduced, which, according to the authors, indicates a defect in the process of tight junction proteins synthesis and the intestinal wall integrity loss. An increase in the ratio of kynurenine and tryptophan levels was observed. The levels of lipids, arachidonic acid and arachidonate varied in different directions in blood and feces samples, showing lower values in blood and increasing in stool samples [9].

In a study of patients with celiac disease, an increase in the content of indolecarboxylic (indoleacetic acid, indolepropionic acid) and dicarboxylic acids (succinic and fumaric acids) was determined. Indolic acids are metabolites of tryptophan with potential neuroprotective effects and are designed to prevent the development of oxidative stress. An increase in dicarboxylic acids is considered by the authors as a marker of hypoxia [10].

The study of the metabolomic profile in patients with liver diseases is of great interest. It is noted that the level of glycocholic acid, taurocholic acid, phenylalanine, branched-chain amino acids increases with more severity disease from steatosis to non-alcoholic steatohepatitis (NASH), NASH cirrhosis, while the values of glutathione in these nosological forms decrease ($p < 0.001$ for each state) [11, 12].

Table. 1. Metabolomic profiles in IBD

Biological substrate	Identified changes in the metabolome
Stool	↑ Acylcarnitines, Lysophospho-choline, Triacylglycerides ↓ Primary and Secondary bile acids ↓ SCFA Amino Acids: ↑ Leucine, Isoleucine, Valine ↑ Alanine, Glycine, Lysine, Phenylalanine, Taurine, Tyrosine
Urine	↑ Citrate, Succinate ↓ Formate, Hippurate, Trigonelline ↓ SCFA Amino Acids: ↓ Alanine, Taurine Asparagine, Glycine
Blood	↑ 3-Hydroxybutyrate ↑ Tryptophan Catabolites ↓ Arachidonic acid Amino Acids: ↑ Isoleucine ↓ Tryptophan ↓ Glutamine, Histidine ↓ Leucine, Isoleucine, Valine
Biopsy material	↓ Choline, Glatilin ↓ Myoinositol Amino Acids: ↑ Aspartate ↓ Leucine, Isoleucine, Valine ↓ Alanine, Glutamine, Glutamate
Breath	↑ Pentane ↓ Hydrogen sulfide

Metabolomic researches in pulmonology

To date, few metabolomic researches in patients with respiratory system diseases have been described. Usually, they deal with the study of volatile organic compounds in the concentrate of exhaled air. In samples of exhaled air from patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD), bronchial asthma (BA) and healthy controls, 9 compounds were identified (2,3-dihydro-1-inden-1-one, ethyl citrate, decanol-1, 2-phenoxyethanol and others), which are of the greatest importance in the differential diagnosis of groups. Mathematical analysis of the obtained data allowed us to distinguish between healthy and patients with BA with an accuracy of 75 %, healthy and patients with COPD with an accuracy of 85 %, patients with BA and COPD with an accuracy of 83 % [13]. In the view of Bowerman K. et al., the spectrum of the metabolomic profile of blood serum in COPD combines 46 % of lipids, 20 % of xenobiotics and 20 % of metabolites associated with amino acids, including N-acetylglutamate and its analogue N-carbamoylglutamate [14]. Statistically significant negative correlations between metabolites of glycerophospholipids and three products of oxidative stress (superoxide dismutase (SOD), myeloperoxidase (MPO), and 8-isoprostaglandin F_{2α} (8-iso-PGF_{2α})) have been revealed in studies. Along with that, it was found that the diagnostic values of SOD, MPO and 8-iso-PGF_{2α} in sputum exhibit high sensitivity and specificity in predicting the severity of COPD [15].

In a number of studies in patients with BA, the most altered metabolomic pathways were the biosynthesis of omega-6 or omega-3 fatty acids, including arachidonic, linoleic, eicosapentaenoic and docosahexaenoic acids, as well as the metabolism of galactose and citrate [16, 17].

Altered levels of γ-tocopherol / β-tocopherol, positively correlated with the composition of the gut microbiota (family Christensenellaceae) [18]. A significant decrease in the content of short-chain fatty acids (acetate, propionate, and butyrate) produced by the microbiota, a change in their spectrum and isoforms was found [19]. An inverse correlation was found between the content of dicarboxylic acids (suberic (octanedioic) and sebacic (decandioic)) with the forced expiratory volume of patients [20–22].

Hasegawa K. et al. performed a metabolomic analysis of the blood serum of infants with severe bronchiolitis. Scientists investigated the relationship of serum 25-hydroxycalciferol (25OHD) levels with the metabolome and the severity of bronchiolitis. It was found that metabolites (fibrinopeptide A, N1-methyladenosine, sphingomyelin) correlated with a low level of 25OHD are significantly associated with more frequent use of invasive mechanical ventilation in these patients. At the same time, 6 metabolites were identified (1-(1-enylstearoyl)-2-oleoylglycerophosphorylethanolamine (GPE); 1-(1-enylstearoyl)-linoleyl-GPE; isoursodeoxycholate; 1-linoleoyl-glycerophosphate (GPA); glycerate; glycylvalin

correlating with a higher level of 25OHD and a lower frequency of use of invasive mechanical ventilation [23].

Mass spectrometry confirmed the differences in the metabolomic spectrum of exhaled air in patients with acute respiratory distress syndrome (ARDS) with COVID-19 (28 patients) and in healthy controls (12 patients). In a multivariate analysis with an accuracy of 93 % (sensitivity: 90 %, specificity: 94 %), a characteristic “breath print” for COVID-19 was determined. The three most distinct notable volatiles in COVID-19 ARDS patients were methylpent-2-enal, 2,4-octadiene-1-chloroheptane, and nonanal [24].

Metabolomic researches in cardiology

Using metabolomic profiling, trimethylamine-N-oxide (TMAO) has been identified, which is associated with a higher risk of developing cardiovascular diseases [25–27]. Subsequent targeted metabolomic studies have established that TMAO is a by-product of trimethylamine. Trimethylamine, in turn, is a product of the microbial degradation of carnitine, betaine and choline obtained from meat and contained in food phospholipids [28–30]. TMAO alters the cholesterol balance by dysfunction of flavin monooxygenase 3 [31]. Although the role of TMAO in human physiology is still being elucidated, there is ample evidence that endogenously produced TMAO in sufficiently large quantities is a metabolite that provokes the development of diseases of the cardiovascular system. A study by Chen X. et al. the relationship between the progression of atherosclerosis and impaired metabolism of fatty acids, primarily palmitic acid, has been demonstrated, which significantly accelerates the development of atherosclerotic changes due to the activation of inflammation and apoptosis [32].

Changes in the metabolomic profile correlate with the severity of chronic heart failure (CHF) and systolic myocardial dysfunction. The most important metabolites in this pathogenetic combination are 2-hydroxybutyrate, glycine, methylmalonate, and myo-inositol [33]. In patients with low LV ejection fraction, higher serum concentrations of acylcarnitines, carnitine, betaine, and amino acids were found, with low levels of phosphatidylcholines, lysophosphatidylcholines, and sphingomyelins [34].

Metaboliomics research in oncology

Cancer is widely recognized as a genetic disorder resulting from mutations in key oncogenes or tumor suppressors. However, over the last few years, there have been significant changes in the understanding of this disease. This is partly due to the “rediscovery” of two metabolic processes, aerobic glycolysis and glutaminolysis, which are found in almost all tumors, and are also closely associated with a number of known oncogenes and tumor suppressors [35, 36]. Oncomolecules identified by metabolomic

studies are endogenous metabolites, the accumulation of which initiates and/or supports tumor growth and metastasis. The first confirmed oncometabolite was 2-hydroxyglutarate, found in high concentrations in gliomas [37, 38]. This compound appears to indirectly alter histone methylation patterns, which ultimately leads to tumorigenesis. Later, fumarate, succinate, sarcosine, glutamine, asparagine, and lactate were also identified as oncometabolites [35–38]. Halfenprox, permethrin, and biotin sulfone, which is oxidized biotin (also known as vitamin H), are recognized as metabolites associated with the risk of lung cancer. It is discussed that the reason for the increase in the activity of these metabolites is associated with smoking [39]. The literature presents an analysis of the urine metabolome in patients with oncological and precancerous diseases of the upper gastrointestinal tract [40]. This study involved 44 patients with esophageal carcinoma, 31 patients with Barrett’s esophagus, and 75 healthy controls. The results of the study demonstrated clear differences in the metabolomic profile of the studied groups [40]. Much attention is currently paid to the role of short-chain fatty (butyrate), indolecarboxylic (indoleacetic, indolepropionic) and dicarboxylic acids (succinic, fumaric) produced by gut microbiota in the pathogenesis of colon cancer. These metabolites, according to researchers, have tumor suppressive properties, and their levels are significantly reduced in case of intestinal tumor lesions [10, 41]. With further study of the causal relationships, it becomes clear that many of the oncometabolites act as signaling molecules or structural regulators that affect immune cells, activate pro-carcinogenic inflammatory pathways, and control cell division processes.

Metabolomics research in endocrinology

Metabolomic profiling made it possible to establish a change in the level of amino acids as a prognostic marker for the development of diabetes mellitus (DM). In particular, elevations in serum of branched-chain amino acids (leucine, isoleucine, valine), aromatic amino acids (phenylalanine, tyrosine) and a little-known amino acid (amino adipic acid) can be used to identify people at risk of developing type 2 diabetes. It is assumed that the levels of these markers have a prognostic potential long before the onset of the disease, and on the one hand they may be associated with dietary factors, while on the other hand, they may be caused by the changes in the composition of the gut microbiota (a decrease in the content of *Propionibacterium*, *Bifidobacterium*). The latter factor, in turn, can contribute to the development of insulin resistance and diabetes [42–44].

Metabolomics research in neurology

Neurodegenerative diseases such as Parkinson’s and Alzheimer’s are mediated by the development of mitochondrial dysfunction and oxidative stress. Along with this, the patients showed a number

of characteristic changes in the metabolomic profile. Thus, in Parkinson's disease, the metabolism of amino acids, fatty acids, and glutathione is impaired. This is evidence in favor of increased oxidative stress, the presence of neuroinflammation, as well as impaired glucose regulation [45]. In the work of He R. et al., correlations were established between the levels of homovanillic acid (a metabolite of dopamine) and movement disorders in patients [46]. Changes in serum levels of ceramide, sphingomyelin and phosphatidylcholine are discussed to be the predictors of Alzheimer's disease development. Some of these metabolites correlate with the severity of cognitive impairment and may act as markers of disease progression [47]. In demyelinating diseases, in particular in multiple sclerosis, the metabolomic profile is characterized by an increase in the content of ketone bodies (β -hydroxybutyrate, acetoacetate, acetone), which is associated with impaired metabolism of tricarboxylic fatty acids in mitochondria. An increase in the content of choline and phospholipids was noted, as well as a decrease in tryptophan and its neuroactive metabolite kynurenine [47–50]. Interesting findings concern patients with schizophrenia. It is known that this disease is associated with the presence of

insulin resistance and an increased content of triglycerides with long-chain saturated fatty acids (with 16 or more carbon atoms), as well as branched-chain amino acids (phenylalanine, tyrosine, proline, glutamic acid, lactic acid, pyruvic acid). Initially, these metabolomic changes were associated with the side effects of antipsychotic drugs. It has now been proven that these changes are characteristic for all patients with schizophrenia, regardless of the medication being administered, and act as biomarkers of the disease. In general, it is known that all psychoses are characterized by glutamate-dependent developmental mechanisms. However, the characteristic and distinguishing feature of schizophrenia is an increase in the content of proline formed from glutamate [47].

Conclusion

Modern medicine combines a strategy of prevention, timely diagnosis and treatment of internal organs diseases. Metabolomic studies, which include comprehensive characterization of metabolites, are being conducted on increasing rates in order to understand the mechanisms of disease development, search for disease biomarkers, identify new therapeutic strategies and monitor treatment outcomes.

References

1. Wishart D. Emerging applications of metabolomics in drug discovery and precision medicine *Nat Rev Drug Discov.* 2016;15(7):473–84. DOI: 10.1038/nrd.2016.32
2. van de Velde B., Guillaume D., Kohler I. Supercritical fluid chromatography — Mass spectrometry in metabolomics: Past, present, and future perspectives. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci.* 2020;1161:122444. DOI: 10.1016/j.jchromb.2020.122444
3. Kelly R.S., Kelly M.P., Kelly P.T. Metabolomics, physical activity, exercise and health: A review of the current evidence. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis.* 2020;1866(12):165936. DOI: 10.1016/j.bbadis.2020.165936
4. Ghosh T., Philtrion D., Zhang W., Kechris K., Ghosh D. Reproducibility of mass spectrometry based metabolomics data. *BMC Bioinformatics.* 2021;22(1):423. DOI: 10.1186/s12859-021-04336-9
5. Kondoh H., Kameda M., Yanagida M. Whole Blood Metabolomics in Aging Research. *Int J Mol Sci.* 2020;22(1):175. DOI: 10.3390/ijms22010175
6. Ma C., Tian B., Wang J., Yang G., Pan C., Lu J. Metabolic characteristics of acute necrotizing pancreatitis and chronic pancreatitis. *Mol Med Rep.* 2012;6(1):57–62. DOI: 10.3892/mmr.2012.881
7. Díaz C., Jiménez-Luna C., Diéguez-Castillo C. Untargeted metabolomics for the diagnosis of exocrine pancreatic insufficiency in chronic pancreatitis. *Med.* 2021;57(9):1–9. DOI: 10.3390/medicina57090876
8. Franzosa E.A., Sirota-Madi A., Avila-Pacheco J. Gut microbiome structure and metabolic activity in inflammatory bowel disease. *Nat Microbiol.* 2019;4(2):293–305. DOI: 10.1038/s41564-018-0306-4
9. Gallagher K., Catesson A., Griffin J., Holmes E., Williams H. Metabolomic Analysis in Inflammatory Bowel Disease: A Systematic Review. 2021;15(5):813–26. DOI: 10.1093/ecco-jcc/jjaa227
10. Ситкин С.И., Ткаченко Е.И., Вахитов Т.Я., Оreshko Л.С., Жигалова Т.Н., Авалуева Е.Б. Метаболом сывортки крови и микробиота кишечника при язвенном колите и целиакии. Вестник Северо-западного государственного медицинского университета имени И.И. Мечникова. 2014;3:12–23. [Sitkin S.I., Tkachenko E.I., Vakhitov T.Ya., Oreshko L.S., Zhigalova T.N., Avalueva E.B. Serum metabolome and intestinal microbiota in ulcerative colitis and celiac disease. Bulletin of the North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov. 2014;3:12–23 (In Russ.)].
11. Masarone M., Troisi J., Aglitti A., Torre P., Colucci A., Dallio M. Untargeted metabolomics as a diagnostic tool in NAFLD: discrimination of steatosis, steatohepatitis and cirrhosis. *Metabolomics.* 2021;17(2):12. DOI: 10.1007/s11306-020-01756-1
12. Nimer N., Choucair I., Wang Z., Nemet I., Li L., Gukasyan J. Bile acids profile, histopathological indices and genetic variants for non-alcoholic fatty liver disease progression. *Metabolism.* 2020; 116:154457. DOI: 10.1016/j.metabol.2020.154457
13. Анохина Т.Н., Анаев Э.Х., Чучалин А.Г., Ревельский А.И., Родионов А.А., Ревельский И.А. и др. Метаболомный подход в диагностике бронхиальной астмы и хронической обструктивной болезни легких. Российский биомедицинский журнал. 2011;4:1266–77. [Anokhina T.N., Anayev E.Kh., Chuchalin A.G., Revelsky A.I., Rodionov A.A., Revelsky I.A., et al. Metabolomic approach in the diagnosis of asthma and COPD. Russian Biomedical Journal. 2011;4:1266–77 (In Russ.)].
14. Bowerman K., Rehman S., Vaughan A., Lachner N., Budden K. Disease-associated gut microbiome and metabolome changes in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Nat Commun.* 2020;11(1):5886. DOI: 10.1038/s41467-020-19701-0
15. Zhu T., Li S., Wang J., Liu Ch, Gao L., Zeng Yu., et al. Induced sputum metabolomic profiles and oxidative stress are associated with chronic obstructive pulmonary disease (COPD) severity: potential use for predictive, preventive, and personalized medicine. *EPMA J.* 2020;11(4):645–59. DOI: 10.1007/s13167-020-00227-w
16. Albornoz A., Alarcon P., Morales N., Uberti B., Henriquez C., Manosalva C., et al. Metabolomics analysis of bronchoalveolar lavage fluid samples in horses with

- naturally-occurring asthma and experimentally-induced airway inflammation. *Res Vet Sci.* 2020;133:276–82. DOI: 10.1016/j.rvsc.2020.09.033
17. Villaseñor A., Eguliz-Gracia I., Moreira A., Wheelock C.E., Escribese M.M. Metabolomics in the Identification of Biomarkers of Asthma. *Metabolites.* 2021;11(6):346. DOI: 10.3390/metabo11060346
 18. Lee-Sarwar K.A., Kelly R.S., Lasky-Su J., Zeiger R.S., O'Connor G.T., Sandel M.T., et al. Integrative analysis of the intestinal metabolome of childhood asthma. *J Allergy Clin Immunol.* 2019;144(2):442–54. DOI: 10.1016/j.jaci.2019.02.032
 19. Ivashkin V., Zolnikova O., Potskherashvili N., Trukhmanov A., Kokina N., Dzhakhaya N., et al. A metabolic activity of the intestinal microflora in patients with bronchial asthma. *Clinics and Practice.* 2019;9:1126. DOI: 10.4081/cp.2019.1126
 20. Xu S., Panettieri R., Jude J. Metabolomics in asthma: A platform for discovery. *Mol Aspects Med.* 2021;3:100990. DOI: 10.1016/j.mam.2021.100990
 21. Wang C., Jiang S., Zhang S., Ouyang Z., Wang G., Wang F. Research Progress of Metabolomics in Asthma. *Metabolites.* 2021;11(9):567. DOI: 10.3390/metabo11090567
 22. Papamichael M., Katsardis C., Sarandi E., Georgaki S., Frima E.S., Varvarigou A. et al. Application of Metabolomics in Pediatric Asthma: Prediction, Diagnosis and Personalized Treatment. *Metabolites.* 2021;11(4):251. DOI: 10.3390/metabo11040251
 23. Hasegawa K., Stewart C.J., Celedón J.C., Mansbach J.M., Tierney C., Camargo C.A. Serum 25-hydroxyvitamin D, metabolome, and bronchiolitis severity among infants-A multicenter cohort study. *Pediatr Allergy Immunol.* 2018;29(4):441–5. DOI: 10.1111/pai.12880
 24. Grassin-Delyle S., Roquencourt C., Moine P., Saffroy G., Carn S., Heming N. Metabolomics of exhaled breath in critically ill COVID-19 patients: A pilot study. *EBioMedicine.* 2021;63:103154. DOI: 10.1016/j.ebiom.2020.103154
 25. Tang W.H., Wang Z., Levison B.S., Koeth R.A., Britt E.B. Intestinal microbial metabolism of phosphatidylcholine and cardiovascular risk. *N Engl J Med.* 2013;368:1575–84. DOI: 10.1056/NEJMoa1109400
 26. Amin A.M. Metabolomics applications in coronary artery disease personalized medicine. *Adv Clin Chem.* 2021;102:233–70. DOI: 10.1016/bs.acc.2020.08.003
 27. Murthy V.L., Reis J.P., Pico A.R., Kitchen R., Lima J.A., Lloyd-Jones D., et al. Comprehensive Metabolic Phenotyping Refines Cardiovascular Risk in Young Adults. *Circulation.* 2020;142(22):2110–27. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.120.047689
 28. Koeth R. A., Wang Z., Levison B., Buffa J., Org E., et al. Intestinal microbiota metabolism of l-carnitine, a nutrient in red meat, promotes atherosclerosis. *Nat. Med.* 2013;19:576–85. DOI: 10.1038/nm.3145
 29. Wang Z., Tang W., Buffa J., Fu X., Britt E., et al. Prognostic value of choline and betaine depends on intestinal microbiota-generated metabolite trimethylamine-N-oxide. *Eur Heart J.* 2014;35:904–10. DOI: 10.1093/eurheartj/ehu002
 30. Naylor M., Brown K.J., Vasan R.S. The Molecular Basis of Predicting Atherosclerotic Cardiovascular Disease Risk. *Circ Res.* 2021;128(2):287–303. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.120.315890
 31. Warrier M., Shih D., Burrows A., Ferguson D., Gro-movsky A., Brown A., et al. The TMAO-generating enzyme flavin monooxygenase 3 is a central regulator of cholesterol balance. *Cell Rep.* 2015;10:326–38. DOI: 10.1016/j.celrep.2014.12.036
 32. Chen X., Liu L., Palacios G. Plasma metabolomics reveals biomarkers of the atherosclerosis. *Journal of Separation Science.* 2010;33:2776–83. DOI: 10.1002/jssc.201000395
 33. Deidda M., Piras C., Dessalvi C. Metabolomic approach to functional and metabolic myocardial changes in heart failure. *Journal of Translational Medicine.* 2015;13:297. DOI: 10.1186/s12967-015-0661-3
 34. Zordoky B.N., Sung M.M., Ezekowitz J. Metabolomic Fingerprint of Heart Failure with Preserved Ejection Fraction. *PLoS ONE.* 2015;10(5):e0124844. DOI: 10.1371/journal.pone.0124844
 35. Wishart D.S. Is cancer a genetic disease or a metabolic disease? *EBioMedicine.* 2015;2(6):478–9. DOI: 10.1016/j.ebiom.2015.05.022
 36. Qu W., Oya S., Lieberman B., Ploessl K., Wang L., et al. Preparation and characterization of L-[5-¹¹C]-glutamine for metabolic imaging of tumors. *J Nucl Med.* 2012;53(1):98–105. DOI: 10.2967/jnumed.111.093831
 37. Losman J.A., Looper R., Koivunen P. (R)-2-hydroxy-glutarate is sufficient to promote leukemogenesis and its effects are reversible. *Science.* 2013;339(6127):1621–5. DOI: 10.1126/science.1231677
 38. Zhu L., Ploessl K., Zhou R., Mankoff D., Kung H. Metabolic Imaging of Glutamine in Cancer. *J Nucl Med.* 2017;58(4):533–7. DOI: 10.2967/jnumed.116.182345
 39. Лисица А.В., Пономаренко Е.А., Лохов П.Г., Арчаков А.И. Постгеномная медицина: альтернатива биомаркерам. *Вестник РАМН.* 2016;71(3):255–60. [Lisitsa A.V., Ponomarenko E.A., Lokhov P.G., Archakov A.I. Postgenomic Medicine: Alternative to Biomarkers. *Annals of the Russian Academy of Medical Sciences.* 2016;71(3):255–60 (In Russ.)]. DOI: 10.15690/vramn64
 40. Davis V.W., Schiller D.E., Eurich D. Urinary metabolomic signature of esophageal cancer and Barrett's esophagus. *World J Surg Onc.* 2021;10:271. DOI: 10.1186/1477-7819-10-271
 41. Bhatt A.P., Redinbo M.R., Bultman S.J. The role of the microbiome in cancer development and therapy. *CA Cancer J Clin.* 2017;67(4):326–44. DOI: 10.3322/caac.21398
 42. Bar N., Korem T., Weissbrod O., Zeevi D., Rothschild D., et al. A reference map of potential determinants for the human serum metabolome. *Nature.* 2020;588(7836):135–40. DOI: 10.1038/s41586-020-2896-2
 43. De Angelis M., Garruti G., Minervini F., Bonfrate L., Portincasa P., Gobetti M. The Food-gut Human Axis: The Effects of Diet on Gut Microbiota and Metabolome. *Curr Med Chem.* 2019;26(19):3567–83. DOI: 10.2174/0929867324666170428103848
 44. Chen Z.Z., Gerszten R.E. Metabolomics and Proteomics in Type 2 Diabetes. *Circ Res.* 2020;126(11):1613–27. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.120.315898
 45. Willkommen D., Lucio M., Moritz F., Forcisi S., Kanawati B., Smirnov K., et al. Metabolomic investigations in cerebrospinal fluid of Parkinson's disease. *PLoS One.* 2018;13(12):e0208752. DOI: 10.1371/journal.pone.0208752
 46. He R., Yan X., Guo J., Xu Q., Tang B., Sun Q. Recent Advances in Biomarkers for Parkinson's Disease. *Front Aging. Neurosci.* 2018;10:305. DOI: 10.3389/fnagi.2018.00305
 47. Orešić M., Tang J., Seppänen-Laakso T., Mattila I., Saarni S.E., Saarni S.I., et al. Metabolome in schizophrenia and other psychotic disorders: a general population-based study. *Genome Med.* 2011;3(3):19. DOI: 10.1186/gm233
 48. Tripp B.A., Dillon S.T., Yuan M., Asara J.M., Vasanilashorn S.M., Fong T.G., et al. Targeted metabolomics analysis of postoperative delirium. *Sci Rep.* 2021;11(1):1521. DOI: 10.1038/s41598-020-80412-z
 49. Liu L., Zhao J., Chen Y., Feng R. Metabolomics strategy assisted by transcriptomics analysis to identify biomarkers associated with schizophrenia. *Anal Chim Acta.* 2020;1140:18–29. DOI: 10.1016/j.aca.2020.09.054
 50. Wu L., Han Y., Zheng Z., Peng G., Liu P., Yue S., et al. Altered Gut Microbial Metabolites in Amnesic Mild Cognitive Impairment and Alzheimer's Disease: Signals in Host-Microbe Interplay. *Nutrients.* 2021;13(1):228. DOI: 10.3390/nu13010228.

Information about the authors

Oxana Yu. Zolnikova* — Dr. Sci. (Med.), Associate Prof., Department of Propaedeutics of Internal Diseases, Gastroenterology and Hepatology, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).
Contact information: zolnikova_o_yu@staff.sechenov.ru;
119435, Moscow, Pogodinskaya str., 1, bld. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6701-789X>

Maria S. Reshetova — graduate student, Department of Propaedeutics of Internal Diseases, Gastroenterology and Hepatology, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).
Contact information: maria.reshetova@icloud.com;
119435, Moscow, Pogodinskaya str., 1, bld. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9276-6924>

Marina N. Ivanova — graduate student, Department of Propaedeutics of Internal Diseases, Gastroenterology and Hepatology, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).
Contact information: schtern93@mail.ru;
119435, Moscow, Pogodinskaya str., 1, bld. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7157-6627>

Vladimir T. Ivashkin — Dr. Sci. (Med.), RAS Academician, Prof., Department Head, Department of Propaedeutics of Internal Diseases, Gastroenterology and Hepatology, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).
Contact information: ivashkin_v_t@staff.sechenov.ru;
119435, Moscow, Pogodinskaya str., 1, bld. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6815-6015>

Сведения об авторах

Зольникова Оксана Юрьевна* — доктор медицинских наук, доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет).
Контактная информация: zolnikova_o_yu@staff.sechenov.ru;
119435, г. Москва, ул. Погодинская, д. 1, стр. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6701-789X>

Решетова Мария Сергеевна — аспирант кафедры пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет).
Контактная информация: maria.reshetova@icloud.com;
119435, г. Москва, ул. Погодинская, д. 1, стр. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9276-6924>

Иванова Марина Николаевна — аспирант кафедры пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет).
Контактная информация: schtern93@mail.ru;
119435, г. Москва, ул. Погодинская, д. 1, стр. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7157-6627>

Ивашкин Владимир Трофимович — доктор медицинских наук, профессор, академик РАН, заведующий кафедрой пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет).
Контактная информация: ivashkin_v_t@staff.sechenov.ru;
119435, г. Москва, ул. Погодинская, д. 1, стр. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6815-6015>

Submitted: 17.11.2021 Accepted: 22.12.2021 Published: 28.02.2022
Поступила: 17.11.2021 Принята: 22.12.2021 Опубликовано: 28.02.2022

* Corresponding author / Автор, ответственный за переписку



Успешная родственная трансплантация левого латерального сектора печени с одномоментной атипичной резекцией 2-го сегмента по поводу фокально- нодулярной гиперплазии

Р.Т. Рзаев¹, Ю.Р. Камалов^{1,2}, Е.Ю. Крыжановская², М.А. Татаркина¹, А.Л. Ковалева^{1,*}

¹ ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный университет им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет) Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Российская Федерация

² ФГБНУ «Российский научный центр хирургии им. академика Б.В. Петровского», Москва, Российская Федерация

Цель: Описать наблюдение успешно проведенной родственному донору атипичной резекции фокально-нодулярной гиперплазии 2-го сегмента печени с последующей трансплантацией левого латерального сектора печени ребенку в возрасте одного года с циррозом печени в исходе билиарной атрезии.

Основные положения. У пациентки Х., 29 лет, в рамках обследования родственных доноров печени во 2-м сегменте печени при ультразвуковом исследовании было выявлено овальное образование с достаточно ровными контурами, гиперэхогенное в центральных отделах и гипоэхогенное по периферии; оценка кровотока была затруднена из-за акустических помех. По данным компьютерной томографии: слабогиперваскулярное образование с нечеткими контурами, в артериальную фазу неравномерно накапливающее контрастное вещество, с визуализацией небольшой гиподенсной зоны вокруг, также накапливающей контрастное вещество в венозную фазу. По данным магнитно-резонансной томографии: зона повышенного МР сигнала, при контрастном усилении равномерно накапливающая контраст в артериальную фазу. Было предположено наличие у пациентки фокально-нодулярной гиперплазии (ФНГ) печени. Проведено оперативное вмешательство, в ходе которого был изъят левый латеральный сектор печени и проведена одномоментная атипичная резекция 2-го сегмента. Данные гистологического исследования операционного материала подтвердили наличие ФНГ. После иссечения и ушивания сосудистых структур в условиях сохраненного кровообращения левый латеральный сектор был изъят из раны и имплантирован реципиенту в ортотопическую позицию. Послеоперационный период проходил без осложнений. Донор и реципиент были выписаны из стационара в удовлетворительном состоянии в планируемый срок.

Заключение. Данное наблюдение демонстрирует возможность использования фрагмента печени в качестве трансплантата после резекции фокально-нодулярной гиперплазии.

Ключевые слова: трансплантация печени, фокально-нодулярная гиперплазия, цирроз печени, ультразвуковая диагностика, компьютерная томография, магнитно-резонансная томография

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования: Рзаев Р.Т., Камалов Ю.Р., Крыжановская Е.Ю., Татаркина М.А., Ковалева А.Л. Успешная родственная трансплантация левого латерального сектора печени с одномоментной атипичной резекцией 2-го сегмента по поводу фокально-нодулярной гиперплазии. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2022;32(1):53–59. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2022-32-1-53-59>

Successful living donor liver transplantation of the left lateral sector with simultaneous atypical resection of the S2 for focal nodular hyperplasia

Ramin T. Rzaev¹, Yuliy R. Kamalov^{1,2}, Evgeniya Yu. Kryzhanovskaya², Maria A. Tatarkina¹, Aleksandra L. Kovaleva^{1,*}

¹ Sechenov First Moscow State University (Sechenov University), Moscow, Russian Federation

² Petrovskiy National Research Centre of Surgery, Moscow, Russian Federation

The purpose of presenting a clinical observation. Description of a clinical observation of a successful atypical resection of focal nodular hyperplasia of the segment II of the liver to a relative donor, followed by transplantation of the left lateral sector of the liver to a one-year-old child with cirrhosis of the liver in the outcome of biliary atresia.

General provisions. Patient Z., 29 years old, was examined as donor for related liver sector transplantation. The oval structure with fairly smooth contours, hyperechoic in the central parts and hypoechoic in the periphery, was found in the segment II during the ultrasound examination; assessment of blood flow was difficult due to acoustic interference. According to computed tomography, it was a weak hypervascular formation with fuzzy contours, accumulating contrast medium unevenly in the arterial phase, with visualisation of a small hypodense area around, also accumulating contrast medium in the venous phase. According to magnetic resonance imaging, there is a zone of increased MR signal, with contrast enhancement uniformly accumulating contrast in the arterial phase. It was assumed that the patient had focal nodular liver hyperplasia. The patient underwent surgery, during which the left lateral sector of the liver was removed and a single-step atypical resection of the segment II was performed. Histological examination of the surgical material confirmed the presence of FNH. After excision and suturing of vascular structures in conditions of continued blood circulation, the left lateral sector was removed from the wound and implanted into the recipient in an orthotopic position. The postoperative period passed without complications. The donor and recipient were discharged from the hospital in a satisfactory condition on the planned date.

Conclusion. This observation demonstrates the possibility of using a liver fragment as a transplant after resection of focal nodular hyperplasia.

Keywords: liver transplantation, focal nodular hyperplasia, liver cirrhosis, ultrasound diagnostics, computed tomography, magnetic resonance imaging

Conflict of interest. The authors declare that there is no conflict of interest.

For citation: Rzaev R.T, Kamalov Yu.R., Kryzhanovskaya E.Yu., Tatarkina M.A., Kovaleva A.L. Successful Living Donor Liver Transplantation of the Left Lateral Sector with Simultaneous Atypical Resection of the S2 for Focal Nodular Hyperplasia. Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology. 2022;32(1):53–59. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2022-32-1-53-59>

На сегодня единственным радикальным методом лечения терминальной стадии печеночной недостаточности является трансплантация печени [1–4]. В ряде зарубежных стран данная проблема практически решена благодаря использованию в качестве трансплантата трупных органов донора с констатированной смертью мозга. Однако на территории Российской Федерации на сегодня отмечается дефицит трупных органов из-за этических, религиозных и правовых проблем в отношении органного донорства. При этом за период 2012–2020 годов отмечается тенденция к увеличению числа пациентов, находящихся в листе ожидания трансплантации печени, в 4,6 раза [4]. Учитывая сложившуюся ситуацию, единственным выходом в данном случае является пополнение пула донорских органов за счет использования фрагментов печени от живых родственных доноров [4–7].

В рамках дооперационного обследования родственных доноров общепринятыми инструментальными диагностическими методами служат ультразвуковое исследование (УЗИ), магнитно-резонансная томография (МРТ) и мультиспиральная компьютерная томография (МСКТ) с применением контрастных веществ, которые позволяют получить достоверную информацию о состоянии паренхимы печени, оценить ее сосудистую и билиарную анатомию, измерить объем как всей печени, так и ее фрагментов [1, 8].

Представлен клинический пример успешно выполненной атипичной резекции фокально-нодулярной гиперплазии (ФНГ) 2-го сегмента печени у родственного донора с последующей трансплантацией левого латерального сектора печени ребенку в возрасте одного года, страдающему циррозом печени в исходе билиарной атрезии.

Описание клинического наблюдения

Пациентка Х., 29 лет, поступила в ФГБНУ «РНЦХ имени Б.В. Петровского» в качестве родственного донора части печени для дочери, у которой был диагностирован цирроз печени в исходе билиарной атрезии.

На дооперационном этапе пациентке был проведен полный комплекс клинично-лабораторных и инструментальных методов обследования согласно разработанному протоколу обследования родственных доноров печени, представленному в национальных клинических рекомендациях по прижизненному донорству фрагментов печени [9].

Ультразвуковая диагностика состояния печени в рамках данного протокола включает качественную оценку паренхимы (однородность, эхогенность, передне-задний размер печени) и оценку печеночного кровотока (состояние основных ветвей печеночной артерии, воротной и печеночных вен).

У данной пациентки по данным УЗИ печень имела четкие ровные контуры, нормальные размеры, однородную структуру. Эхогенность паренхимы была несколько диффузно повышена. Во втором сегменте печени было выявлено овальное образование с достаточно ровными контурами, гиперэхогенное в центральных отделах и гипоехогенное по периферии, размерами 1,6×2,4 см (рис. 1). При цветовом доплеровском картировании (ЦДК) сосуды в данном образовании четко не определялись из-за акустических помех, возникающих при сокращениях сердца. Данные УЗИ не позволили дифференцировать данное образование.

Согласно протоколу пациентке была выполнена МСКТ с применением внутривенного контрастного вещества.

При МСКТ органов брюшной полости и забрюшинного пространства, выполненной методом

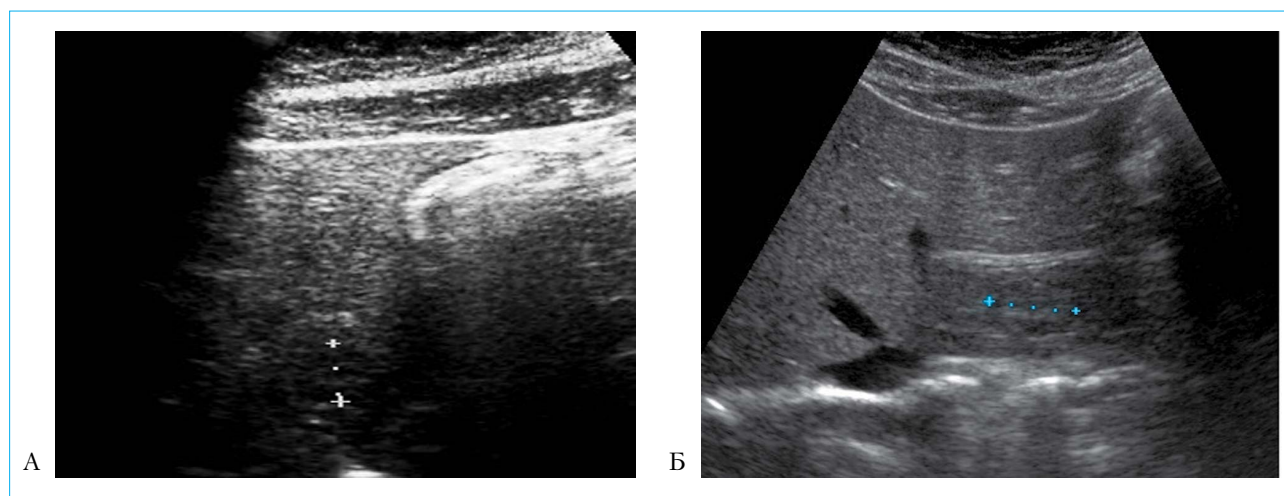


Рис. 1. УЗ картина ФНГ 2-го сегмента печени. А — при продольном сканировании по средней линии живота; Б — при поперечном сканировании

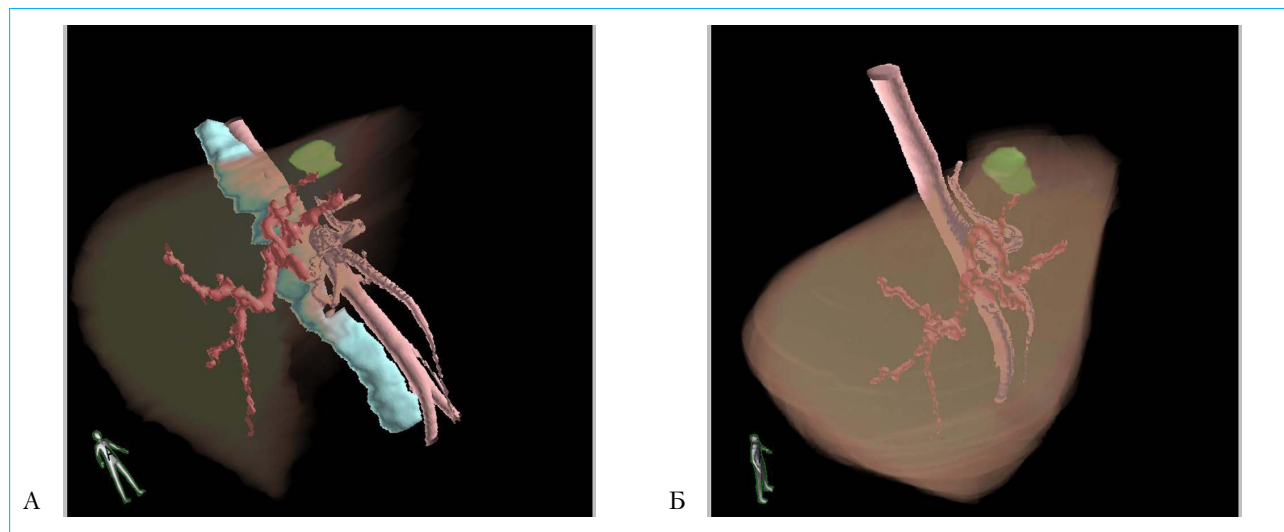


Рис. 2. Картина ФНГ 2-го сегмента печени, объемное изображение

объемного сканирования с толщиной срезов 3 и 1 мм во время и после внутривенного болюсного введения контрастного вещества «Визипак 320», размеры печени изменены не были. Паренхима печени нормальной денситометрической плотности 65–68 единиц НУ. Во 2-м сегменте печени в артериальную фазу контрастирования определялось слабогиперваскулярное образование с нечеткими контурами размерами 1,7×1,9 см, накапливающее контрастное вещество неравномерно (с визуализацией небольшой гиподенсной зоны вокруг). К данному образованию подходил артериальный сосуд (артерия второго сегмента) (рис. 2). В венозную фазу данное образование продолжало накапливать контрастное вещество. В нативную фазу данное образование было изоденсно паренхиме печени, в связи с чем было необходимо дифференцировать данное образование между ФНГ и гемангиомой.

Для уточнения характера выявленного образования было принято решение о проведении магнитно-резонансной томографии (МРТ) с применением гепатотропных контрастных веществ.

При МРТ органов брюшной полости и забрюшинного пространства поддиафрагмально во 2-м сегменте печени дифференцировалась зона повышенного МР сигнала на диффузионно-взвешенном изображении (DWI) В-фактор 50, 400. При контрастном усилении отмечалось равномерное накопление контраста этой зоной в артериальную фазу. В венозную фазу и в гепатоспецифическую фазу МР-сигнал был идентичен паренхиме печени. Видимый размер образования составил 1,7×1,5 см. По данным МР-диагностики данное образование по характеру накопления контраста больше соответствовало ФНГ (рис. 3).

Ввиду прогрессивно ухудшающегося состояния ребенка и доброкачественности выявленного

образования, а также с учетом отсутствия трупного органа и других потенциальных родственных доноров печени было принято решение о выполнении родственной трансплантации печени от матери. Предполагаемый объем операции включал в себя изъятие левого латерального сектора печени с одномоментной атипичной резекцией ее 2-го сегмента.

Пациентке было осуществлено оперативное вмешательство согласно предполагаемому объему. Интраоперационный осмотр позволил выявить печень обычной формы, цвета и консистенции, с острым краем. В латеральном отделе второго сегмента пальпировалось объемное образование плотно-эластичной консистенции размером 2,5×3,5 см. Была произведена дополнительная локация указанного образования посредством интраоперационного УЗИ. Границы указанного образования были маркированы на поверхности печени при помощи электрокоагулятора. Левый

латеральный сектор треугольной пирамидальной формы размерами 11,0×9,0×6,0 см, был мобилизован от диафрагмы пересечением левой треугольной связки. Под левую печеночную вену была подведена лигатура. С отступом на 1,0 см от линии предварительной маркировки пациентке была произведена атипичная резекция 2-го сегмента печени. Далее при помощи электрокоагуляции паренхимы печени была разделена от области ворот параллельно краю серповидной связки по направлению к правой стенке левой печеночной вены. После иссечения и ушивания сосудистых структур в условиях сохраненного кровообращения левый латеральный сектор был изъят из раны и имплантирован реципиенту в ортотопическую позицию.

В результате патолого-гистологического исследования операционного материала макроскопически был выявлен узел, представленный гиперплазированной паренхимой печени, разделенной на узелки фиброзными септами, в центре которой располагался рубец звездчатой формы с крупным артериальным сосудом (рис. 4).

При микроскопическом исследовании (рис. 5) очаг был представлен гепатоцитами с большим количеством гликогена и очаговым стеатозом, формирующими трабекулы. Портальные тракты отсутствовали. Группы трабекул формировали узелки, разделенные между собой различной толщины фиброзными септами с умеренной лимфоцитарной инфильтрацией, в толще которых определялись пролиферирующие желчные каналы.

Подобные исследования соответствовали ФНГ и позволили подтвердить наличие у пациентки данного доброкачественного образования.

Послеоперационный период проходил без осложнений. Донор и реципиент были выписаны из стационара в удовлетворительном состоянии в планируемый срок.



Рис. 3. МР картина ФНГ 2-го сегмента печени, аксиальное изображение в артериальную фазу сканирования



Рис. 4. Макроскопическая картина препарата после атипичной резекции 2-го сегмента печени

Обсуждение

Предполагается, что ФНГ образуется из-за гиперпластического роста нормальных гепатоцитов с деформированной дренажной системой желчных путей, что потенциально может служить ответом на ранее существовавшую артериовенозную мальформацию [10, 11]. Артериальное кровоснабжение происходит из печеночной артерии, тогда как венозный отток осуществляется в печеночные вены.

Выделяют два основных типа ФНГ [11]:

- 1) типичный, на долю которого приходится 80 % случаев;
- 2) атипичный, составляющий 20 % случаев.

Макроскопически типичная ФНГ представлена большими участками с довольно хорошо очерченными краями, с невыраженной капсулой. Характерной чертой является заметный центральный рубец с радиально расходящимися фиброзными перегородками, который присутствует менее чем в 50 % случаев [12]. Определяется центральная артерия с характерными признаками по типу «спицы колеса» [11].

Гистологически образование представлено аномальным узловым участком, деформированными сосудами и пролиферацией холангиол. Практически нормальные гепатоциты расположены в виде пластинок толщиной от одной до двух клеток. Желчные протоки обычно находятся на границе между гепатоцитами и фиброзными тяжами [10]. Определяются клетки Купфера. Признаки озлокачествления в ФНГ отсутствуют [11].

В атипичных формах ФНГ отсутствует центральный рубец и центральная артерия. Данные участки печени трудно отличить от других поражений при методах медицинской визуализации [11]. Атипичные признаки также включают псевдокапсулу, неоднородность поражения (чаще наблюдаемую при аденоме), отсутствие усиления центрального рубца и внутриочагового жира [12].

Узелки могут расти и исчезать, а новые узелки могут появляться даже после резекции [13].

Согласно международной классификации опухолей печени и внутрипеченочных желчных протоков ФНГ является не истинным новообразованием, а вторичным гиперпластическим регенераторным ответом гепатоцитов на локальные сосудистые нарушения [14].

По частоте среди всех доброкачественных образований печени ФНГ занимает второе место после гемангиом, составляя до 3–8 % первичных объемных образований органа [15]. Заболевание чаще встречается у женщин, чем у мужчин (до 9:1 случаев), обычно у лиц в возрасте 30–40 лет. В 80–95 % случаев ФНГ представляет собой один участок измененной ткани, чаще всего размером менее 5 сан-

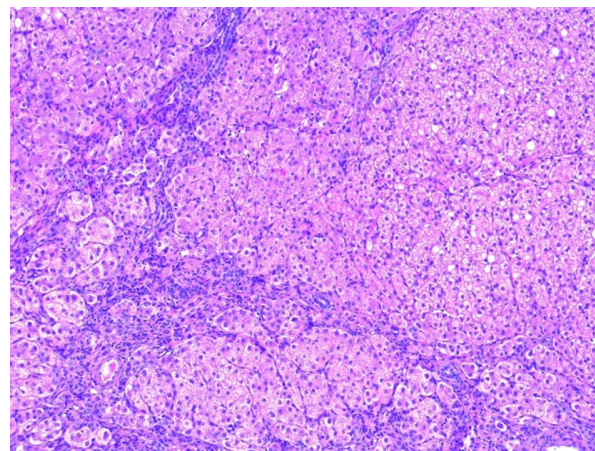


Рис. 5. Гистологическое исследование образца удаленной ткани, увеличение $\times 100$

тиметров. Менее 20 % случаев приходится на множественные участки ФНГ. Кроме того, в 5–10 % случаев ФНГ сочетается с гемангиомой.

ФНГ не имеет клинической симптоматики и обычно является случайной находкой при проведении инструментальных методов обследования (УЗИ, МСКТ, МРТ) по поводу других заболеваний. Согласно данным зарубежных исследований, в ткани ФНГ может отмечаться экспрессия рецепторов эстрогена, однако в настоящее время достоверно неизвестно, принимает ли эстроген участие в развитии ФНГ [16].

В литературе существует небольшое количество описаний клинических случаев пересадки печени от донора с доброкачественными образованиями. М. Tan et al. (2001) описали первый случай пересадки донорской трупной печени с выявленной в ней ФНГ, которая была резецирована во время донорского этапа операции и затем пересажена реципиенту [17]. Публикаций, посвященных пересадке печени от живого донора, у которого была выявлена ФНГ, ранее представлено не было. В 2015 году Y. Onishi et al. впервые продемонстрировали случай успешной пересадки донорской печени от живого донора с гемангиомами во 2-м и 4-м сегментах [18], показав, что наличие доброкачественных образований печени не является противопоказанием к трансплантации печени.

Выводы

Представленное клиническое наблюдение объективно демонстрирует возможность успешного клинического применения родственной трансплантации фрагмента печени с ФНГ с ее одномоментной резекцией на донорском этапе.

Литература / References

1. Ким Э.Ф. Клинические и хирургические аспекты прижизненного донорства фрагментов печени: дис. ... д-ра мед. наук. М., 2008. [Kim E.F. Clinical and surgical aspects of living-donor donation of liver fragments. Dis. ... Doctor of Medical Sciences. Moscow, 2008 (In Russ.).]
2. Филин А.В. Родственная пересадка в хирургическом лечении заболеваний печени: дис. ... д-ра мед. наук. М., 2008. [Filin A.V. Related transplantation in the surgical treatment of liver diseases. Dis. ... Doctor of Medical Sciences. Moscow, 2008 (In Russ.).]
3. Крыжановская Е.Ю. Комплексное ультразвуковое исследование трансплантата правой доли печени от живого родственного донора: дис. ... канд. мед. наук. М., 2005. [Kryzhanovskaya E.Yu. Complex ultrasound examination of a right lobe liver transplant from a living related donor: Dis. ... Candidate of Medical Sciences. Moscow, 2005 (In Russ.).]
4. Готье С.В., Хомяков С.М. Донорство и трансплантация органов в Российской Федерации в 2020 году. XIII сообщение регистра Российского трансплантологического общества. Вестник трансплантологии и искусственных органов. 2021;23(3):8–34. [Gautier S.V., Khomyakov S.M. Organ donation and transplantation in the Russian Federation in 2020. 13th Report from the Registry of the Russian Transplant Society. Russian Journal of Transplantation and Artificial Organs. 2021;23(3):8–34 (In Russ.).] DOI: 10.15825/1995-1191-2021-3-8-34
5. Mahmud N. Selection for Liver Transplantation: Indications and Evaluation. *Curr Hepatol Rep*. 2020;19(3):203–12. DOI: 10.1007/s11901-020-00527-9
6. Farkas S., Hackl C., Schlitt H.J. Overview of the indications and contraindications for liver transplantation. *Cold Spring Harb Perspect Med*. 2014;4(5):a015602. DOI: 10.1101/cshperspect.a015602
7. Abdel-Misih S.R., Bloomston M. Liver anatomy. *Surg Clin North Am*. 2010;90(4):643–53. DOI: 10.1016/j.suc.2010.04.017
8. Рзаев Р.Т. Абдоминальное ультразвуковое исследование потенциальных доноров при родственной трансплантации печени: дис. ... канд. мед. наук. М., 2013. [Rzaev R.T. Abdominal ultrasound examination of potential donors during related liver transplantation. Dis. ... Candidate of Medical Sciences. Moscow, 2013 (In Russ.).]
9. Клинические рекомендации Общероссийской общественной организации трансплантологов «Российское трансплантологическое общество» «Прижизненное донорство фрагментов печени». 2020. [Clinical guidelines of All-Russian public organization of transplantologists “Russian Transplant Society” “Intravital donation of liver fragments”. 2020 (In Russ.).] <https://transpl.ru/upload/medialibrary/6e8/6e8e9266a055a545a4bcd37bc960bf53.pdf>
10. Grazioli L., Morana G., Kirchin M.A., Schneider G. Accurate differentiation of focal nodular hyperplasia from hepatic adenoma at gadobenate dimeglumine-enhanced MR imaging: prospective study. *Radiology*. 2005;236(1):166–77. DOI: 10.1148/radiol.2361040338
11. Lencioni R., Cioni D., Bartolozzi C. Focal Liver Lesions: Detection, Characterization, Ablation. *Radiology*. 2006;240(2):333–4. DOI: 10.1148/radiol.2402062568
12. Mortel K. J., Stubbe J., Praet M., Van Langenhove P., De Bock G., Kunnen M. Intratumoral steatosis in focal nodular hyperplasia coinciding with diffuse hepatic steatosis: CT and MRI findings with histologic correlation. *Abdominal Imaging*. 2000;25(2):179–81. DOI: 10.1007/s002619910039
13. Bioulac-Sage P., Balabaud C., Wanless I.R. Diagnosis of focal nodular hyperplasia: not so easy. *Am J Surg Pathol*. 2001;25(10):1322–5. DOI: 10.1097/00000478-200110000-00015
14. Nagtegaal I.D., Odze R.D., Klimstra D., Paradis V., Rugge M., Schirmacher P., et al. The 2019 WHO classification of tumours of the digestive system. *Histopathology*. 2020;76(2):182–8. DOI: 10.1111/his.13975
15. Oldhafer K.J., Habbel V., Horling K., Makridis G., Wagner K.C. Benign Liver Tumors. *Visceral Medicine*. 2020;36(4):292–303. DOI: 10.1159/000509145
16. Chandrasegaram M.D., Shah A., Chen J.W., Ruszkiewicz A., Astill D.S., England G., et al. Oestrogen hormone receptors in focal nodular hyperplasia. *HPB (Oxford)*. 2015;17(6):502–7. DOI: 10.1111/hpb.12387
17. Tan M., Di Carlo A., Robinson P., Tchervenkov J.I., Barkun J.S., Metrakos P. Successful outcome after transplantation of a donor liver with focal nodular hyperplasia. *Liver Transplantation*. 2001;7(7):652–5. DOI: 10.1053/jlts.2001.23910
18. Onishi Y., Kamei H., Imai H., Kurata N., Hori T., Ogura Y. Successful adult-to-adult living donor liver transplantation using liver allograft after the resection of hemangioma: A suggestive case for a further expansion of living donor pool. *Int J Surg Case Rep*. 2015;16:166–70. DOI: 10.1016/j.ijscr.2015.09.04

Сведения об авторах

Рзаев Рамин Теймухан оглы — кандидат медицинских наук, врач-рентгенолог отделения лучевой диагностики университетской клинической больницы № 2 ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет) Министерства здравоохранения Российской Федерации. Контактная информация: ramin-rz@mail.ru; 119435, Москва, ул. Погодинская, д. 1, стр. 1. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6005-6247>

Камалов Юлий Рафаэльевич — доктор медицинских наук, профессор кафедры функциональной и ультразвуковой диагностики «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет) Министерства здравоохранения Российской Федерации; заведующий лабораторией ультразвуковой диагностики ФГБНУ «Российский научный центр хирургии им. академика Б.В. Петровского». Контактная информация: 119991, Москва, Абрикосовский пер., д. 2, корп. 1. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6202-8506>

Information about the authors

Ramin T. Rzaev — Cand. Sci. (Med.), Physician (X-ray), Department of X-ray Diagnostics, University Clinical Hospital No. 2, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). Contact information: ramin-rz@mail.ru; 119435, Moscow, Pogodinskaya str., 1, bld. 1. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6005-6247>

Yuliy R. Kamalov — Dr. Sci. (Med.), Head of the Ultrasound Diagnosis Department, Petrovsky Russian Research Center of Surgery. Contact information: 119991, Moscow, Abrikosovskiy lane, 2. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6202-8506>

Крыжановская Евгения Юрьевна — кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник, врач лаборатории ультразвуковой диагностики ФГБНУ «Российский научный центр хирургии им. академика Б.В. Петровского». Контактная информация: jkey@list.ru; 119991, Москва, Абрикосовский пер., д. 2, корп. 1. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9862-8266>

Татаркина Мария Александровна — кандидат медицинских наук, заведующая отделением, врач отделения ультразвуковой диагностики университетской клинической больницы № 2 ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет) Министерства здравоохранения Российской Федерации. Контактная информация: mariatatarkina@yandex.ru; 119435, Москва, ул. Погодинская, д. 1, стр. 1. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4109-7764>

Ковалева Александра Леонидовна* — аспирант кафедры 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. Контактная информация: anawon@yandex.ru; 119991, Москва, ул. Погодинская, д. 1, стр. 1. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5965-2626>

Evgeniya Yu. Kryzhanovskaya — Cand. Sci. (Med.), Senior Researcher, Ultrasound Diagnostician, Petrovskiy National Research Centre of Surgery. Contact information: 119991, Moscow, Abrikosovskiy lane, 2. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9862-8266>

Maria A. Tatarkina — Cand. Sci. (Med.), Head of Department, Ultrasound Diagnostics Specialist, University Clinical Hospital No. 2, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). Contact information: mariatatarkina@yandex.ru; 119435, Moscow, Pogodinskaya str., 1, bld. 1. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4109-7764>

Aleksandra L. Kovaleva* — graduate student, Chair of Internal Diseases propaedeutics, Gastroenterology and Hepatology, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). Contact information: anawon@yandex.ru; 119435, Moscow, Pogodinskaya str., 1, bld. 1. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5965-2626>

Поступила: 09.11.2021 Принята: 25.12.2021 Опубликована: 28.02.2022
Submitted: 09.11.2021 Accepted: 25.12.2021 Published: 28.02.2022

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author



Successful living donor liver transplantation of the left lateral sector with simultaneous atypical resection of the S2 for focal nodular hyperplasia

Ramin T. Rzaev¹, Yuliy R. Kamalov^{1,2}, Evgeniya Yu. Kryzhanovskaya², Maria A. Tatarkina¹, Aleksandra L. Kovaleva^{1,*}

¹ Sechenov First Moscow State University (Sechenov University), Moscow, Russian Federation

² Petrovskiy National Research Centre of Surgery, Moscow, Russian Federation

The purpose of presenting a clinical observation. Description of a clinical observation of a successful atypical resection of focal nodular hyperplasia of the segment II of the liver to a relative donor, followed by transplantation of the left lateral sector of the liver to a one-year-old child with cirrhosis of the liver in the outcome of biliary atresia.

General provisions. Patient Z., 29 years old, was examined as donor for related liver sector transplantation. The oval structure with fairly smooth contours, hyperechoic in the central parts and hypoechoic in the periphery, was found in the segment II during the ultrasound examination; assessment of blood flow was difficult due to acoustic interference. According to computed tomography, it was a weak hypervascular formation with fuzzy contours, accumulating contrast medium unevenly in the arterial phase, with visualisation of a small hypodense area around, also accumulating contrast medium in the venous phase. According to magnetic resonance imaging, there is a zone of increased MR signal, with contrast enhancement uniformly accumulating contrast in the arterial phase. It was assumed that the patient had focal nodular liver hyperplasia. The patient underwent surgery, during which the left lateral sector of the liver was removed and a single-step atypical resection of the segment II was performed. Histological examination of the surgical material confirmed the presence of FNH. After excision and suturing of vascular structures in conditions of continued blood circulation, the left lateral sector was removed from the wound and implanted into the recipient in an orthotopic position. The postoperative period passed without complications. The donor and recipient were discharged from the hospital in a satisfactory condition on the planned date.

Conclusion. This observation demonstrates the possibility of using a liver fragment as a transplant after resection of focal nodular hyperplasia.

Keywords: liver transplantation, focal nodular hyperplasia, liver cirrhosis, ultrasound diagnostics, computed tomography, magnetic resonance imaging

Conflict of interest. The authors declare that there is no conflict of interest.

For citation: Rzaev R.T., Kamalov Yu.R., Kryzhanovskaya E.Yu., Tatarkina M.A., Kovaleva A.L. Successful Living Donor Liver Transplantation of the Left Lateral Sector with Simultaneous Atypical Resection of the S2 for Focal Nodular Hyperplasia. Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology. 2022;32(1):53–59. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2022-32-1-53-59>

Успешная родственная трансплантация левого латерального сектора печени с одномоментной атипичной резекцией 2-го сегмента по поводу фокально-нодулярной гиперплазии

Р.Т. Рзаев¹, Ю.Р. Камалов^{1,2}, Е.Ю. Крыжановская², М.А. Татаркина¹, А.Л. Ковалева^{1,*}

¹ ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный университет им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет) Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Российская Федерация

² ФГБНУ «Российский научный центр хирургии им. академика Б.В. Петровского», Москва, Российская Федерация

Цель: Описать наблюдение успешно проведенной родственному донору атипичной резекции фокально-нодулярной гиперплазии 2-го сегмента печени с последующей трансплантацией левого латерального сектора печени ребенку в возрасте одного года с циррозом печени в исходе билиарной атрезии.

Основные положения. У пациентки X., 29 лет, в рамках обследования родственных доноров печени во 2-м сегменте печени при ультразвуковом исследовании было выявлено овальное образование с достаточно

ровными контурами, гиперэхогенное в центральных отделах и гипоехогенное по периферии; оценка кровотока была затруднена из-за акустических помех. По данным компьютерной томографии: слабогиперваскулярное образование с нечеткими контурами, в артериальную фазу неравномерно накапливающее контрастное вещество, с визуализацией небольшой гиподенсной зоны вокруг, также накапливающей контрастное вещество в венозную фазу. По данным магнитно-резонансной томографии: зона повышенного МР сигнала, при контрастном усилении равномерно накапливающая контраст в артериальную фазу. Было предположено наличие у пациентки фокально-нодулярной гиперплазии (ФНГ) печени. Проведено оперативное вмешательство, в ходе которого был изъят левый латеральный сектор печени и проведена одномоментная атипичная резекция 2-го сегмента. Данные гистологического исследования операционного материала подтвердили наличие ФНГ. После иссечения и ушивания сосудистых структур в условиях сохраненного кровообращения левый латеральный сектор был изъят из раны и имплантирован реципиенту в ортотопическую позицию. Послеоперационный период проходил без осложнений. Донор и реципиент были выписаны из стационара в удовлетворительном состоянии в планируемый срок.

Заключение. Данное наблюдение демонстрирует возможность использования фрагмента печени в качестве трансплантата после резекции фокально-нодулярной гиперплазии.

Ключевые слова: трансплантация печени, фокально-нодулярная гиперплазия, цирроз печени, ультразвуковая диагностика, компьютерная томография, магнитно-резонансная томография

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования: Рзаев Р.Т., Камалов Ю.Р., Крыжановская Е.Ю., Татаркина М.А., Ковалева А.Л. Успешная родственная трансплантация левого латерального сектора печени с одномоментной атипичной резекцией 2-го сегмента по поводу фокально-нодулярной гиперплазии. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2022;32(1):53–59. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2022-32-1-53-59>

To date, the only radical method of treatment of end-stage liver failure is liver transplantation [1–4]. In a number of foreign countries, this problem has been practically solved thanks to the use of cadaveric organs transplantation of a donor with confirmed brain death. However, nowadays on the territory of the Russian Federation there is a shortage of cadaveric organs due to ethical, religious and legal problems in society regarding organ donation. At the same time, over the period from 2012 to 2020, there has been a 4.6 times increase in the number of patients on the waiting list for liver transplantation [4]. Given the current situation, the only way out in this case is to expand the donor pool through the use of liver fragments from living related donors [4–7].

As part of the preoperative examination of related donors, the generally accepted instrumental diagnostic methods are ultrasonography (ultrasound), magnetic resonance imaging (MRI) and multispiral computed tomography (MSCT) using contrast medium, which allows obtaining reliable information about the state of the liver parenchyma, assessing its vascular and biliary anatomy, measuring the volume of both the entire liver and its fragments [1, 8].

This paper presents a clinical example of a successfully performed atypical resection of focal nodular hyperplasia (FNH) of the segment II of the liver in a related donor with subsequent transplantation of the left lateral sector of the liver to a one-year-old child suffering from cirrhosis of the liver in the outcome of biliary atresia.

Description of clinical observation

Patient Z., 29 years old, was admitted to the Russian Scientific Center of Surgery named after

Academician Petrovsky as a related donor of a part of the liver for her daughter, who had been diagnosed with cirrhosis of the liver in the outcome of biliary atresia.

At the preoperative stage, the patient underwent a full range of clinical, laboratory and instrumental examination methods according to the developed protocol for the examination of related liver donors, presented in the national clinical guidelines for living-donor liver transplantation [9].

Ultrasound diagnostics of the liver condition within the framework of this protocol includes a qualitative assessment of the parenchyma (uniformity, echogenicity, anterior-posterior liver size) and an assessment of hepatic blood flow (the state of the main branches of the hepatic artery, portal and hepatic veins).

According to ultrasound data, the patient had clear, even contours, normal dimensions, and a homogeneous structure of the liver. The echogenicity of parenchyma was insignificantly diffusely increased. In the segment II of the liver, an oval formation sized 1.6×2.4 cm with fairly even contours, hyperechoic in the central parts and hypoechoic in the periphery, was revealed (Figure 1). During colour Doppler imaging (CDI), the vessels in this formation were not clearly defined due to acoustic interference arising from heart contractions. Ultrasound data did not allow differentiating this formation.

According to the protocol, the patient underwent MSCT using an intravenous contrast medium.

During MSCT of the abdominal cavity and retroperitoneal space, performed by volumetric scanning with a thickness of 3 mm and 1 mm slices during and after intravenous bolus administration of the contrast medium Visipaque 320, the liver

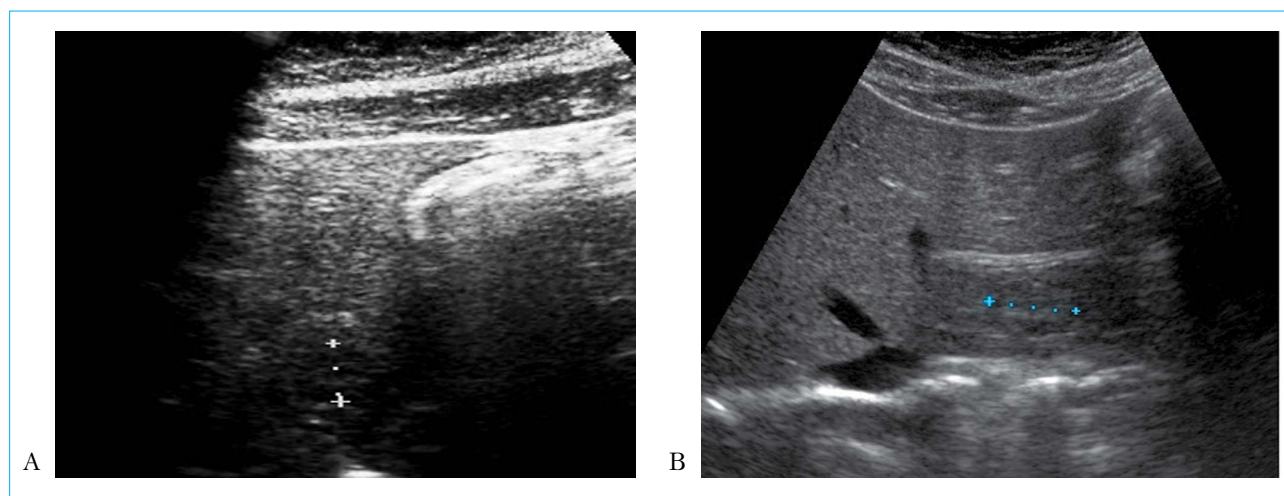


Fig. 1. A — ultrasound picture of the FNH of the segment II of the liver during longitudinal scanning along the midline of the abdomen; B — during transverse scanning

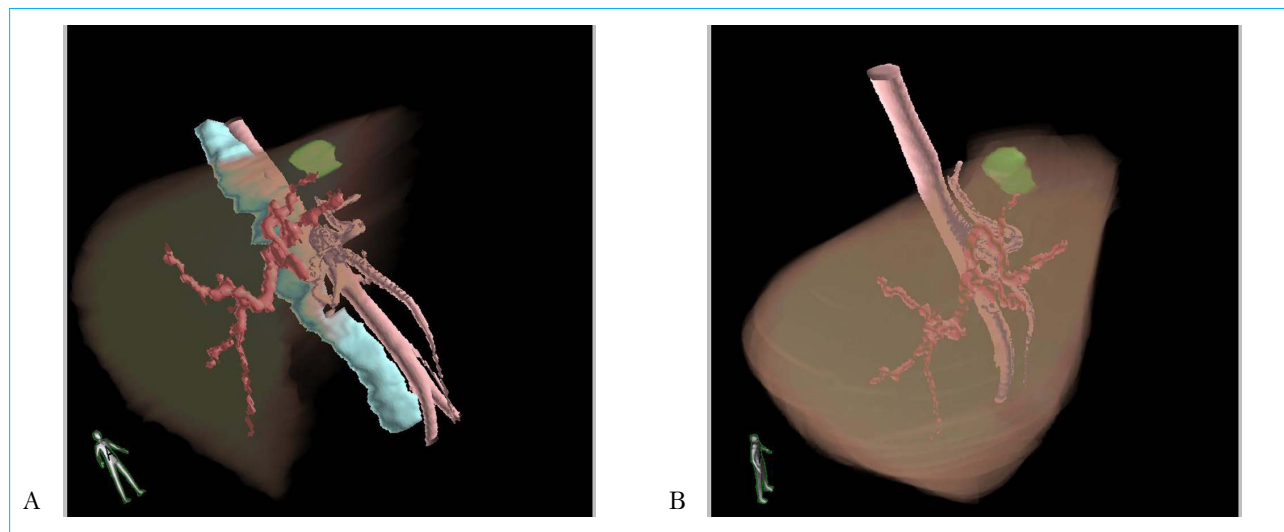


Fig. 2. Picture of FNH of the segment II of the liver, three-dimensional image

dimensions were not changed. Liver parenchyma is of normal densitometric density of 65–68 HU units. In the segment II of the liver, during the arterial phase of contrast, a weak hypervascular formation with fuzzy contours, sized 1.7×1.9 cm, accumulating contrast medium unevenly (with visualization of a small hypodense area around) was revealed. An arterial vessel (segment II artery) was attached to this formation (Fig. 2). In the venous phase, this formation continued to accumulate a contrast medium. In the native phase, this formation was isodense to the liver parenchyma, and therefore it was necessary to differentiate this formation between FNH and hemangioma.

To clarify the nature of the detected formation, the decision was taken to conduct magnetic resonance imaging (MRI) using hepatotropic contrast agents.

During MRI of the abdominal cavity and retroperitoneal space, the zone of increased MR signal on

the diffusion-weighted image (DWI) B-factor 50, 400 was differentiated subdiaphragmally in the segment II of the liver. With contrast enhancement, there was a uniform accumulation of contrast by this zone in the arterial phase. In the venous phase and in the hepatospecific phase, the MR signal was identical to the liver parenchyma. The visible size of the formation was 1.7×1.5 cm. According to MR diagnostics, this formation was more consistent with FNH by the nature of contrast accumulation (Fig. 3).

Given the progressively deteriorating condition of the child and considering that the identified formation was benign, as well as taking into account the absence of a cadaveric organ and other potential related liver donors, it was decided to perform a related liver transplant from the mother. The estimated scope of the surgery included the removal of the left lateral sector of the liver with single-step atypical resection of its segment II.

The patient underwent surgical intervention according to the estimated volume. Intraoperative examination revealed a liver of the usual shape, colour and consistency, with a sharp edge. In the lateral part of the segment II, a volumetric formation of a tightly elastic consistency, sized 2.5×3.5 cm, was palpated. An additional determination of this formation was performed by intraoperative ultrasound. The boundaries of this formation were marked on the surface of the liver using an electrocoagulator. The left lateral sector of a triangular pyramid shape, sized $11.0 \times 9.0 \times 6.0$ cm, was mobilised from the diaphragm by the intersection of the left triangular ligament. A ligature was placed under the left hepatic vein. With an indentation of 1.0 cm from the pre-marking line, the patient underwent atypical resection of the segment II of the liver. Further, by electrocoagulation, the liver parenchyma was separated from the porta hepatis parallel to the edge of the falciform ligament towards the right wall of the left hepatic vein. After

excision and suturing of vascular structures in conditions of continued blood circulation, the left lateral sector was removed from the wound and implanted into the recipient in an orthotopic position.

As a result of a histopathology of the surgical material, a node was macroscopically identified, represented by a hyperplastic liver parenchyma divided into nodules by fibrous septa, in the center of which there was a stellate scar with a large arterial vessel (Fig. 4).

On microscopic examination (Fig. 5), the focus was represented by hepatocytes with a large amount of glycogen and focal steatosis forming trabeculae. There were no portal tracts. Groups of trabeculae formed nodules separated by fibrous septa of varying thickness with moderate lymphocytic infiltration, in the layer of which proliferating bile ducts were determined.

Such studies corresponded to the FNH and allowed us to confirm the presence of this benign formation in the patient.

The postoperative period passed without complications. The donor and recipient were discharged from the hospital in a satisfactory condition on the planned date.

Discussion

It is assumed that FNH is formed due to hyperplastic growth of normal hepatocytes with a deformed drainage system of the biliary tract, which could potentially be a response to a pre-existing arteriovenous malformation [10, 11]. Arterial blood supply comes from the hepatic artery, while venous outflow is carried out into the hepatic veins.

There are two main types of FNH [11]:

1. Typical, which accounts for 80 % of cases;
2. Atypical, accounting for 20 % of cases.

Macroscopically, a typical FNH is represented by large areas with fairly well-defined edges, with

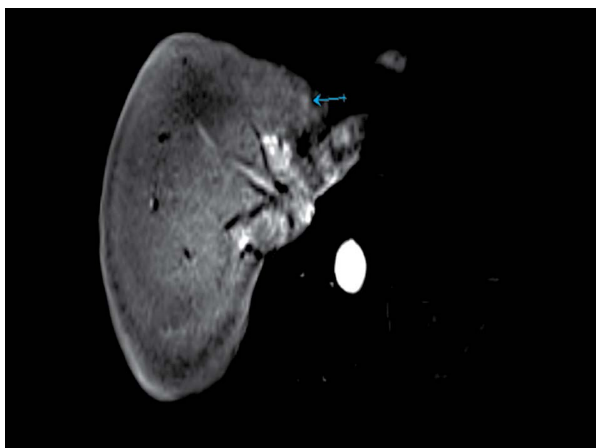


Fig. 3. MR image of the FNH of the segment II of the liver, an axial image in the arterial phase of the scan



Fig. 4. Macroscopic picture of the drug, after atypical resection of the segment II of the liver

an unexpressed capsule. A characteristic feature is a noticeable central scar with radially divergent fibrous septa, which is present in less than 50 % of cases [12]. The central artery is determined with characteristic features of the “spokes of the wheel” type [11].

Histologically, the formation consists of an abnormal nodular area, deformed vessels and proliferation of cholangioles. Almost normal hepatocytes are arranged in the form of plates, with a thickness of one to two cells. Bile ducts are usually located on the line between hepatocytes and fibrous cords [10]. Kupffer cells are determined. There are no signs of malignancy in the FNH [11].

In atypical forms of FNH, there is no central scar and central artery. These areas of the liver are difficult to distinguish from other lesions using medical imaging methods [11].

Atypical signs also include a pseudocapsule, heterogeneity of the lesion (more often observed in adenoma), lack of strengthening of the central scar and intralesional fat [12].

Nodules can grow and disappear, and new nodules can appear even after resection [13].

According to the international classification of liver and intrahepatic bile duct tumors, FNH is not a true neoplasm, but a secondary hyperplastic regenerative response of hepatocytes to local vascular disorders [14].

Based on the frequency of occurrence among all benign liver formations, FNH ranks second after hemangiomas, accounting for up to 3–8 % of primary volumetric organ pathologies [15]. The disease is more common in women than in men (up to 9:1 cases), and is usually detected in people aged 30–40 years. In 80–95 % of cases, FNH is a single section of altered tissue, most often less than 5 centimeters in size. Less than 20 % of cases occur in multiple sites of FNH. In addition, in 5–10 % of cases, FNH is combined with hemangioma.

FNH has no clinical symptoms and is usually an accidental revelation during instrumental examination methods (ultrasound, MSCT, MRI) applied for other diseases. According to foreign studies, the expression of estrogen receptors may be observed in the FNH tissue, but at present it is not known for

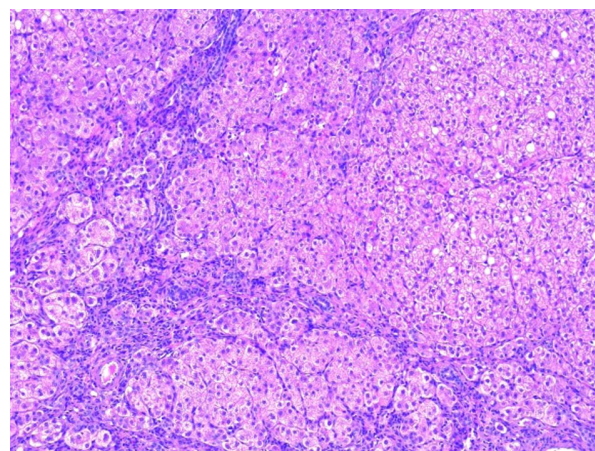


Fig. 5. Histological examination of the removed tissue sample, x100 magnification

certain whether estrogen participates in the development of FNH [16].

In the literature, there are a small number of descriptions of clinical cases of liver transplantation from a donor with benign formations. The article by Tan M. et al., 2001, described the first case of transplantation of a donor cadaveric liver with FNH detected in it, which was resected during the donor stage of the operation and then transplanted to the recipient [17]. Publications on liver transplantation from a living donor who was diagnosed with FNH were not previously presented. However, in 2015 Onishi Y. and co-authors demonstrated for the first time a case of successful transplantation of a donor liver from a living donor with hemangiomas in the segments II and IV [18], showing that the presence of benign liver formations is not a contraindication to liver transplantation.

Conclusions

The presented clinical observation objectively demonstrates the possibility of successful clinical application of related transplantation of a liver fragment with FNH with its single-step resection at the donor stage.

References

1. *Ким Э.Ф.* Клинические и хирургические аспекты прижизненного донорства фрагментов печени: дис. ... д-ра мед. наук. М., 2008. [Kim E.F. Clinical and surgical aspects of living-donor donation of liver fragments. Dis. ... Doctor of Medical Sciences. Moscow, 2008 (In Russ.)].
2. *Филин А.В.* Родственная пересадка в хирургическом лечении заболеваний печени: дис. ... д-ра мед. наук. М., 2008. [Filin A.V. Related transplantation in the surgical treatment of liver diseases. Dis. ... Doctor of Medical Sciences. Moscow, 2008 (In Russ.)].
3. *Крыжановская Е.Ю.* Комплексное ультразвуковое исследование трансплантата правой доли печени от живого родственного донора: дис. ... канд. мед. наук. М., 2005. [Kryzhanovskaya E.Yu. Complex ultrasound examination of a right lobe liver transplant from a living related donor: Dis. ... Candidate of Medical Sciences. Moscow, 2005 (In Russ.)].
4. *Готье С.В., Хомяков С.М.* Донорство и трансплантация органов в Российской Федерации в 2020 году. XIII сообщение регистра Российского трансплантологического общества. Вестник трансплантологии и искусственных органов. 2021;23(3):8–34. [Gautier S.V., Khomyakov S.M. Organ donation and transplantation in the Russian Federation in 2020. 13th Report from the Registry of the Russian Transplant Society. Russian Journal of Transplantology and Artificial Organs. 2021;23(3):8–34 (In Russ.)]. DOI: 10.15825/1995-1191-2021-3-8-34

5. *Mahmud N.* Selection for Liver Transplantation: Indications and Evaluation. *Curr Hepatol Rep.* 2020;19(3):203–12. DOI: 10.1007/s11901-020-00527-9
6. *Farkas S., Hackl C., Schlitt H.J.* Overview of the indications and contraindications for liver transplantation. *Cold Spring Harb Perspect Med.* 2014;4(5):a015602. DOI: 10.1101/cshperspect.a015602
7. *Abdel-Misih S.R., Bloomston M.* Liver anatomy. *Surg Clin North Am.* 2010;90(4):643–53. DOI: 10.1016/j.suc.2010.04.017
8. *Рзаев Р.Т.* Абдоминальное ультразвуковое исследование потенциальных доноров при родственной трансплантации печени: дис. ... канд. мед. наук. М., 2013. [*Rzaev R.T.* Abdominal ultrasound examination of potential donors during related liver transplantation. Dis. ... Candidate of Medical Sciences. Moscow, 2013 (In Russ.)].
9. Клинические рекомендации Общероссийской общественной организации трансплантологов «Российское трансплантологическое общество» «Прижизненное донорство фрагментов печени». 2020. [Clinical guidelines of All-Russian public organization of transplantologists “Russian Transplant Society” “Intravital donation of liver fragments”. 2020 (In Russ.)]. <https://transpl.ru/upload/medialibrary/6e8/6e8e9266a055a545a4bcd37bc960bf53.pdf>
10. *Grazioli L., Morana G., Kirchin M.A., Schneider G.* Accurate differentiation of focal nodular hyperplasia from hepatic adenoma at gadobenate dimeglumine-enhanced MR imaging: prospective study. *Radiology.* 2005;236(1):166–77. DOI: 10.1148/radiol.2361040338
11. *Lencioni R., Cioni D., Bartolozzi C.* Focal Liver Lesions: Detection, Characterization, Ablation. *Radiology.* 2006;240(2):333–4. DOI: 10.1148/radiol.2402062568
12. *Mortelé K. J., Stubbe J., Praet M., Van Langenhove P., De Bock G., Kunnen M.* Intratumoral steatosis in focal nodular hyperplasia coinciding with diffuse hepatic steatosis: CT and MRI findings with histologic correlation. *Abdominal Imaging.* 2000;25(2):179–81. DOI: 10.1007/s002619910039
13. *Bioulac-Sage P., Balabaud C., Wanless I.R.* Diagnosis of focal nodular hyperplasia: not so easy. *Am J Surg Pathol.* 2001;25(10):1322–5. DOI: 10.1097/00000478-200110000-00015
14. *Nagtegaal I.D., Odze R.D., Klimstra D., Paradis V., Rugge M., Schirmacher P., et al.* The 2019 WHO classification of tumours of the digestive system. *Histopathology.* 2020;76(2):182–8. DOI: 10.1111/his.13975
15. *Oldhafer K.J., Habbel V., Horling K., Makridis G., Wagner K.C.* Benign Liver Tumors. *Visceral Medicine.* 2020;36(4):292–303. DOI: 10.1159/000509145
16. *Chandrasegaram M.D., Shah A., Chen J.W., Ruszkiewicz A., Astill D.S., England G., et al.* Oestrogen hormone receptors in focal nodular hyperplasia. *HPB (Oxford).* 2015;17(6):502–7. DOI: 10.1111/hpb.12387
17. *Tan M., Di Carlo A., Robinson P., Tchervenkov J.I., Barkun J.S., Metrakos P.* Successful outcome after transplantation of a donor liver with focal nodular hyperplasia. *Liver Transplantation.* 2001;7(7):652–5. DOI: 10.1053/jlts.2001.23910
18. *Onishi Y., Kamei H., Imai H., Kurata N., Hori T., Ogura Y.* Successful adult-to-adult living donor liver transplantation using liver allograft after the resection of hemangioma: A suggestive case for a further expansion of living donor pool. *Int J Surg Case Rep.* 2015;16:166–70. DOI: 10.1016/j.ijscr.2015.09.04

Сведения об авторах

Рзаев Рамин Теймурхан оглы — кандидат медицинских наук, врач-рентгенолог отделения лучевой диагностики университетской клинической больницы № 2 ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет) Министерства здравоохранения Российской Федерации. Контактная информация: ramin-rz@mail.ru; 119435, Москва, ул. Погодинская, д. 1, стр. 1. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6005-6247>

Камалов Юлий Рафаэльевич — доктор медицинских наук, профессор кафедры функциональной и ультразвуковой диагностики «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет) Министерства здравоохранения Российской Федерации; заведующий лабораторией ультразвуковой диагностики ФГБНУ «Российский научный центр хирургии им. академика Б.В. Петровского». Контактная информация: 119991, Москва, Абрикосовский пер., д. 2, корп. 1. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6202-8506>

Крыжановская Евгения Юрьевна — кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник, врач лаборатории ультразвуковой диагностики ФГБНУ «Российский научный центр хирургии им. академика Б.В. Петровского». Контактная информация: jkey@list.ru; 119991, Москва, Абрикосовский пер., д. 2, корп. 1. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9862-8266>

Information about the authors

Ramin T. Rzayev — Cand. Sci. (Med.), Physician (X-ray), Department of X-ray Diagnostics, University Clinical Hospital No. 2, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). Contact information: ramin-rz@mail.ru; 119435, Moscow, Pogodinskaya str., 1, bld. 1. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6005-6247>

Yuliy R. Kamalov — Dr. Sci. (Med.), Head of the Ultrasound Diagnosis Department, Petrovsky Russian Research Center of Surgery. Contact information: 119991, Moscow, Abrikosovskiy lane, 2. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6202-8506>

Evgeniya Yu. Kryzhanovskaya — Cand. Sci. (Med.), Senior Researcher, Ultrasound Diagnostician, Petrovskiy National Research Centre of Surgery. Contact information: 119991, Moscow, Abrikosovskiy lane, 2. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9862-8266>

Татаркина Мария Александровна — кандидат медицинских наук, заведующая отделением, врач отделения ультразвуковой диагностики университетской клинической больницы № 2 ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет) Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Контактная информация: mariatatarkina@yandex.ru;
119435, Москва, ул. Погодинская, д. 1, стр. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4109-7764>

Ковалева Александра Леонидовна* — аспирант кафедры 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.

Контактная информация: anawon@yandex.ru;
119991, Москва, ул. Погодинская, д. 1, стр. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5965-2626>

Maria A. Tatarkina — Cand. Sci. (Med.), Head of Department, Ultrasound Diagnostics Specialist, University Clinical Hospital No. 2, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).

Contact information: mariatatarkina@yandex.ru;
119435, Moscow, Pogodinskaya str., 1, bld. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4109-7764>

Aleksandra L. Kovaleva* — graduate student, Chair of Internal Diseases propaedeutics, Gastroenterology and Hepatology, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).

Contact information: anawon@yandex.ru;
119435, Moscow, Pogodinskaya str., 1, bld. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5965-2626>

Поступила: 09.11.2021 Принята: 25.12.2021 Опубликовано: 28.02.2022
Submitted: 09.11.2021 Accepted: 25.12.2021 Published: 28.02.2022

* Corresponding author / Автор, ответственный за переписку



Клинические рекомендации Северо-Западной ассоциации парентерального и энтерального питания, Межрегиональной ассоциации по неотложной хирургии, Российской гастроэнтерологической ассоциации, Союза реабилитологов России и Российского трансплантационного общества по диагностике и лечению синдрома короткой кишки с кишечной недостаточностью у взрослых

Ю.В. Аверьянова¹, И.М. Батыршин², А.Е. Демко², Г.Е. Иванова^{3,4}, В.Т. Ивашкин⁵, Л.Н. Костюченко⁶, А.В. Лапицкий², И.Н. Лейдерман⁷, В.М. Луфт², И.В. Маев⁸, И.Г. Никитин³, М.С. Новрузбеков^{8,9}, Е.А. Полуэктова⁵, А.Л. Потапов¹⁰, А.В. Сытов¹¹, А.С. Трухманов⁵

¹ ОСП «Российская детская клиническая больница» ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Российская Федерация

² ГБУ «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт скорой помощи им. И.И. Джанелидзе», Санкт-Петербург, Российская Федерация

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

⁴ Научно-исследовательский центр медицинской реабилитации ФГБУ «Федеральный центр мозга и нейротехнологий» Федерального медико-биологического агентства России, Москва, Российская Федерация

⁵ ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет) Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Российская Федерация

⁶ Московский клинический научно-практический центр им. А.С. Логинова, Москва, Российская Федерация

⁷ ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Российская Федерация

⁸ ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Российская Федерация

⁹ ГБУЗ «Научно-исследовательский институт скорой помощи им. Н.В. Склифосовского» Департамента здравоохранения г. Москвы, Москва, Российская Федерация

¹⁰ Медицинский радиологический научный центр им. А.Ф. Цыба — филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Обнинск, Российская Федерация

¹¹ ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Российская Федерация

Цель: В клинических рекомендациях рассматриваются эпидемиология, причины развития, клинические проявления, патогенез развития возможных ближайших и отдаленных осложнений, а также проблемные вопросы лечения и реабилитации взрослых пациентов с синдромом короткой кишки.

Основное содержание. Синдром короткой кишки (СКК) представляет собой симптомокомплекс нарушенного пищеварения, обусловленный уменьшением всасывательной поверхности тонкой кишки и проявляющийся кишечной недостаточностью (КН) различной степени выраженности (мальдигестия и мальабсорбция), что приводит к развитию недостаточности питания и системным соматогенным нарушениям. Наиболее важными аспектами лечебной стратегии являются персонализированное определение потребности в жидкости, макро- и микронутриентах, минимизация осложнений, связанных с кишечной недостаточностью и проведе-

нием парентерального питания. Рассматриваются различные варианты нутриционной поддержки, показания для инфузионной терапии и поддерживающего парентерального питания данной категории больных, в том числе в амбулаторно-поликлинических условиях. Для снижения или устранения зависимости от внутривенного введения жидкости и питательных субстратов и достижения энтеральной автономии у пациентов с СКК и КН возможно применение рекомбинантного аналога глюкагоноподобного пептида-2 (ГПП-2), оказывающего выраженное трофическое воздействие на регенераторный потенциал эпителиоцитов и структурно-функциональную адаптацию слизистой оболочки кишечника. Пациенты с СКК и КН, которым планируется проведение парентерального питания в домашних условиях, и/или лица, осуществляющие уход, должны пройти обучение по специальной программе, которая включает уход за катетером, этапы приготовления инфузионных растворов и контейнера с питательными субстратами, использование инфузомата, а также предотвращение, распознавание и устранение осложнений. Основными показаниями для направления пациентов на трансплантацию тонкой кишки (ТТК) являются: необратимая кишечная недостаточность, осложненная явлениями быстро прогрессирующего холестатического заболевания печени, тромбоз двух или более центральных венозных каналов, используемых для парентерального питания, и рецидивирующая катетерная инфекция кровотока.

Заключение. Представленные рекомендации по диагностике и лечению и разработанные критерии оценки качества медицинской помощи применимы на различных уровнях ее оказания.

Ключевые слова: короткая кишка, кишечная недостаточность, белково-энергетическая недостаточность, нутритивный статус, нутриционная поддержка, метаболическая терапия, парентеральное питание, энтеральное питание

Конфликт интересов: Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования: Аверьянова Ю.В., Батыршин И.М., Демко А.Е., Иванова Г.Е., Ивашкин В.Т., Костюченко Л.Н., Лапичкий А.В., Лейдерман И.Н., Луфт В.М., Маев И.В., Никитин И.Г., Новрузбеков М. С., Полуэктова Е.А., Потапов А.Л., Сытов А.В., Трухманов А.С. Клинические рекомендации Северо-Западной ассоциации парентерального и энтерального питания, Межрегиональной ассоциации по неотложной хирургии, Российской гастроэнтерологической ассоциации, Союза реабилитологов России и Российского трансплантационного общества по диагностике и лечению синдрома короткой кишки с кишечной недостаточностью у взрослых. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2022;32(1):60–103. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2022-32-1-60-103>

Clinical Recommendations of the Northwest Society for Enteral and Parenteral Nutrition, Interregional Association for Emergency Surgery, Russian Gastroenterological Association, Union of Rehabilitation Therapists of Russia and Russian Transplantation Society on Diagnosis and Treatment of Short Bowel Syndrome-Associated Intestinal Failure in Adults

Yulia V. Averyanova¹, Eldar M. Batyrshin², Andrey E. Demko², Galina E. Ivanova^{3,4}, Vladimir T. Ivashkin⁵, Lyudmila N. Kostyuchenko⁶, Alexey V. Lapitsky², Ilya N. Leiderman⁷, Valery M. Luft², Igor V. Maev⁸, Igor G. Nikitin³, Murad S. Novruzbeikov^{8,9}, Elena A. Poluektova⁵, Alexandr L. Potapov¹⁰, Aleksandr V. Sytov¹¹, Aleksandr S. Trukhmanov⁵

¹ Russian Children's Clinical Hospital, Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russian Federation

² Saint-Petersburg I.I. Dzhaneldze Research Institute of Emergency Medicine, St. Petersburg, Russian Federation

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

⁴ Research Centre for Rehabilitation Medicine, Federal Brain and Neurotechnology Centre, Federal Medical and Biological Agency of Russia, Moscow, Russian Federation

⁵ Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russian Federation

⁶ Loginov Moscow Clinical Scientific Centre, Moscow, Russian Federation

⁷ Almazov National Medical Research Centre, Moscow, Russian Federation

⁸ Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Moscow, Russian Federation

⁹ Sklifosovsky Clinical and Research Institute for Emergency Medicine, Moscow, Russian Federation

¹⁰ A. Tsyb Medical Radiological Research Centre — Branch of the National Medical Research Radiological Centre, Obninsk, Russian Federation

¹¹ N.N. Blokhin Russian Cancer Research Centre, Moscow, Russian Federation

Aim. Current clinical recommendations address the epidemiology, causes, clinical manifestations and pathogenesis of possible immediate and long-term complications, as well as the problematic issues related to treatment and rehabilitation of adult short bowel syndrome patients.

Key points. Short bowel syndrome (SBS) is a symptom complex of impaired digestion caused by the reduction of small intestine absorptive surface and manifested by intestinal failure (IF) of various severity (maldigestion and malabsorption) developing into malnutrition and systemic somatogenic disorders. The vital strategic aspects of its treatment are the personalisation of liquid, macro- and micronutrients consumption as well as avoidance of intestinal failure- and parenteral nutrition-associated complications. Various nutritional support regimes and the indications for infusion therapy and maintenance parenteral nutrition are considered in this patient category, also in outpatient settings. To mitigate the dependence on intravenous fluid- and nutrient administration and attain enteral autonomy in SBS-IF patients, the use of recombinant glucagon-like peptide-2 (GLP-2) is justified as exerting a pronounced

trophic effect on the epithelial regenerative potential as well as structural and functional adaptation of intestinal mucosa. The SBS-IF patients prescribed with home parenteral nutrition and/or their caregivers should be trained in a special programme that covers the catheter care, preparation of infusion solutions and nutrient mixture container, infusion pump operation as well as the prevention, recognition and management of complications. The main referral indications for small bowel transplantation (SBT) are: fast-progressing cholestatic liver disease-complicated irreversible intestinal failure; thrombosis of two or more central venous conduits used for parenteral nutrition; recurrent catheter-associated bloodstream infection.

Conclusion. Current recommendations on diagnosis and treatment as well as the developed criteria of medical aid quality assessment are applicable at different levels of healthcare.

Keywords: short bowel, intestinal failure, protein-energy malnutrition, nutritional status, nutritional support, metabolic therapy, parenteral nutrition, enteral nutrition

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

For citation: Averyanova Yu.V., Batyrsin E.M., Demko A.E., Ivanova G.E., Ivashkin V.T., Kostyuchenko L.N., Lapitsky A.V., Leiderman I.N., Luft V.M., Maev I.V., Nikitin I.G., Novruzbekov M.S., Poluektova E.A., Potapov A.L., Sytov A.V., Trukhmanov A.S. Clinical recommendations of the Northwest Society for Enteral and Parenteral Nutrition, Interregional Association for Emergency Surgery, Russian Gastroenterological Association, Union of Rehabilitation Therapists of Russia and Russian Transplantation Society on diagnosis and treatment of short bowel syndrome-associated intestinal failure in adults. Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology. 2022;32(1):60–103. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2022-32-1-60-103>

Термины и определения

Синдром короткой кишки — симптомокомплекс нарушенного пищеварения, обусловленный уменьшением всасывательной поверхности тонкой кишки и проявляющийся кишечной недостаточностью различной степени выраженности (мальдигестия и мальабсорбция), что приводит к развитию недостаточности питания и системным соматогенным нарушениям.

Кишечная недостаточность — снижение функциональной способности тонкой кишки, приводящее к нарушениям процессов внутриполостного и пристеночного гидролиза, а также всасывания нутриентов, воды и электролитов, что сопровождается расстройствами трофического и водно-электролитного гомеостаза, прогрессирующей недостаточностью питания, часто требующей вспомогательной терапии, включающей внутривенное введение воды, электролитов и нутриентов.

Недостаточность питания (нутритивная недостаточность) — гетерогенный синдромокомплекс, который может быть обусловлен как тотальным или парциальным дефицитом поступающих в организм различных питательных веществ относительно его фактической потребности, так и нарушенной их ассимиляцией в сочетании с повышенными тратами, что сопровождается стойкими изменениями трофического гомеостаза, а также структурными (снижение клеточной массы) и метаболическими нарушениями, приводящими к снижению функциональных резервов организма и ухудшению клинических исходов заболевания.

Белково-энергетическая недостаточность — состояние, характеризующееся дефицитом или дисбалансом, прежде всего в энергетическом и (или) белковом обеспечении организма относительно имеющейся потребности, что приводит к редукции массы тела с нарушением его компонентного состава и (или) истощению висцерального пула белков.

Нутритивный статус — совокупность клинических, антропометрических и лабораторных показателей, отражающих состояние организма, связанное с питанием пациента.

Нутриционная поддержка — процесс субстратного обеспечения больных с использованием специальных методов, отличающихся от обычного питания, и искусственно созданных питательных смесей различной направленности.

Энтеральное питание — процесс субстратного обеспечения организма необходимыми питательными веществами путем перорального потребления или введения через зонд в желудочно-кишечный тракт специальных искусственно созданных питательных смесей.

Парентеральное питание — метод нутритивной поддержки, при котором необходимые для обеспечения должного трофического гомеостаза питательные вещества вводятся в организм, минуя желудочно-кишечный тракт.

1. Краткая информация по заболеванию

1.1. Механизмы развития и эпидемиология синдрома короткой кишки с кишечной недостаточностью у взрослых

Синдром короткой кишки (СКК) представляет собой симптомокомплекс нарушенного пищеварения, обусловленный уменьшением всасывательной поверхности тонкой кишки и проявляющийся кишечной недостаточностью различной степени выраженности (мальдигестия и мальабсорбция), что приводит к развитию недостаточности питания и системным соматогенным нарушениям [1]. Истинная распространенность СКК у взрослых в РФ неизвестна, поскольку пока не существует единого национального регистра учета данной группы пациентов. В США из 40 000 взрослых, получающих домашнее парентеральное питание

(ДПП), около 10 000 человек получают таковое в связи с СКК [2]. В Европе распространенность СКК, требующей ДПП, по различным данным составляет 2–4 чел. на миллион населения [3, 4]. Учитывая данные, согласно которым больные с СКК в Европе составляют 35 % от числа всех пациентов, получающих ДПП, можно полагать, что распространенность СКК составляет приблизительно 1,4 случая на миллион населения [5]. Частота СКК в Европе существенно варьирует в зависимости от региона: от 0,4 на миллион в Польше до 30 человек на миллион в Дании [6]. Распространенность СКК, как правило, ниже в регионах, где отсутствуют центры реабилитации пациентов после резекций тонкой кишки и программы ДПП. Тем не менее наблюдается увеличение числа этих пациентов. Так, ведущий центр по реабилитации пациентов с СКК в Дании сообщил, что число пациентов с СКК на ДПП за десятилетие увеличилось в 2 раза [7].

Основными причинами развития СКК являются: хирургическое удаление большей части тощей и (или) подвздошной кишки; выключение различных отделов тонкой кишки из процессов переваривания и всасывания, например при выполнении шунтирующих бариатрических операций; наложении еюно- или илеостомы, а также в случаях образования межкишечных свищей; наложение анастомоза между проксимальными отделами тонкой и толстой кишки в обход баугиниевой заслонки. Среди наиболее частых этиологических факторов резекции различных отделов тонкой кишки рассматриваются тромбоз мезентериальных артерий и вен, спаечная непроходимость, абдоминальные травмы и ранения, множественные кишечные свищи, болезнь Крона, рак тонкой или толстой кишки, лимфома тонкой кишки [1, 8].

Клинически значимые симптомы нарушенного пищеварения в виде мальдигестии и мальабсорбции имеют место у большинства пациентов, перенесших резекцию более 60–70 % длины тонкой кишки. По другим данным явления кишечной недостаточности могут наблюдаться даже при длине оставшейся части тонкой кишки менее 200 см [9–11].

В большом многоцентровом исследовании у 688 взрослых, получавших длительное ДПП при не злокачественной хронической кишечной недостаточности, примерно у 75 % пациентов имелся СКК [12]. В этом опросе средний возраст пациентов составлял $52,9 \pm 15,2$ года (18,5–88,0 года), большинство пациентов были женщины (57 %), а наиболее распространенными первичными причинами СКК с КН были мезентериальная ишемия (27 %), болезнь Крона (23 %) и лучевой энтерит (11 %). Демография пациентов может широко варьироваться в зависимости от региона и специфики лечебного центра. Так, в недавно опубликованном исследовании сообщалось, что наиболее распространенными первичными причинными факторами

развития у пациентов СКК (268 чел.) были инфаркт брыжейки (43 %), лучевой энтерит (23 %), хирургические осложнения (12 %), болезнь Крона (6 %) и опухоли ЖКТ (6 %). У большинства пациентов (67 %) были наложены еюно-толстокишечные анастомозы, у 18 % — концевая еюностома, а у 15 % — еюноилеоанастомозы [13,14].

1.2. Кодирование по МКБ-10

K91.2 Нарушение всасывания после хирургического вмешательства, не классифицированное в других рубриках.

E40 Квашиоркор. Тяжелое нарушение питания, сопровождаемое алиментарными отеками и нарушениями пигментации кожи и волос.

E41 Алиментарный маразм. Тяжелое нарушение питания, сопровождающееся маразмом.

E42 Маразматический квашиоркор.

E 43 Тяжелая белково-энергетическая недостаточность неуточненная.

E 44 Белково-энергетическая недостаточность умеренной и слабой степени.

E 44.0 Умеренная белково-энергетическая недостаточность.

E 44.1 Легкая белково-энергетическая недостаточность.

E 46 Белково-энергетическая недостаточность неуточненная.

2. Диагностика синдрома короткой кишки

2.1. Клинические проявления

Выделяют три основных категории пациентов с СКК, у которых часто имеется хроническая выраженная кишечная недостаточность, которая по жизненным показаниям требует длительной, иногда пожизненной внутривенной инфузионной терапии и парентерального питания (ПП):

1) перенесшие резекцию большей части тощей кишки и полностью подвздошной кишки с наложением еюностомы (резидуальный отрезок 100 см и менее);

2) перенесшие резекцию тощей и (или) подвздошной кишки с формированием тонко-толстокишечного анастомоза в обход баугиниевой заслонки (резидуальный отрезок тонкой кишки 60 см и менее);

3) перенесшие обширную резекцию тощей и подвздошной кишок при полной сохранности толстой кишки с баугиниевой заслонкой (еюноилеоанастомозы с резидуальным отрезком 35–40 см и менее) [1, 8, 15].

Клинические проявления при синдроме короткой кишки предопределяются:

А. Протяженностью резекции и оставшейся (функционирующей) частью тонкой кишки:

- обширная резекция (резидуальный отрезок тонкой кишки <200 см);

- короткая кишка (сохранный участок тонкой кишки <100 см);
- сверх(ультра)короткая кишка (сохранный участок тонкой кишки <50 см).

Б. Местом ее резекции:

- тощая кишка (проксимальный СКК) — преобладают нарушения процессов гидролиза питательных субстратов и всасывания большинства нутриентов, что проявляется преимущественно гипоабсорбционно-осмотической диареей и прогрессирующей недостаточностью питания;
- подвздошная кишка (дистальный СКК) — преобладают нарушения процессов всасывания воды, электролитов, желчных кислот и витамина В₁₂, что проявляется развитием преимущественно секреторно-экссудативной диареи и водно-электролитными расстройствами с высоким риском отсроченного (через 5–6 мес.) присоединения В₁₂-дефицитной мегалобластной анемии.

В. Наличием или отсутствием илеоцекального клапана, который замедляет прохождение химуса по кишечнику, препятствует восходящей бактериальной колонизации тонкой кишки, усугубляющей явления энзимопатии, мальдигестии и мальабсорбции, способствует повышению всасывания жидкости, электролитов и желчных кислот. При сохраненном илеоцекальном клапане компенсаторная общая абсорбционная способность тонкой кишки может увеличиваться в 8–10 раз.

Г. Способностью морфофункциональной адаптации оставшейся части кишечника, которая в определенной степени зависит от возраста пациента, имеющейся основной и сопутствующей патологии, а также правильно подобранной и своевременно начатой терапии [1, 8, 15].

СКК проявляется наличием стойкой кишечной диспепсии в виде многократной в течение суток диареи, обусловленной чаще всего тотальной мальдигестией (креато-, стеато- и амилорея), водно-электролитными нарушениями и прогрессирующей недостаточностью питания вследствие развивающейся эндогенно обусловленной алиментарной недостаточности макро- и микронутриентов.

Выраженность клинической симптоматики в значительной мере предопределяется имеющимися послеоперационными анатомическими изменениями со стороны кишечника.

Наиболее благоприятный прогноз наблюдается у пациентов с еюноилеоанастомозом, сохраненной толстой кишкой и баугиниевой заслонкой. У таких больных, даже при оставшейся длине тонкой кишки немногим более 50–60 см, возможна ее структурно-функциональная адаптация и относительная компенсация процессов пищеварения в течение ближайших 6–12 мес. При резекции тощей кишки с наложением анастомоза между тощей и толстой кишкой выраженность явлений кишечной диспепсии предопределяется не только протяженностью оставшейся ее части, но и часто рецидивирующей восходящей контаминацией условно патогенной

толстокишечной микрофлорой проксимальных отделов тощей кишки, что усугубляет нарушенные процессы внутриполостного и пристеночного пищеварения. При длине тощей кишки менее 100 см возможности ее структурно-функциональной адаптации весьма ограничены, требуют длительного времени (многие месяцы, иногда годы). У больных наблюдается прогрессирующая редукция массы тела, саркопения, анемия, гипопроteinемия и гипоальбуминемия, полигиповитаминоз и иммуносупрессия. Это приводит к снижению работоспособности и качества жизни. Оптимальное пероральное питание у этих больных весьма проблематично, так как попытки расширения диетических ограничений часто сопровождаются усилением кишечной диспепсии. Эти пациенты испытывают постоянное чувство голода и склонны к перееданию, что еще более усугубляет явления кишечной диспепсии. Потеря массы тела в течение года у таких больных может достигать 20–30 % от исходной ее величины, а иногда и более. В этой связи данная категория пациентов часто нуждается в длительном назначении поддерживающей инфузионной терапии и дополнительно или полного парентерального питания.

При резекции подвздошной кишки с наложением илеоколоноанастомоза, минуя баугиниевую заслонку, в клинической картине изначально преобладают водно-электролитные расстройства, причиной которых является нарушенное всасывание воды и желчных кислот. Подобная ситуация наблюдается при наложении еюно- или илеостомы, при которых сброс кишечного содержимого может достигать нескольких литров в сутки, что сопровождается дегидратацией, дизэлектролитемией (гипонатриемия, гипوماгнемия, гипокальциемия), а также быстро нарастающей недостаточностью питания больных в связи с невозможностью оптимального перорального приема пищи [1, 16, 17].

В развитии и течении СКК по тяжести его клинических проявлений можно выделить три варианта:

1. Легкое течение (относительно компенсированный) — периодически имеющие место (чаще всего при диетических погрешностях) явления транзиторной кишечной диспепсии (учащенный до 2–3 раз/день жидкий стул, повышенное газообразование и урчание в кишечнике), умеренное (до 5 %) снижение массы тела, относительно быстрый эффект от проводимой терапии;

2. Средней степени тяжести (субкомпенсированный) — наличие ежедневной диареи до 3–5 раз в сутки, несмотря на соблюдение диетических рекомендаций, дефицит массы тела (более 10 % от исходной величины) с продолжающейся тенденцией к ее дальнейшему снижению на протяжении более 3 месяцев, сохраняющиеся абсолютная лимфопения (менее 1200 клеток), а также умеренно выраженные гипопроteinемия (до 60 г/л) и (или) гипоальбуминемия (до 30 г/л). Присоединяются анемия, полигиповитаминоз, транзиторные отеки.

Возможны явления желудочной диспепсии (изжога, отрыжка, тошнота), причиной которых могут быть эрозивно-язвенные поражения гастродуоденальной слизистой оболочки. Для коррекции прогрессирующей недостаточности питания у подобных пациентов требуется дополнительное, нередко длительное, назначение высокобиологически ценных сбалансированных полимерных или олигомерных энтеральных ПС, потребляемых методом сипинга или путем их добавки в порошкообразном виде в готовые блюда, а иногда и периодические курсы дополнительного парентерального питания.

3. *Тяжелое течение (декомпенсированный)* — проявляется стойкой кишечной диспепсией в виде многократной (более 5 раз в сутки), часто водянистой диареей, рецидивирующим синдромом избыточного бактериального роста в проксимальных отделах тонкой кишки, усиливающим проявления кишечной диспепсии (повышенное газообразование и урчание в кишечнике, учащение стула), тотальной мальдигестией (креаторея, амилорея и стеаторея) в копрограмме, быстро прогрессирующим истощением (редукция МТ на протяжении 3–6 мес. достигает 20–30 % и более от исходной ее величины) на фоне постоянного чувства голода и частого переедания, усугубляющего имеющуюся кишечную диспепсию. Часто наблюдаются явления гиповолемии, проявляющиеся выраженной общей слабостью, тахикардией, гипотонией, ортостатическими головокружениями и дизэлектролитемией (гипонатриемия, гипокалиемия, гипомагниемия, гипофосфатемия, гипокальциемия), а также полигиповитаминоз, повышенная судорожная активность, смешанная анемия, иммунодепрессия, тяжелая гипопропротеинемия (менее 45 г/л) и (или) гипоальбуминемия (менее 25 г/л), онкотические отеки. У этих больных высокий риск образования камней в желчном пузыре и (или) почках. Данная категория пациентов по жизненным показаниям нуждается в длительной (часто пожизненной) постоянной внутривенной коррекции водно-электролитных нарушений и поддерживающем парентеральном питании [18].

Во всех случаях СКК, требующих постоянного парентерального питания и поддерживающей терапии, даже при наличии относительно удовлетворительных показателей нутритивного статуса и функциональных параметров, их следует относить к *тяжелому варианту* течения заболевания.

Другим прогностически значимым фактором в дальнейшем развитии СКК является основное заболевание, по поводу которого выполнена резекция тонкой кишки. Например, у пациентов с болезнью Крона после выполненной резекции пораженного гранулематозным процессом участка кишки возможны рецидивы заболевания, и эти больные должны получать длительную специфическую противорецидивную терапию. У лиц со злокачественными новообразованиями или абдоминальной травмой в патологический процесс нередко вовлекаются и другие органы брюшной полости,

что также может влиять на прогноз и адаптивные возможности тонкой кишки. Кроме того, на длительность жизни и потребность в дополнительной нутритивной поддержке влияют возраст пациентов, наличие сопутствующих заболеваний, исходный индекс массы тела.

У детей раннего возраста способность тонкой кишки к росту и восстановлению превосходит аналогичные показатели у взрослых, особенно у пожилых больных. Поэтому пациенты старших возрастных групп при прочих равных условиях имеют менее благоприятный прогноз. По данным проведенных в последнее время исследований к факторам благоприятного прогноза относят исходно избыточную массу тела [19, 20].

Кишечная недостаточность — это снижение функциональной способности тонкой кишки, при которой нарушаются процессы внутриполостного, а также пристеночного гидролиза пищевого химуса и последующего всасывания нутриентов, воды и электролитов, которые необходимы для поддержания оптимальной жизнедеятельности организма, что требует внутривенного их введения. Во всех случаях, когда у больных, перенесших резекцию тонкой кишки, в послеоперационном периоде на протяжении 2–3 мес. наблюдается многократная диарея с регистрируемыми копрологическими признаками мальдигестии (стеаторея, амилорея, креаторея), которая сопровождается водно-электролитными нарушениями и прогрессирующей потерей массы тела на 5 % и более в месяц, их следует рассматривать как пациентов с синдромом короткой кишки и имеющейся кишечной недостаточностью [12, 21].

В конечном итоге клинические проявления и соматогенные осложнения СКК зависят прежде всего от выраженности и продолжительности имеющейся кишечной недостаточности (КН), которая подразделяется на 3 типа:

- I тип — острое, краткосрочное (дни, реже недели) и часто самостоятельно проходящее состояние;

- II тип — продленное острое состояние, часто у метаболически нестабильных пациентов, лечение которых требует комплексного мультидисциплинарного подхода и обязательной внутривенной инфузионной терапии в течение от 4 недель до нескольких месяцев. Около 50 % таких пациентов переходят в группу больных с 3-м типом КН;

- III тип — хроническое состояние у метаболически стабильных пациентов, требующее длительной внутривенной инфузионной терапии и парентерального питания в течение многих месяцев или лет. Может быть обратимым или необратимым. Последнее состояние часто требует пожизненного поддерживающего парентерального питания.

Клинические проявления КН могут развиваться при длине сохранившегося отрезка тонкой кишки менее 200 см (40 % от средней длины тонкой кишки). Резекция с сохранением менее 50 см (10 %

от средней длины тонкой кишки) рассматривается как наиболее прогностически неблагоприятная ситуация в отношении развития самой тяжелой формы КН. Хроническая КН может быть связана с опасными для жизни осложнениями и приводить к инвалидизации больных и ухудшению качества жизни. Основными задачами лечения подобных пациентов являются поддержание водно-электролитного гомеостаза (ВЭГ), оптимального кислотно-щелочного состояния и должного субстратного обеспечения организма с минимизацией рисков возникновения побочных осложнений. Общий показатель пятилетней выживаемости для пациентов с доброкачественными заболеваниями, находящимися на ДПП, составляет около 75 % и зависит от основного заболевания, их возраста и пострезекционных анатомических нарушений кишечника [21, 22].

Наиболее высокий риск развития клинически значимого синдрома кишечной недостаточности наблюдается у больных с длиной оставшейся тонкой кишки менее 100 см при наличии еюностомы, менее 60 см при сочетании с правосторонней гемиколэктомией и менее 35 см даже при наличии сохраненной толстой кишки с баугиниевой заслонкой. Подобные пациенты, как правило, нуждаются в длительной, а иногда и пожизненной НП [16, 23].

2.2. Наиболее частые последствия и осложнения СКК

Желудочная гиперсекреция хлористоводородной кислоты. Чаше всего выражена при удалении тощей кишки, где находится большая часть эндокринных клеток, продуцирующих желудочный ингибирующий и вазоактивный кишечный полипептиды, которые угнетают продукцию гастрина в период активного внутрикишечного пищеварения. Вследствие повышенного уровня гастрина на протяжении 3–6 мес., а иногда и более, наблюдается гиперсекреция хлористоводородной кислоты желудочного сока, которая развивается в течение уже ближайших 24 часов после операции. В связи с повышенной кислотно-пептической агрессией имеется повышенный риск не только развития эрозивно-язвенного поражения гастродуоденальной слизистой оболочки, но и нарушения последующих процессов пищеварения вследствие длительного снижения pH в двенадцатиперстной кишке, что приводит к инактивации панкреатической липазы и деконъюгации желчных кислот, находящихся в просвете кишки. Раннее и длительное (3–6 мес.) применение ингибиторов желудочной секреции способствует улучшению процессов переваривания и всасывания нутриентов в кишечнике.

Холелитиаз. Наиболее высокий риск развития желчнокаменной болезни наблюдается при резекции подвздошной кишки. Это обусловлено нарушением всасывания и энтерогепатической рециркуляции желчных кислот, снижением их концентрации в желчи и нарушением холесто-холестеринового баланса (литогенная желчь).

Образованию холестериновых камней в желчном пузыре способствует также его гипомоторика и застой желчи, обусловленные снижением продукции холецистокинина на фоне ограниченного щадящего перорального питания. Основным направлением профилактики холелитиаза у данной категории пациентов является раннее назначение и последующее дробное пероральное питание (пища является физиологическим стимулятором желчеотделения), а также периодический курсовой прием препаратов урсодезоксихолевой кислоты с учетом их переносимости.

Гепатопатия может являться следствием пор-тальной эндотоксемии у больных с СКК при отсутствии илеоцекального клапана (наиболее часто при резекции тонкой кишки в сочетании с правосторонней гемиколэктомией), что способствует восходящей контаминации условно-патогенной микрофлоры в проксимальные отделы оставшейся части тонкой кишки (синдром избыточного бактериального роста) и транслокации бактериальных токсинов в воротную вену. Избыточный бактериальный рост обуславливает также изменения метаболизма желчных кислот в кишечнике, в результате которых возрастает образование литохолевой кислоты, способствующей развитию холестаза. Последний может быть индуцирован и длительным парентеральным питанием, в составе которого длительно применяются жировые эмульсии на основе только соевого масла (длинноцепочечные триглицериды) в количестве ≥ 1 г/кг/сутки, что чаще наблюдается в педиатрической практике и связывается с высоким содержанием в этом масле фитостеролов [24–26].

Нефролитиаз и оксалатная нефропатия. В нормальных условиях поступающие с пищей оксалаты связываются в тонкой кишке кальцием с образованием нерастворимого комплекса. У пациентов с СКК при сохраненной ободочной кишке кальций связывается с невсосавшимися жирными кислотами, что приводит к повышенному всасыванию оксалатов в толстой кишке. Возникающая при этом гипероксалатурия, часто сочетающаяся с гипогидратацией и олигурией может привести к образованию оксалатных камней в почках. У 25 % больных с СКК, длительно получающих парентеральное питание, развивается нефролитиаз. Основным средством профилактики последнего в подобных случаях является регулярный прием карбоната кальция в количестве 5–6 г в сутки (1 г перед каждым приемом пищи).

D-лактат ацидоз. Редкое осложнение, в основе которого лежит избыточное образование D-молочной кислоты вследствие активного бактериального ферментирования в толстой кишке углеводов, что приводит к развитию метаболического ацидоза. Клинически это проявляется нарастающей слабостью, атаксией, повышенной сонливостью. Многие пациенты отмечают определенную взаимосвязь подобного состояния с употреблением большого количества углеводов особенно с высоким

гликемическим индексом (более 70). Потребление большого количества моно- и олигосахаридов несет риск развития лактатацидоза в результате гиперпродукции молочной кислоты тонкокишечными лактобактериями и микрофлорой толстой кишки. Лечение включает ограничение потребления простых углеводов и проведение кишечной деконтаминации путем назначения невсасывающихся антибиотиков (рифаксимин, нифуроксазид) [27].

Остеопороз. Вероятность развития остеопороза при длительном ДПП достаточно высока (30 %), что обусловлено нарушением всасывания витамина D и кальция. Постоянное хроническое воспаление может усиливать остеокластическую активность, что усугубляет повреждение костей. Хронический метаболический ацидоз из-за потери бикарбоната с калом или при почечной недостаточности из-за повторяющихся эпизодов дегидратации в конечном итоге уменьшает буферную способность почек и, таким образом, может снизить содержание минеральных веществ в костях. Гипомагниемия также играет важную роль в развитии остеопороза. Магний необходим как для секреции паратиреоидных гормонов (ПТГ), так и для правильного их воздействия на органы-мишени, такие как остеобласты и клетки почек. Длительное использование стероидов может также увеличить риск развития остеопороза за счет снижения активности остеобластов, увеличения потери кальция с мочой и дальнейшего снижения абсорбции кальция из кишечника. Целевые уровни для 25-ОН витамина D должны быть выше 30 нг/мл. Периодический мониторинг уровня витамина D необходим даже у пациентов, регулярно получающих при ДПП витамин D. Проверка сывороточного ПТГ помогает в раннем выявлении тех пациентов, которые нуждаются в более интенсивной коррекции метаболических заболеваний костной ткани [1, 8, 28, 29]. В систематизированном виде ближайшие и отдаленные осложнения СКК представлены в таблице 1.

2.3. Проявления недостаточности питания у пациентов с синдромом короткой кишки и кишечной недостаточностью

Основными последствиями формирования СКК с КН являются постоянные потери жидкости и склонность к гиповолемии, нарушения кислотно-щелочного состояния, дизэлектrolитемия

(гипонатриемия, гипокалиемия, гипомагниемия, гипофосфатемия, гипокальциемия), прогрессирующая потеря массы тела, гипопроteinемия и гипоальбуминемия, а также развитие дефицита витаминов и микроэлементов [30]. Прогрессирующая недостаточность питания может значительно ухудшить качество жизни пациентов и увеличить риск развития у них целого ряда тяжелых висцеральных осложнений. Постоянный дефицит свободной воды и электролитов (особенно натрия и магния) вызывает постуральную гипотензию, жажду, мышечные спазмы, тремор. Нередко на этом фоне развивается почечная дисфункция [31].

Патофизиологические изменения после резекции тонкой кишки в значительной мере определяются вариантом и объемом выполненной резекции.

При резекции подвздошной и толстой кишки вследствие нарушения естественного запирающего механизма баугиниевой заслонки существенно нарастает скорость опорожнения желудка и пассажа по тонкой кишке, что обусловлено гипопродукцией YY-пептида и глюкагоноподобного пептида-2, которые в норме секретируются соответствующими эндокринными клетками, расположенными преимущественно в их слизистой оболочке, и выполняют важную роль в регуляции аппетита и моторной активности кишечника [1, 6].

При значимой резекции тощей кишки с наложением еюностомы имеют место существенные потери воды и электролитов. В физиологических условиях пассивная секреция в тощей кишке способствует достижению изотонического равновесия между содержимым кишечника и плазмой. Если длина тощей кишки составляет менее 100 см, потеря жидкости через стому, как правило, превышает выпитое количество жидкости. При употреблении пациентами гипотонического раствора с содержанием натрия менее 90 ммоль/л происходит дополнительная потеря натрия вследствие его диффузии из плазмы в просвет кишечника по градиенту концентрации, что может приводить к гипонатриемии.

После резекции более 60–100 см терминального участка подвздошной кишки развивается мальабсорбция жиров, витамина B₁₂ и желчных кислот. Неабсорбированные желчные кислоты поступают в толстую кишку, оказывают

Таблица 1. Осложнения при синдроме короткой тонкой кишки

Ближайшие осложнения (до 3 месяцев)	Отдаленные осложнения (более 3 месяцев)
- Водно-электролитные нарушения (гиповолемия, дизэлектrolитемия) - Желудочная гиперсекреция и эрозивно-язвенные поражения гастродуоденальной слизистой - Быстро прогрессирующая полнотриентная недостаточность (быстрая потеря МТ с нарастающей саркопенией, анемия, гипопроteinемия, гипоальбуминемия, иммуносупрессия, полиорганная дистрофия) - Инфекции	- Холелитиаз (холестериновые камни) - Гипероксалатрия и нефролитиаз - Выраженное истощение, полиорганная дистрофия, утрата работоспособности - D-лактат ацидоз - Рецидивирующие инфекции - Фиброз печени - B₁₂-дефицитная мегалобластическая анемия - Спаечная болезнь с эпизодами динамической кишечной непроходимости

химическое воздействие на слизистую оболочку, что сопровождается повышенной секрецией воды и электролитов, а неабсорбированные жирные кислоты связывают ионы магния. Одновременно, вследствие часто развивающегося у этих больных вторичного гиперальдостеронизма, возрастают потери магния с мочой. Гипомагниемия сопровождается снижением активности паратгормона, угнетением выработки D-1,25-дихидроксиолекальциферола, захвата кальция в почечных канальцах и кишечнике.

При сохраненной толстой кишке существенные нарушения ВЭГ наблюдаются редко. В случае снижения содержания натрия в течение дня рекомендуется принимать внутрь изотонический глюкозо-солевой раствор в количестве, определяемом степенью дегидратации (обычная физиологическая потребность составляет около 30 мл/кг массы тела) [1, 16].

При выраженном истощении и гиповолемии у пациентов наблюдаются общая слабость, трудности с концентрацией внимания, апатия, сонливость, гипотермия, саркопения, ортостатические головокружения (иногда обмороки), сердцебиение и нарушения сердечного ритма при физической нагрузке, гипоальбуминемические отеки (иногда с развитием асцита и гидроторакса), аменорея, снижение либидо. Больные часто испытывают постоянное чувство голода, что нередко сопровождается плохо контролируемым приемом большого количества пищи, усугубляющего явления имеющейся кишечной диспепсии [4, 17, 32].

Рекомендация 1. Динамическую оценку пищевого поведения с оценкой объема потребляемой пищи и жидкости, а также антропометрических, клинических и лабораторных показателей, характеризующих нутритивный статус, следует проводить всем пациентам с синдромом короткой кишки [20]. УДД — 1, УУР — А.

Комментарии. Данная тактика позволяет своевременно оценить и диагностировать признаки развивающейся недостаточности питания как в ранний пострезекционный период, так и спустя месяцы после операции (приложение 5 Приказа МЗ РФ от 5 августа 2003 г. № 330).

Показаниями для назначения пациентам с СКК различных видов активной НП являются:

1. Наличие в послеоперационном периоде быстро прогрессирующей и значимой потери массы тела (МТ), составляющей >2 % за неделю, >5 % за месяц, >7,5 % за квартал или >10 % за 6 мес.;

2. Имеющиеся исходные признаки гипотрофии: ИМТ < 19 кг/м² роста (<21 кг/м² в возрасте 60–75 лет и <22 кг/м² в возрасте 75 лет и старше); гипопротеинемия < 60 г/л и (или) гипоальбуминемия < 30 г/л; абсолютная лимфопения < 1,2×10⁹ л;

3. Угроза развития быстро прогрессирующей недостаточности питания вследствие невозможности

адекватного естественного перорального потребления пищи (не хотят, не должны или не могут принимать пищу естественным путем) и (или) не могут достаточно усваивать пищу при наличии стойкой кишечной диспепсии с явлениями выраженной мальдигестии и мальабсорбции [1, 8, 28].

Рекомендация 2. Мониторинг признаков и симптомов нарушений водно-электролитного гомеостаза с клинической и лабораторной оценкой суточного гидробаланса и содержания в сыворотке крови электролитов следует проводить регулярно как в раннем, так и периодически в позднем пострезекционном периоде [30]. УДД — 2, УУР — В.

Комментарии. Одним из частых проявлений СКК являются нарушения водно-электролитного гомеостаза (ВЭГ), что наиболее часто наблюдается при резекции подвздошной кишки, особенно в сочетании с правосторонней гемиколэктомией, а также при наличии еюно- или илеостомы. В физиологических условиях пассивная секреция в тощей кишке способствует достижению изотонического равновесия между содержимым кишечника и плазмой. Если длина тощей кишки проксимальнее стомы составляет менее 100 см, то при потреблении внутрь гипотонического раствора с содержанием натрия менее 90 ммоль/л имеет место дополнительная потеря натрия вследствие его диффузии из плазмы в просвет кишечника по градиенту концентрации. Наиболее часто нарушения ВЭГ наблюдаются у пациентов с еюно- или проксимальной илеостомой. Следует также учитывать, что у данной категории пациентов с целью уменьшения проявлений кишечной диспепсии в виде многократной диареи нередко вынужденно ограничивается и пероральное потребление жидкости. В этой связи у этих больных следует осуществлять динамический контроль состояния ВЭГ, что особенно важно в ранний послеоперационный период (тургор кожи, состояние слизистых, водный баланс, содержание в сыворотке крови натрия, калия, магния и кальция). Нарушения ВЭГ могут существенно снижать эффективность НП больных. Дефицит воды и натрия может привести к развитию гиповолемии, что проявляется у пациентов жаждой, сухостью слизистых, низким тургором кожи, быстрой редукцией МТ, гипотонией, тахикардией и преренальной почечной недостаточностью (олигоурия, креатининемия). Суточная масса тела, точный баланс жидкости (включая дебит по стоме), определение указанных выше электролитов в сыворотке крови, а также контроль содержания натрия в произвольной пробе мочи менее 10 ммоль/л (выраженный дефицит натрия) являются наиболее важными маркерами состояния ВЭГ [1, 8, 28, 33].

3. Лечение

3.1. Консервативное лечение

Выделяют следующие этапы лечения СКК с КН:

- 1) Ближайший пострезекционный период (до 10 дней);
- 2) Ранний пострезекционный период (от 10 дней до 3 мес.);
- 3) Поздний пострезекционный период (от 3 мес. до 2 лет) [22, 23].

Лечение пациентов с СКК и КН является сложным процессом, требующим индивидуально-го и комплексного поэтапного подхода. Наиболее важные аспекты лечебной стратегии: персонализированное определение потребности в жидкости, макро- и микронутриентах, минимизация осложнений, связанных с кишечной недостаточностью и проведением парентерального питания.

Рекомендация 3. В ближайший послеоперационный период необходима коррекция водно-электролитного гомеостаза с учетом фактических потерь жидкости и электролитов, а также кислотно-щелочного состояния организма как обязательного условия эффективного проведения последующей нутритивной поддержки. У пациентов с еюно- или илеостомой необходим обязательный контроль содержания в крови электролитов и дополнительное введение 100–120 ммоль натрия [34]. УДД – 3, УУР – С.

Комментарии. Предварительная коррекция и оптимальная поддержка водно-электролитного и кислотно-щелочного баланса является обязательным условием эффективной реализации последующей нутритивно-метаболической терапии. Оптимальная внутриклеточная гидратация – необходимое условие успешного обеспечения внутриклеточного метаболизма. Потребности пациентов в воде определяют на основе анализа водного баланса организма с учетом, по возможности, точной оценки почечных и внепочечных потерь жидкости. С этой целью суммируются объем суточного диуреза (должное значение 1 мл/кг/ч), потери жидкости со рвотными массами, стулом и аспирируемым желудочно-кишечным содержимым, отделяемое по дренажам, потери путем перспирации через кожу и легкие, составляющие 10–15 мл/кг/сут. Необходимо также учитывать потери жидкости, имеющие место при повышении температуры тела, – на каждый 1 °C подъема температуры тела свыше 37 °C в течение 24-часового периода гипертермии следует добавить 2–2,5 мл/кг в день. Базовые потребности восполнения текущих потерь жидкости у пациентов в возрасте 18–60 лет составляют 35 мл/кг, а у лиц старше 60 лет – 30 мл/кг в день [35]. У пациентов с СКК, особенно в случаях наложения еюно- или илеостомы могут наблюдаться

явления внеклеточной дегидратации, обусловленные повышенными потерями натрия и воды с кишечным содержимым, что проявляется гиповолемией (бледность, сухость и пониженный тургор кожи, сухость языка, тахикардия, тошнота и рвота, артериальная гипотензия, падение темпа диуреза, апатия, высокий показатель гематокрита, низкая плотность мочи, нормальная концентрация натрия в сыворотке крови при малом его содержании в моче). Потребление пациентами с СКК обычной воды может повысить потери кишечного содержимого и натрия. Клиническим симптомом развития гипонатриемии является повышенная органолептическая потребность в соли, что требует дополнительного ее назначения в составе потребляемых блюд или энтеральных питательных смесей, в которых содержание натрия, как правило, не превышает 35 ммоль/л. Для увеличения содержания натрия до 100 ммоль/л, что выше минимального критического уровня (90 ммоль), при котором происходит всасывание натрия, требуется добавление к смеси не менее 6 г соли. У пациентов с высокой еюностомой имеется наиболее высокая потребность в натрии, достигающая иногда 200 ммоль/день. В этой связи с регидратационной целью подобным больным следует рекомендовать пероральное потребление хлоридных растворов, что особенно актуально для больных с еюно- или илеостомой. Оптимальным является прием регидратационных изотонических глюкозо-солевых растворов, в 1 литре которых содержится не менее 60 ммоль (3,5 г) натрия хлорида. Потери жидкости и электролитов через стому или вследствие диареи могут быть обусловлены и диетическими нарушениями, например при употреблении молочных продуктов (лактоза), сахарозы и (или) жиров. Высокие потери кишечного содержимого через стому могут быть обусловлены избыточным ростом в оставшейся части тонкой кишки условно-патогенной микрофлоры (восходящая колонизация), что требует проведения деконтаминации, и (или) ассоциированным с антибиотиками клостридиальным энтеритом. Потери через стому нарастают после приема большого количества жидкости (более 1–1,5 л) или пищи. Следует учитывать, что в каждом литре кишечного отделяемого (особенно при еюностоме) содержится ≈ 100 ммоль натрия. При этом потери калия относительно небольшие и составляют ≈ 15 ммоль/л, но они могут возрастать вследствие вторично развивающегося на фоне гипонатриемии гиперальдостеронизма. Гипокалиемия может также являться следствием гипомagneмиемии, что чаще может наблюдаться при наличии еюностомы. Пероральную регидратацию пациентов с СКК лучше всего проводить глюкозо-солевыми растворами с временным интервалом 30–60 мин после приема пищи или между ее

потреблением, что способствует уменьшению диареи. При этом суточный диурез должен составлять не менее 1 л. Для снижения кишечной секреции у пациентов с еюностомой следует ограничивать пероральное потребление как гипотонических (вода, чай, кофе или алкоголь), так и гипертонических напитков (фруктовые соки, кола, минеральные воды). При необходимости осуществляется внутривенная коррекция имеющегося дефицита жидкости и электролитов путем введения сбалансированных электролитных и (или) натрий содержащих инфузионных кристаллоидных растворов [1, 14, 16, 17, 28].

Рекомендация 4. Базисная терапия пациентов с СКК в ближайший послеоперационный период после коррекции водно-электролитного гомеостаза должна включать раннее (первые 24–48 часов) назначение минимального энтерального питания в сочетании с парентеральным введением на 3–5-е сутки необходимых питательных субстратов, назначением блокаторов желудочной секреции и проведением (при нарушении целостности баугиниевой заслонки) интракишечной деконтаминации. В настоящее время показано, что глутамин является необходимым питательным субстратом для поддержания структурной целостности и функции тонкой кишки (ПbС) [36]. УДД – 3, УУР – С.

Комментарии. Тонкая кишка является главным местом переваривания и всасывания питательных веществ. Эпителиоциты слизистой оболочки кишечника относятся к короткоживущим клеткам организма, их состав полностью обновляется в течение 3–7 дней. Ежедневно в кишечнике человека слущивается около 285 г кишечного эпителия. Адекватная регенераторная трофика слизистой оболочки кишечника не может полностью обеспечиваться питательными веществами, поступающими из крови. Установлено, что регенераторный потенциал энтероцитов слизистой оболочки тонкой кишки приблизительно на 50 %, а колоноцитов толстой кишки на 80 % зависит от наличия в просвете кишечника питательных веществ [1, 28]. Интракишечное отсутствие питательных субстратов при голодании сопровождается относительно быстрым снижением размеров и функции кишечной слизистой и ее атрофии. Эти морфологические изменения могут быть обратимы в условиях энтерального, но не парентерального питания [36, 37]. Для обеспечения структурной целостности и полифункциональной деятельности ЖКТ в ближайшем послеоперационном периоде большое значение имеет раннее назначение минимального энтерального питания, которое нацелено прежде всего на обеспечение внутрипросветной трофики эпителиоцитов слизистой оболочки, поддержку их регенераторного потенциала и сохранения барьерной функции

кишечника [1, 28, 36]. Раннее минимальное энтеральное питание не обеспечивает необходимые субстратные потребности организма и по сути своей направлено на внутрипросветное «питание кишки». При невозможности минимально приемлемого субстратного обеспечения, составляющего не менее 50 % от потребности пациента, особенно у лиц с исходно имеющейся гипотрофией (ИМТ менее 19 кг/м² или менее 21–22 кг/м² у лиц пожилого возраста) на протяжении 3 дней следует назначить дополнительное парентеральное питание в постепенно возрастающем объеме с целью достижения на протяжении ближайших 3–4 суток должного (не менее 80 % от потребности) энергетического и белкового обеспечения. У лиц с исходно имеющимся эйтрофическим состоянием (ИМТ 20–25 кг/м²) или при наличии избыточной МТ (ИМТ более 25 кг/м²), а также при ожирении (ИМТ более 30 кг/м²) парентеральное питание может быть назначено на 5–7-е сутки [38, 39]. За последние 25 лет в клинической медицине накоплен достаточно большой опыт применения условно незаменимой аминокислоты L-глутамина, обладающей достаточно широким спектром фармакологических эффектов. L-глутамин, являясь важнейшим энергетическим субстратом для эпителиоцитов кишечника, предотвращает стрессорную атрофию слизистой оболочки и повышенную кишечную проницаемость, снижает частоту и выраженность бактериальной транслокации, оказывает мощное антиоксидантное и цитопротективное действие. Наряду с этим он оказывает выраженный азотсберегающий эффект, усиливает мышечный анаболизм и повышает активность иммунокомпетентных клеток. Указанные эффекты L-глутамина позволяют отнести его к категории фармаконутриентов, оказывающих прямое воздействие на структурно-функциональные и метаболические процессы организма. Основными «потребителями» глутамина, особенно при критическом состоянии больных, являются эпителиоциты слизистой оболочки тонкой кишки (10–14 г/сут) [1, 8, 28, 40, 41]. В настоящее время на экспериментальных животных и у человека показано, что глутамин является необходимым питательным субстратом для поддержания структурной целостности и функции тонкой кишки, особенно при состояниях, когда происходит повреждение ее слизистой оболочки и ухудшение барьерной функции, что сопровождается транслокацией бактерий и их токсинов в кровоток. Глутамин стимулирует рост ворсинок, а также образование органоидов в клетках крипт, их пролиферацию и дифференцировку, что может улучшить всасывание питательных веществ [40, 41]. Добавление глутамина оказывает благоприятное влияние на морфологию слизистой оболочки кишечника здоровых добровольцев и больных с желудочно-кишечными

заболеваниями и способствует улучшению всасывания питательных веществ [8, 15, 28, 40–43]. В другом 8-недельном рандомизированном плацебо-контролируемом перекрестном исследовании у 8 пациентов с СКК не было обнаружено влияния глутамин на морфологию кишечника, скорость транзита пищевого комка, абсорбцию D-ксилозы или частоту диареи [44]. Следует отметить, что эффекты добавления глутамина в схемы энтерального питания изучены меньше, чем эффекты его добавления в схемы парентерального питания. Поскольку L-глутамин нестабилен, в клинической практике он применяется в виде дипептидов глицин-глутамина (энтеральное применение) и аланил-глутамина (парентеральное применение).

Рекомендация 5. При наличии гастростаза на протяжении 48–72 часов после выполнения резекции тонкой кишки возможно применение методики «двух зондов», для чего с помощью эндоскопа устанавливается назоеюнальный зонд на 25–30 см дистальнее связки Трейтца, через который могут проводиться мероприятия энтеральной терапии, составной частью которых является минимальное энтеральное питание, обеспечивающее раннюю внутрипросветную трофику эпителиоцитов слизистой оболочки кишечника [28]. УДД – 3, УУР – С.

Комментарии. Нарушение моторно-эвакуаторной функции желудка у пациентов после объемных операций на органах брюшной полости – нередкое явление в раннем послеоперационном периоде. Развивающийся гастростаз существенно ограничивает возможности назначения энтерального питания. Введение через назогастральный зонд в желудок болюсов с охлажденной водой (150–200 мл) активизирует его пропульсивную активность и способствует более раннему разрешению явлений гастростаза. При сохраняющихся явлениях последнего на протяжении 48–72 часов показана эндоскопическая установка второго (назоюнального) зонда дистальнее на 25–30 см связки Трейтца. Введение даже умеренного количества глюкозо-солевых растворов (500 мл) и изокалорических питательных субстратов (300 мл) в тощую кишку способствует активации пропульсивной активности не только кишечника, но и желудка. Ранняя энтеральная поддержка (терапия), направленная на профилактику и минимизацию последствий постагрессивного воздействия на ЖКТ, является доступным и относительно быстрым методом его структурно-функциональной реабилитации в ближайшем послеоперационном периоде [1, 8, 28].

Рекомендация 6. В ранний послеоперационный период после резекции большей части тощей кишки (проксимальный СКК) при назначении зондового или перорального питания изначально

более предпочтительно применение легко усваиваемых изокалорических изонитрогенных олигомерных (полуэлементных, олигопептидных) энтеральных питательных смесей, которые содержат гидролизированный сывороточный белок, не менее 50 % среднецепочечных триглицеридов (легко всасываются в условиях нарушенного пищеварения при дефиците желчных кислот и липазы) и мальтодекстрина глубокого гидролиза [45]. УДД – 3, УУР – В.

Комментарии. При резекции большей части тощей кишки, в которой, как известно, осуществляется наиболее активный гидролиз и всасывание подавляющего большинства нутриентов, у данной категории пациентов может развиваться (особенно в первые месяцы) быстро прогрессирующая недостаточность питания. О наличии выраженной мальдигестии и мальабсорбции у этих больных можно судить по анализам копрограммы (креато-, амило- и стеаторея) и нарастающей редукации массы тела. С течением времени выпадающие функции тощей кишки начинают компенсироваться адаптационной структурно-функциональной перестройкой слизистой оставшейся подвздошной кишки. Дополнительное потребление олигомерных (полуэлементных) ПС, особенности химического состава которых обеспечивают наибольшую их биодоступность в условиях нарушенного пищеварения, способствуют более хорошему поддержанию нутритивного статуса подобных пациентов. Следует учитывать, что некоторые олигомерные жидкие смеси из-за плохих органолептических свойств должны вводиться через зонд и непригодны для перорального потребления. Наиболее приемлемыми для этой цели по своим вкусовым свойствам являются порошкообразные олигомерные ПС, которые могут добавляться в готовые блюда или потребляться методом перорального сипинга в жидком виде [1, 8, 28, 45].

Рекомендация 7. При дистальном СКК изначально могут назначаться полимерные изокалорические изонитрогенные изосмолярные энтеральные питательные смеси, содержащие преимущественно растворимые пищевые волокна, обладающие пребиотическим (бифидо- и лактогенным), трофическим и сорбирующим желчные кислоты действием. При плохой переносимости последних (кишечная диспепсия) следует временно перейти на введение олигомерных ПС. У больных с исходной гипотрофией (ИМТ < 16 кг/м²) независимо от варианта СКК изначально лучше использовать олигомерные ПС [46, 47]. УДД – 3, УУР – В.

Комментарии. После обширной резекции подвздошной кишки изначально в клинической картине СКК у пациентов преобладают водно-электролитные расстройства, что требует внутривенной их коррекции. При этом сохраняются

возможности гидролиза и всасывания нутриентов в оставшейся тощей кишке, что при правильно подобранном и организованном питании больных нередко позволяет избежать потребности в дополнительном парентеральном питании. Назначение в первые дни послеоперационного периода раннего энтерального питания в режиме непрерывного длительного введения ПС с перерывами каждые 4–6 часов на 30 мин способствует активации выработки интестинальных гормонов, регулирующих деятельность пищеварительно-транспортного конвейера, а также поддержке регенераторной активности слизистой оболочки. Сбалансированные энтеральные ПС обладают большей биодоступностью и абсорбционной способностью в кишечнике по сравнению с традиционной диетой и способствуют ускорению структурно-функциональной адаптации в ближайшем послеоперационном периоде [1, 8, 28, 48]. При этом следует учитывать, что у пациентов с высокой еюностомой, когда исходно имеется ускоренный транзит желудочного содержимого и жидкости по тонкой кишке, активное применение жидких, особенно гиперосмолярных, энтеральных ПС может вызвать гиперсекрецию и потери кишечного отделяемого и электролитов. При сохраненной толстой кишке эта проблема, как правило, выражена менее значительно [1, 16, 49]. Ряд исследований, проведенных у пациентов с СКК, которым было показано ЭП, выявили идентичную эффективность олигомерных и полимерных ПС с точки зрения абсорбции питательных веществ, потери жидкости и электролитов [46, 47]. У пациентов с высокой еюностомой (90–150 см оставшейся тощей кишки) более хорошая абсорбция белка наблюдалась при использовании олигопептидной диеты по сравнению со смесями с цельным белком. Несмотря на более высокую осмолярность пептидной диеты, фекальные потери не возрастали и состояние тощей массы тела и электролитов оставались постоянными [50]. Полимерные энтеральные питательные смеси (ЭПС) являются менее дорогостоящими и менее гиперосмотическими, чем олигомерные, и, как правило, хорошо переносятся. На модели СКК на животных, которые имели сохраненную ободочную кишку, было показано, что полимерные энтеральные ПС могут также эффективно способствовать кишечной адаптации.

Исследование, проведенное у 15 взрослых с СКК (3–130 месяцев после последней операции, у 4 пациентов без ободочной кишки), показало, что капельное энтеральное зондовое питание в течение 7 дней в изолированном варианте или в сочетании с пероральным кормлением повышало абсорбцию макронутриентов в кишечнике по сравнению с изолированным пероральным кормлением. Повышение энергетического обеспечения приблизительно на 400 ккал/день может быть достигнуто путем постепенного увеличения

перорального потребления ЭПС до 1000 ккал в сутки [51].

Рекомендация 8. При отсутствии энцефалопатии, гастростаза и сохраненной глотательной функции на 2–3 сутки послеоперационного периода возможен переход на дробное пероральное потребление энтеральных питательных смесей мелкими глотками (сипинг) с последующим (на 4–5 сутки) назначением в постепенно возрастающем объеме щадящей лечебной диеты с элементами сухоядения и раздельного приема жидкости. Для повышения биологической ценности лечебного рациона питания больных с СКК в готовые блюда можно добавлять порошкообразные полимерные или олигомерные (полуэлементные) энтеральные питательные смеси [34, 52]. УДД – 3, УУР – В.

Комментарии. Даже если в отношении пациента прогнозируется невозможность приемлемого субстратного обеспечения через ЖКТ на протяжении 5–7 дней (менее 50 % от потребности) и в этой связи парентеральное питание является обязательным методом выбора нутритивной поддержки, всегда следует рассматривать любую возможность энтерального введения нутриентов. Специализированные олигомерные ПС далеко не всегда являются единственным вариантом ЭП. В качестве стартового питания у большинства пациентов могут применяться стандартные изокалорические изонитрогенные изоосмолярные ПС, содержащие преимущественно «быстрые» белки (сывороточные или растительные), которые относительно быстро эвакуируются из желудка и легко гидролизуются. При выборе стандартных смесей важно также учитывать состав и содержание жиров. Предпочтение следует отдавать ПС с меньшим содержанием жира или смесям, в которых определенная часть его (15–50 %) представлена среднецепочечными триглицеридами, для быстрого усвоения которых не требуются желчные кислоты и панкреатическая липаза. Показаниями к назначению олигомерных ПС могут быть плохая переносимость изокалорических полимерных смесей или наличие у пациентов исходно выраженной гипотрофии (ИМТ менее 16 кг/м²), которая часто сопровождается явлениями ферментопатии. Энтеральное питание оказывает трофическое воздействие на кишечник и предотвращает атрофию слизистой оболочки, играет важную роль в сохранении кишечной иммунной системы, а также в предотвращении восходящей микробной колонизации проксимальных отделов тонкой кишки и минимизации риска бактериальной транслокации. При постепенном переводе больных с СКК на механически и химически щадящую диету для повышения биологической ценности потребляемого рациона показано дополнительное назначение ЭПС методом сипинга или путем добавления их в виде порошка в готовые блюда [17, 28, 34, 52].

Рекомендация 9. При определении потребности в энергетическом и белковом обеспечении в раннем пострезекционном периоде у большинства пациентов с СКК возможен эмпирический подход: энергия — 25–30 ккал/кг, белок — 1,2–1,5 г/кг/сутки. Непрямая калориметрия позволяет более точно определить потребности больных в энергетическом обеспечении, а определение суточной потери азота — наиболее точно оценить потребность пациентов с СКК и КН в белке [14, 53]. УДД — 2, УУР — В.

Комментарии. Влияние недостаточности питания больных на частоту послеоперационных осложнений и смертность хорошо документировано как в ретроспективных, так и в проспективных исследованиях. Два системных анализа показали, что для госпитализированных пациентов в целом и для тех, кто подвергается хирургическому вмешательству БЭН является независимым фактором риска возникновения осложнений, а также прямую связь с продолжительностью пребывания в больнице, затратами на их лечение и увеличением смертности [34, 51, 54]. Средняя потребность в энергии и белке у стабильного хирургического больного чаще всего составляет 25–30 ккал/кг и 1,2–1,5 г/кг в сутки. На каждый грамм азота должно приходиться не менее 90–100 небелковых ккал. Энергетическое соотношение глюкоза/жир не должно быть меньше 60/40 (лучше 70/30), а липиды должны вводиться не более 1 г/кг в сутки. При парентеральном питании следует строго соблюдать (не превышать) предписанную скорость введения питательных субстратов (АК не более 0,1 г/кг/час, жиры не более 0,15 г/кг/час и глюкоза не более 0,5 г/кг/час). У пациентов с избыточной массой тела и ожирением расчет потребности в субстратном обеспечении следует осуществлять на рекомендуемую (идеальную) массу тела, а при наличии выраженной гипотрофии (ИМТ < 16 кг/м²) — на фактическую МТ + 20–30 %. Непрямая калориметрия (метаболический мониторинг) позволяет более точно определить потребности больных в энергетическом обеспечении, а определение суточной потери азота — наиболее точно оценить потребность пациентов в белке [14, 28].

Рекомендация 10. При нарушении анатомической целостности баугиниевой заслонки (дистальный СКК, наложение еюно- или илеотолстокишечного анастомоза), а также при изначально плохой переносимости олигомерных ПС в виде усиления явлений кишечной диспепсии показано назначение на 5–7 дней интракишечной деконтаминации [55, 56]. УДД — 2, УУР — В.

Комментарии. Основной функцией илеоцекального клапана является порционный пропуск кишечного химуса из подвздошной кишки в слепую кишку, не допуская обратного попадания содержимого толстой кишки в тонкую.

При наложении тонкокишечного анастомоза, минуя указанный клапан (баугиниевую заслонку), создаются реальные условия для восходящей (рефлюксной) контаминации фекальной, в том числе условно патогенной микрофлорой проксимальных отделов тонкой кишки (синдром избыточного бактериального роста — СИБР). Бактериальный пул толстокишечной флоры, сменивший свое местообитание, вызывает повреждение слизистой оболочки тонкой кишки, воспалительные явления, нарушение ее барьерной функции, а также деятельности пищеварительных ферментов и преждевременной деконъюгации желчных кислот, что сопровождается усилением процессов секреции, развитием или усилением явлений мальдигестии, мальабсорбции и кишечной диспепсии (метеоризм, урчание в животе, абдоминальная боль, водянистая диарея, стеаторея, креаторея, амилорея). Следствием нередко имеющегося при СИБР нарушения барьерной функции слизистой оболочки тонкой кишки и транслокации условно патогенной микрофлоры в системный кровоток может иметь место развитие катетер-ассоциированной инфекции [57–62]. Распространенность избыточного бактериального роста в тонкой кишке при различных заболеваниях ЖКТ и при последствиях хирургического вмешательства на органах пищеварения составляет 40–99 % [63, 64]. Наиболее частой причиной усиления явлений кишечной диспепсии у больных с СКК при применении олигомерных ПС является СИБР. Белковые пептиды олигомерных смесей служат хорошей питательной средой для роста и бурного развития условно патогенной микрофлоры, находящейся в проксимальных отделах тонкой кишки, что сопровождается гиперпродукцией микробных токсинов, повышением кишечной проницаемости, интракишечной секреции, ее моторики и усилением диареи. «Золотым стандартом» диагностики СИБР считается интестиноскопия с аспирацией содержимого тонкой кишки и посевом аспирата на питательную среду [59, 62, 64, 65]. В 5 рандомизированных исследованиях при лечении СИБР показана эффективность проведения антибактериальной интракишечной деконтаминации. Наиболее часто применяемыми для этой цели препаратами являются метронидазол, рифаксимин, нифуроксазид и фторхинолоны [55, 56].

Рекомендация 11. При сохранении глотательной функции, должного уровня сознания, стабилизации моторной функции ЖКТ, наличии стула и хорошей переносимости ПС расширяется объем перорального дробного (5–6 раз/день) потребления щадящего лечебного рациона питания с элементами сухоядения и добавлением в готовые блюда порошкообразных полимерных или олигомерных энтеральных питательных смесей [34]. УДД — 3, УУР — В.

Комментарии. Исключение могут составлять случаи, при которых имеются проксимальные свищи с высокой продукцией (500 мл/сут и более) кишечного содержимого, когда временное пероральное голодание, создавая функциональный покой области свища, способствует его заживлению. Энтеральное питание в подобной ситуации возможно только при установке назоинтестинального зонда дистальнее области свища [34, 52].

Рекомендация 12. При синдроме короткой и особенно сверхкороткой тонкой кишки рекомендуется раздельное потребление пищи и жидкости. Не следует употреблять жидкость за 30 минут до и в течение 30–45 минут после приема пищи. Пациентам с умеренной дегидратацией или низким натрием сыворотки крови целесообразно для пероральной регидратации и компенсации кишечных потерь использовать гипо- или изоосмолярный глюкозо-солевой раствор или солевые добавки [62, 66]. УДД – 3, УУР – В.

Комментарии. Прием жидкости, с одной стороны, способствует ускорению эвакуации потребляемой пищи из желудка и ускорению транзита кишечного химуса, а с другой – вызывает снижение концентрации интракишечных пищеварительных ферментов, осуществляющих внутриполостной и частично пристеночный гидролиз пищевых веществ. Это приводит к нарушению субстратно-ферментативных взаимоотношений, неполному гидролизу пищевых веществ, повышению интракишечного осмотического давления и в итоге к усугублению явлений кишечной диспепсии. Соблюдение ограничительной диеты с элементами относительного сухоядения и преимущественной гидратацией пациентов с СКК в межпищеварительный период способствует снижению выраженности кишечной диспепсии [8, 28]. Коррекцию высокого сброса из тонкой кишки (илеостома или высокий свищ) лучше начинать с ограничения общего количества перорально потребляемой гипотонической жидкости (вода, чай, кофе), а также гипертонических жидкостей (фруктовые соки, кока-кола и большинство коммерческих сипинговых энтеральных диет с осмолярностью выше 400 мосмоль/л) до 500 мл в день. Для восполнения остальной потребности в жидкости пациенту рекомендуется пить глюкозо-солевые растворы с содержанием натрия 90 ммоль/л и более [67].

Многим пациентам в домашних условиях со значимыми потерями кишечного содержимого по стоме (1–1,5 литра) может помочь сочетание ограничения перорального приема жидкости (менее 1 литра в день) и добавления соли в свой рацион. Пациенты с потерями менее 1200 мл в день обычно могут поддерживать баланс натрия, добавляя дополнительное количество соли (5–6 г в день) во время приема пищи или во время

ее приготовления. Когда потери находятся в диапазоне 1200–2000 мл, а иногда и больше, пациент может поддерживать баланс натрия, принимая глюкозно-солевой раствор или солевые добавки [68].

Рекомендация 13. Следует ограничить или исключить из рациона питания пациентов с СКК и КН нерастворимые пищевые волокна (соевый полисахарид, устойчивый крахмал, микроцеллюлоза, лигнин). При сохраненной толстой кишке и особенно баугиниевой заслонке могут применяться растворимые пищевые волокна (инулин, пектин, олигосахариды, камеди) с учетом их переносимости, которые обладают пребиотическим и трофическим эффектами. УДД – 3, УУР – С.

Комментарии. Влияние пищевых волокон на диарею зависит от того, какая часть кишечника сохранена у пациента. Если толстая кишка не была резецирована и большинство углеводов может быть переварено и абсорбировано в тонкой кишке, то добавление растворимых пищевых волокон способно повысить абсорбцию жидкости и уменьшить объем стула. Более того, растворимые пищевые волокна оказывают бифидо- и лактогенный эффект, так как являются основным питательным субстратом для этих бактерий. В результате микробного гидролиза индигенной микробиотой растворимых пищевых волокон образуются короткоцепочечные жирные кислоты (бутират, ацетат, пропионат), которые оказывают трофическое воздействие прежде всего на эпителиальные клетки толстой кишки, что улучшает процессы всасывания жидкости и электролитов. Однако если у пациентов с СКК и КН наблюдается амилорея, свидетельствующая о не полном гидролизе и всасывании углеводов, то растворимые пищевые волокна могут усилить явления кишечной диспепсии [28, 50, 69].

Рекомендация 14. Не следует добавлять пробиотики в ПС с целью ускорить процесс адаптации тонкой кишки. Эффективным методом контроля за кишечной микробиотой и профилактики синдрома избыточного роста в тонкой кишке, а также трофического воздействия на слизистую оболочку у пациентов с СКК и КН могут быть метабиотики [70, 71]. УДД – 3, УУР – В.

Комментарии. Одним из частых осложнений СКК при обширной (более 50 %) резекции тонкой кишки с наложением тонкотолстокишечного анастомоза, особенно при сочетании с правосторонней гемиколэктомией, является СИБР в тонкой кишке, приводящий к усугублению функциональных нарушений пищеварительно-транспортного конвейера и явлений кишечной диспепсии. Основным механизмом повышенной микробной контаминации проксимальных отделов тонкой кишки при отсутствии баугиниевой заслонки является рефлюкс толстокишечного содержимого

в тонкую кишку, что, как правило, сопровождается местным воспалением и повышенной кишечной проницаемостью (ПКП), в основе которой лежит нарушенная барьерная функция слизистой оболочки тонкой кишки. ПКП сопровождается эпизодами транзиторной транслокации условно патогенной микрофлоры и ее токсинов из кишки в системный кровоток, что может приводить к различным инфекционным осложнениям, вплоть до сепсиса [72]. При купировании явлений кишечной диспепсии у больных с СКК важное значение, наряду с диетическим питанием, антимикробной деконтаминацией и энтеросорбцией, имеет восстановление и поддержка кишечного микробиоценоза с применением пре-, мета- и пробиотиков [60, 62, 65, 73, 74]. Использование пробиотиков в реабилитационных целях при СКК не оценивалось. В нескольких публикациях по отдельным случаям описано использование пробиотиков при СКК для лечения D-лактат ацидоза [75]. Однако у взрослых и детей были описаны случаи пробиотической бактериемии, обусловленные их транслокацией в системный кровоток на фоне повышенной кишечной проницаемости [70, 71]. В систематическом обзоре исследований, например у педиатрических пациентов, авторы пришли к выводу, что нет достаточных данных о влиянии пробиотиков у детей с СКК и что безопасность и эффективность применения пробиотиков в этой когорте высокого риска должна быть оценена в последующих крупных исследованиях [76].

В этой связи в группах повышенного риска развития транслокационно обусловленной пробиотической инфекции стали широко применяться метабиотики, представляющие собой структурные компоненты пробиотических микроорганизмов и/или их метаболитов, которые способны оптимизировать специфичные регуляторные и метаболические интракишечные процессы, направленные на поддержку барьерной функции кишки и сохранение индигенной микробиоты организма хозяина, оказывающей антагонистическое действие в отношении УПФ [77]. Рандомизированные исследования по оценке эффективности применения метабиотиков у больных с СКК и КН пока не проводились.

Рекомендация 15. Пациенты с сохраненной толстой кишкой должны получать диету с пониженным содержанием жиров, содержащих длинноцепочечные триглицериды, и ограничивать потребление моно- и дисахаридов [78]. УДД — 3, УУР — В.

Комментарии. Диета с низким содержанием жиров более предпочтительна для пациентов с СКК и КН, так как длинноцепочечные триглицериды (ДЦТ), подвергаясь гидролизу панкреатической липазой при обязательном участии желчных кислот, всасываются преимущественно в тощей кишке и проксимальной части подвздошной кишки.

У пациентов с тонкотолстокишечными анастомозами неабсорбированные ДЦТ, попадая в толстую кишку, сокращают время транзита кишечного химуса, снижают всасывание воды и натрия, что может усугублять диарею. Кроме того, ДЦТ токсичны для сахаролитической кишечной микрофлоры, подавляют ее рост, что замедляет процессы ферментации углеводов. Они связываются с кальцием и магнием, увеличивая потери стула, и повышают абсорбцию оксалатов, predisposing к образованию камней в почках [78]. В этой связи потребление жиров на основе длинноцепочечных триглицеридов рекомендуется ограничивать до 20–25 % от общей энергетической потребности. Диета с низким содержанием жиров может увеличить усвоение кальция, магния и цинка, но повышает дефицит незаменимых жирных кислот. Поскольку подобные жиры являются наиболее энергоемким макронутриентом (1 г — 9,3 ккал), возникающий энергетический дефицит суточного рациона питания можно компенсировать за счет углеводов (до 60 % от общей энергетической потребности). При этом следует учитывать, что применение у подобных больных простых моно- или дисахаридов (сахароза) лучше ограничивать, т.к. они, повышая осмолярность кишечного химуса, с одной стороны, могут усиливать интракишечную секрецию и диарею, а с другой, являясь легкодоступным субстратом для кишечной микрофлоры, вызывать развитие D-лактат ацидоза и нефролитиаза. Таким пациентам необходима диета, содержащая углеводы с низким гликемическим индексом (полисахариды) и низким содержанием оксалатов [6]. При необходимости в рацион питания подобных пациентов может быть добавлен растворимый и легкоперевариваемый гидролизованный крахмал в виде мальтодекстринового модуля [1]. Количество потребляемой энергии у больных с СКК может быть повышено и путем включения в их рацион жиров на основе среднецепочечных триглицеридов (СЦТ) в количестве 0,3–0,5 г/кг в день, которые даже при нарушенном желчеотделении и дефиците липазы относительно легко всасываются и поступают в воротную вену, быстро включаясь в энергетический обмен (1 г СЦТ — 8 ккал). Однако следует помнить, что СЦТ не содержат полиненасыщенные жирные кислоты. Поэтому если СЦТ являются преимущественным жировым энергетическим субстратом, то минимум 2 % от их общей энергетической ценности должно быть обеспечено незаменимыми жирными кислотами (4–8 г в день) [28, 79].

Рекомендация 16. Раннее парентеральное питание назначается пациентам в первые 48–72 часа после обширной резекции тонкой кишки параллельно с проводимой энтеральной терапией, составной частью которой является минимальное энтеральное питание, когда изначально очевидна

невозможность необходимого субстратного обеспечения больных через ЖКТ на протяжении ближайших 5–7 дней. Обязательным условием для назначения ПП является восстановление баланса жидкости и электролитов [80, 81]. УДД – 3, УУР – В.

Комментарии. Инфузионная терапия, позволяющая поддерживать должный ВЭГ, и парентеральное питание больных с СКК и КН являются базисными методами лечения ближайшего и раннего послеоперационного периодов. Прогноз в необходимости длительной внутривенной поддержки гидробаланса и обеспечения пациентов питательными субстратами нередко бывает трудно предсказуем, так как потенциал структурно-функциональной адаптации оставшейся части тонкой кишки зависит от многих факторов: длины резидуального отрезка кишки, места ее резекции, наличия или отсутствия илеoceкального клапана, возраста, основного и сопутствующего заболеваний, исходного состояния питания пациента. Если длина оставшейся части тонкой кишки более 150–180 см, то даже при отсутствии илеoceкального клапана в большинстве случаев при соблюдении больными предписанного водопотребления и диетического рациона питания с дополнительным потреблением энтеральных питательных смесей потребность в инфузионной терапии и ПП отсутствует. При длине тонкой кишки от 60 до 150 см (с ободочной кишкой или без нее) пациентам, по крайней мере в раннем послеоперационном периоде (ближайшие 3 месяца), а нередко и более длительные сроки требуется назначение ПП. Если резидуальный отрезок тонкой кишки составляет менее 60 см (независимо от наличия ободочной кишки), обычно требуется длительное (годы, а иногда и пожизненно) назначение внутривенной инфузионной терапии и парентерального питания [10, 23, 68, 80]. Таким образом, основным показанием для назначения поддерживающего ПП у данной категории больных является отсутствие необходимой кишечной адаптации, что не позволяет достигнуть приемлемой энтеральной автономии, позволяющей абсорбировать достаточное количество жидкости, электролитов и питательных веществ. Клиническими критериями выраженности у больных кишечной недостаточности (II или III тип) и необходимости назначения или продолжения внутривенной инфузионной и нутриционной поддержки являются: наличие стойкой кишечной диспепсии, проявляющейся многократной диареей с регистрируемыми копрологическими признаками мальдигестии (стеаторея, амилорея, креаторея), несмотря на соблюдаемое диетическое питание; повторяющиеся водно-электролитные нарушения (гиповолемия, дизэлектролитемия), требующие внутривенной коррекции; наличие прогрессирующей потери массы тела более 2 %

в неделю или 5 % в месяц, а также стойкой гипопроотеинемией (гипоальбуминемией) [1, 8, 28, 80]. В проспективном исследовании и наблюдении за пациентами с СКК и КН неонкологической этиологии ($n = 124$) на протяжении 5 лет 55 % из них достигли энтеральной автономии и полной отмены ПП. При этом у подавляющего большинства из них (49 %) отмена ПП происходила на протяжении 2 лет. Вероятность отмены ПП у пациентов с хронической кишечной недостаточностью в более поздние сроки составила всего 6 %. Ключевыми факторами, определяющими течение хронической КН, являлись: длина остаточного отрезка тонкой кишки <100 см и наличие концевой еюнотомии или еюнотолстокишечного анастомоза. Маркером тяжести имеющейся кишечной недостаточности может служить продуцируемая энтероцитами заменимая аминокислота цитруллин. Содержание цитрулина в плазме <20 мкмоль/л, как правило, коррелировало с зависимостью от ПП более 2 лет после резекции тонкой кишки [1, 8, 81–84].

Рекомендация 17. Парентеральное питание у некоторых пациентов с СКК и исходно нормальной или избыточной массой тела при наличии умеренно выраженной кишечной диспепсии и мальдигестии (редукция массы тела менее 2 % в неделю или 5 % в месяц при сохраненных или умеренно сниженных показателях висцеральных белков) может назначаться по показаниям отсроченно, через несколько недель. Подобным пациентам, наряду с пероральным диетическим питанием, рекомендуется дополнительное потребление энтеральных питательных смесей в объеме 500–600 ккал и 20–40 г белка в сутки. Во всех случаях продолжающейся редукции массы тела более 10 % от исходной ее величины и (или) развития гипопроотеинемии менее 60 г/л (гипоальбуминемии менее 30 г/л) на фоне стойко сохраняющейся кишечной диспепсии следует рассмотреть вопрос о необходимости назначения дополнительного парентерального питания. УДД – 3, УУР – С.

Комментарии. У части пациентов СКК и КН парентеральное питание может быть начато на более позднем этапе, иногда после нескольких недель или даже месяцев изначально умеренных проявлений кишечной диспепсии, если на начальном этапе их лечения диетическое питание, включающее потребление энтеральных ПС (сипинг), а также фармакологическая терапия (антисекреторные средства, деконтаминация, ферменты, сорбенты и др.) позволяют частично купировать и контролировать нарушенные процессы пищеварения на приемлемом уровне (умеренная редукция МТ, гипопроотеинемия и (или) гипоальбуминемия, перорально поддерживаемый ВЭГ). Однако с течением времени у некоторых пациентов может наблюдаться дальнейшее прогрессирование явлений кишечной

недостаточности (чаще всего у пациентов пожилого возраста), что не позволяет достигнуть устойчивой кишечной автономии. У таких пациентов продолжают прогрессивно нарастать явления недостаточности питания, что является показанием для назначения (чаще всего временного) дополнительного ПП [81–84].

Рекомендация 18. Для парентерального питания пациентов с СКК и КН, особенно в амбулаторно-поликлинических условиях, рекомендуется использовать контейнеры «три в одном» [82, 83]. УДД – 3, УУР – В.

Комментарии. Согласно рекомендациям Европейского Общества Клинического Питания и Метаболизма (ESPEN) смеси для парентерального питания, особенно в домашних условиях, следует вводить с использованием контейнеров «три в одном». Стандартизация компонентов парентерального питания позволяет врачу быстро выбирать тип системы «три в одном», зная количество белка, глюкозы, жиров и энергетическую ценность готовой системы. Такая «стандартизация» ПП позволяет снизить частоту осложнений и сократить затраты на его проведение. По мнению экспертов, при проведении ПП в ЛПУ контейнеры «три в одном» следует применять в 80 % случаев, и только у 20 % пациентов требуется индивидуальный подбор питательных смесей с использованием отдельного флаконного варианта. При проведении парентерального питания в домашних условиях системы «три в одном» являются единственным безопасным способом субстратного обеспечения больных макро- и микронутриентами. В случаях плохой переносимости жировых эмульсий (гипертриглицеридемия, гепатопатия) могут применяться контейнеры «два в одном», содержащие растворы аминокислот и глюкозы. При ПП без жировых эмульсий через 2–6 месяцев будет развиваться дефицит незаменимых полиненасыщенных жирных кислот. Для купирования их дефицита рекомендуется дважды в неделю вводить соевое масло из расчета 1,2–1,5 г/кг массы тела. Суточная потребность в незаменимых жирных кислотах составляет 7–10 г/день, что соответствует 15–20 г ЛСТ из соевого масла (1-е поколение жировых эмульсий) или 30–40 г ЛСТ из жировых эмульсий 2–3 поколения [79, 85]. Дефицит незаменимых жирных кислот можно предотвратить путем введения примерно 500–1000 мл 20 % жировых эмульсий в неделю. Дефицита незаменимых жирных кислот можно избежать при их регулярном пероральном приеме [39, 86, 87].

Рекомендация 19. При необходимости проведения длительного (более 10 дней) парентерального питания как основного метода введения питательных субстратов показано назначение специализированных поливитаминовых и микроэлементных

комплексов, предназначенных для внутривенного введения [86]. УДД – 3, УУР – В.

Комментарии. Все контейнеры «три в одном» не содержат жизненно важные микронутриенты (витамины и микроэлементы), которые являются кофакторами всех протекающих в организме человека биохимических процессов. Проведенные исследования показали, что низкое потребление и дефицит микронутриентов ассоциируются с увеличением заболеваемости. Напротив, восстановление адекватного их потребления приводило к нормализации нутритивного статуса и уменьшению заболеваемости. Исследования, проведенные на здоровых пожилых пациентах, которые получали индивидуальный набор витаминов и микроэлементов, показали снижение частоты инфекционных заболеваний в течение более года. Подобный эффект авторы связывали с улучшением защитных функций организма. Большое количество исследований посвящено антиоксидантной защите организма. Нормализация содержания витаминов С и Е способствует уменьшению окислительного повреждения, что связано с восстановлением ферментных и неферментных антиоксидантных систем, а также улучшению функциональной устойчивости липидов в клеточных мембранах. Витамин D ускоряет всасывание в кишке кальция и фосфора, необходимых для нормальных процессов минерализации костей, оказывает регуляторное воздействие на транспорт кальция через биомембраны. Фолиевая кислота участвует в процессах биосинтеза белка и нуклеиновых кислот, реакциях метилирования и метаболизме ряда аминокислот (серин, глицин, гистидин, метионин), имеет особое значение для роста, развития и дифференцировки клеток и тканей, имеющих высокую скорость обновления (кроветворение, слизистая кишечника), обладает липотропным действием. Микроэлементы также выступают в качестве кофакторов большинства протекающих в организме биохимических процессов. Так, например, железо является компонентом практически всех дыхательных ферментов, гемоглобина и миоглобина, принимает участие в синтезе ДНК и гормонов щитовидной железы, поддерживает иммунореактивность. Цинк участвует в синтезе белка и нуклеиновых кислот, воздействует на процессы кальцификации костей, способствует стабилизации клеточных мембран и адекватности иммуногенеза, а селен обладает выраженным антиоксидантным действием, препятствует генетическим нарушениям ДНК, способствует их дифференцировке, стимулирует иммуногенез и усиливает репаративные процессы [28, 87, 88].

Рекомендация 20. При проведении полного парентерального питания у пациентов с СКК и кишечной недостаточностью в ближайший и ранний пострезекционный периоды следует рассмотреть возможность применения раствора дипептида глутамина [89, 90]. УДД – 2, УУР – В.

Комментарии. L-глутамин, являясь важнейшим энергетическим субстратом для эпителиоцитов кишечника, предотвращает стрессорную атрофию слизистой оболочки и повышенную кишечную проницаемость, снижает частоту и выраженность бактериальной транслокации, оказывает мощное антиоксидантное и цитопротективное действие. Наряду с этим он оказывает выраженный азотсберегающий эффект, усиливает мышечный анаболизм и повышает активность иммунокомпетентных клеток. Основными «потребителями» глутамина при критическом состоянии больных являются эпителиоциты слизистой оболочки кишечника ($10\text{--}14\text{ г/сут}$) [1, 8, 28]. В 7 рандомизированных клинических исследованиях (2009), проведенных с хирургическими пациентами, которые получали только ПП с добавлением дипептида глутамина в стандартной дозировке около $0,5\text{ г/кг/сут}$, было проанализировано его влияние на течение патологического процесса и его исход [88–91]. В шести исследованиях изучались пациенты, которые были прооперированы в плановом и в одном в экстренном порядке. Все исследования показали значительные преимущества добавления глутамина в отношении сокращения сроков послеоперационного пребывания больных в стационаре (5 исследований) и уменьшения частоты осложнений (2 исследования). В более раннем метаанализе (2002) авторами также были отмечены значительные позитивные преимущества добавления глутамина в отношении как частоты инфекционных осложнений (10 исследований), так и снижения длительности лечения пациентов (8 исследований) [89]. В экспериментальных моделях СКК, совмещенных с резекцией илеоцекального угла и толстой кишки, применение в составе ПП глутамина предупреждало развитие атрофии слизистой оставшейся кишки, приводило к снижению транслокации кишечной флоры, повышению уровня секреторного IgA [90]. Противопоказаниями к внутривенному введению растворов глутамина являются: тяжелая печеночная и почечная недостаточность (клиренс креатинина менее 25 мл/мин), а также тяжелый метаболический ацидоз.

Рекомендация 21. Пациентам с СКК и КН, получающим длительное ПП (месяцы, годы), рекомендуется использовать жировые эмульсии (ЖЭ) второго и третьего поколения. Длительное применение ЖЭ на основе только соевого масла (первое поколение) более 1 г/кг/сутки сопряжено с более высоким риском развития печеночных осложнений. Применение ЖЭ, содержащих рыбий жир, может способствовать редукции возникших явлений гепатопатии [92]. УДД – 2, УУР – В.

Комментарии. Повреждение печени, которое нередко имеется у пациентов с кишечной недостаточностью, может усугубляться длительным

парентеральным питанием. За последние 20 лет проведенные экспериментальные и клинические исследования показали, что использование традиционных липидных эмульсий на основе только соевого масла представляет собой повышенный фактор риска развития повреждения печени у пациентов с СКК и КН [93]. Активно обсуждается роль фитостеролов (растительные холестеринподобные соединения), которые в большом количестве содержатся в ЖЭ на основе соевого масла и могут нарушать гомеостаз желчных кислот с развитием холестаза [24, 79]. Дозы внутривенной ЖЭ на основе только соевого масла $\geq 1\text{ г/кг/сутки}$ были тесно связаны с повышенным риском развития гепатопатии в смешанных когортах взрослых и детей, получающих ДПП [25]. Не рекомендуется использовать чистые соевые жировые эмульсии в рутинной клинической практике для длительного (>6 месяцев) ДПП. Большую безопасность демонстрируют МСТ/ЛСТ и эмульсии, содержащие рыбий жир [79, 94]. Применение последних минимизирует риск развития печеночных осложнений. Согласно последним (2020 г.) экспертным консенсусным заявлениям международного саммита «Липиды в парентеральном питании» в случаях развития печеночных осложнений при длительном применении ЖЭ на основе соевого масла рекомендуется перейти на использование смешанных эмульсий, содержащих рыбий жир, что может способствовать редукции явлений холестаза и (или) цитолиза [92].

Рекомендация 22. Для снижения или устранения зависимости от внутривенного введения жидкости и питательных субстратов и достижения энтеральной автономии у пациентов с СКК и КН следует рассмотреть возможность применения рекомбинантного аналога глюкагоноподобного пептида-2 (ГПП-2) тедуглутида, оказывающего выраженное трофическое воздействие на регенераторный потенциал эпителиоцитов и структурно-функциональную адаптацию слизистой оболочки кишечника [98, 99, 100]. УДД – 2, УУР – В.

Комментарии. После резекции тонкой кишки имеет место относительно длительный процесс ее структурно-функциональной адаптации. Структурная адаптация затрагивает все слои стенки кишки и подразумевает пролиферацию клеток в составе крипт, увеличение высоты ворсинок, соотношения длины крипт к длине ворсинок, площади всасывающей поверхности и массы слизистой оболочки, а также увеличение диаметра просвета и утолщение стенок кишки. Функциональная адаптация заключается в увеличении скорости и объема абсорбции, замедлении опорожнения желудка и увеличения времени транзита кишечного содержимого, повышении скорости транспорта питательных веществ через клетки слизистой оболочки, а также изменения состава секрета поджелудочной железы

и желчи. Процесс адаптации начинается почти сразу после обширной резекции кишечника и может продолжаться более 2 лет. Энтеральная автономия посредством естественной структурно-функциональной адаптации оставшегося фрагмента кишки пациентов с СКК и КН достигается не у всех. [16, 19, 29, 80]. Пациенты с СКК и КН I или II типа согласно функциональной классификации ESPEN могут достичь энтеральной автономии путем естественной адаптации оставшейся кишки. Минимальная остаточная длина тонкой кишки, необходимая для достижения возможной энтеральной автономии и отлучения пациентов от парентерального питания, составляет при концевой еюностоме около 100 см, тонко-толстокишечном анастомозе — 60 см и тонко-тонкокишечном (еюно-илео) анастомозе — 35 см. Пациенты с сохраненной толстой кишкой меньше зависят от парентерального питания и, как правило, имеют лучший прогноз [97]. При III типе СКК-КН в 50% случаев имеет место необратимая кишечная недостаточность, требующая проведения длительной, часто пожизненной, внутривенной поддержки путем регулярного введения жидкости, электролитов и питательных субстратов. С целью возможного уменьшения или устранения зависимости стабильных больных с СКК и КН от парентерально вводимых жидкости и питания на различных этапах их лечения могут применяться консервативные и хирургические методы.

Для консервативной терапии СКК-КН применяется синтетический рекомбинантный аналог глюкагоноподобного пептида-2 (тедуглутид), применение которого возможно у пациентов в возрасте от 1 года и старше. Для оценки его клинической эффективности было проведено 17 рандомизированных плацебо контролируемых клинических исследований. В исследования были включены 595 пациентов с СКК и КН с зависимостью от ПП на протяжении 12 месяцев не менее 3 раз в неделю. Тедуглутид назначался путем подкожного введения в дозе 0,05 мг/кг/сут на протяжении в среднем 21,8 недель. На фоне его регулярного применения наблюдалось значимое увеличение содержания в плазме крови цитрулина (косвенный маркер роста ворсин слизистой оболочки) по сравнению с исходным его уровнем и по сравнению с контрольной плацебо группой пациентов ($20,6 \pm 17,5$ мкмоль/л и $0,7 \pm 6,3$ мкмоль/л соответственно), что приводило к достоверному улучшению процессов интестинальной абсорбции питательных веществ [6, 98]. Потребность в ПП при продолжительности применения тедуглутида на протяжении 24 недель и более уменьшилась от среднего значения на исходном уровне с $13,4$ л/нед до $3,7$ л/нед, а среднее количество дней инфузии снизилось с $5,7$ до $2,7$ дней. У 15% пациентов удалось полностью преодолеть зависимость от поддерживающего парентерального питания за период лечения тедуглутидом

больных с СКК и КН продолжительностью 7–18 месяцев и более чем у 20% на момент завершения 24-месячного непрерывного курса лечения [99, 100]. Эффективность терапии тедуглутидом следует оценивать не ранее чем через 6 месяцев лечения. Ограниченные данные клинических исследований показали, что некоторые пациенты могут отреагировать на терапию через более длительный период времени. Если через 12 месяцев терапии не достигнуто общее улучшение, то необходимо повторно оценить целесообразность в продолжении лечения. У пациентов с СКК и КН на фоне длительного применения тедуглутида наблюдалось снижение частоты развития различных осложнений, улучшение нутритивного статуса и качества жизни [101, 102]. Показанием к назначению тедуглутида является сохраняющаяся потребность пациентов в парентеральном питании на протяжении не менее года или невозможность должной его реализации из-за возникших осложнений (рецидивирующая КАИК, множественные окклюзии сосудов, тяжелое поражение печени). Потребность в ПП возросла с 4,0 л до 5,5 л в течение 4 недель после отмены тедуглутида, в то время как содержание цитрулина в плазме крови снижалось на 20%, что свидетельствует о необходимости продолжительного его применения. Некоторые исследования показали более высокую эффективность сочетанного применения у пациентов с СКК и КН гормона роста и глутамина, которые оказывают синергетический эффект на структурно-функциональную адаптацию оставшейся части тонкой кишки. Вурпе Т.А. и соавт. отмечали у пациентов с СКК, которые на протяжении 3 месяцев одновременно получали гормон роста, глутамин и модифицированную диету, статистически значимое ($p < 0,005$) наибольшее снижение объема ПП ($7,7 \pm 3,2$ л/нед), калорийности (5751 ± 2082 ккал/нед) и инфузий ($4,0 \pm 1$ инф/неделю) по сравнению с группой пациентов получающих диету и только гормон роста (объем $5,9 \pm 3,8$ л/нед; калорийность 4338 ± 1858 ккал/неделя; инфузии $3,0 \pm 2$ недели) или группой получающих диету в сочетании с глутамином (объем $3,8 \pm 2,4$ л/нед; калорийность 2633 ± 1341 ккал/нед; инфузии $2,0 \pm 1$ /неделя) [43, 103, 104]. Хирургическое лечение может быть направлено на замедление кишечного транзита и увеличение поверхности всасывания питательных веществ [105, 106].

Рекомендация 23. Для длительного парентерального питания используются наиболее безопасные венозные доступы (подключичная или внутренняя яремная вена) и венозные катетеры длительного пользования (периферически устанавливаемые центральные венозные РИСС-катетеры), имплантируемые порты и туннелированные катетеры), которые уменьшают риск развития инфекционных осложнений [105, 106].
УДД — 3, УУР — В.

Комментарии. Домашнее ПП требует хорошо функционирующего центрального венозного доступа. При рассмотрении вопроса о том, какой тип центрального венозного устройства является наилучшим, необходимо учитывать ряд аспектов: количество еженедельных инфузий, продолжительность терапии (временно или на протяжении всей жизни), диагноз основного заболевания (доброкачественное или нет), предыдущий анамнез в отношении наличия центрального венозного доступа и имеющийся опыт. Следует учитывать возраст и ежедневную деятельность пациента, а также его собственные пожелания относительно типа катетера/порта. Катетеризация верхней полой вены с помощью туннелированного катетера является наиболее часто используемым методом для длительного многолетнего парентерального питания во многих странах. В большинстве центров используются силиконовые катетеры Хикмана или Бровиака с открытым дистальным концом и дакроновой манжетой в проксимальной ее части, которая устанавливается непосредственно под кожу. В течение 3–4 недель после расположения под кожей манжета герметично срастается с подкожной клетчаткой и собственно кожей, препятствуя тем самым колонизации микроорганизмами катетерного туннеля на всем его протяжении от входного отверстия на коже до вены, что минимизирует риск развития местных инфекционных осложнений. Катетер может иметь от 1 до 3 просветов. Преимущества туннелированных катетеров состоят в том, что они могут оставаться на месте и использоваться в течение многих лет, а подключение их к контейнерам с питательными растворами может относительно легко осуществляться самим пациентом, так как не требует прокола кожи, как это необходимо при наличии имплантируемого порта, и позволяет пациенту пользоваться двумя руками, что расширяет его возможности по самостоятельной реализации ПП в домашних условиях, что, например, невозможно при использовании РИСС-катетера. Установка подобных катетеров показана при ежедневной необходимости введения питательных субстратов и жидкости. Недостатком данного катетера является выступающая внешняя часть в месте его выхода из подкожного туннеля [107, 108]. Другой вариант заключается в использовании для парентерального питания полностью имплантируемого порта, включающего силиконовый или полиуретановый катетер, соединенный с компактной одно- или двухпросветной камерой, которая изготовлена из титана или прочного пластика, через которую осуществляется введение питательных субстратов и жидкости. Камера порта имплантируется в подкожный карман на передней стенке грудной клетки, располагающийся на удалении 5–10 см от места пункции центральной вены. Силиконовая мембрана камеры

пригодна для многократных (до 2000–3000) проколов с обязательным использованием только специальной иглы Губера, наконечник которой заточен особым способом, что позволяет в момент прокола не повреждать мембрану. Игла в резервуаре порт-системы может находиться до 7 дней, после чего подлежит замене. Катетер, отходящий от камеры, помещается в подкожный туннель, идущий от места его введения в подключичную (яремную) вену с кончиком, устанавливаемым на границе верхней полой вены и правого предсердия. Преимущество порт-системы состоит в том, что она полностью закрыта кожей, что делает ее практически невидимой, так как не меняет внешний вид поверхности тела пациента [105, 106]. Исследования, проведенные в отделениях интенсивной терапии, показали, что катетеризация подключичной вены связана с более низкой частотой возникновения инфекций по сравнению с введением катетера в яремную вену. Применение порта для ДПП более показано при потребности периодического введения питательных субстратов и жидкости 2–3 раза в неделю. Периферически вводимый центральный венозный катетер Грошонга (РИСС-катетер) предназначен для кратковременного использования и не может быть рекомендован для длительного (более 6 мес.) ПП в домашних условиях. Для минимизации риска развития КАИК более предпочтительны однопросветные катетеры [35]. У пациентов с тромбозом верхней полой вены требуется катетеризация бедренной вены, но риск механических осложнений и тромбоза примерно в 10 раз выше, чем в случае подключичного доступа [109]. У 289 пациентов были изучены осложнения при применении различных центральных венозных катетеров длительного использования на протяжении более 50 000 дней и обнаружено, что частота возникновения катетер-ассоциированных инфекций была наиболее низкой (0,35/1000 дней использования катетера) при применении имплантируемых портов (0,19/1000) [110]. Катетеры с антимикробным покрытием потенциально могут снизить колонизацию центрального катетера, но каких-либо преимуществ в отношении клинически диагностированного сепсиса или связанной с ним смертности выявлено не было [109]. Соблюдение четкого протокола ухода за катетером/портом способствует минимизации частоты развития ангиогенного сепсиса у пациентов с СКК и КН при длительной парентеральной поддержке [111]. Основными показаниями для удаления ЦВК/порта длительного использования являются: нарушение его целостности; воспалительные изменения кожи в месте выхода ЦВК из-под кожи и некупируемая туннельная инфекция; катетерная инфекция при отсутствии эффекта от системной антибактериальной терапии; обтурирующий просвет катетера тромб или признаки тромбофлебита в месте его локализации.

Рекомендация 24. Независимо от типа используемого катетера расположение кончика катетера с использованием внутреннего яремного или подключичного доступа должно быть вблизи соединения верхней полой вены и правого предсердия, что уменьшает риск развития тромбоза [112, 113]. УДД – 2, УУР – В.

Комментарии. Ретроспективный анализ пациентов, длительно получающих ПП, показал, что катетеры с «адекватным расположением» кончика имели наименьший относительный риск развития тромбоза (0,26 %) по сравнению с неудачно расположенными ЦВК [112]. Ретроспективный обзор 428 случайно выбранных ЦВК отметил, что при расположении катетера на границе правого предсердия и верхней полой вены (ВПВ) только у 2,6 % пациентов наблюдалось образование тромба. Образование тромба было выявлено в 5,3 % случаев при расположении кончика катетера в середине ВПВ и в 41,7 % случаев при его расположении в проксимальной трети ВПВ [113]. Пациенты с правосторонним введением имели более низкий риск тромбоза, связанного с сердечно-сосудистыми заболеваниями (относительный риск $\geq 0,39$) по сравнению с пациентами с левосторонним введением [112]. Во всех случаях планируемого прикосновения к ЦВК следует обрабатывать руки соответствующими дезинфицирующими средствами. Для пациентов со стомой или фистулой важно, чтобы уход за устройствами для стом и фистул был отделен во времени от ухода за катетером. Уход за местом выхода катетера из-под кожи, включая обработку (очистку) самого катетера, должен проводиться регулярно, по крайней мере, один раз в 7–10 дней, а также каждый раз, когда повязка становится влажной или загрязненной [114].

Рекомендация 25. Добавление гепарина или антибиотиков в раствор для промывания центрального венозного катетера и обеспечения блокировки катетера не является обязательным. При парентеральном питании пациентов через катетеры длительного пользования наименьшая частота развития катетерной инфекции кровотока наблюдается при использовании в качестве постинфузионного катетерного замка физиологического раствора, а при наличии факторов риска КАИК тауролидина или 70 % этанола [115, 116]. УДД – 2, УУР – В.

Комментарии. Сосудистые катетеры являются основной причиной развития первичных инфекций кровотока. Существует 2 основных механизма развития КАИК: колонизация бактериями, живущими на коже или наружной поверхности катетера через входное кожное отверстие, когда появляются признаки воспаления мягких тканей с распространением инфекции к его внутреннему (внутрисосудистому) концу и инфицирование внутренней поверхности

катетера вследствие контаминации места соединения катетера с инфузионной системой. КАИК устанавливается при наличии системных клинических проявлений инфекции (фебрильная гипертермия с ознобом и/или гипотензией) с первичной бактериемией или фунгемией при отсутствии других явных источников инфекции и выделении с поверхности катетера количественным или полуколичественным методом того же микроорганизма, что и из крови [117]. Многочисленные методы предотвращения КАИК были протестированы и внедрены, включая использование нескольких вариантов растворов для промывания и различных типов катетерной блокировки. Для этого использовались антибиотики, по отдельности или в комбинации, а также антисептики, такие как этанол, тауролидин и тринатрийцитрат. Эти препараты часто комбинируются с антикоагулянтом, таким как гепарин или ЭДТА. Результаты некоторых метаанализов показали, что промывание гепарином ЦВК, которые не используются для прохождения крови, не продлевает сроки их использования по сравнению с нормальным физиологическим раствором [115, 118]. Гепарин без консервантов в концентрациях < 6000 Ед/мл не обладает антибактериальными свойствами и может даже способствовать колонизации катетера и росту биопленки [116, 119]. Рандомизированное исследование по сравнению влияния низкой дозы гепарина (300 Ед/3 мл) с 0,9 % физиологическим раствором, проведенное с привлечением 750 онкологических пациентов с недавно установленным портом, не выявило никаких существенных различий между группами по первичным исходам (легкость инъекции, возможность аспирации), но при этом частота катетерной инфекции в группе с физиологическим раствором была значимо ниже (0,03/1000 против 0,10/1000 дней в группе гепарина). Отсутствуют также данные, свидетельствующие о том, что профилактическое использование антибиотиков снижает у пациентов, получающих ДПП, частоту возникновения катетерной инфекции, в то время как эта стратегия несет в себе неотъемлемый риск развития микробной резистентности, особенно у пациентов, которым требуется длительное проведение ДПП [120]. По результатам обзора литературы, выполненного Wouters Y. et al. (2019), наибольшая выживаемость пациентов с короткой кишкой и центральным венозным портом без КАИК через 1 год (97 %) была достигнута при использовании тауролидина (0,13 на 1000 катетер-дней). Тауролидин способен предотвращать колонизацию внутренней поверхности катетеров широким спектром микробных патогенов и профилактировать развитие угрожающих жизни случаев катетер-ассоциированного сепсиса. При применении физиологического раствора

частота КАИК составила 0,74, а гепарина 2,01 на 1000 катетер-дней. Результаты исследования показывают, что физиологический раствор может быть вторым лучшим вариантом (после тауролидина) раствора для заполнения катетера или порта [121, 122]. У пациентов с кишечной недостаточностью, находящихся на ДПП, тауролидин-цитрат-гепариновый катетерный замок проявил клинически значимое и экономически выгодное сокращение катетер-ассоциированных инфекций кровотока в группах высокого риска по сравнению с гепарином [123]. Имеются данные о профилактической эффективности КАИК у пациентов, длительно получающих домашнее ПП, этанолового замка (ЭЗ). У 87 больных, получающих 5–7 раз в неделю домашнее ПП через туннелируемый силиконовый катетер Хикмана с использованием ЭЗ путем ежедневного введения в просвет катетера после промывания его физиологическим раствором 2 мл 70 % этанола по окончании парентерального введения питательных растворов, ретроспективно изучена частота возникновения КАИК в течение 14-месячного периода. Период наблюдения суммарно составил 13 386 дней катетеризации. Пациенты сравнивались с клинически сходной группой больных ($n = 22$), получающих домашнее ПП под наблюдением того же учреждения, у которых до внедрения протокола по использованию этанола применялся гепариновый замок. Только у 5 из 87 пациентов (5,7 %) с протоколом ЭЗ во время наблюдения были диагностированы КАИК (0,45/1000 катетер-дней). В контрольной группе за время наблюдения достоверно чаще (10 случаев – 8,7 %, $p < 0,001$) диагностировались один или более эпизодов КАИК (8,7/1000 катетер-дней). По результатам данного исследования делается вывод, что частота КАИК при применении ЭЗ имела место в 19 раз реже [124]. Проведенный метаанализ о влиянии катетерного ЭЗ показал его эффективность в снижении КАИК у пациентов с туннелированными центральными венозными катетерами, находящихся на гемодиализе [125]. При подозрении на наличие внутрипросветного тромба необходимо выполнить УЗДГ для исключения продолжающегося тромбоза за пределами катетера, что требует удаления ЦВК. При пристеночной локализации тромба рекомендуется более тщательно промывать катетер до и после использования. При полной обструкции просвета катетера тромбом необходимо предпринять попытку использовать замок с гепарином, а лучше использовать замок с урокиназой (5000 Ед в 1,0 мл физиологического раствора). По возможности можно использовать фармакопейный препарат, содержащий раствор тауролидина, цитрата и урокиназы в количестве, соответствующем внутреннему объему катетера (порта). При наличии тромбомасс вокруг катетера

без нарушения функции ЦВК возможно проведение системной гепаринизации при отсутствии противопоказаний. Частые тромботические осложнения должны насторожить в плане наличия у больного тромбофилии [117].

Рекомендация 26. Каждый пациент с СКК и КН, кому показано и планируется проведение парентерального питания в домашних условиях, и/или лицо, осуществляющее уход за ним, должны пройти обучение по специальной программе, которая включает уход за катетером, этапы приготовления инфузионных растворов и контейнера с питательными субстратами, использование инфузомата, а также предотвращение, распознавание и устранение осложнений [126]. УДД – 3, УУР – В.

Комментарии. Проведение ДПП является сложной задачей. Важно оценить когнитивные и физические способности пациента (лица, осуществляющего уход) перед началом программы обучения ДПП. При этом оцениваются реабилитационный потенциал больного, а также домашняя обстановка. Обучение должны проводить только специально назначенные сотрудники. При подготовке пациентов к ДПП используются различные методы обучения, включая печатные раздаточные материалы, пособия и видеозаписи [127]. Учебная программа должна включать уход за катетером, основы профилактики и распознавания осложнений, связанных с сосудистым доступом, дисбалансом жидкости, гипергликемией или гипогликемией, самые распространенные ошибки, правила хранения и обработки контейнеров, добавления витаминов и микроэлементов, а также использования и ухода за насосом. Обучение ДПП должно проводиться в условиях стационара до момента выписки. При этом не следует устанавливать временные ограничения для обучения [128, 129]. Перед выпиской пациенту должны быть даны подробные письменные инструкции по использованию центрального венозного доступа и последовательности реализации инфузионной терапии, а также ПП в домашних условиях, после чего он подписывает информированное согласие. Поскольку у данной категории больных в процессе проведения инфузионной терапии и ПП могут возникать различные вопросы и проблемы, они должны иметь возможность постоянной телефонной, а при необходимости и очной поддержки со стороны хорошо обученной команды. Показано, что пациенты, имеющие связь с такой специализированной командой, имеют лучшие результаты и меньшую частоту возникновения сепсиса [126, 130].

Рекомендация 27. Мониторинг эффективности и безопасности длительного домашнего парентерального питания следует проводить по мере необходимости при наличии специальных

показаний, но не реже 1 раза в 3 месяца [127]. УДД – 3, УУР – В.

Комментарии. Целью клинико-лабораторного мониторинга за состоянием пациентов с СКК и КН, получающих в домашних условиях парентеральное питание, является контроль правильности и оценка эффективности его проведения. После проведенного инструктажа и освоения практических навыков по реализации ПП пациентам предстоит уметь распознавать начальные стадии потенциальных осложнений, включая инфекции, механические проблемы с катетером, венозный тромбоз и метаболические нарушения. Важен также и психологический мониторинг в связи с длительным проведением домашнего ПП и его потенциально неблагоприятным влиянием на настроение пациента. Доказательная литература по мониторингу при домашнем ПП незначительна. Наблюдательное исследование, изучавшее состояние мониторинга за пациентами, получающими домашнее ПП, в 42 центрах Европы показало, что у всех пациентов не реже одного раза в 3 месяца оценивается динамика соматометрических и некоторых лабораторных показателей, в 88 % центров регистрировалось состояние гидробаланса, а в 74 % получали информацию о пероральном приеме пищи [127]. Для лабораторного мониторинга стабильных пациентов рекомендуется проводить каждые 3 месяца следующие исследования: общеклинический анализ крови, общий анализ мочи, тесты на функцию печени (АЛТ, АСТ, билирубин, по показаниям щелочная фосфатаза и гамма ГТП), общий белок, альбумин, мочевины, креатинин, триглицериды, глюкоза, а также натрий, калий, кальций, магний, фосфаты и железо. Определение микроэлементов, витаминов А, D, B₁₂ и фолиевой кислоты следует проводить с интервалом в 12 месяцев. Рекомендуется также ежегодное измерение минеральной плотности кости [8, 28, 127].

Рекомендация 28. Для успешной реализации домашнего клинического (энтерального и парентерального) питания рекомендуется создать группу нутритивной поддержки (ГНП), которая готовит протоколы, осуществляет учет, обучение и наблюдение за пациентами. УДД – 3, УУР – В.

Комментарии. Потребность во внедрении ДПП как стационарзамещающей технологии достаточно велика и продолжает постоянно увеличиваться. В этой связи создание ГНП имеет важное значение для оптимизации, эффективности и безопасности лечения пациентов, получающих клиническое, особенно парентеральное, питание в домашних условиях. Все пациенты, нуждающиеся в этом комплексном лечении, должны иметь координированную помощь от специалистов ГНП, которые должны обеспечивать как физическую, так и психологическую поддержку всем

пациентам, которые выписываются из стационара и осуществляют переход на домашнее клиническое питание. Задачи команды должны включать учет пациентов, минимизацию осложнений энтерального и парентерального питания путем обеспечения соблюдения протоколов лечения (особенно по уходу за катетером/портом), а также контроль за осложнениями, включая катетер-ассоциированные проблемы (КАИК и тромбоз центральной вены) и метаболические осложнения, такие как заболевания печени и костей, дисбаланс питательных микроэлементов [127].

3.2. Хирургическое лечение синдрома короткой кишки

Аутологичные реконструкции кишечника (АРК) в настоящее время занимают одну из лидирующих позиций в схеме нетрансплантологической технологии лечения пациентов с СКК и хронической кишечной недостаточностью. Основная цель хирургического лечения СКК – восстановление энтеральной автономии с отменой ПП или повышение энтеральной толерантности, позволяющей уменьшить зависимость от внутривенной поддержки, что имеет неоспоримое клиническое и экономическое значение [131, 132].

Операции, направленные на увеличение всасывательной поверхности кишечной трубки, доказали свою эффективность, но применяются в педиатрии значительно чаще, чем во взрослой практике, являясь прерогативой крупных многопрофильных центров, занимающихся проблемами кишечной реабилитации. Основными видами энтероластики, используемыми для достижения энтеральной автономии у больных с СКК и КН, являются:

- продольное удлинение и сужение кишки (Longitudinal Intestinal Lengthening and Tailoring, LILT – операция Bianchi);
- последовательная поперечная энтероластика (Serial Transverse Entero Plasty, STEP);
- спиральное удлинение и сужение кишки (Spiral intestinal lengthening and tailoring SILT).

Термин «аутологичные реконструкции кишечника» правильнее использовать не как обобщающее понятие для разных видов энтероластики, а как ее сочетание с одномоментным устранением других хирургических заболеваний кишечника и/или осложнений, приводящих в совокупности к созданию оптимальных условий работы системы пищеварения. Например, сочетание энтероластики с восстановлением целостности кишечной трубки или закрытие кишечных стом с формированием межкишечных анастомозов увеличивает шансы на восстановление энтеральной автономии. Немногочисленность и гетерогенность пациентов с СКК лимитирует проведение рандомизированных контролируемых исследований, но в ряде научных трудов опубликованы статистически доказанные предикторы восстановления энтеральной автономии у взрослых пациентов после АРК [133, 134].

К ним относят: анатомию реконструируемого кишечника (длину и ширину восстановленной тонкой кишки, состояние толстой кишки), продолжительность и состав ПП до операции, уровень билирубина как основного маркера прогрессии заболевания печени, ассоциированного с поражением кишечника [135]. При условии комплексного лечения больного с СКК и КН в рамках программы кишечной реабилитации вероятность достижения энтеральной автономии после АРК может составлять до 83 % [136]. При этом у пациентов с ультракороткими вариантами СКК наблюдаемое после АРК сокращение дней инфузии и объема ПП также является хорошим результатом лечения и возможно в 40 % случаев. Сравнительный анализ больных с СКК и КН, перенесших АРК и трансплантацию, показал, что долгосрочная выживаемость и качество жизни значительно выше среди пациентов после реконструктивных операций на кишечнике, чем у больных, перенесших различные виды висцеральных трансплантаций [137, 138]. Необходимо подчеркнуть клинические, социально-экономические и этические преимущества реконструктивной хирургии в плане устранения СКК и КН после бариатрических операций по сравнению с длительным ПП и трансплантацией [139, 140].

Рекомендация 29. Аутологичные реконструкции кишечника пациентам с СКК рекомендовано проводить в клиниках, специализирующихся на лечении данной патологии. УДД – 3, УУР – В.

Комментарии. Для получения положительного результата хирургического лечения технические моменты АРК должны быть четко отработаны. Хирургические осложнения энтероластики (несостоятельность кишечного шва, стенозы кишечной трубки в месте реконструкций, ишемическое повреждение реконструируемой кишки, спаечная болезнь) требуют не только повторного оперативного лечения, но могут повлечь за собой вторичное сокращение длины резидуальной кишки. Неоспоримым фактом является то, что результаты хирургического лечения пациентов с СКК (продолжительность и качество жизни, восстановление энтеральной автономии) значительно выше при междисциплинарной курации пациентов в рамках программы кишечной реабилитации одного центра [141–144].

Рекомендация 30. Вопрос о выборе вида энтероластики рекомендовано решать индивидуально в каждом конкретном случае в зависимости, прежде всего, от анатомо-функциональных характеристик резидуального отрезка кишки. УДД – 3, УУР – В.

Комментарии. Разработка схемы АРК требует персонализированного подхода, учитывающего в первую очередь пострезекционную анатомию. Для выполнения LILT необходимо расширение резидуальной тонкой кишки более 4 см. SILT,

внедренная относительно недавно методика спиральной энтероластики, применима для удлинения умеренно расширенного сегмента резидуальной тонкой кишки, но безопасна при выполнении на участке реконструируемой кишки до 10 см. Проведение STEP возможно на всем протяжении резидуальной кишки и на кишке с разной степенью дилатации [145–147].

Рекомендация 31. Хирургическое лечение рекомендовано пациентам СКК-КН, не имеющим тенденции к восстановлению энтеральной автономии на протяжении полутора-двух лет после инициальной резекции. УДД – 3, УУР – С.

Комментарии. Ранняя редукция парентерального питания и/или обретение полной энтеральной автономии в результате удлинения тонкой кишки и воссоздания приемлемой для пищеварения анатомии ЖКТ позволяет избежать целого ряда осложнений, связанных с проведением длительного парентерального питания. В первую очередь речь идет об инфекционных и тромботических катетер-ассоциированных осложнениях, лидирующих у больных с КН и являющихся одной из основных причин летальных исходов [141, 143, 148].

Рекомендация 32. Хирургическое лечение рекомендовано пациентам СКК-КН при развитии угрожающих жизни осложнений, обусловленных редилатацией резидуальной тонкой кишки. УДД – 3, УУР – В.

Комментарии. Медикаментозно-резистентный синдром избыточного бактериального роста и рецидивирующая транслокация условно патогенной кишечной микрофлоры и ее токсинов в системный кровоток являются причинами сепсиса и одним из основных факторов, усугубляющих течение заболевания печени, ассоциированного с поражением кишечника (IFALD). Значительная дилатация резидуальной тонкой кишки, поддерживающая эти осложнения, независимо от ее длины требует проведения АРК [148, 149].

Рекомендация 33. Пациентов с СКК-КН с сохраняющейся зависимостью от парентерального питания после аутологичных реконструкций кишечника, но с потенциально возможным эффектом от повторной энтероластики, рекомендовано рассматривать в качестве кандидатов для последующего этапного хирургического лечения. УДД – 3, УУР – С.

Комментарии. Повторное удлинение кишечной трубки технически возможно после любой из наиболее распространенных энтероластик (STEP и LILT). Проведение повторных АРК у стабильных пациентов без осложнений, имеющих четкие показания к трансплантации (в первую очередь – вторичный билиарный цирроз на фоне IFALD), позволяет достигнуть энтеральной автономии более чем у половины из них [150, 151].

Рекомендация 34. В протоколах операций инициальной и последующих резекций кишечника, а также после каждой АРК, рекомендовано четко указывать отдел и длину оставшейся тонкой кишки, сохранившийся отдел толстой кишки, а также наличие или отсутствие илеоцекального клапана. УДД – 2, УУР – В.

Комментарии. Изначально основная информация о варианте СКК основывается на протоколах операций, где четко должны быть указаны причина инициальной и последующих резекций кишечника, отделы и длина резецированного кишечника, отделы и длина резидуального отдела кишечника. Длину резидуальной тонкой кишки рекомендуется измерять лентой, размещенной по антибрыжеечному краю, начиная от связки Трейтца или при ее отсутствии в случае незавершенного поворота кишечника от дуоденального перехода. Описывая резидуальную толстую кишку, следует четко указать наличие или отсутствие илеоцекального угла и сохранившиеся отделы толстой кишки [138, 141, 152].

3.3. Трансплантация тонкой кишки

Рекомендация 35. Основными показаниями для направления пациентов на трансплантацию тонкой кишки (ТТК) являются: необратимая кишечная недостаточность, осложненная явлениями быстро прогрессирующего холестатического заболевания печени, тромбоз двух или более центральных венозных каналов, используемых для парентерального питания, и рецидивирующая катетерная инфекция кровотока. УДД – 2, УУР – В.

Комментарии. У пациентов с СКК и тяжелой КН возможна трансплантация тонкой кишки. В настоящее время во всем мире выполнено более 1200 таких операций [138]. В отличие от почечной недостаточности, где трансплантация предпочтительнее долгосрочной экстракорпоральной поддержки, кишечная трансплантация еще не может быть рекомендована в качестве альтернативной терапии для пациентов, стабильно поддерживающих свой гомеостаз и нутритивный статус с помощью внутривенной терапии. Это связано как с хорошими результатами в целом по долгосрочному парентеральному питанию, так и с серьезными проблемами, возникающими при пересадке кишечника [112]. Изолированная трансплантация кишечника проводится у пациентов с СКК и выраженной КН при отсутствии сопутствующих заболеваний печени. Считается, что качество жизни после ТТК выше или равно таковому при проведении долгосрочного ПП [153]. Печеночно-кишечная трансплантация (ПКТ) рассматривается у реципиентов с необратимой КН и конечной стадией заболевания печени. Исследование большой базы данных показало, что у пациентов с зависимым от ПП заболеванием печени, которым была проведена комбинированная трансплантация печени и кишечника,

результаты были значительно хуже, чем у пациентов, которым была проведена изолированная ТТК. Основной причиной смерти после ТТК остаются инфекционные (особенно бактериальные) осложнения. Противопоказаниями к ТТК являются: наличие активной инфекции, злокачественной опухоли, мультисистемная органная недостаточность, отек головного мозга, ВИЧ-инфекция в стадии активного СПИДа [154, 155].

Рекомендация 36. Трансплантация тонкой кишки проводится многопрофильной группой, в которую входят врач-трансплантолог, гепатолог/гастроэнтеролог, клинический фармаколог, специалист по инфекционным заболеваниям, кардиолог, диетолог, психолог, социальный работник и финансовый координатор. УДД – 2, УУР – В.

Комментарии. Обязательной является оценка в предтрансплантационный период необходимого объема вмешательства: изолированная или мультивисцеральная трансплантация. Этапы предтрансплантационной оценки приведены в Приложении Г5 [156–158].

4. Медицинская реабилитация пациентов с СКК и КН

Осуществление медицинской реабилитации пациентов с СКК и КН должно осуществляться на всех этапах оказания медицинской помощи: госпитальный этап – дневной стационар – амбулаторное наблюдение. Реабилитационные мероприятия должны включать оценку реабилитационного потенциала пациента с последующим составлением программы начального этапа и конечной цели каждого этапа реабилитации. Проведение последующих этапов реабилитации, если не достигнута цель предыдущего этапа, является нецелесообразным.

Пациенты с СКК и КН представляют собой неоднородную группу, что требует и дифференцированного подхода к их реабилитации.

1-я группа – пациенты с резидуальным (остаточным) отрезком тонкой кишки, составляющим 30–40 % (<200 см) от ее средней длины (500 см). У этих больных может иметь место транзиторная (I тип) кишечная недостаточность, требующая диетических ограничений и некоторой фармакологической поддержки для сохранения энтеральной автономии. Внутривенная поддержка, как правило, не требуется.

2-я группа (включает 2 категории больных, которые будут иметь временную или пожизненную внутривенную зависимость):

- пациенты с резидуальным (остаточным) отрезком тонкой кишки, составляющим 10–20 % (50–100 см). В такой ситуации практически всегда наблюдается длительная выраженная кишечная недостаточность (II тип), требующая многомесячной (до года, иногда более) внутривенной поддержки (гидратация + парентеральное питание). У 50 % может

наступить адаптационная энтеральная автономия в сроки от 1 до 2 лет пострезекционного периода;

- пациенты с резидуальным (остаточным) отрезком тонкой кишки, составляющим около 10 % (сверхкороткая кишка менее 50 см). Развивается III тип кишечной недостаточности, требующей пожизненной внутривенной поддержки (гидратация + парентеральное питание).

Категории пациентов, имеющие низкий реабилитационный потенциал, что в подавляющем большинстве случаев потребует внутривенной поддержки:

- наличие еюностомы с длиной резидуальной части кишки менее 100 см;
- наличие тонко-толстокишечного анастомоза с правосторонней гемиколэктомией и резидуальным отрезком тонкой кишки менее 60 см;
- наличие тонко-тонкокишечного анастомоза с резидуальным отрезком тонкой кишки менее 35 см даже при сохраненной толстой кишке и баугиниевой заслонке.

В случае не достижения цели реабилитации на каком-либо этапе должны быть проанализированы причины ее неудачи:

- изначально неверно оцененный клинический и функциональный статус пациента;
- неверно оцененный реабилитационный потенциал в начале этапа;
- неадекватно разработанная программа;
- низкая комплаентность при реализации этапа реабилитационной программы.

Основополагающими факторами реабилитации пациентов с СКК и КН являются: индивидуальная оценка текущего клинического состояния, степени выраженности «выпадения» анатомического объема и функции, а также предполагаемые сроки достижения цели каждого этапа реабилитации.

Рекомендация 37. Пациентам с кишечной недостаточностью для оптимальной выработки индивидуальных программ реабилитации на всех этапах лечения целесообразно как можно более рано сформулировать степень выраженности структурных и функциональных нарушений. УДД – 2, УУР – В.

Комментарии. Детальная клиническая оценка пациента на начальном этапе лечения должна включать данные об объеме предшествующей операции, состоянии и размерах резидуального отрезка тонкой кишки, нутритивного статуса на момент проведения оперативного вмешательства, а также основные показатели, характеризующие деятельность ЖКТ и других органов и систем организма (ВЭГ, КИЦС, гемодинамика, параметры дыхания). Реабилитация пациентов с СКК и КН начинается на фоне базисного лечения и дополняется мониторингом и коррекцией качества жизни больного с формированием программы физических нагрузок, направленных на стабилизацию массы тела. Основная цель

физических нагрузок — сохранение мышечной массы. Занятия проводятся по общепринятым методам с использованием определения интервалов максимальной и минимальной допустимой частоты сердечных сокращений в процессе проведения нагрузок (физических упражнений) для конкретного пациента [159]. При оценке влияния длительного ПП на качество жизни в большинстве исследований применяются два популярных метода: анкетирование с короткой формой 36 профиля (SF-36) и индекс EuroQoL [129]. Эти инструменты хорошо приспособлены для пациентов с хроническими заболеваниями, являются универсальными методами оценки качества жизни, но не специфичны для больных, длительно получающих ПП. Во всех исследованиях качества жизни пациент или близкий член семьи отвечает на вопросник, и, поскольку восприятие состояния здоровья и страданий являются субъективными жизненными ценностями, оценка пациента и его семьи, особенно во времени, дает самую ценную информацию. Качество жизни пациента на любом из этапов лечения и реабилитации является неотъемлемым инструментом оценки их адекватности [160].

Рекомендация 38. Все пациенты с СКК и КН, у которых в процессе госпитального этапа лечения возникла потребность в назначении внутривенной инфузионной терапии, необходимой для поддержки ВЭГ и КИЦС, а также подключения дополнительного ПП, должны по возможности проходить санаторный этап реабилитации, основными задачами которого являются персонализированная оптимизация (подбор) лечебного рациона питания пациента для достижения возможной относительной энтеральной автономии и восстановление его физической активности.

Комментарии. В ближайшем пострезекционном периоде после обширной резекции тонкой кишки для большинства пациентов необходим персонализированный подбор питьевого режима и оптимального лечебного рациона питания, что позволяет уменьшить явления кишечной диспепсии, а также зависимость от внутривенной инфузионной терапии и ПП. По окончании санаторного этапа определяется дальнейшая маршрутизация этих пациентов на амбулаторно-поликлиническом этапе их реабилитации.

5. Профилактика и диспансерное наблюдение, медицинские показания и противопоказания к применению методов профилактики

Основные меры профилактики прогрессирования СКК-КН и развития вторичных осложнений отражены в таблице 2.

Таблица 2. Профилактика осложнений синдрома короткой кишки и кишечной недостаточности

Осложнения	Профилактические мероприятия
Эрозивно-язвенные поражения гастродуоденальной слизистой	• Соблюдение предписанных диетических ограничений и дробного режима питания • Назначение блокаторов желудочной секреции первые 6 месяцев пострезекционного периода и далее по требованию
Усиление явлений мальдигестии и мальабсорбции	• Дробное (5–6 раз/день) щадящее питание небольшими порциями с учетом диетических ограничений • Раздельное с приемом пищи водопотребление (30 мин до или 45 мин после приема пищи) • Контроль копрограммы • Проведение интракишечной деконтаминации с назначением невсасывающихся антибиотиков (рифаксимин, нифуроксазид), что наиболее актуально при наличии тонко-толстокишечного анастомоза в обход баугиниевой заслонки • Назначение блокаторов желудочной секреции • Назначение панкреатина в микрогранулированном или микротаблетированном виде
Белково-энергетическая недостаточность	• Оптимизация лечебного диетического питания больных с учетом реальной возможности переваривания и усвоения различных продуктов и блюд (выраженность явлений мальдигестии и мальабсорбции) • Регулярная динамическая оценка в ранний и поздний послеоперационный периоды соматометрических, клинических и лабораторных (гемоглобин, лимфоциты, общий белок, альбумин, мочевины, глюкоза, триглицериды, электролиты, потери азота и др.) показателей, отражающих состояние нутритивного статуса пациента • При явлениях прогрессирующей редукции МТ 5 % и более в месяц дополнить рацион лечебного питания больных сбалансированными полимерными, а при их плохой переносимости олигомерными ЭПС с учетом их индивидуальной переносимости и сенсорных предпочтений • При продолжающейся редукции МТ и невозможности должного субстратного обеспечения больных через ЖКТ следует назначить дополнительное, а при необходимости и полное парентеральное питание • По мере стабилизации процессов пищеварения и расширения энтеральной автономии, позволяющей поддерживать ВЭГ и субстратное обеспечение организма энергией и белком не менее чем на 75–80 % от потребности, следует постепенно уменьшать объем парентерального питания под контролем динамики основных показателей нутритивного статуса пациентов • ПП отменяется при достижении достаточной энтеральной автономии (включая фармакологическую поддержку), когда перорально потребляемый рацион лечебного питания позволит стабилизировать нутритивный статус больных и обеспечить хорошее качество жизни
Холелитиаз	• Дробное (5–6 р/день) щадящее питание небольшими порциями • Курсовой прием препаратов урсодезоксихолевой кислоты с учетом индивидуальной переносимости и противопоказаний
Нефролитиаз и оксалатная нефропатия	• Водопотребление в объеме 30 мл/кг массы тела с учетом интестинальной переносимости (объем потребляемой в течение дня жидкости не должен приводить к учащению стула). При наличии клинических признаков гиповолемии (жажда, сухость слизистых, пониженный тургор кожи, гипотония, тахикардия, диурез менее 1000 мл/сут, пониженное центральное венозное давление) — внутривенная инфузионная коррекция ВЭГ • Назначение карбоната кальция по 1 г перед каждым приемом пищи (5–6 г в день)
D-лактат ацидоз	• Ограничение потребления простых углеводов • Проведение интракишечной деконтаминации путем назначения невсасывающихся антибиотиков (рифаксимин, нифуроксазид)
Анемия	• Введение в рацион продуктов с высоким содержанием гемсвязанного железа и витамина В₁₂ • Контроль содержания в крови гемоглобина, эритроцитов, железа и витамина В₁₂, ОЖСС и трансферрина • Фармакологическая коррекция дефицита железа • Периодическое внутримышечное введение витамина В₁₂ и пероральный прием фолиевой кислоты
Остеопороз	• Периодический мониторинг уровня витамина D (целевой уровень не ниже 30 нг/мл) • Курсовой прием препаратов витамина D и кальция

Диспансерное наблюдение за пациентами с СКК-КН осуществляется в соответствии с приказом Министерства здравоохранения РФ от 27 апреля 2021 г. № 404н «Об утверждении Порядка проведения профилактического медицинского осмотра и диспансеризации определенных групп взрослого населения». В соответствии с указанным приказом пациенты должны проходить профилактический медицинский осмотр и диспансеризацию в медицинской организации, в которой они получают первичную медико-санитарную помощь. Ответственным за организацию и проведение профилактического медицинского осмотра и диспансеризации является врач-терапевт участковый или врач общей практики (семейный врач). По результатам проведенного обследования устанавливается группа здоровья пациента, которая может быть изменена. Пациенты с СКК-КН относятся к IIIа группе здоровья, требующей оказания специализированной медицинской помощи. К осмотру и динамической оценке состояния их здоровья, а также определению дальнейшей необходимости в проведении инфузионной терапии и парентерального питания больных в домашних условиях должны привлекаться специалисты центров, имеющих группы нутритивной поддержки и оказывающих специализированную медицинскую помощь данной категории пациентов. Периодичность медицинских осмотров и перечень необходимых исследований при диспансерном наблюдении за пациентами с СКК-КН представлены в таблице 3.

6. Организация оказания медицинской помощи

При оказании медицинской помощи пациентам с СКК-КН и определении их последующей маршрутизации на амбулаторно-поликлиническом этапе их лечения следует выделить 2 группы.

1. Пациенты, имеющие кишечную недостаточность I типа с относительно легким пострезекционным течением заболевания и позитивно

прогнозируемой морфофункциональной адаптацией резидуального отрезка тонкой кишки с достижением оптимальной энтеральной автономии на протяжении 6–12 месяцев.

2. Пациенты с пострезекционной кишечной недостаточностью II и III типа, имеющие длительную (более 12 месяцев, иногда пожизненную) зависимость от внутривенной гидратации и нутритивной поддержки.

К первой группе относятся больные с резидуальным (остаточным) отрезком тонкой кишки, составляющим 30–40 % (150–200 см) от ее средней длины (500 см). У этих больных может иметь место транзиторная кишечная недостаточность, требующая определенных диетических ограничений, дополнительного перорального приема сбалансированных ЭПС и некоторой фармакологической коррекции нарушенных процессов пищеварения, позволяющих достигнуть на протяжении первого года должной энтеральной автономии. При этом внутривенная поддержка не требуется.

Вторая группа пациентов включает 2 категории больных, которые будут иметь временную или пожизненную внутривенную зависимость.

А. Пациенты с резидуальным (остаточным) отрезком тонкой кишки, составляющим 10–20 % (50–100 см). В такой ситуации практически всегда наблюдается длительная выраженная кишечная недостаточность (II тип), требующая многомесячной (до года, иногда более) внутривенной поддержки (гидратация + парентеральное питание). У 50–60 % из них может наступить адаптационная энтеральная автономия в сроки от 1 до 2 лет пострезекционного периода.

Б. Пациенты с резидуальным (остаточным) отрезком тонкой кишки, при котором, как правило, развивается III тип кишечной недостаточности, требующей чаще всего пожизненной внутривенной поддержки (гидратация + парентеральное питание). Наиболее часто такая потребность возникает:

- при наличии еюностомы с длиной резидуальной части кишки менее 100 см;

Таблица 3. Периодичность медицинских осмотров и перечень необходимых исследований при диспансерном наблюдении за пациентами с СКК-КН

Периодичность осмотров	Перечень обязательных исследований*
Ежемесячно первые 3 месяца после выписки из стационара и далее не реже 1 раза в квартал	• Физикальный осмотр с оценкой субъективной симптоматики • Антропометрия (масса тела, ИМТ) • Общеклинический анализ крови • Анализ мочи • Копрограмма • Биохимический анализ крови (АЛТ, АСТ, билирубин, мочевины, общий белок, альбумин, глюкоза, холестерин, триглицериды, калий, натрий, кальций, магний, железо, фосфаты) • Витамины В₁₂ и D — 1 раз в 6 мес. • ЭКГ • Денситометрия — 1 раз в год

Примечание: * другие исследования проводятся в соответствии с требованиями приказа МЗ РФ от 27 апреля 2021 № 404. Снятие пациентов с СКК-КН с диспансерного учета возможно не ранее чем через 12 месяцев и только при достижении полной энтеральной автономии

- при тонко-толстокишечном анастомозе с правосторонней гемиколэктомией и резидуальным отрезком тонкой кишки менее 60 см;

- при тонко-тонкокишечном анастомозе с резидуальным отрезком тонкой кишки менее 35 см, даже при сохраненной толстой кишке и баугиниевой заслонке.

Пациенты с энтеральной автономией (1-я группа) могут наблюдаться участковым терапевтом (семейным врачом, врачом общей практики) или поликлиническим гастроэнтерологом (там, где он имеется). При необходимости они направляются на консультацию к гастроэнтерологу, диетологу, хирургу.

Пациенты, требующие парентерального питания и внутривенной гидратации, должны находиться

под наблюдением не только участкового терапевта, но и специалистов, прошедших специальную подготовку по вопросам энтерального и парентерального питания (Центром домашнего клинического питания).

В соответствии с приказом Министерства здравоохранения РФ от 15 мая 2012 г. № 543н «Об утверждении Положения об организации оказания первичной медико-санитарной помощи взрослому населению» пациенты 2-й группы могут получать инфузионную терапию и парентеральное питание в рамках «стационара на дому». Курацию подобных пациентов должны осуществлять специалисты, имеющие подготовку по вопросам энтерального и парентерального питания.

7. Критерии оценки качества медицинской помощи

№	Критерии качества	Уровень достоверности доказательств	Уровень убедительности рекомендаций
1	Оценка показателей нутритивного статуса в раннем послеоперационном периоде у пациентов с СКК и КН: общий белок, альбумин, лимфоциты крови, динамика массы тела и ИМТ	1	A
2	Раннее энтеральное питание при отсутствии противопоказаний	1	A
3	Парентеральное питание при наличии противопоказаний к энтеральному или невозможности должной реализации энтерального питания	2	B
4	Динамическая оценка основных показателей, характеризующих нутритивный статус не реже одного раза в неделю на протяжении первого месяца послеоперационного периода: масса тела, ИМТ, гемоглобин, лимфоциты, общий белок, альбумин, лимфоциты крови	2	B
5	Проведение инфузионной терапии и парентерального питания (по возможности в домашних условиях) у пациентов с СКК и КН при низкой эффективности перорального диетического питания с дополнительным приемом энтеральных питательных смесей методом сипинга	2	B
6	У пациентов, получающих ДПП регулярный мониторинг соматометрических (масса тела, ИМТ) и лабораторных (общеклинический анализ крови, АЛТ, АСТ, билирубин, мочевины, общий белок, альбумин, электролиты) показателей, отражающих динамику нутритивного статуса не реже 1 раза в 3 месяца	2	B

Примечание: критерии применимы на всех трех уровнях оказания медицинской помощи.

Литература / References

1. Сobotka Л. (ред.) Основы клинического питания. 4-е изд. Пер. с англ. М.: МедЭкспертПресс, 2015. [Sobotka L. (ed.) Basics in clinical nutrition. 4th ed. Tr. from English. Moscow: MedExpertPress, 2015 (In Russ.)].
2. Buchman A.L., Scolapio J., Fryer J. AGA technical review on short bowel syndrome and intestinal transplantation. Gastroenterology. 2003;124(4):1111–34. DOI: 10.1016/S0016-5085(03)70064-X
3. Mughal M., Irving M. Home parenteral nutrition in the United Kingdom and Ireland. Lancet. 1986;2:383–7. DOI: 10.1016/S0140-6736(86)90065-6
4. Van Gossum A., Bakker H., Bozzetti F., Leon-Sanz M., Hebuterne X., Pertkiewicz M., et al. Home parenteral nutrition in adults: a European multicentre survey in 1997. ESPEN — Home Artificial Nutrition Working Group. Clin Nutr. 1999;18(3):135–40. DOI: 10.1054/clnu.1999.0021
5. Juana-Roa J., Wanden-Berghe C., Sanz-Valero J. The reality of homebased parenteral nutrition in Spain. Nutr Hosp. 2011;26(2):364–8. DOI: 10.1590/S0212-16112011000200018
6. Jeppesen P.B. Teduglutide, a novel glucagon-like peptide 2 analog, in the treatment of patients with short bowel syndrome. Therap Adv Gastroenterol. 2012;5(3):159–71. DOI: 10.1177/1756283X11436318
7. Brandt C.F., Bangsgaard L., Jess T., Staun M. The evolution of treatment of patients with intestinal failure with home parenteral nutrition. Gastroenterology. 2012;142(5):613–4. DOI: 10.1016/S0016-5085(12)62359-2
8. Салманов А.И., Попова Т.С., Хубутия М.Ш. Энтеральное и парентеральное питание: национальное руководство. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2014. [Saltanov A.I., Popova T.S., Khubutiya M.Sh. Enteral and parenteral nutrition: national guidelines. Moscow: GEOTAR-Media; 2014 (In Russ.)].
9. Safioleas M., Stamatakis M., Safioleas P., Diab A., Karanikola E., Safioleas C. Short bowel syndrome: amelioration of diarrhea after vagotomy and pyloroplasty for peptic hemorrhage. Tohoku J Exp Med. 2008;214(1):7–10. DOI: 10.1620/tjem.214.7

10. Thompson J.S., DiBaise J.K., Iyer K.R., Yeats M., Sudan D.L. Postoperative short bowel syndrome. *J Am Coll Surg.* 2005;201(1):85–9. DOI: 10.1016/j.jamcollsurg.2005.02.034
11. Donohoe C.L., Reynolds J.V. Short bowel syndrome. *Surgeon.* 2010;8(5):270–9. DOI: 10.1016/j.surge.2010.06.004
12. Pironi L., Hebuterne X., Van Gossum A., Messing B., Lyszkowska M., Colomb V., et al. Candidates for intestinal transplantation: a multicenter survey in Europe. *Am J Gastroenterol.* 2006;101(7):1633–43. DOI: 10.1111/j.1572-0241.2006.00710.x
13. Amiot A., Messing B., Corcos O., Panis Y., Joly F. Determinants of home parenteral nutrition dependence and survival of 268 patients with nonmalignant short bowel syndrome. *Clin Nutr.* 2013;32(3):368–74. DOI: 10.1016/j.clnu.2012.08.007
14. Jeppesen P.B. Spectrum of Short Bowel Syndrome in Adults: Intestinal Insufficiency to Intestinal Failure. *JPEN J Parenter Enteral Nutr.* 2014;38(1):8–13. DOI: 10.1177/0148607114520994
15. Carbonnel F., Cosnes J., Chevet S., Beauverie L., Ngô Y., Malafosse M., et al. The role of anatomic factors in nutritional autonomy after extensive small bowel resection. *JPEN J Parenter Enteral Nutr.* 1996;20(4):275–80. DOI: 10.1177/0148607196020004275
16. Баранская Е.К., Шулпекова Ю.О. Принципы ведения пациентов с синдромом короткого кишечника. *Русский медицинский журнал.* 2010;18(13):789–94. [Baranskaya E.K., Shulpekova Yu.O. Principles of management of patients with short bowel syndrome. *Russian medical journal.* 2010;18(13):789–94 (In Russ.)].
17. Nightingale J., Woodward J.M.; Small Bowel and Nutrition Committee of the British Society of Gastroenterology. Guidelines for management of patients with a short bowel. *Gut.* 2006;55 Suppl 4(Suppl 4):iv1–12. DOI: 10.1136/gut.2006.091108
18. Shaffer J. Intestinal failure: definition and service development. *Clin Nutr.* 2002;21:144–7.
19. Thompson J.S., Weseman R., Rochling F., Grant W., Botha J., Mercer D.F. Pre-resection BMI influences post resection BMI in short bowel syndrome. XI International Small Bowel Transplant Symposium; 2009; Bologna, Italy: Medimond International Proceedings. 2009;103–9.
20. Thompson J.S., Weseman R., Rochling F.A., Mercer D.F. Current management of short bowel syndrome. *Curr Probl Surg.* 2012;49(2):52–115. DOI: 10.1067/j.cpsurg.2011.10.002
21. Szczgiel B., Jonkers-Schuitema C., Naber T. Basics in Clinical Nutrition: Nutritional support in extensive gut resections (short bowel). *Eur e-J Clin Nutr Metab.* 2010;5(1):63–8. DOI: 10.1016/j.eclnm.2009.06.021
22. Kelly D.G., Tappenden K.A., Winkler M.F. Short bowel syndrome: highlights of patient management, quality of life, and survival. *JPEN J Parenter Enteral Nutr.* 2014;38(4):427–37. DOI: 10.1177/0148607113512678
23. Scolapio J.S. Short bowel syndrome. *JPEN J Parenter Enteral Nutr.* 2002;26(5):11–6. DOI: 10.1177/014860710202600506
24. Nandivada P., Fell G.L., Gura K.M., Puder M. Lipid emulsions in the treatment and prevention of parenteral nutrition-associated liver disease in infants and children. *Am J Clin Nutr.* 2016;103(2):629–34. DOI: 10.3945/ajcn.114.103986
25. Wales P.W., Allen N., Worthington P., George D., Compher C. American Society for Parenteral and Enteral Nutrition. Teitelbaum D. ASPEN clinical guidelines: Support of pediatric patients with intestinal failure at risk of parenteral nutrition-associated liver disease. *JPEN J Parenter Enteral Nutr.* 2014;38(5):538–57. DOI: 10.1177/0148607114527772
26. Kapoor V., Malviya M.N., Soul R. Lipid emulsion for parenterally fed term and late preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev.* 2019;6(6):CD013171. DOI: 10.1002/14651858.CD013171.pub2
27. Caldarini M.I., Pons S., D'Agostino D., Greco G., Negri G., Ascione A., et al. Abnormal fecal flora in a patient with short bowel syndrome. An in vitro study on effect of pH on D-lactic acid production. *Dig Dis Sci.* 1996;41(8):1649–52. DOI: 10.1007/BF02087915
28. Луфт В.М. Руководство по клиническому питанию. СПб.: Арт-Экспресс; 2016. [Luft V.M. *Clinical Nutrition Guide.* St. Petersburg: Art-Express; 2016 (In Russ.)].
29. Соломенцева Т.А. Синдром короткой кишки: тактика врача-гастроэнтеролога. Острые и неотложные состояния в практике врача. 2009;5:50–5. [Solomentseva T.A. Short bowel syndrome: tactics of a gastroenterologist. *Acute and urgent conditions in the practice of a doctor.* 2009;5:50–5 (In Russ.)].
30. Gennari F.J., Weise W.J. Acid-base disturbances in gastrointestinal disease. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2008;3(6):1861–8. DOI: 10.2215/CJN.02450508
31. DuPont A.W., Sellin J.H. Ileostomy diarrhea. *Curr Treat Options Gastroenterol.* 2006;9(1):39–48. DOI: 10.1007/s11938-006-0022-7
32. Sriram K., Lonchyna V.A. Micronutrient supplementation in adult nutrition therapy: practical considerations. *JPEN J Parenter Enteral Nutr.* 2009;33(5):548–62. DOI: 10.1177/0148607108328470
33. Pironi L., Arends J., Bozzetti F., Cuerda C., Gillanders L., Jeppesen P.B., et al. ESPEN guidelines on chronic intestinal failure in adults. *Clin Nutr.* 2016;35(2):247–307. DOI: 10.1016/j.clnu.2016.01.020. Erratum in: *Clin Nutr.* 2017;36(2):619.
34. Gabe S.M., Shaffer J.L., Forbes A., Holst M., Irtun O., Klek S., et al. The management of patients with high output enterocutaneous gastrointestinal fistulae: a European Survey. *Clin Nutr.* 2012;7(1, Suppl):14–5. DOI: 10.1016/S1744-1161(12)70034-0
35. Staun M., Pironi L., Bozzetti F., Baxter J., Forbes A., Joly F., et al. ESPEN Guidelines on Parenteral Nutrition: Home Parenteral Nutrition (HPN) in adult patients. *Clin Nutr.* 2009;28(4):467–79. DOI: 10.1016/j.clnu.2009.04.001
36. Heyland D.K. Enteral and parenteral nutrition in the seriously ill, hospitalized patient: a critical review of the evidence. *J Nutr Helth Aging.* 2000;4(1):31–41.
37. Eckerwall G., Andersson R. Early enteral nutrition in severe acute pancreatitis. *Scand J Gastroenterol.* 2001;36(5):449–57. DOI: 10.1080/003655201750153179
38. Definition of geriatrics. <https://uemsgeriatricmedicine.org/www/land/definition/english.asp>
39. Weimann A., Braga M., Carli F., Higashiguchi T., Hubner M., Klek S., et al. ESPEN guideline: Clinical nutrition in surgery. *Clin Nutr.* 2017;36(6):623–50. DOI: 10.1016/j.clnu.2017.02.013
40. Chen S., Xia Y., Zhu G., Yan J., Tan C., Deng B., et al. Glutamine supplementation improves intestinal cell proliferation and stem cell differentiation in weanling mice. *Food Nutr Res.* 2018;62. DOI: 10.29219/fnr.v62.1439
41. Zhong X., Zhang X.H., Li X.M., Zhou Y.M., Li W., Huang X.X., et al. Intestinal growth and morphology is associated with the increase in heat shock protein 70 expression in weaning piglets through supplementation with glutamine. *J Anim Sci.* 2011;89(11):3634–42. DOI: 10.2527/jas.2010-3751
42. Ding L.A., Li J.S. Effects of glutamine on intestinal permeability and bacterial translocation in TPN-rats with endotoxemia. *World J Gastroenterol.* 2003;9(6):1327–32. DOI: 10.3748/wjg.v9.i6.1327
43. Mingxiao G.U.O., Yousheng L.I., Jieshou L.I. Effect of growth hormone, glutamine, and enteral nutrition on intestinal adaptation in patients with short bowel syndrome. *Turk J Gastroenterol* 2013;24(6):463–8. DOI: 10.4318/tjg.2013.0555
44. Scolapio J.S., McGreevy K., Tennyson G.S., Burnett O.L. Effect of glutamine in short-bowel syndrome. *Clin Nutr.* 2001;20(4):319–23. DOI: 10.1054/clnu.2001.0433
45. Луфт В.М. Справочник по клиническому питанию. СПб.: Росбарт; 2018. [Luft V.M. *Handbook of Clinical Nutrition.* St. Petersburg: Rosbalt; 2018 (In Russ.)].
46. McIntyre P.B., Fitchew M., Lennard Jones J.E. Patients with a high jejunostomy do not need a special diet. *Gastroenterology.* 1986;91(1):25–33. DOI: 10.1016/0016-5085(86)90434-8

47. Levy E., Frileux P., Sandrucci S., Ollivier J.M., Masi J.P., Cosnes J., et al. Continuous enteral nutrition during the early adaptive stage of the short bowel syndrome. *Br J Surg*. 1988;75(6):549–53. DOI: 10.1002/bjs.1800750615
48. Луфт В.М., Багниенко С.Ф., Щербук Ю.А., Луфт А.В. Энтеральное питание больных в интенсивной медицине. СПб.: ART-XPRESS; 2010. [Luft V.M., Bagnenko S.F., Shcherbuk Yu.A., Luft A.V. Enteral nutrition of patients in intensive care. St. Petersburg: ART-XPRESS; 2010 (In Russ.)].
49. Nightingale J.M., Kamm M.A., van der Sijp J.R., Ghatei M.A., Bloom S.R., Lennard Jones J.E. Gastrointestinal hormones in short bowel syndrome. Peptide YY may be the 'colonic brake' to gastric emptying. *Gut*. 1996;39(2):267–72. DOI: 10.1136/gut.39.2.267
50. Cosnes J., Evard D., Beaugier L., Gendre J.P., Le Quintrec Y. Improvement in protein absorption with a small-peptide-based diet in patients with high jejunostomy. *Nutrition* 1992;8(6):406–11.
51. Joly F., Dray X., Corcos O., Barbot L., Kapel N., Messing B. Tube feeding improves intestinal absorption in short bowel syndrome patients. *Gastroenterology*. 2009;136(3):824–31. DOI: 10.1053/j.gastro.2008.10.084
52. Forbes A. Challenges in treating intestinal failure and short bowel syndrome. https://llnutrition.com/mod_III/TOPIC12/old_version/m122.htm
53. Zaidel O., Lin H.C. Uninvited Guests: The Impact of Small Intestinal Bacterial Overgrowth on Nutritional Status. *Practical Gastroenterology*. 2003;27–34. <https://med.virginia.edu/ginutrition/wp-content/uploads/sites/199/2015/11/zaidelarticle-July-03.pdf>
54. Nordgaard I., Hansen B.S., Mortensen P.B. Colon as a digestive organ in patients with short bowel. *Lancet*. 1994;343:373–6. DOI: 10.1016/S0140-6736(94)91220-3
55. Lembo A., Zakko S.F., Ferreira N.L., Ringel Y. Rifaximin for the treatment of diarrhea associated irritable bowel syndrome: short term treatment leading to long term sustained response. *Gastroenterology*. 2008;134(4):545. DOI: 10.1016/S0016-5085(08)62544-5
56. Pimentel M., Lembo A., Chey W.D., Zakko S., Ringel Y., Yu J., et al. Rifaximin therapy for patients with irritable bowel syndrome without constipation. *N Engl J Med*. 2011;364(1):22–32. DOI: 10.1056/NEJMoa1004409
57. Парфенов А.И. Энтерология. М.: ООО «Медицинское информационное агентство»; 2008. [Parfenov A.I. Enterology. Moscow: Medicinskoe informacionnoe agentstvo; 2008 (In Russ.)].
58. Vanner S. The small intestinal bacterial overgrowth. Irritable bowel syndrome hypothesis: Implications for treatment. *Gut*. 2008;57(9):1315–21. DOI: 10.1136/gut.2007.133629
59. Авдеев В. Диагностика и лечение синдрома избыточного роста бактерий в тонкой кишке. *Врач*. 2010;12:1–3. [Avdeev V. Diagnosis and treatment of bacterial overgrowth syndrome in the small intestine. *Vrach*. 2010;12:1–3 (In Russ.)].
60. Маев И.В., Ивашкина И.Ю., Кучерявый Ю.А., Оганесян Т.С. Диагностика и лечение синдрома избыточного бактериального роста в тонкой кишке. *Экспер-клин гастроэнтерол*. 2011;3:125–9. [Maev I.V., Ivashkina I.Yu., Kucheryavyy Yu.A., Oganesyan T.S. Diagnosis and treatment of bacterial overgrowth syndrome in the small intestine. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2011;3:125–9 (In Russ.)].
61. Wang B., Wu G., Zhou Z., Dai Z., Sun Y., Ji Y. et al. Glutamine and intestinal barrier function. *Amino Acids*. 2015;47(10):2143–54. DOI: 10.1007/s00726-014-1773-4
62. Gabrielli M., Angelo G.D., Rienzo T.D.I., Scarpellini E., Ojetti V. Diagnosis of small intestinal bacterial overgrowth in the clinical practice. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2013;17(2; Suppl):30–5.
63. Бондаренко В.М., Мацулевич Т.В. Дисбактериоз кишечника как клинико-лабораторный синдром: современное состояние проблемы. Руководство для врачей. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2007. [Bondarenko V.M., Matsulevich T.V. Intestinal dysbacteriosis as a clinical and laboratory syndrome: the current state of the problem. Guide for doctors. M.: GEOTAR-Media; 2007 (In Russ.)].
64. Ардатская М.Д. Синдром избыточного бактериального роста: учебное пособие. М.: Форте Принт; 2011. [Ardatskaya M.D. Bacterial Overgrowth Syndrome. Moscow: Forte Print; 2011 (In Russ.)].
65. Плотникова Е.Ю., Борщ М.В., Краснова М.В., Баранова Е.Н. Некоторые аспекты диагностики и лечения избыточной бактериальной контаминации тонкой кишки в клинической практике. *Лечащий врач*. 2013;2:40–4. [Plotnikova E.Yu., Borshch M.V., Krasnova M.V., Baranova E.N. Some aspects of diagnosis and treatment of excessive bacterial contamination of the small intestine in clinical practice. *Lechashchiy vrach*. 2013;2:40–4 (In Russ.)].
66. Nightingale J.M.D., Lennard-Jones J.E., Walker E.R., Farthing M.J. Oral salt supplements to compensate for jejunostomy losses: comparison of sodium chloride capsules, glucose electrolyte solution and glucose polymer electrolyte solution (Maxijul). *Gut*. 1992;33(6):759–61. DOI: 10.1136/gut.33.6.759
67. Nightingale J.M.D. The short bowel. In: Nightingale J.M.D., ed. *Intestinal Failure*. London, UK: Greenwich Medical Media; 2001.
68. Parrish C.R. The Clinician's Guide to Short Bowel Syndrome. *Practical Gastroenterology*. 2005;67–106. <https://citeseerx.ist.psu.edu/viewdoc/download?doi=10.1.1.477.3639&rep=rep1&type=pdf>
69. Jeppesen P.B., Hoy C.E., Mortensen P.B. Differences in essential fatty acid requirements by enteral and parenteral routes of administration in patients with fat malabsorption. *Am J Clin Nutr*. 1999;70(1):78–84. DOI: 10.1093/ajcn/70.1.78
70. Kunz A.N., Noel J.M., Fairchok M.P. Two cases of Lactobacillus bacteremia during probiotic treatment of short gut syndrome. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2004;38(4):457e8. DOI: 10.1097/00005176-200404000-00017
71. De Groote M.A., Frank D.N., Dowell E., Glode M.P., Pace N.R. Lactobacillus rhamnosus GG bacteremia associated with probiotic use in a child with short gut syndrome. *Pediatr Infect Dis J*. 2005;24(3):278–80. DOI: 10.1097/01.inf.0000154588.79356.e6
72. Маевская Е.А., Черёмушкин С.В., Кривобородова Н.А., Кучерявый Ю.А. Синдром избыточного бактериального роста в тонкой кишке: от последних научных данных к рутинной практике. *Клинические перспективы гастроэнтерологии, гепатологии*. 2015;5:29–40. [Maevskaya E.A., Cheryomushkin S.V., Krivoborodova N.A., Kucheryavyy Yu.A. Bacterial overgrowth syndrome in the small intestine: from recent scientific data to routine practice. *Clinical Perspectives Gastroenterol Hepatol*. 2015;5:29–40 (In Russ.)].
73. Quigley E.M.M., Flourie B. Probiotics and irritable bowel syndrome: a rationale for their use and an assessment of the evidence to date. *Neurogastroenterol Motil*. 2007;19(3):166–72. DOI: 10.1111/j.1365-2982.2006.00879.x
74. Ардатская М.Д., Логинов В.А., Минушкин О.Н. Новые возможности диагностики и коррекции микробиоценологических нарушений кишечника. *Consilium medicum. Гастроэнтерология*. 2013;2:51–8. [Ardatskaya M.D., Loginov V.A., Minushkin O.N. New possibilities for diagnosing and correcting microecological disorders of the intestine. *Consilium medicum. Gastroenterology*. 2013;2:51–8 (In Russ.)].
75. Uchida H., Yamamoto H., Kisaki Y., Fujino J., Ishimaru Y., Ikeda H. D-lactic acidosis in short-bowel syndrome managed with antibiotics and probiotics. *J Pediatr Surg Actions*. 2004;39(4):634–6. DOI: 10.1016/j.jpedsurg.2003.12.026
76. Reddy V.S., Patole S.K., Rao S. Role of probiotics in short bowel syndrome in infants and children: systematic review. *Nutrients*. 2013;5(3):679–99. DOI: 10.3390/nu5030679
77. Shenderov B.A. Metabiotics: novel idea or natural development of probiotic conception. *Microb Ecol Health Dis*. 2013;24:203–99. DOI: 10.3402/mehd.v24i0.20399

78. Jeppesen P.B., Christensen M.S., Hoy C.E., Mortensen P.C. Essential fatty acid deficiency in patients with severe fat malabsorption. *Am J Clin Nutr.* 1997;65(3):837–43. DOI: 10.1093/ajcn/65.3.837
79. Лейдерман И.Н., Ярошецкий А.И., Кокарев Е.А., Мазурок В.А. Парентеральное питание. Вопросы и ответы. Руководство для врачей. СПб.: ОНЛИ Пресс; 2016. [Leiderman I.N., Yaroshetsky A.I., Kokarev E.A., Mazurok V.A. Parenteral nutrition. Questions and answers. Guide for doctors. St. Petersburg: Only Press; 2016 (In Russ.)].
80. Pironi L., Arends J., Baxter J., Bozzetti F., Peláez R.B., Cuerda C., et al. ESPEN endorsed recommendations. Definition and classification of intestinal failure in adults. *Clin Nutr.* 2015;34(2):171–80. DOI: 10.1016/j.clnu.2014.08.017
81. Crenn P., Coudray-Lucas C., Thuillier F., Cynober L., Messing B. Postabsorptive plasma citrulline concentration is a marker of absorptive enterocyte mass and intestinal failure in humans. *Gastroenterology.* 2000;119(6):1496–505. DOI: 10.1053/gast.2000.20227
82. Pironi L., Joly F., Forbes A., Colomb V., Lyszkowska M., Baxter J., et al. Long-term follow-up of patients on home parenteral nutrition in Europe: implications for intestinal transplantation. *Gut.* 2011;60(1):17–25. DOI: 10.1136/gut.2010.223255
83. Barnadas G. Navigating home care: parenteral nutrition – part two. *Pract Gastroenterol.* 2003;27:13–30.
84. Kelly D.G. The clinician's responsibility for the consumer's financial wellbeing. *Nutr Clin Pract.* 2006;21(6):539–41. DOI: 10.1177/0115426506021006539
85. Mascioli E.A., Lopes S.M., Champagne C., Driscoll D.F. Essential fatty acid deficiency and home total parenteral nutrition patients. *Nutrition.* 1996;12(4):245–9. DOI: 10.1016/S0899-9007(96)90850-3
86. Jeppesen P.B., Hoy C.E., Mortensen P.B. Deficiencies of essential fatty acids, vitamin A and E and changes in plasma lipoproteins in patients with reduced fat absorption or intestinal failure. *Eur J Clin Nutr.* 2000;54(8):632–42. DOI: 10.1038/sj.ejcn.1601067
87. Dizzard O.S., Baspmar O., Kocer D., Dursun Z.B., Avci D., Karakükcü C., et al. Nutritional Risk, Micronutrient Status and Clinical Outcomes: A Prospective Observational Study in an Infectious Disease Clinic. *Nutrients.* 2016;8(3):124. DOI: 10.3390/nu8030124
88. Quigley E.M., Quera R., Abu-Shanab A. The Enteric Flora in Intestinal Failure: Small Intestinal Bacterial Overgrowth and Gut-Derived Sepsis. Malden: Blackwell Publishing; 2009.
89. Novak F., Heyland D.K., Avenell A., Drover J.W., Su X. Glutamine supplementation in serious illness: a systematic review of the evidence. *Crit Care Med.* 2002;30(9):2022–9. DOI: 10.1097/00003246-200209000-00011
90. Fusaro F., Hermans D., Wanty C., Veyckemans F., Pirenne J., Reding R. Post-serial transverse enteroplasty bowel redilatation treated by longitudinal intestinal lengthening and tailoring procedure. *J Pediatr Surg.* 2012;47(10):e19–22. DOI: 10.1016/j.jpedsurg.2012.05.023
91. Culkin A., Gabe S., Bjarnason I., Grimble G., Madden A.M., Forbes A. A double-blind, randomized, controlled crossover trial of glutamine supplementation in home parenteral nutrition. *Eur J Clin Nutr.* 2008;62(5):575–83. DOI: 10.1038/sj.ejcn.1602754
92. Helmrath M.A., Fong J.J., Dekaney C.M., Henning S.J. Rapid expansion of intestinal secretory lineages following massive small bowel resection in mice. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol.* 2007;292(1):215–22. DOI: 10.1152/ajpgi.00188.2006
93. D'Antiga L., Goulet O. Intestinal failure in children: The European view. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2013;56(2):118–26. DOI: 10.1097/MPG.0b013e318268a9e3
94. Kapoor V., Malviya M.N., Soul R. Lipid emulsion for parenterally fed term and late preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev.* 2019;6(6):CD013171. DOI: 10.1002/14651858.CD013171.pub2
95. Jeppesen P.B., Lund P., Gottschalk I.B., Nielsen H.B., Holst J.J., Mortensen J., et al. Short bowel patients treated for two years with glucagon-like peptide 2 (GLP-2): compliance, safety, and effects on quality of life. *Gastroenterol Res Pract.* 2009;2009:425759. DOI: 10.1155/2009/425759
96. Jeppesen P.B., Sanguinetti E.L., Buchman A., Howard L., Scolapio J.S., Ziegler T.R., et al. Teduglutide (ALX-0600), a dipeptidyl peptidase IV resistant glucagon-like peptide 2 analogue, improves intestinal function in short bowel syndrome patients. *Gut.* 2005;54(9):1224–31. DOI: 10.1136/gut.2004.061440
97. Jeppesen P.B., Pertkiewicz M., Forbes A., Pironi L., Gabe S.M., Joly F., et al. Quality of life in patients with short bowel syndrome treated with the new glucagon-like peptide-2 analogue teduglutide – analyses from a randomised, placebo-controlled study. *Clin Nutr.* 2013;32(5):713–21. DOI: 10.1016/j.clnu.2013.03.016
98. Carbone F., Cosnes J., Chevet S., Beaugier L., Ngo Y., Malafosse M., et al. The role of anatomic factors in nutritional autonomy after extensive small bowel resection. *JPEN J Parenter Enteral Nutr.* 1996;20:275–80. DOI: 10.1152/ajpgi.00188.2006
99. Iyer K., Fujioka K., Boullata J.I., Zeigler T.R., Yuoseff N.N., Seidner D.L. Long-Term Safety and Efficacy with Teduglutide Treatment in Patients with Intestinal Failure Associated with Short Bowel Syndrome (SBS–IF): The Steps-3 Study. *Clin Nutr.* 2014;33:S167–8. DOI: 10.1016/S0261-5614(14)50437-2
100. Schwartz L.K., O'Keefe S.J., Fujioka K., Gabe S.M., Lamprecht G., Pape U.F., et al. Long-Term Teduglutide for the Treatment of Patients With Intestinal Failure Associated With Short Bowel Syndrome. *Clin Transl Gastroenterol.* 2016;7(2):e142. DOI: 10.1038/ctg.2015.69
101. Byrne T.A., Wilmore D.W., Iyer K., Dibaise J., Clancy K., Robinson M.K., et al. Growth hormone, glutamine, and an optimal diet reduces parenteral nutrition in patients with short bowel syndrome: a prospective, randomized, placebo-controlled, double-blind clinical trial. *Ann Surg.* 2005;242(5):655–61. DOI: 10.1097/01.sla.0000186479.53295.14
102. Chen Y., Tai Y.H., Tseng B.J., Tseng S.H. Influence of Growth Hormone and Glutamine on Intestinal Stem Cells: A Narrative Review. *Nutrients.* 2019;11(8):1941. DOI: 10.3390/nu11081941
103. Shanbhogue L.K., Molenaar J.C. Short bowel syndrome: metabolic and surgical management. *Br J Surg.* 1994;81(4):486–99. DOI: 10.1002/bjs.1800810404
104. Thompson J.S. Surgery for patients with a short bowel. In: Nightingale J.M.D., eds. *Intestinal failure.* Greenwich: Greenwich Medical Media Limited. 2001:515–27.
105. Howard L., Claunch C., McDowell R., Timchalk M. Five years of experience in patients receiving home nutrition support with the implanted reservoir: a comparison with the external catheter. *JPEN J Parenter Enteral Nutr.* 1989;13(5):478–83. DOI: 10.1177/0148607189013005478
106. Kuizon D., Gordon S.M., Dolmatch B.L. Single-lumen subcutaneous ports inserted by interventional radiologists in patients undergoing chemotherapy: incidence of infection and outcome of attempted catheter salvage. *Arch Intern Med.* 2001;161(3):406–10. DOI: 10.1001/archinte.161.3.406
107. Hickman R.O., Buckner C.D., Clift R.A., Sanders J.E., Stewart P., Thomas E.D. A modified right atrial catheter for access to the venous system in marrow transplant recipients. *Surg Gynecol Obstet.* 1979;148(6):871–5.
108. Broviac J.W., Cole J.J., Scribner B.H. A silicone rubber atrial catheter for prolonged parenteral alimentation. *Surg Gynecol Obstet.* 1973;136(4):602–6.
109. McGee D.C., Gould M.K. Preventing complications of central venous catheterization. *N Engl J Med.* 2003;348(12):1123–33. DOI: 10.1056/NEJMr011883
110. Cotogni P., Pittiruti M., Barbero C., Monge T., Palma A., Boggio Bertinet D. Catheter-related complications in cancer patients on home parenteral nutri-

- tion: a prospective study of over 51,000 catheter days. JPEN J Parenter Enter Nutr. 2013;37(3):375–83. DOI: 10.1177/0148607112460552
111. Cowl C.T., Weinstock J.V., Al-Jurf A., Ephgrave K., Murray J.A., Dillon K. Complications and cost associated with parenteral nutrition delivered to hospitalized patients through either subclavian or peripherally-inserted central catheters. Clin Nutr. 2000;19(4):237–43. DOI: 10.1054/clnu.2000.0103
 112. Verso M., Agnelli G., Kamphuisen P.W., Ageno W., Bazzan M., Lazzaro A., et al. Risk factors for upper limb deep vein thrombosis associated with the use of central vein catheter in cancer patients. Intern Emerg Med. 2008;3(2):117–22. DOI: 10.1007/s11739-008-0125-3
 113. Cadman A., Lawrence J.A., Fitzsimmons L., Spencer-Shaw A., Swindell R. To clot or not to clot? That is the question in central venous catheters. Clin Radiol. 2004;59(4):349–55. DOI: 10.1016/j.crad.2003.11.015
 114. O'Grady N.P., Alexander M., Burns L.A., Dellinger E.P., Garland J., Heard S.O., et al. Healthcare infection control practices advisory committee. Guidelines for the prevention of intravascular catheter-related infections. Am J Infect Control. 2011;39(Suppl. 1):S1–4. DOI: 10.1016/j.ajic.2011.01.003
 115. Goode C.J., Titler M., Rakel B., Ones D.S., Kleiber C., Small S., et al. A meta-analysis of effects of heparin flush and saline flush: quality and cost implications. Nurs Res. 1991;40(6):324–30.
 116. Capdevila J.A., Gavalda J., Fortea J., Lopez P., Martin M.T., Gomis X., et al. Lack of antimicrobial activity of sodium heparin for treating experimental catheter-related infection due to Staphylococcus aureus using the antibiotic-lock technique. Clin Microbiol Infect. 2001;7(4):206–12. DOI: 10.1046/j.1469-0691.2001.00233.x
 117. Профилактика катетер-ассоциированных инфекций кровотока и уход за центральным венозным катетером. Клинические рекомендации, 2017. [Prevention of catheter-associated bloodstream infections and care of the central venous catheter. Clinical guidelines, 2017 (In Russ.)]. <http://nasci.ru/?id=2889>
 118. Randolph A.G., Cook D.J., Gonzales C.A., Andrew M. Benefit of heparin in peripheral venous and arterial catheters: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. Br Med J. 1998;316(7136):969–75. DOI: 10.1136/bmj.316.7136.969
 119. Shanks R.M., Donegan N.P., Graber M.L., Buckingham S.E., Zegans M.E., Cheung A.L., et al. Heparin stimulates staphylococcus aureus biofilm formation. Infect Immun. 2005;73(8):4596–606. DOI: 10.1128/IAI.73.8.4596-4606.2005
 120. Goossens G.A., Jerome M., Janssens C., Peetermans W.E., Fieuzis S., Moons P., et al. Comparing normal saline versus diluted heparin to lock non-valved totally implantable venous access devices in cancer patients: a randomised, non-inferiority, open trial. Ann Oncol. 2013;24(7):1892–9. DOI: 10.1093/annonc/mdt114
 121. Wouters Y., Causevic E., Klek S., Groenewoud H., Wanten G.J.A. Use of Catheter Lock Solutions in Patients Receiving Home Parenteral Nutrition: A Systematic Review and Individual-Patient Data Meta-Analysis. JPEN J Parenter Enter Nutr. 2020;44(7):1198–209. DOI: 10.1002/jpen.1761
 122. Shah C.B., Wittelmann M.W., Costerton J.W., Parenteau S., Pelak M., Arsenault R., et al. Antimicrobial activity of a new solution for closing the catheter. Antimicrob Agents Chemother. 2002;46(6):1674–9. DOI: 10.1128/AAC.46.6.1674-1679.2002
 123. Tribler S., Brandt C.F., Anne H Petersen A.H., Petersen J.H., Fuglsang K.A., Staun M., et al. Taurolidine-citrate-heparin lock reduces catheter-related bloodstream infections in intestinal failure patients dependent on home parenteral support: a randomized, placebo-controlled trial. Am J Clin Nutr. 2017;106(3):839–48. DOI: 10.3945/ajcn.117.158964
 124. Gundogan K., Dave N.J., Griffith D.P., Zhao V.M., McNally T.A., Easley K.A., et al. Ethanol Lock Therapy Markedly Reduces Catheter-Related Blood Stream Infections in Adults Requiring Home Parenteral Nutrition: A Retrospective Study From a Tertiary Medical Center. JPEN J Parenter Enter Nutr. 2020;44(4):661–7. DOI: 10.1002/jpen.1698
 125. Zhao T., Liu H., Han J. Ethanol lock is effective on reducing the incidence of tunneled catheter-related bloodstream infections in hemodialysis patients: a systematic review and meta-analysis. International Urology and Nephrology. 2018;50(9):1643–52. DOI: 10.1007/s11255-018-1855-4
 126. Smith C.E., Curtas S., Werkowitch M., Kleinbeck S.V., Howard L. Home parenteral nutrition: does affiliation with a national support and educational organization improve patient outcomes? JPEN J Parenter Enter Nutr. 2002;26(3):159–63. DOI: 10.1177/0148607102026003159
 127. Stoner N.E., Schiavone P., Kinoshia B.P., Pickett-Blakely O., Amoroso V.K., et al. Preparing the Patient for Home Parenteral Nutrition and for a Successful Course of Therapy. Gastroenterol Clin North Am. 2019 Dec;48(4):471–81. DOI: 10.1016/j.gtc.2019.08.002
 128. Newton A.F., De Legge M.H. Home initiation of parenteral nutrition. Nutr Clin Pract. 2007;22(1):57–64. DOI: 10.1177/011542650702200157
 129. ASPEN Board of Directors and the Clinical Guidelines Task Force. Guidelines for the use of parenteral and enteral nutrition in adult and pediatric patients. JPEN J Parenter Enter Nutr. 2002;26(1):1SA–13SA.
 130. Santarpia L., Pasanisi F., Alfonsi L., Violante G., Tiseo D., Simone G.D., et al. Prevention and treatment of implanted central venous catheter (CVC) – related sepsis: a report after six years of home parenteral nutrition (HPN). Clin Nutr. 2002;21(3):207–11. DOI: 10.1054/clnu.2002.0541
 131. Kovacevich D., Corrigan M., Ross V.M., McKeever L., Hall A.M., Braunschweig C. American Society for Parenteral and Enteral Nutrition Guidelines for the Selection and Care of Central Venous Access Devices for Adult Home Parenteral Nutrition Administration. JPEN J Parenter Enter Nutr. 2019;43(1):15–31. DOI: 10.1002/jpen.1455
 132. Rege A.S., Sudan D.L. Autologous gastrointestinal reconstruction: review of the optimal nontransplant surgical options for adults and children with short bowel syndrome. Nutr Clin Pract. 2013;28(1):65–74. DOI: 10.1177/0884533612460405
 133. Abu-Elmagd K.M., Armanyous S.R., Fujiki M., Parekh N.R., Osman M., Scalish M., et al. Management of Five Hundred Patients With Gut Failure at a Single Center: Surgical Innovation Versus Transplantation With a Novel Predictive Model. Ann Surg. 2019;270(4):656–74. DOI: 10.1097/SLA.0000000000003523
 134. Gondolessi G.E., Doeyo M., Lic C.E., Lobos F., Rubio S., Rumbo C., et al. Results of Surgical and Medical Rehabilitation for Adult Patients With Type III Intestinal Failure in a Comprehensive Unit Today: Building a New Model to Predict Parenteral Nutrition Independency. JPEN J Parenter Enter Nutr. 2020;44(4):703–13. DOI: 10.1002/jpen.1686
 135. Khan F.A., Squires R.H., Litman H.J., Balint J., Carter B.A., Fisher J.G., et al. Predictors of enteral autonomy in children with intestinal failure: a multicenter cohort study. J Pediatr. 2015;167(1):29–34. DOI: 10.1016/j.jpeds.2015.03.040
 136. Gondolessi G.E., Doeyo M., Lic C.E., Lobos F., Rubio S., Rumbo C., et al. Results of Surgical and Medical Rehabilitation for Adult Patients With Type III Intestinal Failure in a Comprehensive Unit Today: Building a New Model to Predict Parenteral Nutrition Independency. JPEN J Parenter Enter Nutr. 2020;44(4):703–13. DOI: 10.1002/jpen.1686
 137. Rege A. The Surgical Approach to Short Bowel Syndrome – Autologous Reconstruction versus Transplantation. Viszer-almedizin. 2014;30(3):179–89. DOI: 10.1159/000363589
 138. Abu-Elmagd K.M., Armanyous S.R., Fujiki M., Parekh N.R., Osman M., Scalish M., et al. Management of Five Hundred Patients With Gut Failure at a Single

- Center: Surgical Innovation Versus Transplantation With a Novel Predictive Model. *Ann Surg.* 2019;270(4):656–74. DOI: 10.1097/SLA.0000000000003523
139. *Abu-Elmagd K.M., Costa G., McMichael D., Khan A., Cruz R.J., et al.* Autologous Reconstruction and Visceral Transplantation for Management of Patients With Gut Failure After Bariatric Surgery: 20 Years of Experience. *Ann Surg.* 2015;262(4):586–601. DOI: 10.1097/SLA.0000000000001440
 140. *Allan P.J., Stevens P., Abraham A., Paine P., Farrer K., Teubner A., et al.* Outcome of intestinal failure after bariatric surgery: experience from a national UK referral centre. *Eur J Clin Nutr.* 2016;70(7):772–8. DOI: 10.1038/ejcn.2016.37
 141. *Hornsby-Lewis L., Shike M., Brown P., Klang M., Pearlstone D., Brennan M.F.* L-glutamine supplementation in home total parenteral nutrition patients: stability, safety, and effects on intestinal absorption. *J Parenter Enter Nutr.* 1994;18(3):268–73. DOI: 10.1177/0148607194018003268
 142. *Kelly D.G., Tappenden K.A., Winkler M.F.* Short bowel syndrome: highlights of patient management, quality of life, and survival. *JPEN J Parenter Enteral Nutr.* 2014;38(4):427–37. DOI: 10.1177/0148607113512678
 143. *Rodríguez Iglesias P., DomènechTárreg A.B., Driller C., Mangas Alvarez L., Vila Carbó J.J.* Efficacy of the intestinal rehabilitation program in patients with short bowel syndrome. *Cir Pediatr.* 2019;32(2):74–80.
 144. *Ramos-Gonzalez G., Kim H.B.* Autologous intestinal reconstruction surgery. *Semin Pediatr Surg.* 2018;27(4):261–6. DOI: 10.1053/j.sempedsurg.2018.08.001
 145. *Frongia G., Kessler M., Weih S., Nickkholgh A., Mehrahi A., Holland-Cunz S.* Comparison of LILT and STEP procedures in children with short bowel syndrome — a systematic review of the literature. *J Pediatr Surg.* 2013;48(8):1794–805. DOI: 10.1016/j.jpedsurg.2013.05.018
 146. *Shah A.A., Petrosyan M., Franklin A.L., Chahine A.A., Torres C., Sandler A.D.* Autologous intestinal reconstruction: a single institution study of the serial transverse enteroplasty (STEP) and the longitudinal intestinal lengthening and tailoring (LILT). *Pediatr Surg Int.* 2019;35(6):649–55. DOI: 10.1007/s00383-019-04468-3
 147. *Jones B.A., Hull M.A., Potanos K.M., Zurakowski D., Fitzgibbons S.C., Ching Y.A., et al.* Report of 111 consecutive patients enrolled in the International Serial Transverse Enteroplasty (STEP) Data Registry: a retrospective observational study. *J Am Coll Surg.* 2013;216(3):438–46. DOI: 10.1016/j.jamcollsurg.2012.12.018
 148. *Belza C., Wales P.W.* Multidisciplinary Management in Pediatric Ultrashort Bowel Syndrome. *J Multidiscip Healthc.* 2020;13:9–17. DOI: 10.2147/JMDH.S236130
 149. *Jones B.A., Hull M.A., Kim H.B.* Autologous intestinal reconstruction surgery for intestinal failure management. *Curr Opin Organ Transplant.* 2010;15(3):341–5. DOI: 10.1097/MOT.0b013e328338c2c0
 150. *Pakarinen M.P., Kurvinen A., Koivusalo A.I., Iber T., Rintala R.J.* Long-term controlled outcomes after autologous intestinal reconstruction surgery in treatment of severe short bowel syndrome. *J Pediatr Surg.* 2013;48(2):339–44. DOI: 10.1016/j.jpedsurg.2012.11.014
 151. *Pironi L., Konrad D., Brandt C., Joly F., Wanten G., Agostini F., et al.* Clinical classification of adult patients with chronic intestinal failure due to benign disease: an international multicenter cross-sectional survey. *Clin Nutr.* 2018;37(2):728–38.
 152. *Chungfat N., Dixler I., Cohran V., Buchman A., Abecasis M., Fryer J.* Impact of parenteral nutrition-associated liver disease on intestinal transplant waitlist dynamics. *J Am Coll Surg.* 2007;205(6):755. DOI: 10.1016/j.jamcollsurg.2007.06.299
 153. *Vianna R., Fridell J.A., Mangus R., Hollinger E.F., Matiosky A., Tector A.J.* Safe inclusion of the entire pancreas as a component of the multivisceral graft. *Transplantation.* 2008;86(1):114–6. DOI: 10.1097/TP.0b013e318177df76
 154. *Wu G., Selvaggi G., Nishida S., Moon J., Island E., Ruiz P., et al.* Graft-versus-host disease after intestinal and multivisceral transplantation. *Transplantation.* 2011;91(2):219–24. DOI: 10.1097/TP.0b013e3181ff86ec
 155. *Abu-Elmagd K.M.* Intestinal transplantation for short bowel syndrome and gastrointestinal failure: current consensus, rewarding outcomes, and practical guidelines. *Gastroenterology.* 2006;130(2):S132–7. DOI: 10.1053/j.gastro.2005.09.069
 156. *Iyer K.R., Iverson A.K., DeVoll-Zabrocki A., Buckman S., Horslen S., Langnas A.* Pediatric intestinal transplantation—review of current practice. *Nutr Clin Pract.* 2002;17(6):350–60. DOI: 10.1177/0115426502017006350
 157. *Fiel M.I., Sauter B., Wu H.S., Rodriguez-Laiz G., Gondolesi G., Iyer K., et al.* Regression of hepatic fibrosis after intestinal transplantation in total parenteral nutrition liver disease. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2008;6(8):926–33. DOI: 10.1016/j.cgh.2008.04.011
 158. *Nightingal J., Woodward J.M.* Guidelines for management of patients with a short bowel. *Gut.* 2006;55(4):iv1–12. DOI: 10.1136/gut.2006.091108
 159. *Di Base J.K., Young R.J., Vanderhoof J.A.* Intestinal Rheabilitation and the Short Bowel Syndrome: Part 2. *Am J Gastroenterology.* 2004;99(9):1823–32. DOI: 10.1111/j.1572-0241.2004.40836.x
 160. *American Gastroenterological Association. American gastroenterological Association medical position statement: Short bowel syndrome and intestinal transplantation. Gastroenterology.* 2003;124(4):1105–10. DOI: 10.1053/gast.2003.50139
 161. *Sudan D., Thompson J., Botha J., Grant W., Antonson D., Raynor S., et al.* Comparison of intestinal lengthening procedures for patients with short bowel syndrome. *Ann Surg.* 2007;246(4):593–601. DOI: 10.1097/SLA.0b013e318155aa0c
 162. *Rana S.V., Bhardwaj S.B.* Small intestinal bacterial overgrowth. *Scand J Gastroenterol.* 2008;43(9):1030–7. DOI: 10.1080/00365520801947074

Приложение А3. Связанные документы

Данные клинические рекомендации разработаны с учетом следующих нормативно-правовых документов:

1) Федеральный закон от 21 ноября 2011 г. № 323-ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации»;

2) Порядок оказания медицинской помощи по Приказу Минздрава России от 15.11.2012 № 919н «Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи взрослому населению по профилю «анестезиология и реаниматология»;

3) Приказ Министерства здравоохранения и социального развития РФ от 15 мая 2012 г. № 543н «Об утверждении Положения об организации оказания первичной медико-санитарной помощи взрослому населению»;

4) Приказ Минздрава России от 15 июля 2016 года № 520н «Об утверждении критериев оценки качества медицинской помощи»;

5) Приказ Минздрава России от 05.05.2016 № 279н (ред. от 21.02.2020) «Об утверждении Порядка организации санаторно-курортного лечения»;

6) Приказ Минздрава России от 21 июня 2013 № 395н «Об утверждении норм лечебного питания»;

7) Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 2 декабря 2014 г. № 796н «Об утверждении Положения об организации оказания специализированной, в том числе высокотехнологичной, медицинской помощи»;

8) Приказ Министерства здравоохранения РФ и Министерства труда и социальной защиты РФ от 31 мая 2019 г. № 345н/372н «Об утверждении Положения об организации оказания паллиативной медицинской помощи, включая порядок взаимодействия медицинских организаций, организаций социального обслуживания и общественных объединений, иных некоммерческих организаций, осуществляющих свою деятельность в сфере охраны здоровья»;

9) Приказ Министерства здравоохранения РФ от 31 мая 2019 г. № 348н «Об утверждении перечня медицинских изделий, предназначенных

для поддержания функций органов и систем организма человека, предоставляемых для использования на дому»;

10) Приказ Министерства здравоохранения РФ от 23 сентября 2020 г. № 1008н «Об утверждении порядка обеспечения пациентов лечебным питанием»;

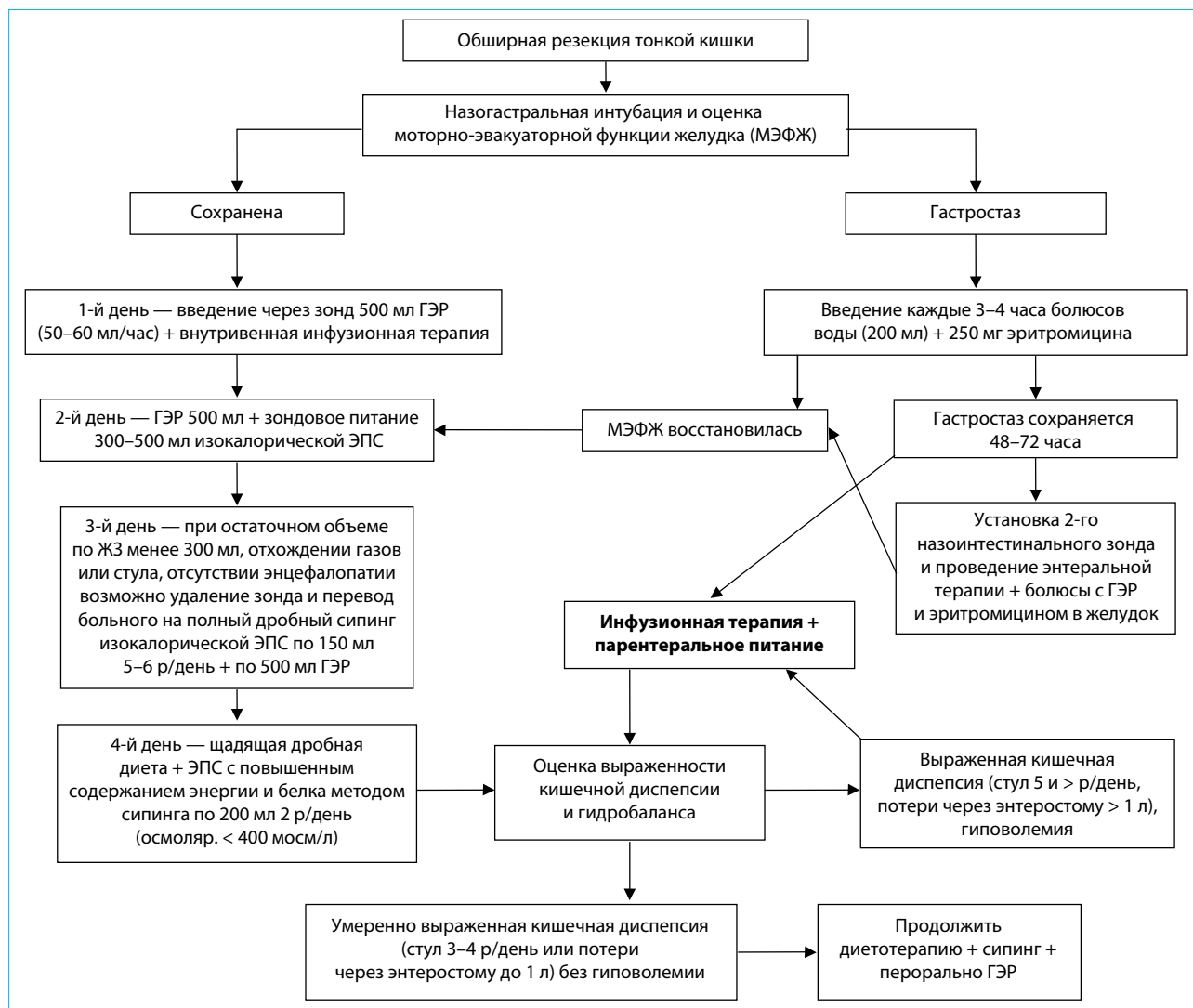
11) Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 09.06.2020 г. № 559н «Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи населению по профилю «хирургия (комбустиология)»;

12) Приказ МЗ РФ от 31 июля 2020 № 788н «Об утверждении Порядка организации медицинской реабилитации взрослых»;

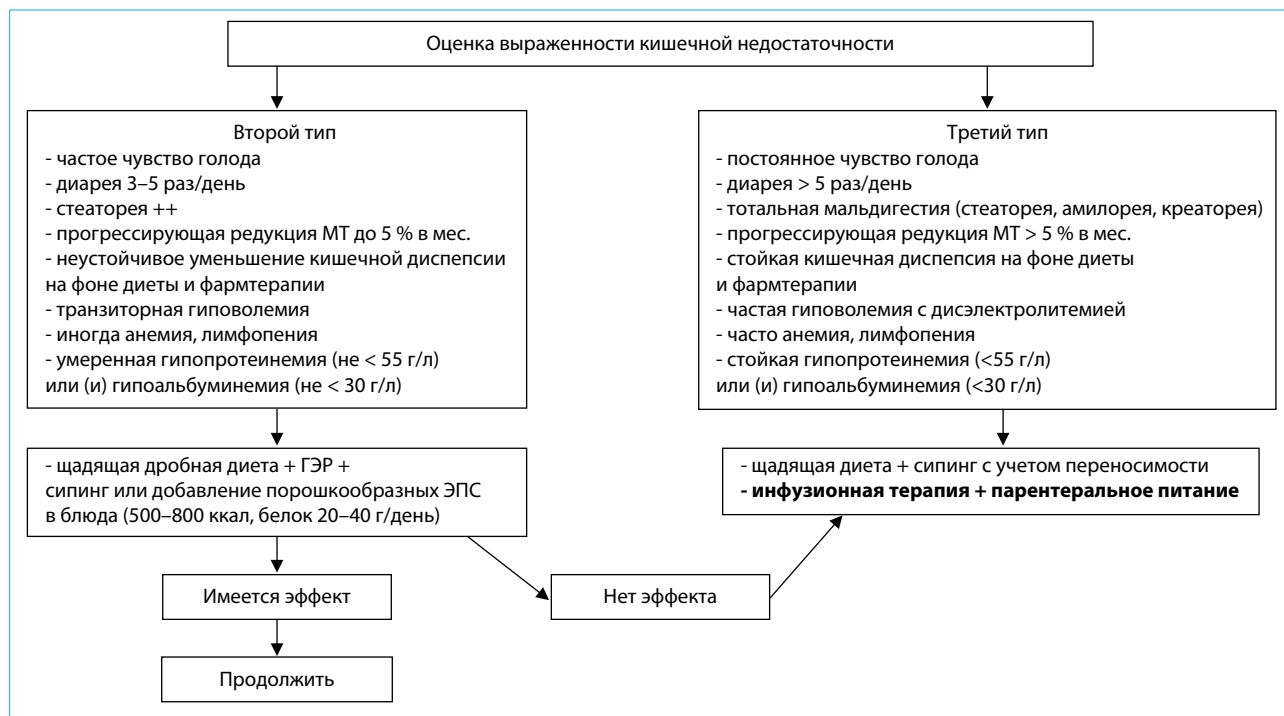
13) Приказ Министерства здравоохранения РФ от 27 апреля 2021 г. № 404н «Об утверждении Порядка проведения профилактического медицинского осмотра и диспансеризации определенных групп взрослого населения».

Приложение Б. Алгоритмы ведения пациента

Алгоритм 1. Проведение НП в ближайшем и раннем пострезекционном периоде



Алгоритм 2. Проведение нутриционной поддержки в позднем пострезекционном периоде



Примечания:

- пострезекционные состояния, при которых с высокой вероятностью потребуются длительное (возможно пожизненное) ДПП — еюностомы при длине кишки <100 см, анастомоз между тощей (длина <60 см) и поперечной ободочной кишкой, анастомоз между тощей и подвздошной кишкой (общая длина <35 см) при сохраненных баугинниевой заслонке и толстой кишке;
- окончательный вопрос о дальнейшей необходимости и объеме ПП, а также инфузионной терапии решается через 2 года.

Приложение В. Использование и уход за катетером, порядок инфузии питательной смеси

Смена повязки

1. Расходные материалы:

А. Стерильные самоклеящиеся повязки:

- Cosmopor I.V. (6×8 см) — частота смены повязки — раз в сутки. Аналоги: Cosmopor Antibacterial (7,2×5, 10×8 см), Cosmopor ESteril (7,2×5 см);
- Tegaderm™ I.V. (7×8,5 см, артикул 1633).

Частота смены повязки — раз в 5 суток;

- Антимикробная повязка с хлоргексидином для фиксации катетеров 3М™ Tegaderm CHG (артикул 1657R или 1658R).

Частота смены повязки — 1 раз в 7–10 дней.

- Б. Антимикробный раствор для «заполнения-закрытия» катетера — TauroLock™-HEP500 (10 ампул по 5 мл) или 70° спирт.

2. Подготовить укладку для перевязки (лучше на отдельном столике или подносе): перчатки, анатомический пинцет или зажим типа Бильрот, марлевые шарики или салфетки (2–3 шт.), антисептик (70° спирт или любая антисептическая жидкость для обработки кожи типа Ахдез), стерильная самоклея-

щаяся повязка, имеющаяся в наличии (Tegaderm, Cosmopor).

3. Одеть хирургические перчатки (если перчатки не стерильные, тщательно обработать их антисептиком (спирт, Ахдез и т.п.).

4. Аккуратно отклеить самоклеящуюся повязку от периферии ее к месту выхода катетера из-под кожи (нежелательна даже незначительная миграция катетера).

5. Повторно обработать перчатки.

6. Марлевым шариком (салфеткой), смоченным в дезинфицирующем растворе (70° спирт, Ахдез и т.п.), с помощью пинцета (зажима) не торопясь обработать место выхода катетера из-под кожи (аккуратными вращательными и «промакивающими» движениями), сам катетер (3–4 см) и кожу вокруг для дезинфекции и обезжиривания (в пределах площади самоклеящейся повязки, которая должна быть наложена).

7. Вскрыть упаковку самоклеящейся повязки.

8. Обработать перчатки антисептиком.

9. Наклеить самоклеящуюся повязку так, чтобы место выхода катетера из-под кожи было полностью покрыто повязкой.

Порядок внутривенной инфузии питательных растворов (контейнер «три в одном»)

1. Тщательно вымыть, высушить и обработать руки.
2. Вскрыть упаковку контейнера.
3. Перемешать содержимое ячеек контейнера, разорвав перемычки между ними.
4. Надеть хирургические перчатки (если перчатки не стерильные, тщательно обработать их антисептиком (70° спирт, Ахдез и т.п.).
5. Через входной порт контейнера (красный) ввести необходимые препараты (Аддамель, Виталипид, Солувит).
6. Перемешать несколько раз содержимое контейнера.
7. Повесить контейнер на стойку.
8. Вскрыть упаковку системы для внутривенных инфузий (капельницы).
9. Присоединить систему для внутривенных инфузий (капельницу) к выходному порту контейнера (белый) и заполнить ее питательной смесью (без пузырьков воздуха и до появления капли смеси в колпачке на конце системы (капельницы).
10. Закрепить силиконовую вставку системы в инфузомате и ввести параметры предстоящей инфузии (объем и скорость введения).
11. Обработать хирургические перчатки антисептиком (70° спирт, Ахдез и т.п.).
12. Марлевым шариком (салфеткой), смоченным в дезинфицирующем растворе (70° спирт, Ахдез и т.п.), тщательно (в течение 1–1,5 минут) обработать (протереть) пробку-заглушку, закрывающую катетер.
13. Крышку снять и поместить в заранее подготовленную емкость с антисептиком (70° спирт, Ахдез и т.п.).
14. Марлевым шариком (салфеткой), смоченным в дезинфицирующем растворе (70° спирт, Ахдез и т.п.), тщательно обработать (протереть) концевой отрезок коннектора катетера, находившийся под резьбой снятой крышки.
15. Присоединить шприц к катетеру с 10 мл 0,9 % хлорида натрия.
16. Открыть зажим на катетере, промыть катетер и закрыть зажим.
17. Отсоединить колпачок от системы (капельницы) и поместить его в ту же емкость с антисептиком (если контейнер с питательной смесью используется в течение 2-х суток, стерильный колпачок понадобится как «заглушка» для капельницы после окончания инфузии питательной смеси).
18. Плотнo присоединить канюлю системы (капельницы) к коннектору катетера, открыть ролик системы, открыть зажим на катетере, включить инфузomat и начать инфузию.

Окончание инфузии

1. Набрать в стерильный шприц объемом 10 или 20 мл 0,9 % раствор натрия хлорида. В шприц объемом 2,5 или 5 мл набрать 2,5 мл TauroLock™-HEP500 или 70° спирта.
 2. Включить инфузomat и закрыть зажим катетера.
 3. Надеть хирургические перчатки (если перчатки не стерильные, тщательно обработать их антисептиком (70° спирт, Ахдез и т.п.).
 4. Марлевым шариком (салфеткой), смоченным в дезинфицирующем растворе (70° спирт, Ахдез и т.п.), тщательно (в течение 1–1,5 минут) обработать (протереть) место соединения система-катетер.
 5. Отсоединить канюлю системы (капельницы) от коннектора катетера и присоединить шприц с 0,9 % раствором хлорида натрия.
 6. Открыть зажим катетера и промыть его толчкообразными движениями 10–20 мл 0,9 % раствора натрия хлорида (гепарин не использовать).
 7. Закрыть зажим катетера и отсоединить шприц.
 8. Присоединить шприц с TauroLock™-HEP500 или 70° спиртом.
 9. Открыть зажим катетера.
 10. Ввести 2,5 мл TauroLock™-HEP500 или 70° спирта.
 11. Закрыть зажим на катетере.
 12. Плотнo навинтить новую стерильную или извлеченную из емкости с антисептиком пробку-заглушку (инъекционный колпачок) на коннектор катетера.
 13. Если в контейнере осталась питательная смесь и предполагается продолжить ее инфузию позже, марлевым шариком (салфеткой), смоченным в дезинфицирующем растворе (70° спирт, Ахдез и т.п.), тщательно обработать (протереть) канюлю системы (капельницы).
 14. Плотнo навинтить новую стерильную или извлеченную из емкости с антисептиком пробку-заглушку на канюлю системы (капельницы).
- Примечания:**
- Катетер необходимо промывать 10–20 мл 0,9 % раствора натрия хлорида (гепарин не использовать) ежедневно (при неиспользовании) и после каждой инфузии.
 - После инфузии питательной смеси, забора крови для анализа, введения лекарственных средств, катетер **обязательно** каждый раз промывать толчкообразными движениями 10–20 мл 0,9 % раствора натрия хлорида (гепарин не использовать) с последующим введением «заглушки» в виде 2,5 мл антимикробного раствора TauroLock™-HEP500 или 70° спирта.

Приложение Г. Шкалы оценки, вопросники и другие оценочные инструменты состояния пациента, приведенные в клинических рекомендациях

Приложение Г1. Оценка выраженности недостаточности питания у пациентов с СКК

№ п/п	Изучаемые показатели	Стандарты 3 балла	Недостаточность питания		
			легкая	средняя	тяжелая
			2 балла	1 балл	0 баллов
1	Отклонение ФМТ от ИМТ, %	100–90	90–80	80–70	<70
2	ИМТ, кг/м ² 18–25 лет старше 25 лет старше 60 лет	23,0–18,5 26,0–19,0 27,0–21,0	18,5–17,0 19,0–17,5 21,0–19,0	16,9–15 17,4–15,5 18,9–16	<15 <15,5 <16
3	Окружность плеча, см мужчины женщины	29–26 28–25	26–23 25–22,5	23–20 22,5–19,5	<20 <19,5
4	КЖСТ, мм мужчины женщины	10,5–9,5 14,5–13,0	9,5–8,4 13,0–11,6	8,4–7,4 11,6–10,1	<7,4 <10,1
5	Окружность мышц плеча, см мужчины женщины	25,7–23,0 23,5–21,0	23,0–20,5 21,0–18,8	20,5–18,0 18,8–16,5	<18 <16,5
6	Общий белок, г/л	≥65	65–55	55–45	<45
7	Альбумин, г/л	≥35	35–30	30–25	<25
8	Трансферрин, г/л	≥2,0	2,0–1,8	1,8–1,5	<1,5
9	Лимфоциты, тыс.	≥1,2	1,2–1,0	1,0–0,8	<0,8
	Сумма баллов	27	27–18	18–9	<9

Приложение Г2. Определение дозировки воды и электролитов при проведении полного парентерального питания у пациентов с СКК

Элементы	На кг массы тела в сутки	Средняя суточная доза
Вода*	20–30 мл	1000–2000 мл
Натрий	1–1,5 ммоль	60–150 ммоль
Калий	1–1,5 ммоль	40–100 ммоль
Хлориды	1–1,5 ммоль	40–100 ммоль
Фосфаты	0,3–0,5 ммоль	10–30 ммоль
Магний	0,1–0,15 ммоль	4–12 ммоль
Кальций	0,1–0,15 ммоль	2,5–7,5 ммоль

Примечание: * Учитывать образование эндогенной воды при окислении в организме макронутриентов: белки — 41 мл/100 г, липиды — 107 мл/100 г, углеводы — 55 мл/100 г.

Приложение Г3. Определение дозировки микронутриентов при проведении парентерального питания у пациентов с СКК и КН

Микроэлементы	Дозировка, ммоль
Цинк	38–100
Медь	8–24
Селен	0,4–0,9
Железо	18–20
Марганец	3–5

Микроэлементы	Дозировка, ммоль
Хром	0,2–0,3
Молибден	0,2–0,3
Йод	0,01–1,0
Фтор	50–79
Витамины	
А, мг	50–79
Е, мг	1000 мг
К, мг	10
Д, мг	150
В ₁ , мг	5
В ₂ , мг	3–3,5
В ₆ , мг	3,6–4,9
Ниацин (В ₃), мг	4–4,5
Фолиевая кислота (В ₉), мг	40–46
В ₁₂ , мкг	5–6
Биотин (В ₇), мг	60–69
С, мг	100–125

Приложение Г4. Параметры и периодичность клинико-лабораторного мониторинга пациентов, получающих клиническое питание в домашних условиях

Контролируемые параметры	Стабильное состояние, 1-й год	Стабильное состояние, 2-й год и далее
Общий осмотр (тургор кожи, отеки, сухость слизистых и т.д.)	1 раз в месяц	1 раз в квартал
Характер и частота стула	по назначению	по назначению
Водный баланс	1 раз в неделю	по назначению
Пероральное потребление азота и энергии	по назначению	по назначению
Масса тела	2 раза в неделю	1 раз в неделю
Окружность плеча	1 раз в месяц	1 раз в квартал
Окружность мышц плеча	1 раз в месяц	1 раз в квартал
Толщина КЖСТ	1 раз в месяц	1 раз в квартал
Лабораторные показатели:		
Общеклинический анализ крови	1 раз/мес. первые 3 мес. и далее по назначению, но не реже 1 раза в квартал	1 раз в квартал
Клинический анализ мочи		
Кислотно-щелочное состояние	по назначению	1 раз в квартал
Глюкоза	по назначению	по назначению
Мочевина	1–2 раза в неделю	1 раз в месяц
Креатинин	1 раз в месяц первые 3 мес., далее по назначению, но не реже 1 раза в квартал	1 раз в квартал
Калий, натрий, хлориды	-//-	-//-
Магний, кальций, фосфаты	-//-	-//-
Общий белок	-//-	-//-
Альбумин	-//-	-//-
АлАТ, АсАТ, билирубин	-//-	-//-
Триглицериды	-//-	-//-
Биохимические показатели мочи:		
Мочевина	по назначению	по назначению
Креатинин	по назначению	по назначению
Расчетные показатели:		
Азотистый баланс	по назначению	по назначению
Креатинино-ростовой индекс	по назначению	по назначению

Приложение Г5. Оценка пациента перед трансплантацией кишечника

Сведения из медицинской документации	Анализ медицинского и хирургического анамнеза, получаемая терапия, текущее энтеральное и парентеральное питание
Анамнез и осмотр	Тщательное физикальное исследование и изучение анамнеза
Лабораторные исследования	Группа крови
	Тканевое типирование (HLA)
	Предсуществующие антитела (PRA)
	Серология (CMV IgGandIgM, EBV IgGandIgM, HIV, HCV, HBeAg, HBsAg, HBsAb)
	ОАК, биохимический анализ, факторы воспаления
Визуализационные исследования	Рентгенограмма грудной клетки
	Допплеровское исследование печени
	УЗИ вен верхних и нижних конечностей
	КТ живота и таза
	Исследования желудка и кишечника
	Рентгенография с барием
Эндоскопия	ФГДС
	Колоноскопия
Исследование пассажа по кишечнику	Пищеводно-желудочное
	Тонкокишечное
	Толстокишечное
Печень	Биопсия печени
Кардиологическая оценка	ЭКГ
	Эхо-КГ
	Стресс-тест и/или катетеризация сердца, если пациент старше 50 лет, факторы риска (HTN, DM)
Нефрологическая оценка	УЗИ почек
	Суточный клиренс креатинина
Дополнительные осмотры	Невролога
	Инфекциониста
	Анестезиолога-реаниматолога
	Нутрициолога
	Пульмонолога
Диспансеризация	Стоматолог
	Маммография
	Мазок на онкоцитологию с шейки матки (Папаниколау)
	Вакцинация
	Гепатит А
	Гепатит В
	Пневмогруппа
	SARS-nCoV-2
Мультидисциплинарная оценка	Хирург-трансплантолог, хирург, гастроэнтеролог, нутриционист

Приложение Г6. Сравнительная характеристика венозных доступов при проведении парентерального питания в амбулаторно-поликлинических условиях

Тип доступа	Ожидаемое время использования	Применение	Возможные осложнения
Периферически устанавливаемый центральный венозный катетер (PICC)	Максимальная длительность нахождения в вене до 12 месяцев	Удобен для лечения в остром периоде, а также при краткосрочном и среднесрочном ПП у детей и взрослых	Связан с повышенным риском тромбоза глубоких вен. Антекубитальное расположение места пункции может мешать самообслуживанию и активности. Может быть легко удален при подозрении на инфицирование или при прекращении ПП
Туннелированный центральный венозный катетер	6 месяцев — несколько лет	Удобен для долгосрочного и часто применяемого ПП; наличие манжеты ингибирует миграцию микроорганизмов и снижает риск смещения катетера	Нет ограничений активности верхних конечностей. Положение на груди облегчает уход за катетером. Удобен для самообслуживания
Имплантируемая порт-система	6 месяцев — несколько лет	Удобен для периодического введения ПП; имеется низкий риск КАИК	Подходит для ПП в определенных условиях. Мотивированные пациенты могут обучаться уходу за доступом. ПП может увеличить риск КАИК и окклюзии у детей с онкологическими заболеваниями

Приложение Г7 Медико-социальные противопоказания для проведения парентерального питания в амбулаторно-поликлинических условиях

- Терминальная стадия инкурабельного заболевания

- Показания к стационарному лечению
- Неспособность больного или членов семьи освоить методику парентерального питания
- Неудовлетворительные жилищные и социальные условия жизни

Сведения об авторах

Аверьянова Юлия Валентиновна — кандидат медицинских наук, заведующая отделением реконструктивной и восстановительной хирургии ОСП «Российская детская клиническая больница» ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации. Контактная информация: a10276j@yandex.ru; 119571, Москва, Ленинский проспект, д. 117. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5926-9480>

Батыршин Эльдар Малуюнович — кандидат медицинских наук, заведующий отделением хирургических инфекций ГБУ «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт скорой помощи им. И.И. Джанелидзе». Контактная информация: onrush@mail.ru; 192242, Санкт-Петербург, ул. Будапештская, д. 3. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0241-7902>

Демко Андрей Евгеньевич — доктор медицинских наук, профессор, руководитель отдела гепатохирургии ГБУ «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт скорой помощи им. И.И. Джанелидзе». Контактная информация: demkoandree@gmail.com; 192242, Санкт-Петербург, ул. Будапештская, д. 3. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9715-5505>

Information about the authors

Yulia V. Averyanova — Cand. Sci. (Med.), Head Department of Reconstructive and Reconstructive Surgery of the Russian Children's Clinical Hospital, Russian National Research Medical University named after N.I. Pirogov. Contact information: a10276j@yandex.ru; 119571, Moscow, Leninsky ave., 117. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5926-9480>

Eldar M. Batyrshin — Cand. Sci. (Med.), Chief of the Surgical infections Department of the I.I. Janelidze St. Petersburg Research Institute of Emergency Medicine. Contact information: onrush@mail.ru; 192242, St. Petersburg, Budapest str., 3. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0241-7902>

Andrey E. Demko — Dr. Sci. (Med.), Prof., Chief of the Department of Hepatosurgery of the I.I. Janelidze St. Petersburg Research Institute of Emergency Medicine. Contact information: demkoandree@gmail.com; 192242, St. Petersburg, Budapest str., 3. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9715-5505>

Иванова Галина Евгеньевна — доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой медицинской реабилитации ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; руководитель Научно-исследовательского центра медицинской реабилитации ФГБУ «Федеральный центр мозга и нейротехнологий» Федерального медико-биологического агентства России.

Контактная информация: reabilivanova@mail.ru;
117997, г. Москва, ул. Островитянова, д. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3180-5525>

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» (Сеченовский Университет) Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Контактная информация: ivashkin_v_t@staff.sechenov.ru;
119435, г. Москва, ул. Погодинская, д. 1, стр. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6815-6015>

Костюченко Людмила Николаевна — доктор медицинских наук, руководитель лаборатории нутрициологии Московского клинического научно-практического центра им. А.С. Логинова.

Контактная информация: l.kostyuchenko@mknc.ru;
111123, г. Москва, шоссе Энтузиастов, д. 86.

Лапицкий Алексей Викторович — кандидат медицинских наук, научный сотрудник лаборатории клинического питания ГБУ «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт скорой помощи им. И.И. Джанелидзе», Контактная информация: alexlap777@yandex.ru;
192242, Санкт-Петербург, ул. Будапештская, д. 3.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8284-8328>

Лейдерман Илья Наумович — доктор медицинских наук, профессор кафедры анестезиологии и реаниматологии с клиникой ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Контактная информация: inl230970@gmail.com;
197341, г. Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, д. 2.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8519-7145>

Луфт Валерий Матвеевич — доктор медицинских наук, профессор, руководитель лаборатории клинического питания ГБУ «Санкт-Петербургский Научно-исследовательский институт скорой помощи им. И.И. Джанелидзе», Контактная информация: lvm_asper@mail.ru;
192242, Санкт-Петербург, ул. Будапештская, д. 3.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5996-825X>

Маев Игорь Вениаминович — доктор медицинских наук, академик РАН, профессор, заведующий кафедрой пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Контактная информация: igormaev@rambler.ru;
127473, г. Москва, ул. Делегатская, д. 20, стр. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6114-564X>

Galina E. Ivanova — Dr. Sci (Med.), Prof., Departmental Head, Department of medical rehabilitation No. 2 of Russian State medical University named by N.I. Pirogov; Head of Research Center of medical rehabilitation of Federal center of brain research and neurotechnologies.

Contact information: reabilivanova@mail.ru;
117997, Moscow, Ostrovityanova str., 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3180-5525>

Vladimir T. Ivashkin — Dr. Sci. (Med.), Full Member of the Russian Academy of Sciences, Prof., Departmental Head, Department of Internal Disease Propaedeutics, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University.

Contact information: ivashkin_v_t@staff.sechenov.ru;
119435, Moscow, Pogodinskaya str., 1, bld. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6815-6015>

Lyudmila N. Kostyuchenko — Dr. Sci. (Med.), Head of the Laboratory of Nutritiology, Loginov Moscow Clinical Scientific Centre.

Contact information: l.kostyuchenko@mknc.ru;
111123, Moscow, Shosse Entuziastov str., 86.

Alexey V. Lapitsky — Cand. Sci. (Med.), researcher at the Laboratory of Clinical Nutrition of the I.I. Janelidze St. Petersburg Research Institute of Emergency Medicine.

Contact information: alexlap777@yandex.ru;
192242, St. Petersburg, Budapest str., 3.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8284-8328>

Ilya N. Leiderman — Dr. Sci. (Med.), Prof. of the Department of Anesthesiology and Resuscitation with the clinic of the V.A. Almazov National Medical Research Center.

Contact information: inl230970@gmail.com;
197341, St. Petersburg, Akkuratova str., 2.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8519-7145>

Valery M. Luft — Dr. Sci. (Med.), Prof., Chief of the Clinical Nutrition Laboratory of the I.I. Janelidze St. Petersburg Research Institute of Emergency Medicine.

Contact information: lvm_asper@mail.ru;
192242, St. Petersburg, Budapest str., 3.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5996-825X>

Igor V. Maev — Dr. Sci. (Med.), Full Member of the Russian Academy of Sciences, Prof., Head of the Chair of Internal Disease Propaedeutics and Gastroenterology, Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry.

Contact information: igormaev@rambler.ru;
127473, Moscow, Delegatskaya str., 20, bld. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6114-564X>

Никитин Игорь Геннадьевич — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой госпитальной терапии № 2 ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации. Контактная информация: igor.nikitin.64@mail.ru; 117997, г. Москва, ул. Островитянова, д. 1. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1699-0881>

Новрузбеков Мурад Сафтарович — доктор медицинских наук, заведующий научным отделением трансплантации печени ГБУЗ «Научно-исследовательский институт скорой помощи им. Н.В. Склифосовского» Департамента здравоохранения г. Москвы; профессор кафедры трансплантологии и искусственных органов ГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации. Контактная информация: N.m.s@bk.ru; 129090, г. Москва, Большая Сухаревская площадь, д. 3. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6362-7914>

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; врач-гастроэнтеролог отделения хронических заболеваний кишечника и поджелудочной железы Клиники пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии имени В.Х. Василенко ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет) Министерства здравоохранения Российской Федерации. Контактная информация: poluektova_e_a@staff.sechenov.ru; 119435, г. Москва, ул. Погодинская, д. 1, стр. 1. ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-9038-3732>

Потапов Александр Леонидович — доктор медицинских наук, профессор, заведующий отделом анестезиологии и реанимации Медицинского радиологического научного центра им. А.Ф. Цыба — филиала ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации. Контактная информация: ALP8@yandex.ru; 249036, г. Обнинск, ул. Королева, д. 4. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3752-3107>

Сытов Александр Викторович — кандидат медицинских наук, заведующий отделением реанимации и интенсивной терапии № 1 отдела анестезиологии-реанимации ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина» Министерства здравоохранения Российской Федерации. Контактная информация: drsytov@rambler.ru; 115522, г. Москва, Каширское шоссе, д. 24. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6426-3200>

Трухманов Александр Сергеевич — 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: alexander.trukhmanov@gmail.com; 119435, г. Москва, ул. Погодинская, д. 1, стр. 1. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3362-2968>

Igor G. Nikitin — Dr. Sci. (Med.), Prof., Departmental Head, Department of Internal Disease No. 2 of Russian State medical University named by N.I. Pirogov. Contact information: igor.nikitin.64@mail.ru; 117997, Moscow, Ostrovityanova str., 1. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1699-0881>

Murad S. Novruzbekov — Dr. of Sci. (Med.), Chief of Liver transplantation Department of the Sklifosovsky Research Institute for Emergency Medicine; Professor of the Department of Transplantology and Artificial Organs of the A.I. Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry. Contact information: N.m.s@bk.ru; 129090, Moscow, Bolshaya Suharevskaya sq., 3. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6362-7914>

Elena A. Poluektova — Dr. Sci. (Med.), Prof., Chair of Internal Disease Propaedeutics, Gastroenterology and Hepatology, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); Physician (gastroenterology), Department of Chronic Intestinal and Pancreatic Diseases, Vasilenko Clinic of Internal Disease Propaedeutics, Gastroenterology and Hepatology, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). Contact information: poluektova_e_a@staff.sechenov.ru; 119435, Moscow, Pogodinskaya str., 1, bld. 1. ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-9038-3732>

Alexandr L. Potapov — Dr. Sci. (Med.), Prof., Departmental Head, Department of Anesthesia and Reanimation, A. Tsyb Medical Radiological Research Center — branch of the National Medical Research Radiological Center of the Ministry of Health of the Russian Federation. Contact information: ALP8@yandex.ru; 249036, Obninsk, Korolev str., 4. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3752-3107>

Aleksandr V. Sytov — Cand. Sci. (Med.), Head of the Department of Resuscitation and Intensive Care No. 1 of the Department of Anesthesiology and Resuscitation of the N.N. Blokhin Medical Research Center of Oncology. Contact information: drsytov@rambler.ru; 115522, Moscow, Kashirskoe highway, 24. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6426-3200>

Aleksandr S. Trukhmanov — Dr. Sci. (Med.), Prof., Department of Internal Disease Propaedeutics, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University. Contact information: alexander.trukhmanov@gmail.com; 119435, Moscow, Pogodinskaya str., 1, bld. 1. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3362-2968>

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author



Clinical Recommendations of the Northwest Society for Enteral and Parenteral Nutrition, Interregional Association for Emergency Surgery, Russian Gastroenterological Association, Union of Rehabilitation Therapists of Russia and Russian Transplantation Society on Diagnosis and Treatment of Short Bowel Syndrome-Associated Intestinal Failure in Adults

Yulia V. Averyanova¹, Eldar M. Batyrshin², Andrey E. Demko², Galina E. Ivanova^{3,4}, Vladimir T. Ivashkin⁵, Lyudmila N. Kostyuchenko⁶, Alexey V. Lapitsky², Ilya N. Leiderman⁷, Valery M. Luft², Igor V. Maev⁸, Igor G. Nikitin³, Murad S. Novruzbekov^{8,9}, Elena A. Poluektova⁵, Alexandr L. Potapov¹⁰, Aleksandr V. Sytov¹¹, Aleksandr S. Trukhmanov⁵

¹ Russian Children's Clinical Hospital, Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russian Federation

² Saint-Petersburg I.I. Dzhaneldidze Research Institute of Emergency Medicine, St. Petersburg, Russian Federation

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

⁴ Research Centre for Rehabilitation Medicine, Federal Brain and Neurotechnology Centre, Federal Medical and Biological Agency of Russia, Moscow, Russian Federation

⁵ Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russian Federation

⁶ Loginov Moscow Clinical Scientific Centre, Moscow, Russian Federation

⁷ Almazov National Medical Research Centre, Moscow, Russian Federation

⁸ Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Moscow, Russian Federation

⁹ Sklifosovskiy Clinical and Research Institute for Emergency Medicine, Moscow, Russian Federation

¹⁰ A. Tsyb Medical Radiological Research Centre — Branch of the National Medical Research Radiological Centre, Obninsk, Russian Federation

¹¹ N.N. Blokhin Russian Cancer Research Centre, Moscow, Russian Federation

Aim. Current clinical recommendations address the epidemiology, causes, clinical manifestations and pathogenesis of possible immediate and long-term complications, as well as the problematic issues related to treatment and rehabilitation of adult short bowel syndrome patients.

Key points. Short bowel syndrome (SBS) is a symptom complex of impaired digestion caused by the reduction of small intestine absorptive surface and manifested by intestinal failure (IF) of various severity (maldigestion and malabsorption) developing into malnutrition and systemic somatogenic disorders. The vital strategic aspects of its treatment are the personalisation of liquid, macro- and micronutrients consumption as well as avoidance of intestinal failure- and parenteral nutrition-associated complications. Various nutritional support regimes and the indications for infusion therapy and maintenance parenteral nutrition are considered in this patient category, also in outpatient settings. To mitigate the dependence on intravenous fluid- and nutrient administration and attain enteral autonomy in SBS-IF patients, the use of recombinant glucagon-like peptide-2 (GLP-2) is justified as exerting a pronounced trophic effect on the epithelial regenerative potential as well as structural and functional adaptation of intestinal mucosa. The SBS-IF patients prescribed with home parenteral nutrition and/or their caregivers should be trained in a special programme that covers the catheter care, preparation of infusion solutions and nutrient mixture container, infusion pump operation as well as the prevention, recognition and management of complications. The main referral indications for small bowel transplantation (SBT) are: fast-progressing cholestatic liver disease-complicated irreversible intestinal failure; thrombosis of two or more central venous conduits used for parenteral nutrition; recurrent catheter-associated bloodstream infection.

Conclusion. Current recommendations on diagnosis and treatment as well as the developed criteria of medical aid quality assessment are applicable at different levels of healthcare.

Keywords: short bowel, intestinal failure, protein-energy malnutrition, nutritional status, nutritional support, metabolic therapy, parenteral nutrition, enteral nutrition

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

For citation: Averyanova Yu.V., Batyrshin E.M., Demko A.E., Ivanova G.E., Ivashkin V.T., Kostyuchenko L.N., Lapitsky A.V., Leiderman I.N., Luft V.M., Maev I.V., Nikitin I.G., Novruzbekov M.S., Poluektova E.A., Potapov A.L., Sytov A.V., Trukhmanov A.S. Clinical recommendations of the Northwest Society for Enteral and Parenteral Nutrition, Interregional Association for Emergency Surgery, Russian Gastroenterological Association, Union of Rehabilitation Therapists of Russia and Russian Transplantation Society on diagnosis and treatment of short bowel syndrome-associated intestinal failure in adults. Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology. 2022;32(1):60–103. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2022-32-1-60-103>

Клинические рекомендации Северо-Западной ассоциации парентерального и энтерального питания, Межрегиональной ассоциации по неотложной хирургии, Российской гастроэнтерологической ассоциации, Союза реабилитологов России и Российского трансплантационного общества по диагностике и лечению синдрома короткой кишки с кишечной недостаточностью у взрослых

Ю.В. Аверьянова¹, И.М. Батыршин², А.Е. Демко², Г.Е. Иванова^{3,4}, В.Т. Ивашкин⁵, Л.Н. Костюченко⁶, А.В. Лапицкий², И.Н. Лейдерман⁷, В.М. Луфт², И.В. Маев⁸, И.Г. Никитин³, М.С. Новрузбеков^{8,9}, Е.А. Полуэктова⁵, А.Л. Потапов¹⁰, А.В. Сытов¹¹, А.С. Трухманов⁵

¹ ОСП «Российская детская клиническая больница» ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Российская Федерация

² ГБУ «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт скорой помощи им. И.И. Джанелидзе», Санкт-Петербург, Российская Федерация

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

⁴ Научно-исследовательский центр медицинской реабилитации ФГБУ «Федеральный центр мозга и нейротехнологий» Федерального медико-биологического агентства России, Москва, Российская Федерация

⁵ ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет) Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Российская Федерация

⁶ Московский клинический научно-практический центр им. А.С. Логинова, Москва, Российская Федерация

⁷ ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Российская Федерация

⁸ ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Российская Федерация

⁹ ГБУЗ «Научно-исследовательский институт скорой помощи им. Н.В. Склифосовского» Департамента здравоохранения г. Москвы, Москва, Российская Федерация

¹⁰ Медицинский радиологический научный центр им. А.Ф. Цыба — филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Обнинск, Российская Федерация

¹¹ ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Российская Федерация

Цель: В клинических рекомендациях рассматриваются эпидемиология, причины развития, клинические проявления, патогенез развития возможных ближайших и отдаленных осложнений, а также проблемные вопросы лечения и реабилитации взрослых пациентов с синдромом короткой кишки.

Основное содержание. Синдром короткой кишки (СКК) представляет собой симптомокомплекс нарушенного пищеварения, обусловленный уменьшением всасывательной поверхности тонкой кишки и проявляющийся кишечной недостаточностью (КН) различной степени выраженности (мальдигестия и мальабсорбция), что приводит к развитию недостаточности питания и системным соматогенным нарушениям. Наиболее важными аспектами лечебной стратегии являются персонализированное определение потребности в жидкости, макро- и микронутриентах, минимизация осложнений, связанных с кишечной недостаточностью и проведением парентерального питания. Рассматриваются различные варианты нутриционной поддержки, показания для инфузионной терапии и поддерживающего парентерального питания данной категории больных, в том числе в амбулаторно-поликлинических условиях. Для снижения или устранения зависимости от внутривенного введения жидкости и питательных субстратов и достижения энтеральной автономии у пациентов с СКК и КН возможно применение рекомбинантного аналога глюкагоноподобного пептида-2 (GLP-2), оказывающего выраженное трофическое воздействие на регенераторный потенциал эпителиоцитов и структурно-функциональную адаптацию слизистой оболочки кишечника. Пациенты с СКК и КН, которым планируется проведение

парентерального питания в домашних условиях, и/или лица, осуществляющие уход, должны пройти обучение по специальной программе, которая включает уход за катетером, этапы приготовления инфузионных растворов и контейнера с питательными субстратами, использование инфузомата, а также предотвращение, распознавание и устранение осложнений. Основными показаниями для направления пациентов на трансплантацию тонкой кишки (ТТК) являются: необратимая кишечная недостаточность, осложненная явлениями быстро прогрессирующего холестатического заболевания печени, тромбоз двух или более центральных венозных каналов, используемых для парентерального питания, и рецидивирующая катетерная инфекция кровотока.

Заключение. Представленные рекомендации по диагностике и лечению и разработанные критерии оценки качества медицинской помощи применимы на различных уровнях ее оказания.

Ключевые слова: короткая кишка, кишечная недостаточность, белково-энергетическая недостаточность, нутритивный статус, нутриционная поддержка, метаболическая терапия, парентеральное питание, энтеральное питание

Конфликт интересов: Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования: Аверьянова Ю.В., Батыршин И.М., Демко А.Е., Иванова Г.Е., Ивашкин В.Т., Костюченко Л.Н., Лапчик А.В., Лейдерман И.Н., Луфт В.М., Маев И.В., Никитин И.Г., Новрузбеков М. С., Полуэктова Е.А., Потапов А.Л., Сытов А.В., Трухманов А.С. Клинические рекомендации Северо-Западной ассоциации парентерального и энтерального питания, Межрегиональной ассоциации по неотложной хирургии, Российской гастроэнтерологической ассоциации, Союза реабилитологов России и Российского трансплантационного общества по диагностике и лечению синдрома короткой кишки с кишечной недостаточностью у взрослых. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2022;32(1):60–103. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2022-32-1-60-103>

Terms and Definitions

Short bowel syndrome is a symptom complex of maldigestion caused by a decrease in the absorption surface of the small bowel and manifested by intestinal failure of varying severity (maldigestion and malabsorption), which leads to the development of malnutrition and systemic somatogenic disorders.

Intestinal failure is a decrease in the functional capacity of the small bowel, leading to disorders in the processes of intracavitary and parietal hydrolysis, as well as absorption of nutrients, water and electrolytes, which is accompanied by disorders of trophic and fluid and electrolyte homeostasis, progressive malnutrition, often requiring auxiliary therapy, including intravenous administration of water, electrolytes and nutrients.

Malnutrition is a heterogeneous syndrome complex, which can be caused by both a total or partial deficiency of various nutrients entering the body relative to its actual needs, and their impaired assimilation combined with increased spending, which is accompanied by persistent changes in trophic homeostasis, as well as structural (decrease in cell mass), and metabolic disorders, leading to a decrease in the functional reserves of the body and deterioration of clinical outcomes of the disease.

Protein-energy malnutrition is a condition characterized by a deficiency or imbalance, primarily in the energy and/or protein supply of the body relative to the available need, which leads to a body mass reduction with a disorder of its component composition and/or depletion of the visceral pool of proteins.

Nutritional status is a set of clinical, anthropometric and laboratory indicators reflecting the

body state associated with the patient's nutrition.

Nutritional support is the process of providing patients with a substrate using special methods that differ from conventional nutrition and artificially created nutritional mixtures of various directions.

Enteral nutrition is the process of providing the body with the necessary nutrients by oral consumption or administration through a probe into the gastrointestinal tract of special artificially created nutrient mixtures.

Parenteral nutrition is a method of nutritional support, in which the nutrients necessary to ensure proper trophic homeostasis are administered into the body, bypassing the gastrointestinal tract.

1. Brief Information on the Disease

1.1. Mechanisms of Development and Epidemiology of Short Bowel Syndrome with Intestinal Failure in Adults

Short bowel syndrome (SBS) is a symptom complex of impaired digestion caused by a decrease in the absorption surface of the small bowel and manifested by intestinal failure of varying severity (maldigestion and malabsorption), which leads to the development of malnutrition and systemic somatogenic disorders [1]. The true prevalence of SBS in adults in the Russian Federation is not known, since there is no unified national register of this group of patients. In the USA, out of 40,000 adults receiving home parenteral nutrition (HPN), about 10,000 people receive it associated with SBS [2]. In Europe, the prevalence of SBS requiring HPN, according to various data,

is 2–4 people per million urban population [3, 4]. Considering data that SBS patients in Europe represent 35 % of all patients receiving HPN, the prevalence of SBS is thought to be approximately 1.4 cases per million population [5]. The prevalence of SBS in Europe varies considerably by region: from 0.4 per million in Poland to 30 per million in Denmark [6]. The prevalence of SBS tends to be lower in regions where there are no rehabilitation centers for patients after enterectomies and HPN programs. Nevertheless, there has been an increase in the number of these patients. For example, a leading center for rehabilitation of patients with SBS in Denmark reported that the number of patients with SBS on HPN has doubled in a decade [7].

The main causes of SBS are: surgical removal of most of the jejunum and/or ileum; excluding of various parts of the small bowel from digestion and absorption processes, for example, when performing bariatric bypass surgery; jejunostomy or ileostomy as well as in cases of interintestinal fistula formation; application of anastomosis between proximal parts of the small and large bowel bypassing an ileocolic valve. Among the most frequent etiological factors of resection of different parts of the small bowel, mesenteric arteries and veins thrombosis, adhesive obstruction, abdominal trauma and wounds, multiple intestinal fistulas, Crohn's disease, small or large bowel cancer, small bowel lymphoma are considered the most frequent [1, 8].

Clinically significant symptoms of impaired digestion in the form of maldigestion and malabsorption occur in the majority of patients who have undergone resection of more than 60–70 % of the small bowel length. According to other data, intestinal failure can occur even when the remaining part of the small bowel is less than 200 cm long [9–11].

In a large multicenter study of 688 adults who received long-term HPN for nonmalignant chronic bowel failure, approximately 75 % of patients had SBS [12]. In this survey, the mean age of patients was 52.9 ± 15.2 years (18.5–88.0 years), the majority of patients were female (57 %), and the most common primary causes of SBS with IF were mesenteric ischemia (27 %), Crohn's disease (23 %), and radiation enteritis (11 %). Patient demographics can vary widely, depending on the region and the treatment center specifics. For example, a recently published study reported that the most common primary causes in SBS patients (268) were mesenteric infarction (43 %), radiation enteritis (23 %), surgical complications (12 %), Crohn's disease (6 %), and GI tumors (6 %). Most

patients (67 %) underwent ileocolic anastomoses, 18 % had end jejunostomies, and 15 % had jejunoleoanastomoses [13, 14].

1.2. ICD-10 Coding

K91.2 Absorption disorder after surgical intervention not classified under other headings.

E40 Kwashiorkor. Severe malnutrition with nutritional oedema with dyspigmentation of skin and hair.

E41 Marasmus. Severe malnutrition with marasmus.

E42 Marasmic kwashiorkor.

E 43 Unspecified severe protein-energy malnutrition.

E44 Protein-energy malnutrition of moderate and mild degree.

E 44.0 Moderate protein-energy malnutrition.

E 44.1 Mild protein-energy malnutrition.

E 46 Unspecified protein-energy malnutrition.

2. Diagnosis of Short Bowel Syndrome

2.1. Clinical Manifestations

There are three main categories of patients with SBS, who often have chronic severe intestinal failure, which requires long-term, sometimes lifelong, intravenous infusion therapy and parenteral nutrition (PN) for lifelong indications:

1) who underwent resection of most of the jejunum and the entire ileum with the jejunostomy (residual segment of 100 cm or less);

2) who underwent resection of the jejunum and/or ileum with formation of an ileocolic anastomosis bypassing the ileocolic valve (residual segment of the small bowel 60 cm or less);

3) who underwent extensive resection of the jejunum and ileum with complete preservation of the large bowel with ileocolic valve (ileocolic anastomoses with residual segment of 35–40 cm or less) [1, 8, 15].

Clinical manifestations in short bowel syndrome are predetermined:

A. *The length of the resection and the remaining (functioning) part of the small bowel:*

- extensive resection (residual segment of the small bowel < 200 cm);
- short bowel (preserved section of small bowel < 100 cm);
- super(ultra)short bowel (preserved section of small bowel < 50 cm).

B. The place of its resection:

- jejunum (proximal SBS) — disorders of hydrolysis of nutrient substrates and absorption of most nutrients prevail, which is manifested mainly

by hypoabsorptive-osmotic diarrhea and progressive malnutrition;

- ileum (distal SBS) — disorders of absorption of water, electrolytes, bile acids and vitamin B₁₂ prevail, which is manifested by development of mainly secretory-exudative diarrhea and fluid and electrolyte disorders with high risk of delayed (in 5–6 months) overlay of B₁₂-deficient megaloblastic anemia.

C. The presence or absence of ileocecal valve, which slows the passage of chyme through the intestine, prevents ascending bacterial colonization of the small bowel, aggravating the phenomena of enzymopathy, maldigestion and malabsorption, contributes to increased absorption of fluids, electrolytes and bile acids. When the ileocecal valve is preserved, the compensatory total absorption capacity of the small bowel can increase 8–10 times.

D. The ability of morphofunctional adaptation of the remaining part of the bowel, which to a certain extent depends on the patient's age, existing underlying and concomitant pathology, as well as properly selected and timely initiated therapy [1, 8, 15].

SBS manifests as persistent intestinal dyspepsia in the form of repeated diarrhea within 24 hours, caused most often by total maldigestion (creato-, steato- and amylo-rrhea), fluid and electrolyte disorders and progressive malnutrition due to the developing endogenously caused macro- and micronutrient deficiencies.

The severity of clinical symptomatology is mostly predetermined by the existing postoperative anatomical changes in the intestine.

The most favorable prognosis is observed in patients with jejunoileoanastomosis, preserved large bowel and ileocolic valve. In such patients, even with the remaining length of the small bowel just over 50–60 cm, its structural and functional adaptation and relative compensation of digestive processes over the next 6–12 months are possible. When the jejunum is resected with anastomosis between the jejunum and the large bowel, the severity of intestinal dyspepsia is predetermined not only by the length of its remaining part, but also by frequently recurrent ascending contamination of proximal parts of the jejunum by opportunistic colonic microflora, which aggravates the impaired processes of intracavitary and parietal digestion. When the length of the jejunum is less than 100 cm, the possibilities of its structural and functional adaptation are very limited and require a long time (many months, sometimes years). Patients have progressive body mass reduction, sarcopenia, anemia, hypoproteinemia and hypoalbuminemia, polyhypovitaminosis and immunosuppression.

This leads to a decrease in performance capability and quality of life. Optimal oral nutrition in these patients is very problematic, since attempts to expand dietary restrictions are often accompanied by an increasing of intestinal dyspepsia. These patients experience a constant feeling of hunger and are tend to overeating, which further aggravates the phenomena of intestinal dyspepsia. Weight loss during the year in these patients can reach 20–30 % of its initial value, and sometimes more. In this regard, this category of patients often needs long-term maintenance infusion therapy and additional or complete parenteral nutrition.

When the ileum is resected with ileocolonastomosis bypassing the ileocolic valve, the clinical picture is initially dominated by fluid and electrolyte disorders caused by malabsorption of water and bile acids. A similar situation is observed in euno- or ileostoma, when the discharge of intestinal contents can reach several liters per day, which is accompanied by dehydration, dyselectrolycemia (hyponatremia, hypomagnesemia, hypocalcemia), and rapidly increasing malnutrition of patients due to the inability to take optimal oral food [1, 16, 17].

Three variants can be distinguished in the development and course of SBS according to the severity of its clinical manifestations:

1. *Mild (relatively compensated)* — with recurrent (most often with dietary errors) phenomena of transient intestinal dyspepsia (frequent up to 2–3 times/day loose stools, increased aerogenesis and hyperactive bowel sounds), moderate (up to 5 %) weight loss, relatively rapid effect of the therapy.

2. *Moderate (subcompensated)* — presence of daily diarrhea up to 3–5 times a day, despite compliance with dietary recommendations, weight deficit (more than 10 % of the initial value) with a continuing tendency to further decrease for more than 3 months, persisting absolute lymphopenia (less than 1,200 cells), and moderately marked hypoproteinemia (up to 60 g/L) and/or hypoalbuminemia (up to 30 g/L). Anemia, polyhypovitaminosis, transient edema join up. Possible phenomena of gastric dyspepsia (acid indigestion, belching, nausea), which may be caused by erosive-ulcerative lesions of the gastroduodenal mucosa. Correction of progressive malnutrition in such patients requires additional, often long-term, prescription of highly biologically valuable balanced polymeric or oligomeric enteral NM consumed by sipping or by adding them in powdered form to ready meals, and sometimes periodic courses of additional parenteral nutrition.

3. *Severe (decompensated)* — manifests as persistent intestinal dyspepsia in the form of repeated (more than 5 times a day), often watery diarrhea, recurrent syndrome of bacterial overgrowth in the proximal parts of the small bowel, aggravating manifestations of intestinal dyspepsia (increased aerogenesis and hyperactive bowel sounds, increased frequency of stools), total maldigestion (creature-, amylo- and steatorrhea) in coprogram, rapidly progressing asarcia (BM reduction during 3–6 months reaches 20–30 % or more of its initial value) against a background of constant hunger and frequent overeating, aggravating existing intestinal dyspepsia. Hypovolemia is often observed, manifested by marked general weakness, tachycardia, hypotension, orthostatic dizziness and dyselectrolycemia (hyponatremia, hypokalemia, hypomagnesemia, hypophosphatemia, hypocalcemia), as well as polyhypovitaminosis, increased seizure activity, mixed anemia, immunosuppression, severe hypoproteinemia (less than 45 g/L) and/or hypoalbuminemia (less than 25 g/L), oncotic edema. These patients have a high risk of gall bladder and/or kidney stones. This category of patients requires long-term (often lifelong) continuous intravenous correction of fluid and electrolyte disorders and maintenance parenteral nutrition for life indications [18].

In all cases of SBS requiring continuous parenteral nutrition and supportive therapy, even in the presence of relatively satisfactory dimensions of nutritional status and functional parameters, they should be referred to a *severe variant* of the disease course.

Another prognostically significant factor in the further development of SBS is the underlying disease for which the small bowel resection was performed. For example, in patients with Crohn's disease after resection of the intestine section affected by a granulomatous process, the disease may recur, and these patients must receive long-term specific anti-relapsing therapy. In persons with malignant neoplasms or abdominal trauma, other abdominal organs are often involved in the pathological process, which can also affect the prognosis and adaptive capacity of the small bowel. In addition, the span of life and the need for additional nutritional support are influenced by the age of patients, the presence of concomitant disease, and baseline body mass index.

In young children, the ability of the small bowel to grow and recover is superior to that of adults, especially in elderly patients. Therefore, if all else were equal, older patients have a less favorable prognosis. According to recent studies,

initial overweight is considered to be a favorable prognosis factor [19, 20].

Intestinal failure is a decrease in the functional ability of the small bowel, in which the processes of intracavitary as well as parietal hydrolysis of food chyme and the subsequent absorption of nutrients, fluid and electrolytes, which are necessary to maintain optimal body life activity, are impaired, requiring its intravenous administration. In all cases when patients who underwent small bowel resection in the postoperative period for 2–3 months have repeated diarrhea with detectable coprological signs of maldigestion (steatorrhea, amylo- and creatorrhea), which is accompanied by fluid and electrolyte disorders and progressive body weight loss of 5 % or more per month, they should be considered as patients with short bowel syndrome and existing intestinal failure [12, 21].

Consequently, the clinical manifestations and somatogenic complications of SBS depend primarily on the severity and duration of the existing intestinal failure (IF), which is divided into 3 types:

- type I is an acute, short-term (days, less of ten weeks) and often self-resolving condition;
- type II is a prolonged acute condition, often in metabolically unstable patients, whose treatment requires a comprehensive multidisciplinary approach and mandatory intravenous infusion therapy for 4 weeks to several months. About 50 % of these patients move into the group of patients with type 3 IF;
- type III is a chronic condition in metabolically stable patients requiring prolonged intravenous infusion therapy and parenteral nutrition for months or years. It can be reversible or irreversible. The last one often requires lifelong maintenance parenteral nutrition.

Clinical manifestations of IF can develop when the length of the retained segment of the small bowel is less than 200 cm (40 % of the average length of the small bowel). Resection with preservation of less than 50 cm (10 % of the average length of the small bowel) is considered to be the most prognostically unfavorable situation with regard to the development of the most severe form of IF. Chronic IF can be associated with life-threatening complications and lead to disability of patients and deterioration of their quality of life. The main objectives of treatment of such patients are to maintain fluid and electrolyte homeostasis (FEH), optimum acid-base balance and proper substrate supply of the body with minimization of risks of adverse complications. The overall five-year survival rate for

patients with benign disease on HPN is about 75 % and depends on the underlying disease, their age, and postresection anatomic bowel abnormalities [21, 22].

The highest risk of developing clinically significant intestinal failure syndrome is observed in patients with a remaining small bowel length of less than 100 cm with a jejunostomy, less than 60 cm when combined with right-sided hemicolectomy, and less than 35 cm even with a preserved large bowel with an ileocolic valve. Such patients, as a rule, need long-term and sometimes lifelong NS [16, 23].

2.2. The Most Common Consequences and Complications of Short Bowel Syndrome

Gastric hypersecretion of hydrochloric acid. It is most often expressed when the jejunum is removed, where most of the endocrine cells producing gastric inhibitory and vasoactive intestinal polypeptides are located, which inhibit the production of gastrin during active intrainestinal digestion. Due to elevated gastrin levels for 3–6 months, and sometimes more, there is hypersecretion of gastric juice hydrochloric acid, which develops within the next 24 hours after surgery. Due to increased acid-peptic aggression there is an increased risk not only of erosive and ulcerative lesion of gastroduodenal mucosa, but also of disorders of subsequent digestive processes, due to long-term decrease of pH in duodenum, which leads to inactivation of pancreatic lipase and deconjugation of bile acids located in intestinal lumen. Early and long-term (3–6 months) use of gastric secretion inhibitors improves digestion and absorption of nutrients in the bowel.

Cholelithiasis. The highest risk of cholelithiasis development is observed when the ileum is resected. This is caused by impaired absorption and enterohepatic recirculation of bile acids, a decrease in their concentration in bile and impaired cholate-cholesterol balance (lithogenic bile). Formation of cholesterol stones in the gall bladder is also promoted by its hypomotility and bile stasis caused by decreased cholecystokinin production on the background of a restricted sparing oral diet. The main direction of prevention of cholelithiasis in this category of patients is early prescription and subsequent split oral nutrition (food is a physiological stimulator of bile secretion), as well as periodic courses of ursodeoxycholic acid preparations with regard to their tolerability.

Hepatopathy can be a consequence of portal endotoxemia in patients with SBS in the absence of ileocecal valve (most often in small

bowel resection combined with right-sided hemicolectomy), which contributes to the upward contamination of opportunistic microflora in the proximal parts of the remaining small bowel (syndrome of bacterial overgrowth) and translocation of bacterial toxins into the portal vein. Bacterial overgrowth also causes changes in bile acid metabolism in the bowel, resulting in increased formation of lithocholic acid, which contributes to cholestasis. The last one can also be induced by prolonged parenteral nutrition with long-term use of fat emulsions based only on soybean oil (long-chain triglycerides) in an amount ≥ 1 g/kg/day, which is more often observed in pediatric practice and is associated with the high content of phytosterols in this oil [24–26].

Nephrolithiasis and oxalic nephropathy. Under normal conditions, oxalates from food are bound to calcium in the small bowel to form an insoluble complex. In patients with SBS with preserved segmented intestine, calcium binds to unabsorbed fatty acids, resulting in increased absorption of oxalates in the large bowel. The resulting hyperoxalaturia, often combined with hypohydration and oliguria, can lead to the formation of oxalate kidney stones. Nephrolithiasis develops in 25 % of patients with SBS receiving parenteral nutrition for a long time. The main mean for the prevention of the nephrolithiasis in such cases is regular intake of calcium carbonate in amounts of 5–6 g per day (1 g before each meal).

D-Lactic acidosis. A rare complication based on excessive formation of D-lactic acid due to active bacterial fermentation of carbohydrates in the large bowel, which leads to metabolic acidosis. Clinically, this is manifested by increasing weakness, ataxia, and increased somnolence. Many patients note a certain correlation of this condition with the consumption of large amounts of carbohydrates, especially those with a high glycemic index (over 70). Consuming large amounts of mono- and oligosaccharides carries the risk of lactacidosis due to hyperproduction of lactic acid by small bowel lactobacilli and colonic microflora. Treatment includes restriction of simple carbohydrate intake and intestinal decontamination by prescription of nonabsorbable antibiotics (rifaximin, nifuroxazide) [27].

Osteoporosis. The probability of developing osteoporosis with prolonged HPN is quite high (30 %) due to malabsorption of vitamin D and calcium. Persistent chronic inflammation can increase osteoclastic activity, which aggravates bone damage. Chronic metabolic acidosis due to loss of bicarbonate with feces or in renal

failure due to recurrent dehydration episodes, eventually reduces the buffering kidneys capacity and thus can decrease bone mineral content. Hypomagnesemia also plays an important role in the osteoporosis development. Magnesium is necessary both for parathyroid hormone (PTH) secretion and for its proper action on target organs, such as osteoblasts and kidney cells. Prolonged steroid use may also increase the risk of osteoporosis by decreasing osteoblast activity, increasing urinary calcium loss and further decreasing intestinal calcium absorption. Target levels for 25-OH vitamin D should be above 30 ng/mL. Periodic monitoring of vitamin D levels is necessary even in patients who regularly receive vitamin D in HPN. Testing serum PTH helps in the early detection of those patients who need more intensive correction of metabolic bone disease [1, 8, 28, 29]. The immediate and long-term complications of SBS are presented in a systematic way in Table 1.

2.3. Manifestations of Malnutrition in Patients with Short Bowel Syndrome and Intestinal Failure

The main consequences of the formation of SBS with IF are permanent fluid loss and tendency to hypovolemia, acid-base balance disorders, dys-electrolytemia (hyponatremia, hypokalemia, hypomagnesemia, hypophosphatemia, hypocalcemia), progressive weight loss, hypoproteinemia and hypoalbuminemia, and development of vitamin and micronutrient deficiency [30]. Progressive malnutrition can significantly worsen patients' quality of life and increase their risk of developing a number of severe visceral complications. Persistent deficit of free water and electrolytes (especially sodium and magnesium) causes postural hypotension, thirst, muscle spasms, tremors. It is not uncommon for renal dysfunction to develop against this background [31].

Pathophysiological changes after small bowel resection are mostly determined by the type of the resection.

At resection of the ileum and large bowel due to the disorder of the natural locking mechanism of the ileocolic valve, the rate of gastric emptying and passage through the small bowel significantly increases, which is caused by the hypoproduction of YY-peptide and glucagon-like peptide-2, which are normally secreted by the corresponding endocrine cells located mainly in their mucosa and play an important role in the regulation of appetite and intestinal motor activity [1, 6].

Significant jejunostomy resection of the jejunum involves significant losses of water and electrolytes. Under physiological conditions, passive secretion in the jejunum promotes isotonic equilibrium between intestinal contents and plasma. If the length of the jejunum is less than 100 cm, fluid loss through the stoma usually exceeds the amount of fluid drunk. When patients consume a hypotonic solution with sodium content less than 90 mmol/L, additional sodium loss occurs due to its diffusion from plasma into the intestinal lumen along the concentration gradient, which may lead to hyponatremia.

After resection of more than 60–100 cm of the terminal ileum, malabsorption of fats, vitamin B₁₂ and bile acids develops. Unabsorbed bile acids enter the large bowel and have a chemical effect on the mucosa, which is accompanied by increased secretion of water and electrolytes, and unabsorbed fatty acids bind magnesium ions. At the same time, due to secondary hyperaldosteronism often develops in these patients, urinary magnesium losses increase. Hypomagnesemia is accompanied by a decrease in parathormone activity, inhibition of D-1,25-diocholecalciferol production, and calcium uptake in the renal tubules and intestine.

Significant FEH abnormalities are rarely observed in preserved large bowel. If sodium is reduced throughout the day, it is recommended to take an oral isotonic glucose-saline solution in amounts determined by the degree of dehydration

Table 1. Complications of short small bowel syndrome

Immediate complications (up to 3 months)	Long-term complications (more than 3 months)
• Fluid and electrolyte disorders (hypovolemia, dyselectrolycemia) • Gastric hypersecretion and erosive-ulcerative lesions of gastroduodenal mucosa • Rapidly progressing polynutrient failure (rapid loss of BM with increasing sarcopenia, anemia, hypoproteinemia, hypoalbuminemia, immunosuppression, multiple organ dystrophy) • Infections	• Cholelithiasis (cholesterol stones) • Hyperoxalaturia and nephrolithiasis • Severe asarcia, multiple organ dystrophy, functional loss • D-Lactic acidosis • Recurrent infections • Hepatic fibrosis • B₁₂-deficient megaloblastic anemia • Peritoneal adhesions with episodes of dynamic intestinal obstruction

(the usual physiological requirement is about 30 mL/kg of weight) [1, 16].

In severe asarcia and hypovolemia, patients have general weakness, difficulty concentrating, apathy, somnolence, hypothermia, sarcopenia, orthostatic dizziness (sometimes fainting), palpitation and heart rhythm disorders on exercise, hypoalbuminemic edema (sometimes with the development of ascites and hydrothorax), amenorrhea, reduced libido. Patients often experience a constant feeling of hunger, which is often accompanied by poorly controlled large quantities of food, aggravating the phenomena of existing intestinal dyspepsia [4, 17, 32].

Recommendation 1. A dynamic assessment of nutritional behavior with assessment of food and fluid intake, as well as anthropometric, clinical, and laboratory parameters characterizing nutritional status, should be performed in all patients with short bowel syndrome [20]. Level of evidence — 1, grades of recommendation — A.

Comments. This tactic allows timely assessment and diagnosis of signs of developing malnutrition both in the early postresection period and months after surgery (Appendix 5 of Order No. 330 of the Ministry of Health of the Russian Federation, August 5, 2003).

The indications for prescribing various types of active NS to patients with SBS are:

1. Presence of rapidly progressive and significant body weight loss (BW) in the postoperative period of >2 % per week, >5 % per month, >7.5 % per quarter, or >10 % per 6 months.

2. Existing initial signs of hypotrophy: BMI <19 kg/m² height (<21 kg/m² in aged 60–75 years and <22 kg/m² in aged 75 years or more); hypoproteinemia <60 g/L and/or hypoalbuminemia <30 g/L; absolute lymphopenia <1.2×10⁹ L.

3. The threat of rapidly progressing malnutrition due to inability to adequately ingest food naturally (do not want, should not, or cannot ingest food naturally) and/or inadequate digestion of food in the presence of persistent intestinal dyspepsia with phenomena of marked maldigestion and malabsorption [1, 8, 28].

Recommendation 2. Monitoring of signs and symptoms of fluid and electrolyte homeostasis disorders with clinical and laboratory assessment of daily fluid balance and serum electrolyte content should be performed regularly both in the early and periodically in the late postresection period [30]. Level of evidence — 2, grade of recommendation — B.

Comments. One of the frequent manifestations of SBS is disorders of fluid and electrolyte homeostasis (FEH), which is most often observed during ileum resection, especially in combination with right-sided hemicolectomy, as well as in the presence of jejunostomy or ileostomy. Under physiological conditions, passive secretion in the jejunum promotes isotonic equilibration between intestinal contents and plasma. If the length of the jejunum proximal to the stoma is less than 100 cm, when oral consume a hypotonic solution with sodium content less than 90 mmol/L, additional sodium loss occurs due to its diffusion from plasma into the intestinal lumen along the concentration gradient. The most frequent FEH abnormalities are observed in patients with jejunostomies or proximal ileostomies. It should also be taken into account that in this category of patients in order to reduce the manifestations of intestinal dyspepsia in the form of repeated diarrhea is often forced to limit the oral fluid intake. In this regard, these patients should have a dynamic control of FEH, which is especially important in the early postoperative period (skin turgor, state of mucosae, fluid balance, serum sodium, potassium, magnesium and calcium content). FEH disorders can significantly reduce the effectiveness of patients NS. Fluid and sodium deficiency can lead to hypovolemia, which is manifested in patients by thirst, dry mucosae, low skin turgor, rapid BM reduction, hypotension, tachycardia and prerenal renal failure (oliguria, creatininemia). Daily body mass, accurate fluid balance (including stoma rate), determination of the above electrolytes in blood serum, and control of sodium content in a random urine sample less than 10 mmol/L (marked sodium deficiency) are the most important markers of FEH status [1, 8, 28, 33].

3. Treatment

3.1. Conservative Treatment

The following stages of treatment of SBS with IF are distinguished:

1. Immediate postresection period (up to 10 days).
2. Early postresection period (10 days to 3 months).
3. Late postresection period (3 months to 2 years) [22, 23].

Treatment of patients with SBS and IF is complex process that requires an individualized and comprehensive step-by-step approach. The most important aspects of the treatment strategy are personalized determination of fluid, macro and micronutrient requirements, minimization of complications associated with intestinal failure and parenteral nutrition.

Recommendation 3. In the immediate postoperative period it is necessary to correct fluid and electrolyte homeostasis, taking into account the actual losses of fluid and electrolytes, as well as acid-base balance of the body as a prerequisite for effective follow-up nutritional support. In patients with jejunostoma or ileostoma, mandatory control of electrolytes in blood and additional administration of 100–120 mmol of sodium are necessary [34]. Levels of evidence — 3, grades of recommendation — C.

Comments. Pre-correction and optimal support of fluid and electrolyte and acid-base balance is a prerequisite for effective implementation of subsequent nutrient and metabolic therapy. Optimal intracellular hydration is a prerequisite for successful intracellular metabolism. Patients' water requirements are determined on the basis of analysis of the body's water balance, taking into account, if possible, an accurate assessment of renal and extrarenal fluid losses. For this purpose, the volume of daily diuresis (the proper value is 1 mL/kg/h), fluid losses with vomit, stools and aspirated gastrointestinal contents, discharge through drains, losses by perspiration through skin and lungs, amounting to 10–15 mL/kg/day are summed. The loss of fluid that occurs when body temperature rises should also be considered — for every 1 °C rise in body temperature above 37 °C during the 24-hour period of hyperthermia, 2–2.5 mL/kg per day should be added. The baseline requirement for replenishing current fluid loss in patients aged 18–60 years is 35 mL/kg, and in those over 60 years of age it is 30 mL/kg per day [35]. In patients

with SBS, especially in cases of jejunostomy or ileostomy, phenomena of extracellular dehydration due to increased loss of sodium and water with intestinal contents may be observed, which is manifested by hypovolemia (pallor, dryness and decreased skin turgor, dry tongue, tachycardia, nausea and vomiting, arterial hypotension, fall in diuresis rate, apathy, high hematocrit index, low urine density, normal serum sodium concentration with low urine sodium content). Consumption of plain water by patients with SBS may increase intestinal content and sodium loss. The clinical symptom of hyponatremia is an increased organoleptic need for salt, which requires its additional prescription as part of the consumed meals or enteral nutritional mixtures, in which the sodium content is usually less than 35 mmol/L. To increase the sodium content to 100 mmol/L, which is above the minimum critical level (90 mmol) at which sodium absorption occurs, at least 6 g of salt must be added to the mixture. Patients with high eunostomies have the highest sodium requirement, sometimes as high as 200 mmol/day. In this regard, for rehydration purpose, such patients should be recommended oral intake of chyme-like glucose-salt solutions, which is especially relevant for patients with jejunostoma or ileostoma. Optimal is the administration of rehydration isotonic glucose-salt solutions in 1 L of which contains at least 60 mmol (3.5 g) of sodium chloride. Fluid and electrolyte losses through the stoma or due to diarrhea can also be caused by dietary abnormalities, such as consumption of dairy products (lactose), sucrose, and/or fats. High losses of intestinal contents through the stoma may be due to overgrowth of opportunistic microflora in the remaining part of the small bowel (ascending colonization), which requires decontamination, and/or clostridial enteritis associated with antibiotics. Losses through the stoma increase after intake of large amounts of fluid (more than 1–1.5 L) or food. Note that each liter of intestinal secretion (especially in a jejunostomy) contains ≈100 mmol of sodium. Potassium losses are relatively small at ≈ 15 mmol/L, but they may increase due to hyperaldosteronism secondary to hyponatremia. Hypokalemia may also be a consequence of hypomagnesemia, which may be more often observed in the presence of a jejunostoma. Oral rehydration of patients with SBS is best performed with glucose-salt solutions with time intervals of 30–60 minutes after meals or between meals, which helps to reduce diarrhea.

In this case, the daily diuresis should be at least 1–1.5 L. To reduce intestinal secretion in patients with a jejunostoma, oral intake of both hypotonic (water, tea, coffee, or alcohol) and hypertonic beverages (fruit juices, cola, mineral water) should be limited. If necessary, there is intravenous correction of the existing fluid and electrolyte deficit by administering balanced electrolyte and/or sodium-containing infusion crystalloid solutions [1, 14, 16, 17, 28].

Recommendation 4. Basic therapy of patients with SBS in the immediate postoperative period after correction of fluid and electrolyte homeostasis should include early (the first 24–48 hours) administration of minimal enteral nutrition in combination with parenteral administration on the 3–5 day of the required nutrient substrates, prescription of gastric secretion blockers and performance of (if the integrity of the ileocolic valve is compromised) intraintestinal decontamination. Glutamine currently has been shown to be an essential nutrient substrate for maintaining the structure of the integrity and function of the smallbowel [36]. Level of evidence — 3, grade of recommendation — C.

Comments. The small bowel is the main place for digestion and absorption of nutrients. Epitheliocytes of the intestinal mucosa belong to the short-lived cells of the body, their composition is completely renewed within 3–7 days. About 285 g of intestinal epithelium exfoliates in the human intestine each day. Adequate regenerative trophism of intestinal mucosa cannot be fully provided by nutrients coming from blood. It was established that the regenerative potential of enterocytes of the small bowel mucosa depends on the presence of nutrients by about 50 % and colonocytes by 80 % in the intestinal lumen [1, 28]. Absence of nutrient substrates in intestine during starvation is accompanied by a relatively rapid decrease in the size and function of the intestinal mucosa and its atrophy. These morphological changes may be reversible under conditions of enteral, but not parenteral nutrition [36, 37]. To ensure structural integrity and polyfunctional activity of the gastrointestinal tract in the immediate postoperative period, early prescription of minimal enteral nutrition, which is aimed primarily at providing intraluminal trophism of mucosal epithelial cells, supporting their regenerative potential and maintaining the barrier function of the intestine, is of great importance [1, 28, 36]. Early minimal enteral nutrition

does not provide the necessary substrate requirements of the body and is essentially aimed at intraluminal “nutrition of the intestine”. If a minimum acceptable substrate supply of more than 50 % of the patient’s needs is impossible, especially in patients with baseline hypotrophy (BMI less than 19 kg/m² or less than 21–22 kg/m² in the elderly patients) for 3 days additional parenteral nutrition in gradually increasing volume should be prescribed in order to achieve over the next 3–4 days an adequate (at least 80 % of need) energy and protein supply. Parenteral nutrition may be prescribed on day 5–7 in persons with an underlying eutrophic condition (BMI 20–25 kg/m²) or in the presence of excess BM (BMI over 25 kg/m²), as well as in obesity (BMI over 30 kg/m²) [38, 39]. Over the past 25 years, clinical medicine has accumulated quite a lot of experience in the use of the conditionally essential amino acid L-glutamine, which has a fairly wide range of pharmacological effects. L-glutamine, being the most important energy substrate for intestinal epithelial cells, prevents mucosal stress atrophy and increased intestinal permeability, reduces the frequency and severity of bacterial translocation, has a powerful antioxidant and cytoprotective effect. At the same time, it has a pronounced nitrogen-saving effect, enhances muscle anabolism and increases the activity of immunocompetent cells. These effects of L-glutamine allow us to classify it as a pharmacconutrient that has a direct effect on the structural and functional and metabolic processes of the body. The main “consumers” of glutamine, especially in critical patients, are epithelial cells of the small bowel mucosa (10–14 g/day) [1, 8, 28, 40, 41]. It has now been shown in experimental animals and humans that glutamine is an essential nutrient substrate for maintaining the integrity and function of the small bowel, especially when there is damage to its mucous and deterioration of its barrier function, which is accompanied by translocation of bacteria and their toxins into the bloodstream. Glutamine stimulates the growth of villi as well as the formation of organoids in crypt cells, their proliferation and differentiation, which can improve the absorption of nutrients [40, 41]. Glutamine supplementation has a favorable effect on the intestinal mucosal morphology of healthy volunteers and patients with gastrointestinal diseases and improves nutrient absorption [8, 15, 28, 40–43]. In other 8-week randomized, placebo-controlled, cross-over study in 8 patients with SBS, there was

no effect of glutamine on intestinal morphology, rate of food bolus transit, D-xylose absorption, or frequency of diarrhea [44]. It is to be noted that the effects of adding glutamine to enteral nutrition regimens have been studied less than the effects of adding it to parenteral nutrition regimens. Because L-glutamine is unstable in clinical practice, it is used in the form of glycine-glutamine dipeptides (enteral administration) and alanyl-glutamine (parenteral administration).

Recommendation 5. In the presence of gastrostasis for 48–72 hours after small bowel resection, it is possible to use the “two tubes” technique, for which a nasojeunal tube 25–30 cm distal to the Treitz ligament is installed using an endoscope, through which enteral therapy measures can be conducted, a part of which is minimal enteral nutrition, which provides early intraluminal trophicity of intestinal mucosa epitheliocytes [28]. Level of evidence — 3, grade of recommendation — C.

Comments. Gastric motor-evacuation function disorder in patients after volumetric abdominal surgery is not uncommon in the early postoperative period. Developing gastrostasis significantly limits the possibility of prescribing enteral nutrition. Nasogastric tube administration into the stomach with boluses of chilled water (150–200 mL) activates its propulsive activity and contributes to earlier resolution of gastrostasis phenomena. If the latter phenomena persist for 48–72 hours, endoscopic installation of a second (nasojeunal) tube distal to 25–30 cm of the Treitz ligament is indicated. Administration of even a moderate amount of glucose-salt solutions (500 mL) and isocaloric nutrient substrates (300 mL) into the jejunum promotes activation of propulsive activity not only of the intestine, but also of the stomach. Early enteral support (therapy) aimed at preventing and minimizing the consequences of postaggressive effects on the GI tract an affordable and relatively fast method of its structural and functional rehabilitation in the early postoperative period [1, 8, 28].

Recommendation 6. In the early postoperative period after resection of most of the jejunum (proximal SBS) when prescribing tube or oral nutrition is initially more preferable the use of easily digestible isocaloric isonitrogenic oligomeric (semi-elemental, oligopeptide) enteral nutritional formulas that contain hydrolyzed whey protein, at least 50 % medium

chain triglycerides (easily absorbed in conditions of maldigestion with bile acid and lipase deficiency) and maltodextrin deep hydrolysis [45]. Level of evidence — 3, grade of recommendation — B.

Comments. With resection of most of the jejunum, in which, as known, the most active hydrolysis and absorption of the vast majority of nutrients is carried out, in patients of this category rapidly progressive malnutrition (especially in the first months) may develop. The presence of pronounced maldigestion and malabsorption in these patients can be judged by the coprogram tests (creato-, amylo- and steatorrhea) and the increasing body mass reduction. Over time, the missed functions of the jejunum begin to be compensated by the adaptive structural and functional restructuring of the remaining ileum mucosa. Additional consumption of oligomeric (semi-elemental) NM, the features of the chemical composition of which provide their greatest bioavailability in conditions of maldigestion, contribute to a better maintenance of the nutritional status of these patients. Note that some oligomeric liquid mixtures, due to their poor organoleptic properties, must be administered through a probe and are unsuitable for oral consumption. The most acceptable for this purpose in terms of their taste properties are powdered oligomeric NMs, which can be added to ready meals or consumed by oral sipping in liquid form [1, 8, 28, 45].

Recommendation 7. In distal SBS, polymeric isocaloric isonitrogenic isoosmolar enteral nutrient mixtures containing predominantly soluble dietary fiber with prebiotic (bifido- and lactogenic), trophic and bile acid sorbing effects can be initially prescribed. If the latter are poorly tolerated (intestinal dyspepsia), it is necessary to temporarily switch to the administration of oligomeric PM. In patients with baseline hypotrophy (BMI < 16 kg/m²), regardless of the SBS variant, it is initially better to use oligomeric diets [46, 47]. Level of evidence — 3, grade of recommendation — B.

Comments. After extensive resection of the ileum, fluid and electrolyte disorders initially dominate in the clinical picture of SBS in patients, which requires intravenous correction. In this case, the possibility of hydrolysis and absorption of nutrients in the remaining jejunum is preserved, which with a properly selected and organized diet of patients often avoids the need for additional parenteral nutrition. Prescription in the first days of the

postoperative period of early enteral nutrition in the mode of continuous prolonged administration of diets with breaks every 4–6 hours for 30 minutes promotes activation of production of intestinal hormones that regulate the activity of the digestive-transport conveyor, as well as support regenerative activity of the mucosa. Balanced enteral diets have greater bioavailability and absorption capacity in the intestine compared with the traditional diet and contribute to accelerated structural and functional adaptation in the immediate postoperative period [1, 8, 28, 48]. In additional note that in patients with high jejunostoma, when initially there is accelerated transit of gastric contents and fluid through the small bowel, active use of liquid, especially hyperosmolar, enteral diets can cause hypersecretion and loss of intestinal discharge and electrolytes. With a preserved large bowel, this problem tends to be less marked [1, 16, 49]. A number of studies conducted in patients with SBS who have been treated with EN have revealed identical effectiveness of oligomeric and polymeric diets in terms of nutrient absorption, fluid and electrolytes loss [46, 47]. In patients with a high jejunostomy (90–150 cm remaining jejunum), better protein absorption was observed with an oligopeptide diet compared to whole protein mixtures. Despite the higher osmolality of the peptide diet, fecal losses did not increase and lean body mass and electrolyte status remained constant [50]. Polymeric enteral nutrition diets are less expensive and less hyperosmotic than oligomeric mixes and are generally well tolerated. In a model of SBS in animals that had a preserved segmented intestine, it was shown that polymeric enteral diets can also effectively contribute to intestinal adaptation.

A study conducted in 15 adults with SBS (3–130 months after the last surgery, 4 patients without segmented intestine) showed that drip enteral probe nutrition for 7 days in isolation or in combination with oral nutrition increased intestinal macronutrient absorption compared with isolated oral nutrition. Increasing the energy supply by about 400 kcal/day can be achieved by gradually increasing the oral intake of enteral diets to 1,000 kcal/day [51].

Recommendation 8. In the absence of encephalopathy, gastrostasis and preserved swallowing function on the 2–3 day postoperative period, the transition to split oral intake of enteral nutritional mixtures in small sips (sipping) with subsequent (4–5 days) prescription

of gradually increasing volume of sparing medical diet with elements of diet with heat untreated food and separate fluid intake is possible. Powdered polymeric or oligomeric (semi-elemental) enteral solutions can be added to prepared meals to increase the biological value of the therapeutic diet of patients with SBS [34, 52]. Levels of evidence — 3, grades of recommendation — B.

Comments. Even if the patient is predicted to be unable to receive an acceptable substrate supply through the GI tract for 5–7 days (less than 50 % of need) and therefore parenteral nutrition is the mandatory method of choice for nutritional support, any opportunity for enteral administration of nutrients should always be considered. Specialized oligomeric diets are not always the only option for EN. Standard isocaloric isonitrogenic isoosmolar diets containing predominantly “fast” proteins (whey or plant proteins), which are relatively quickly evacuated from the gaster and easily hydrolyzed, can be used as starter nutrition in most patients. When choosing standard mixes, it is also important to consider the composition and fat content. Preference should be given to NMs with lower fat content or mixtures in which a certain part of it (15–50 %) is represented by medium chain triglycerides, which do not require bile acids and pancreatic lipase for rapid digestion. The indication for the prescription of oligomeric diets may be poor tolerance of isocaloric polymeric mixtures or the presence of patients with initial severe hypotrophy (BMI less than 16 kg/m²), which is often accompanied by phenomena of fermentopathy. Enteral nutrition has a trophic effect on the intestine and prevents mucosal atrophy, plays an important role in preserving the intestinal immune system, as well as in preventing ascending microbial colonization of the proximal small bowel and minimizing the risk of bacterial translocation. If patients with SBS are gradually transferred to a mechanically and chemically sparing diet to increase the biological value of the diet, additional prescription of ED by sipping or by adding them in powder form to ready meals is indicated [17, 28, 34, 52].

Recommendation 9. When determining the energy and protein requirements in the early postresection period in most patients with SBS an empirical approach is possible: energy — 25–30 kcal/kg, protein — 1,2–1,5 g/kg/day. Indirect calorimetry makes it possible to more accurately determine the energy requirements of patients, and determination of daily nitrogen loss makes it possible to most accurately

estimate the protein requirements of patients with SBS and IF [14, 53]. Level of evidence — 2, grade of recommendation — B.

Comments. The effect of malnutrition on the incidence of postoperative complications and mortality is well documented in both retrospective and prospective studies. Two systematic analyses shown that for hospitalized patients in general and for those undergoing surgery, PEM is an independent risk factor for complications and is also directly related to length of hospital stay, the cost of their care, and increased mortality [34, 51, 54]. The average energy and protein requirements of a stable surgical patient are most often 25–30 kcal/kg and 1.2–1.5 g/kg per day. There should be at least 90–100 non-protein kcal for every gram of nitrogen. The energy ratio of glucose/fat should not be less than 60/40 (70/30 is better), and lipids should not be administered more than 1 g/kg per day. With parenteral nutrition, it is necessary to strictly observe (not exceed) the prescribed rate of administration of nutrient substrates (amino acid no more than 0.1 g/kg/hour, fats no more than 0.15 g/kg/hour and glucose no more than 0.5 g/kg/hour). In overweight and obese patients, substrate requirements should be calculated by the recommended (ideal) body mass, and in the presence of severe hypotrophy (BMI <16 kg/m²) by the actual BM + 20–30 %. Indirect calorimetry (metabolic monitoring) makes it possible to more accurately determine the energy requirements of patients, and determination of daily nitrogen loss makes it possible to most accurately estimate the protein requirements of patients [14, 28].

Recommendation 10. When the anatomical integrity of the ileocolic valve is impaired (distal SBS, jejuno- or ileocolonic anastomosis), as well as initially poor tolerance of oligomeric ED in the form of increased intestinal dyspepsia, intrainestinal decontamination is indicated for 5–7 days [55, 56]. Level of evidence — 2, grade of recommendation — B.

Comments. The main function of the ileocecal valve is to allow portions of intestinal chyme from the ileum into the cecum, preventing the contents of the large bowel from flowing back into the small bowel. When an ileocolonic anastomosis bypasses this valve (ileocolic valve), it creates real conditions for upward (reflux) contamination of fecal, including opportunistic microflora in the proximal small bowel (small intestinal bacterial overgrowth

syndrome — SIBOS). Bacterial pool of colonic flora, which has changed its site, causes damage the small bowel mucous, inflammatory phenomena, disorders of its barrier function, as well as the activity of digestive enzymes and premature deconjugation of bile acids, that is accompanied by intensification of secretion processes, development or intensification of maldigestion, malabsorption and intestinal dyspepsia (tympanites, hyperactive bowel sounds, abdominal pain, watery diarrhea, steatorrhea, creatorrhea, amyloorrhea). Catheter-associated infection may develop as a consequence of the small bowel mucosa barrier function disorder often presenting in SIBOS and translocation of opportunistic microflora into the systemic bloodstream [57–62]. The prevalence of bacterial overgrowth in the small bowel in various gastrointestinal diseases and in the consequences of digestive surgery is 40–99 % [63, 64]. The most common cause of increased intestinal dyspepsia in patients with SBS when using oligomeric ED is SIBOS. Protein peptides of oligomeric mixtures serve as a good breeding ground for growth and rapid development of opportunistic microflora located in the proximal parts of the small bowel, which is accompanied by hyperproduction of microbial toxins, increased intestinal permeability, intrainestinal secretion, its motility and increased diarrhea. Intestinoscopy with aspiration of small bowel contents and inoculation of the aspirate on nutrient media is considered to be the “gold standard” for diagnosis of SIBOS [59, 62, 64, 65]. 5 randomized studies shown the efficacy of antibacterial intrainestinal decontamination in the treatment of SIBOS. The most commonly used drugs for this purpose are metronidazole, rifaximin, nifuroxazide, and fluoroquinolones [55, 56].

Recommendation 11. With preservation of swallowing function, proper level of consciousness, stabilization of gastrointestinal motor function, presence of stool and good tolerance to ED, the volume of oral split (5–6 times/day) consumption of sparing therapeutic diets with elements of diet with heat untreated food and adding to ready meals powdered polymeric or oligomeric enteral nutritional solutions is expanded [34]. Level of evidence — 3, grade of recommendation — B.

Comments. An exception may be cases in which there are proximal fistulas with high production (500 mL/day or more) of intestinal

content, when temporary oral fasting, creating functional rest of the fistula area, promotes its healing. Enteral nutrition in such a situation is possible only when a nasointestinal probe is placed distal to the fistula area [34, 52].

Recommendation 12. In short and especially super-short small bowel syndrome, separate intake of food and fluid is recommended. Fluid should not be consumed 30 minutes before and within 30–45 after meals. In patients with moderate dehydration or low serum sodium, it is reasonable to use hypo- or isoosmolar glucose-salt solution or saline supplements for oral rehydration and compensation of intestinal losses [62, 66]. Levels of evidence — 3, grades of recommendation — B.

Comments. On the one hand, fluid intake accelerates the evacuation of food consumed from the gaster and accelerates the transit of intestinal chyme, and on the other hand, causes a decrease in the concentration of intraintestinal digestive enzymes that perform intracavitary and partially intestinal hydrolysis of nutrient materials. This leads to a disorder of substrate and enzyme relationships, incomplete hydrolysis of nutrient materials, increased intraintestinal osmotic pressure and finally to the aggravation of intestinal dyspepsia. Adherence to a restrictive diet with elements of relative hydration of patients with SBS during the interdigestive period helps to reduce the severity of intestinal dyspepsia [8, 28]. Correction of high discharge from the small bowel (ileostoma or high fistula) is best started by restriction of total oral intake of hypotonic fluids (water, tea, coffee) as well as hypertonic fluids (fruit juices, Coca-Cola and most commercial sipping enteral diets with osmolarity above 400 mosmol/L) to 500 mL per day. To compensate for the rest of the fluid need, the patient is advised to drink glucose-salt solutions with a sodium content of 90 mmol/L or more [67].

Many patients at home with significant loss of intestinal contents through the stoma (1–1.5 L) may benefit from a combination of restricting oral fluid intake (less than 1 liter per day) and adding salt to their diet. Patients with a loss of less than 1,200 mL per day can usually maintain sodium balance by adding extra salt (5–6 g per day) at meal times or during its preparation. When losses are in the 1,200–2,000 mL range, and sometimes more, the patient can maintain sodium balance by taking glucose saline or saline supplements [68].

Recommendation 13. Insoluble dietary fiber (soy polysaccharide, resistant starch, microcrystalline cellulose, lignin) should be limited or excluded from the diet of patients with SBS and IF. When the large bowel and especially the ileocolic valve are preserved, soluble dietary fiber (inulin, pectin, oligosaccharides, gum) can be used, taking into account their tolerability, which have prebiotic and trophic effects. Level of evidence — 3, grade of recommendation — C.

Comments. The effect of dietary fiber on diarrhea depends on which part of the intestine the patient has retained. If the large bowel has not been resected and most carbohydrates can be digested and absorbed in the small bowel, the addition of soluble dietary fiber can increase fluid absorption and decrease stool bulk. Moreover, soluble dietary fiber has a bifido- and lactogenic effect, since it is the main nutrient substrate for these bacteria. As a result of microbial hydrolysis of soluble dietary fiber by indigene microbiota, short chain fatty acids (butyrate, acetate, propionate) are formed, which have a trophic effect, primarily on epithelial cells of the large bowel, which improves fluid and electrolyte absorption. However, if amyloorrhea, indicating incomplete hydrolysis and absorption of carbohydrates, is present in patients with SBS and IF, then soluble dietary fiber may increase intestinal dyspepsia [28, 50, 69].

Recommendation 14. Probiotics should not be added to the ED in order to force the adaptation of the small bowel. Metabiotics can be an effective method of controlling the intestinal microbiota and preventing small intestinal overgrowth syndrome, as well as trophic effects on the mucosa in patients with SBS and IF [70, 71]. Level of evidence — 3, grade of recommendation — B.

Comments. One of the frequent complications of SBS at extensive (over 50 %) resection of the small bowel with ileocolonic anastomosis, especially in combination with right-sided hemicolectomy, is SIBOS in the small bowel, resulting in aggravation of functional disorders of the digestive-transport conveyor and intestinal dyspepsia phenomena. The main mechanism of increased microbial contamination of the proximal small bowel in the absence of the ileocolic valve is reflux of colonic contents into the small bowel, which is usually accompanied by local inflammation and increased intestinal

permeability (IP), based on the impaired barrier function of the small bowel mucosa. IP is accompanied by episodes of transient translocation of opportunistic microflora and their toxins from the intestine into the systemic bloodstream, which can lead to various infectious complications, up to sepsis [72]. When relieving intestinal dyspepsia in patients with SBS, restoration and support of intestinal microbiocenosis with pre-, meta- and probiotics is of great importance, along with dietary nutrition, antimicrobial decontamination and enterosorption [60, 62, 65, 73, 74]. The use of probiotics for rehabilitative purposes in SBS has not been evaluated. Several case-specific publications described the use of probiotics in SBS to treat D-lactate acidosis [75]. However, cases of probiotic bacteremia are described in adults and children due to their translocation into the systemic bloodstream against a background of increased intestinal permeability [70, 71]. In a systematic review of studies in pediatric patients, for example, the authors concluded that there are no sufficient data on the effects of probiotics in children with SBS and that the safety and effectiveness of probiotics in this high-risk cohort should be evaluated in subsequent large studies [76].

In this regard, metabiotics, which are structural components of probiotic microorganisms and/or their metabolites that can optimize specific regulatory and metabolic intraintestinal processes aimed at supporting the barrier function of the intestine and preserving the indigenous microbiota of the host with an antagonistic effect against opportunistic flora, have become widely used in high-risk groups of translocation-dependent probiotic infection [77]. Randomized studies to evaluate the effectiveness of metabiotics in patients with SBS and IF have not yet been conducted.

Recommendation 15. Patients with a preserved large bowel should receive a diet low in long chain triglyceride fats, and limit mono- and disaccharide intake [78]. Level of evidence — 3, grade of recommendation — B.

Comments. A low-fat diet is preferable for patients with SBS and IF because long chain triglycerides (LCTs), when hydrolyzed by pancreatic lipase with the obligatory participation of bile acids, are absorbed mainly in the jejunum and proximal ileum. In patients with ileocolic anastomoses, unabsorbed LCTs entering the large bowel shorten intestinal chyme transit time and decrease fluid and sodium

absorption, which can exacerbate diarrhea. In addition, LCTs are toxic to saccharolytic intestinal microflora and inhibit their growth, which reduces the processes of carbohydrate fermentation. They bind to calcium and magnesium, increasing stool loss, and increasing the absorption of oxalates, which predispose to kidney stone formation [78]. In this regard, consumption of fats based on long chain triglycerides is recommended to be limited to 20–25 % of the total energy requirement. A low-fat diet can increase the absorption of calcium, magnesium, and zinc, but increases essential fatty acid deficiencies. Since these fats are the most energy-intensive macronutrient (1 g — 9.3 kcal), the energy deficit of the daily diet can be compensated by carbohydrates (up to 60 % of the total energy requirement). In additional note that the use of simple mono- or disaccharides (sucrose) in such patients is better to limit, because they, increasing osmolarity of intestinal chyme, on the one hand, may increase intraintestinal secretion and diarrhea, and on the other hand, being easily accessible substrate for intestinal microflora, cause development of D-lactate acidosis and nephrolithiasis. Such patients need a diet containing carbohydrates with a low glycemic index (polysaccharides) and low oxalate content [6]. If necessary, soluble and easily digestible hydrolyzed starch in the form of a maltodextrin module can be added to the diet of such patients [1]. The amount of energy consumed by patients with SBS can also be increased by including in their diet fats based on medium chain triglycerides (MCTs) in the amount of 0.3–0.5 g/kg per day, which even with impaired bile secretion and lipase deficiency are relatively easily absorbed and enter the portal vein, quickly included in energy metabolism (1 g MCT — 8 kcal). Remember, however, that MCTs do not contain polyunsaturated fatty acids. Therefore, if MCTs are the predominant fat energy substrate, at least 2 % of their total energy value must be provided by essential fatty acids (4–8 g per day) [28, 79].

Recommendation 16. Early parenteral nutrition is prescribed to patients in the first 48–72 hours after massive resection of the small bowel in parallel with the ongoing enteral therapy, a part of which is minimal enteral nutrition, when initially it is obvious that the necessary substrate supply of patients through the GI tract is impossible for the next 5–7 days. Main condition for prescribing PN is restoration of

fluid and electrolyte balance [80, 81]. Level of evidence — 3, grade of recommendation — B.

Comments. *Infusion therapy to maintain proper FEH and parenteral nutrition in patients with SBS and IF are the basic methods of treatment in the immediate and early postoperative periods. Prognosis in the need for long-term intravenous support of fluid balance and providing patients with nutrient substrates is often difficult to predict, since the potential for structural and functional adaptation of the remaining part of the small bowel depends on many factors: the length of the residual intestinal segment, the place of its resection, presence or absence of ileocecal valve, age, underlying and concomitant diseases, the initial state of patient nutrition. If the length of the remaining part of the small bowel is more than 150–180 cm, then even in the absence of ileocecal valve in most cases, if patients comply with the prescribed fluid intake and dietary regimen with additional consumption of enteral nutritional mixtures, there is no need for infusion therapy and PN. If the length of the small bowel is between 60 and 150 cm (with or without the segmented intestine), patients require PN at least in the early postoperative period (the next 3 months) and often longer. If the residual segment of the small bowel is less than 60 cm (regardless of the presence of the segmented intestine), long-term (years and sometimes lifelong) administration of intravenous infusion therapy and parenteral nutrition is usually required [10, 23, 68, 80]. Thus, the main indication for prescribing maintenance PN in this category of patients is the lack of necessary intestinal adaptation, which does not allow to achieve an acceptable enteral autonomy, allowing absorption of sufficient fluids, electrolytes and nutrients. Clinical criteria for the severity of intestinal failure in patients (type II or III) and the need to prescribe or continue intravenous infusion and nutritional support are: The presence of persistent intestinal dyspepsia, manifested by repeated diarrhea with detectable coprologic signs of maldigestion (steatorrhea, amylopoorrhea, creatorrhea), despite the observed dietary nutrition; recurrent fluid and electrolyte disorders (hypovolemia, dyselectrolymia) requiring intravenous correction; presence of progressive weight loss more than 2 % per week or 5 % per month, as well as persistent hypoproteinemia (hypoalbuminemia) [1, 8, 28, 80]. In a prospective study and follow-up of patients with SBS and IF of non-oncological etiology (n = 124) over 5 years, 55 % of them achieved enteral autonomy*

and complete cancelled PN. The great majority of them (49 %) had their PN cancelled for 2 years. The probability of PN cancellation in patients with chronic intestinal failure at a later date was only 6 %. The key factors determining the course of chronic IF were the length of the residual small bowel segment < 100 cm and the presence of an end jejunostomy or ileocolic anastomosis. The substitutable amino acid citrulline produced by enterocytes can serve as a marker of the severity of existing intestinal failure. Plasma citrulline content < 20 $\mu\text{mol/L}$ tended to correlate with PN dependence more than 2 years after small bowel resection [1, 8, 81–84].

Recommendation 17. Parenteral nutrition in some patients with SBS and baseline normal weight or overweight with moderately severe intestinal dyspepsia and maldigestion (body mass reduction less than 2 % per week or 5 % per month with preserved or moderately reduced visceral proteins) may be prescribed delayed, after several weeks, if indicated. Such patients, along with oral dietary nutrition, are recommended an additional administration of enteral nutritional mixtures in the amount of 500–600 kcal and 20–40 g of protein per day. In all cases of continued body mass reduction of more than 10 % of its initial value and/or the development of hypoproteinemia less than 60 g/L (hypoalbuminemia less than 30 g/L) on the background of persistent intestinal dyspepsia should consider the need for additional parenteral nutrition. Level of evidence — 3, grade of recommendation — C.

Comments. *In some patients with SBS and IF parenteral nutrition can be started at a later stage, sometimes after several weeks or even months of initially moderate manifestations of intestinal dyspepsia, if at the initial stage of their treatment dietary nutrition including enteral NMs (sipping), as well as pharmacological therapy (antisecretory agents, decontamination, enzymes, sorbents, etc.) allow to partially control impaired digestive processes at an acceptable level (moderate BM reduction, hypoproteinemia and/or hypoalbuminemia, orally maintained by FEH). However, over time, some patients may experience further progression of intestinal failure (most often in elderly patients), which prevents the achievement of sustained intestinal autonomy. In these patients, nutritional deficiencies continue to progressively increase, which is an indication for prescribing (most often temporary) additional PN [81–84].*

Recommendation 18. For parenteral nutrition of patients with SBS and IF, especially in dispensary health settings, it is recommended to use “all-in-one” containers [82, 83]. Level of evidence — 3, grade of recommendation — B.

Comments. According to the recommendations of the European Society of Clinical Nutrition and Metabolism (ESPEN), parenteral nutrition mixtures, especially at home, should be administered using “all-in-one” containers. Standardization of parenteral nutrition components allows the physician to quickly select the type of three-in-one system by knowing the amount of protein, glucose, fat, and energy value of the finished system. This “standardization” of PN allows to reduce the frequency of complications and the cost of its implementation. According to experts, three-in-one containers should be used for PN in MPI in 80 % of cases, and only 20 % of patients require individual selection of nutritional mixtures using the separate vial option. For parenteral nutrition at home, three-in-one systems are the only safe way to provide macronutrients and micronutrients to patients. In cases of poor tolerance of fat emulsions (hypertriglyceridemia, hepatopathy) two-in-one containers containing amino acid and glucose solutions can be used. In PN without fat emulsions, a deficiency of essential polyunsaturated fatty acids will develop after 2–6 months. To relieve their deficiency is recommended twice a week soybean oil at the rate of 1.2–1.5 g/kg body mass. The daily requirement for essential fatty acids is 7–10 g/day, which corresponds to 15–20 g of LCT from soybean oil (1st generation fat emulsions) or 30–40 g of LCT from fat emulsions of the 2nd and 3rd generations [79, 85]. A deficiency of essential fatty acids can be prevented by administering about 500–1,000 mL of 20 % fat emulsions per week. Deficiency of essential fatty acids can be avoided with regular oral intake [39, 86, 87].

Recommendations 19. If there is a need for prolonged (more than 10 days) parenteral nutrition as the main method of nutrient substrates administration, the prescription of specialized multivitamin and micronutrient complexes designed for intravenous administration is indicated [86]. Level of evidence — 3, grade of recommendation — B.

Comments. All-in-one containers do not contain vital micronutrients (vitamins and trace elements), which are cofactors of all biochemical processes occurring in the human body.

Studies showed that low intake and micronutrient deficiencies are associated with increased morbidity. On the contrary, restoration of their adequate intake led to normalization of nutritional status and reduction of morbidity. Studies conducted on healthy elderly patients who received individualized vitamin and micronutrient supplementation showed a reduction in the incidence of infectious diseases for more than a year. The authors attributed such an effect to an improvement in the body's protective functions. A large number of studies are devoted to the antioxidant defense of the body. Normalization of vitamins C and E help to reduce oxidative damage, which is associated with the restoration of enzymatic and non-enzymatic antioxidant systems, as well as improving the functional stability of lipids in cell membranes. Vitamin D accelerates the absorption of calcium and phosphorus in the intestine, necessary for normal bone mineralization processes, has a regulatory effect on calcium transport through biomembranes. Folic acid is involved in protein and nucleic acid biosynthesis, methylation reactions and metabolism of several amino acids (serine, glycine, histidine, methionine), is especially important for growth, development and differentiation of cells and tissues with high rate of renewal (blood formation, intestinal mucosa), has a lipotropic effect. Micronutrients also act as cofactors in most of the biochemical processes occurring in the body. For example, iron is a component of almost all respiratory enzymes, hemoglobin and myoglobin, takes part in the synthesis of DNA and thyroid hormones, and supports immunoreactivity. Zinc is involved in protein and nucleic acid synthesis, affects bone calcification processes, contributes to cell membrane stabilization and immunogenesis adequacy, and selenium has a marked antioxidant effect, prevents genetic disorders in DNA, promotes their differentiation, stimulates immunogenesis and enhances reparative processes [28, 87, 88].

Recommendation 20. Dipeptide glutamine solutions should be used for total parenteral nutrition in patients with SBS and intestinal failure in the early postresection period [89, 90]. Level of evidence — 2, grade of recommendation — B.

Comments. L-glutamine, being the most important energy substrate for intestinal epithelial cells, prevents mucosal stress atrophy and increased intestinal permeability, reduces the frequency and severity of bacterial

translocation, has a powerful antioxidant and cytoprotective effect. At the same time, it has a pronounced nitrogen-saving effect, enhances muscle anabolism and increases the activity of immunocompetent cells. The main “consumers” of glutamine, in critical patients, are epithelial cells of the intestinal tract mucosa (10–14 g/day) [1, 8, 28]. In 7 randomized clinical studies (2009) conducted with surgical patients who received only PN with the addition of glutamine dipeptide in a standard dosage of about 0.5 g/kg/day, its effect on the course of the pathological process and its outcome was analyzed [88–91]. Six studies studied patients who underwent elective surgery and one emergency surgery. All studies showed significant benefits of glutamine supplementation with regard to reducing the duration of postoperative hospital stay (5 studies) and reducing the incidence of complications (2 studies). In an earlier meta-analysis (2002), the authors also noted significant positive benefits of glutamine addition with regard to both the incidence of infectious complications (10 studies) and the reduction of patient treatment duration (8 studies) [89]. In experimental models of SBS combined with resection of the ileocecal angle and the large bowel, the use of glutamine as part of PN prevented the development of atrophy of the remaining intestinal mucosa, led to a decrease in translocation of intestinal flora, increased secretory IgA levels [90]. Contraindications to intravenous administration of glutamine solutions are: severe hepatic and renal failure (creatinine clearance less than 25 mL/min), and severe metabolic acidosis.

Recommendation 21. Patients with SBS and IF receiving long-term PN (months, years) are recommended to use fatty emulsions (FE) of the second and third generation. Prolonged use of a soybean oil-only (first-generation) FE of more than 1 g/kg/day is associated with a higher risk of hepatic complications. The use of FE containing fish oil can contribute to the reduction of the resulting hepatopathy [92]. Level of evidence — 2, grade of recommendation — B.

Comments. Liver damage, which is often present in patients with intestinal failure, can be exacerbated by prolonged parenteral nutrition. Over the past 20 years, experimental and clinical studies showed that the use of traditional lipid emulsions based only on soybean oil represents an increased risk factor for liver damage in patients with SBS and IF [93]. The

role of phytosterols (plant cholesterol-like compounds that are found in large quantities in soybean oil-based FEs and can interrupt bile acid homeostasis with the development of cholestasis is actively discussed) [24, 79]. Doses of intravenous FE based on soybean oil alone ≥ 1 g/kg/day have been strongly associated with an increased risk of hepatopathy in mixed cohorts of adults and children receiving HPN [25]. Pure soybean fat emulsions are not recommended in routine clinical practice for long-term (>6 months) HPN. MCT/LCT and emulsions containing fish oil demonstrate greater safety [79, 94]. The use of the latter minimizes the risk of hepatic complications. According to the latest (2020) expert consensus statements of the international summit “lipids in parenteral nutrition” in cases of development of hepatic complications during long-term use of FE on the basis of soybean oil it is recommended to transit to the use of mixed emulsions containing fish oil, which can contribute to the reduction of cholestasis and/or cytotoxicity phenomena [92].

Recommendation 22. To reduce or eliminate dependence on intravenous administration of fluid and nutrient substrates and to achieve enteral autonomy in patients with SBS and IF, it is possible to use recombinant analog of glucagon-like peptide-2 (GLP-2), which has a marked trophic effect on the regenerative potential of epithelial cells and structural and functional adaptation of intestinal mucosa [98–100]. Level of evidence — 2, grade of recommendation — B.

Comments. After the small bowel resection there is a relatively long process of its structural and functional adaptation. Structural adaptation affects all layers of the intestinal wall and involves proliferation of cells in the crypts, an increase in the height of the villi, the ratio of crypt length to villi length, mucosa absorption surface area and mass, as well as an increase in the lumen diameter and thickening of the intestinal wall. Functional adaptation consists of an increase in the rate and volume of absorption, delayed gastric emptying and increased transit time of intestinal contents, increased rate of transport of nutrients through mucous cells, as well as changes in the composition of pancreatic and bile secretions. The process of adaptation begins almost immediately after an extensive bowel resection and can last more than 2 years. Enteral autonomy through natural structural and functional adaptation of the remaining intestinal fragment is not achieved in all patients

with SBS and IF [16, 19, 29, 80]. Patients with SBS and IF type I or II according to the ESPEN functional classification can achieve enteral autonomy by natural adaptation of the remaining intestine. The minimum residual length of the small bowel required to achieve possible enteral autonomy and wean patients off parenteral nutrition is about 100 cm in end jejunostomy, 60 cm in ileocolic anastomosis and 35 cm in ileocolic (jejuno-ileo) anastomosis. Patients with preserved large bowel are less dependent on parenteral nutrition and usually have a better prognosis [97]. In type III SBS-IF, irreversible intestinal failure occurs in 50 % of cases, requiring prolonged, often lifelong, intravenous support through regular administration of fluids, electrolytes and nutrient substrates. In order to reduce or eliminate the dependence of stable patients with SBS and IF on parenteral fluids and nutrition, conservative and surgical methods can be used at various stages of their treatment. For conservative therapy of SBS-IF, a synthetic recombinant analogue of glucagon-like peptide-2 (teduglutide) is used, which can be prescribed for patients aged 1 year and older. To evaluate its clinical efficacy, 17 randomized, placebo-controlled clinical trials were conducted. The studies included 595 patients with SBS and IF who were dependent on PN for 12 months at least 3 times a week. Teduglutide was administered by subcutaneous injection at a dose of 0.05 mg/kg/day for an average of 21.8 weeks. Against the background of its regular use there was a significant increase in plasma citrulline (an indirect marker of mucosal villous growth) compared with baseline and compared with the placebo control group of patients (20.6 ± 17.5 umol/L and 0.7 ± 6.3 umol/L respectively), which led to a significant improvement in intestinal absorption of nutrients [6, 98]. The requirement for PN when GLP-2 was used for 24 weeks or more decreased from the mean at baseline from 13.4 to 3.7 L/week, and the mean number of days of infusion decreased from 5.7 to 2.7 days. It was possible to completely overcome dependence on maintenance parenteral nutrition during the period of treatment lasting 7–18 months in 15% of patients, at the end of the 24-month continuous course of treatment — in more than 20% [99, 100]. The effectiveness of teduglutide therapy should be evaluated no earlier than after 6 months of treatment. Limited research data indicate that some patients may respond to therapy after a longer period of time. If overall improvement is not achieved after 12 months of therapy, then the likelihood of continuing treatment should be

reassessed. In patients with SBS and IF against the background of long-term use of GLP-2 there was a decrease in the incidence of various complications, improved nutritional status and quality of life [101, 102]. The indication for teduglutide is the continued need for parenteral nutrition for at least a year or the impossibility of its proper implementation due to complications (recurrent catheter-associated bloodstream infection, multiple vascular occlusions, severe liver damage). The PN requirement increased from 4.0 to 5.5 L within 4 weeks of GLP-2 cancellation, while plasma citrulline content decreased by 20 %, indicating the need for continued use. Some studies showed a higher efficacy of combined use of growth hormone and glutamine in patients with SBS and IF, which have a synergistic effect on the structural and functional adaptation of the remaining part of the small bowel. Byrne T.A. et al. observed that SBS patients receiving growth hormone, glutamine and modified diet simultaneously for 3 months had the statistically significant ($p < 0.005$) highest reduction of PN volume (7.7 ± 3.2 L/week), calories ($5,751 \pm 2,082$ kcal/week) and infusions (4.0 ± 1.0 inf/week) compared to the group on diet and growth hormone alone (volume 5.9 ± 3.8 L/week calories $4,338 \pm 1,858$ kcal/week; infusions 3.0 ± 2.0 weeks) or the group receiving diet combined with glutamine (volume 3.8 ± 2.4 L/week; calories $2,633 \pm 1,341$ kcal/week; infusions 2.0 ± 1.0 week) [43, 103, 104]. Surgical treatment can be aimed at slowing intestinal transit and increasing the absorption surface of nutrients [105, 106].

Recommendation 23. For long-term parenteral nutrition, the safest venous accesses (subclavian or internal jugular vein) and long-term venous catheters (peripherally inserted central venous PICC catheters), implantable ports and tunneled catheters) are used, which reduce the risk of infectious complications [105, 106]. Level of evidence — 3, grade of recommendation — B.

Comments. Home PN requires a well-functioning central venous access. When considering which type of central venous device is best, several aspects must be considered: the number of weekly infusions, duration of therapy (temporary or lifelong), diagnosis of underlying disease (benign or not), previous history of central venous access, and existing experience. The patient's age and daily activities, as well as their own wishes regarding the type of catheter/port should be taken into account. Upper

cava catheterization with a tunneled catheter is the most commonly used method in many countries for long-term, longstanding parenteral nutrition. Most centers use silicone Hickman or Broviac catheters with an open distal end and a dacron cuff in its proximal part, which is placed directly under the skin. Within 3–4 weeks after placement under the skin, the cuff is hermetically fused to the subcutaneous tissue and the skin peculiarly for a month, thereby preventing microbial colonization of the catheter tunnel along its entire length from the skin inlet to the vein, which minimizes the risk of local infectious complications. The catheter can have from 1 to 3 lumens. The advantages of tunneled catheters are that they can remain in place and be used for many years, and their connection to nutrition solution containers can be relatively easily performed by the patient himself, as it does not require skin puncture as it is necessary with an implantable port and allows the patient to use two hands, which extends his ability to implement PN at home by himself, which, for example, is impossible with the PICC catheter. Installation of such catheters is indicated when there is a daily need to administer nutrient substrates and fluids. The disadvantage of this catheter is its protruding external part at the place of its exit from the subcutaneous tunnel [107, 108]. Another option is to use a fully implantable port for parenteral nutrition that includes a silicone or polyurethane catheter connected to a compact one- or two-lumen chamber made of titanium or durable plastic, through which nutrient substrates and fluid are injected. The port chamber is implanted into a subcutaneous pocket on the front wall of the ribcage, located 5–10 cm from the central vein puncture site. The silicone diaphragm of the chamber is suitable for repeated (up to 2,000–3,000) punctures with the obligatory use only of a special Huber needle, the tip of which is sharpened in a special way, which allows not to damage the diaphragm at the moment of puncture. The needle in the port system reservoir can stay up to 7 days, after which it must be replaced. The catheter, departing from the camera, is placed in a subcutaneous tunnel running from the place of its insertion into the subclavian (jugular) vein with the tip placed on the border of the superior vena cava and the right atrium. The advantage of the port system is that it is completely covered by the skin, which makes it virtually invisible, as it does not change the appearance of the patient's body surface [105, 106]. Studies in intensive care

units showed that catheterization of the subclavian vein is associated with a lower incidence of infection compared with catheter insertion into the jugular vein. The use of the HPN port is more indicated when periodic administration of nutrient substrates and fluids is required 2–3 times per week. Peripherally inserted central venous catheter Groshong (PICC catheter) is intended for short-term use and cannot be recommended for long-term (more than 6 months) PP at home. Single-lumen catheters are preferred to minimize the risk of CLABSI [35]. In patients with superior vena cava thrombosis, femoral vein catheterization is required, but the risk of mechanical complications and thrombosis is about 10 times higher than in the case of subclavian access [109]. In 289 patients, complications from the use of various long-term central venous catheters over 50,000 days were studied and found that the incidence of catheter-associated infections was lowest (0.35/1,000 days of catheter use) with the use of implantable ports (0.19/1,000) [110]. Antimicrobial-coated catheters have the potential to reduce central catheter colonization, but no benefit has been identified with respect to clinically diagnosed sepsis or associated mortality [109]. Adherence to a clear catheter/sports care protocol helps to minimize the incidence of angiogenic sepsis in patients with SBS and IF with long-term parenteral support [111]. The main indications for the removal of a long-term use CVC/port are: disruption of its integrity; inflammatory changes in the skin at the place where the CVC exit from the skin and intractable tunnel infection; catheter infection with no effect of systemic antibiotic therapy; obstructive catheter lumen thrombus or signs of thrombophlebitis in the place of its localization.

Recommendation 24. Regardless of the type of catheter used, the location of the catheter tip using internal jugular or subclavian access should be near the junction of the superior vena cava and the right atrium, which reduces the risk of thrombosis [112, 113]. Level of evidence — 2, grade of recommendation — B.

Comments. A retrospective analysis of patients receiving PN for a long time showed that catheters with “adequately positioned” tip had the lowest relative risk of thrombosis (0.26 %) compared to poorly positioned CVCs [112]. A retrospective review of 428 randomly selected CVCs noted that only 2.6 % of patients had thrombus formation when the catheter was placed at the border of the right atrium and

superior vena cava (SVC). Thrombus formation was detected in 5.3 % of cases when the catheter tip was located in the middle of the SVC and in 41.7 % of cases when it was located in the proximal third of the SVC [113]. Patients with right-sided insertion had a lower risk of cardiovascular thrombosis (relative risk ≥ 0.39) compared with patients with left-sided insertion [112]. In all cases of planned contact with the CVC, hands should be treated with appropriate disinfectants. For patients with a stoma or fistula, it is important that stoma and fistula care be separated in time from catheter care. Care of the catheter exit site, including treatment (cleaning) of the catheter itself, should be performed regularly, at least once every 7–10 days, and every time the dressing becomes wet or contaminated [114].

Recommendation 25. Adding heparin or antibiotics to the central venous catheter flushing solution and ensuring catheter blockage is not necessary. In parenteral nutrition of patients through long-term catheters, the lowest incidence of catheter bloodstream infection is observed when physiological saline is used as a postinfusion catheter lock, and taurolidine or 70 % ethanol is used in the presence of CLBSI risk factors [115, 116]. Level of evidence — 2, grade of recommendation — B.

Comments. Vascular catheters are a major cause of primary bloodstream infections. There are 2 main mechanisms of CLBSI development: colonization by bacteria living on the skin or external surface of the catheter through the skin entry wound, when there are signs of soft tissue inflammation with spread of infection to its internal (intravascular) end, and infection of the catheter internal surface due to contamination of the catheter-infusion system junction. CLBSI is established in the presence of systemic clinical manifestations of infection (febrile hyperthermia with algidity and/or hypotension) with primary bacteremia or fungemia in the absence of other obvious sources of infection and isolation of the same microorganism from the catheter surface by quantitative or semiquantitative methods as from blood [117]. Numerous methods of preventing CLBSI have been tested and implemented, including the use of several variations of flushing solutions and different types of catheter blocking. Antibiotics, singly or in combination, and antiseptics such as ethanol, taurolidine, and trisodium citrate were used for this purpose. These drugs are often combined with an anticoagulant such as heparin or EDTA. The

results of some meta-analyses showed that heparin flushing of CVCs that are not used for blood flow does not prolong their use compared to normal saline [115, 118]. Preservative-free heparin at concentrations $< 6,000$ U/mL has no antibacterial properties and may even promote catheter colonization and biofilm growth [116, 119]. A randomized study comparing the effect of a low-dose heparin (300 U/3 mL) with 0.9 % saline conducted with 750 cancer patients with a newly installed port showed no significant differences between the groups in terms of primary outcomes (ease of injection, possibility of aspiration), but the rate of catheter infection was significantly lower in the saline group (0.03/1,000 days versus 0.10/1,000 days in the heparin group). There is also no evidence that preventative antibiotic use reduces the incidence of catheter infection in patients receiving HPN, while this strategy carries an inherent risk of developing microbial resistance, especially in patients who require long-term HPN [120]. According to a literature review by Wouters Y. et al. (2019), taurolidine (0.13 per 1,000 catheter-days) had the highest 1-year survival rate (97 %) in patients with short bowel and central venous port without CLBSI. Taurolidine can prevent colonization of the inner surface of catheters by a wide range of microbial pathogens and prevent the development of life-threatening cases of catheter-associated sepsis. When saline and heparin was used the frequency of CLBSI was 0.74 and 2.01, per 1,000 catheter days consequently. Studies show that saline may be the second best option (after taurolidine) for catheter or port filling solution [121, 122]. In patients with intestinal failure on HPN, taurolidine-citrate-heparin catheter lock showed clinically significant and cost-effective reductions in catheter-associated bloodstream infections in high-risk groups compared to heparin [123]. There is evidence of the preventive efficacy of CLBSI in patients receiving long-term home ethanol lock (EL) PN. In 87 patients receiving 5–7 times per week home PN through a Hickman tunnelling silicone catheter using EL by daily injection of 2 mL of 70 % ethanol into the catheter lumen after flushing it with saline at the end of parenteral administration of nutrient solutions, the incidence of CLBSI was retrospectively studied over a 14-month period. The total follow-up period was 13,386 days of catheterization. Patients were compared with a clinically similar group of patients ($n = 22$) receiving home PN under the supervision of the same institution who had heparin lock prior to implementation of the ethanol protocol. Only 5

of 87 patients (5.7 %) with the EL protocol CLBSI was diagnosed (0.45/1,000 catheter-days) during follow-up. In the control group, one or more CLBSI episodes (8.7/1,000 catheter-days) were diagnosed significantly more frequently (10 cases, 8.7 %, $p < 0.001$) during the follow-up period. According to the results of this study, it is concluded that the incidence of CLBSI when using the EL was 19 times less frequent [124]. A meta-analysis on the effect of catheter EL showed its effectiveness in reducing CLBSI in patients with tunneled central venous catheters on hemodialysis [125]. If intraluminal thrombus is suspected, an ultrasonography should be performed to rule out ongoing thrombosis outside the catheter, which requires removal of the CVC. If the thrombus is parietally localized, it is recommended to flush the catheter more thoroughly before and after use. If the catheter lumen is completely obstructed by a thrombus, an attempt should be made to use a lock with heparin, or better yet, a lock with urokinase (5,000 U in 1.0 mL of saline). If possible, a pharmacopoeial preparation containing a taurolidine solution, citrate and urokinase in the amount corresponding to the internal volume of the catheter (port) can be used. If there are thrombomasses around the catheter without disruption of the CVC function, systemic heparinization can be performed in the absence of contraindications. Frequent thrombotic complications should alert in terms of the presence of thrombophilia in a patient [117].

Recommendation 26. Each patient with SBS and IF who is indicated and planned to receive parenteral nutrition at home and/or a caregiver should be trained in a special program, which includes care of the catheter, the steps of preparation of infusion solutions and a container with nutrient substrates, the use of an infusomat, as well as prevention, recognition and management of complications [126]. Levels of evidence — 3, grades of recommendation — B.

Comments. HPN conducting a is a complex task. It is important to assess a patient's (caregiver's) cognitive and physical abilities before beginning a HPN training program. The rehabilitation potential of a patient, as well as home environment, is assessed. Training should only be provided by dedicated employees. A variety of training methods, including printed handouts, manuals, and videos, are used to prepare patients for HPN [127]. The training program should include catheter care, the basics

of preventing and recognizing complications related to vascular access, fluid imbalances, hyperglycemia or hypoglycemia, the most common errors, container storage and handling, adding vitamins and micronutrients, and pump use and care. HPN training must take place in an inpatient setting before patient's discharge. In additional, no time restrictions should be set for training [128, 129]. Before discharge, a patient should be given detailed written instructions on the use of central venous access and the sequence of implementation of infusion therapy, as well as PN at home, after which he/she signs an informed consent. Since this category of patients may have various questions and problems in the course of infusion therapy and PN, they should be able to have continuous telephone and, if necessary, in-person support from a well-trained team. Patients with a connection to such a specialized team have been shown to have better outcomes and a lower incidence of sepsis [126, 130].

Recommendation 27. The efficacy and safety of long-term home parenteral nutrition should be monitored as needed for specific indications, but at least once every 3 months [127]. Level of evidence — 3, grade of recommendation — B.

Comments. The purpose of clinical and laboratory monitoring of patients with SBS and IF receiving parenteral nutrition at home is to control the correctness and evaluate its effectiveness. After being instructed and learning how to implement PN, patients will be able to recognize the initial stages of potential complications, including infections, mechanical catheter problems, venous thrombosis, and metabolic disorders. Psychological monitoring is also important in connection with long-term home PN and its potentially adverse effect on the patient's mood. The evidence-based literature on monitoring in home PN is insignificant. An observational study examining the monitoring status of patients receiving home PN in 42 centers in Europe showed that all patients had the dynamics of somatometric and some laboratory parameters assessed at least once every 3 months, 88 % of centers recorded the status of fluid balance, and 74 % received information on oral intake [127]. For laboratory monitoring of stable patients, the following tests are recommended every 3 months: complete blood count, routine urine analysis, liver function tests (ALT, AST, bilirubin, alkaline phosphatase and gamma GTP when indicated), total protein, albumin, urea, creatinine, triglycerides,

glucose, and sodium, potassium, calcium, magnesium, phosphate and iron. Determination of microelements, vitamins A, D, B₁₂ and folic acid should be carried out at intervals of 12 months. Annual measurement of bone mineral density is also recommended [8, 28, 127].

Recommendation 28. For successful implementation of home clinical (enteral and parenteral) nutrition, it is recommended to create a nutritional support team (NST), which prepares protocols, performs record keeping, training and follow-up of patients. Level of evidence — 3, grade of recommendation — B.

Comments. The need for the introduction of HPN as an inpatient replacement technology is quite large and continues to increase steadily. In this regard, the creation of NST is important for the optimization, efficiency, and safety of treatment of patients receiving clinical, especially parenteral, nutrition at home. All patients needing this comprehensive treatment should have coordinated care from HNP specialists, who should provide both physical and psychological support to all patients who are discharged from the hospital and make the transition to home clinical nutrition. Team tasks should include patient record keeping, minimizing enteral and parenteral nutrition complications by ensuring compliance with treatment protocols (especially catheter/port care), and monitoring complications, including, catheter-associated problems (CLBSI and central vein thrombosis) and metabolic complications such as liver and bone disease and micronutrient imbalances [127].

3.2. Surgical Treatment of Short Bowel Syndrome

Autologous intestinal reconstructions (AIRs) currently occupy one of the leading positions in the scheme of non-transplantological treatment of patients with SBS and chronic intestinal failure. The main goal of surgical treatment of SBS is to restore enteral autonomy with cancellation of PN or to increase enteral tolerance to reduce dependence on intravenous support, which has undeniable clinical and economic value [131, 132].

Operations aimed at increasing the absorptive surface of the intestinal tube have proven effective, but are used in pediatrics much more frequently than in adult practice, being the prerogative of large multidisciplinary centers dealing with intestinal rehabilitation. The main types of enteroplasty used to achieve enteral autonomy in patients with SBS and IF are:

- Longitudinal Intestinal Lengthening and Tailoring (LILT — Bianchi operation);

- Serial Transverse Entero Plasty (STEP);
- spiral intestinal lengthening and tailoring (SILT).

The term “autologous intestinal reconstructions” is more correctly used not as a generalizing concept for different types of enteroplasty, but as its combination with one-stage amelioration of other surgical intestinal diseases and/or complications, leading in the aggregate to the creation of optimal conditions for the digestive system. For example, the combination of enteroplasty with restoration of intestinal tube integrity or closure of intestinal stomas with formation of interintestinal anastomoses increases the chances of restoration of enteral autonomy. The small number and heterogeneity of patients with SBS limits the conduct of randomized controlled studies, but a number of scientific papers have published statistically proven predictors of enteral autonomy recovery in adult patients after AIR [133, 134].

These include: anatomy of the reconstructed intestine (length and width of the reconstructed small bowel, condition of the large bowel), duration and composition of PN before surgery, bilirubin level as the main marker of liver disease progression associated with intestinal lesions [135]. If a patient with SBS and ID is treated comprehensively as part of an intestinal rehabilitation program, the probability of achieving enteral autonomy after AIR can be up to 83 % [136]. At the same time, in patients with ultra-short variants of SBS, the observed reduction of infusion days and PN volume after AIR is also a good result of treatment and is possible in 40 % of cases. A comparative analysis of patients with SBS and IF who underwent AIR and transplantation showed that long-term survival and quality of life were significantly higher among patients after intestinal reconstruction surgery than among patients who underwent various types of visceral transplants [137, 138]. It is necessary to emphasize the clinical, socioeconomic, and ethical advantages of reconstruction surgery in amelioration SBS and IF after bariatric surgery compared with long-term PN and transplantation [139, 140].

Recommendation 29. Autologous intestinal reconstructions for patients with SBS are recommended in clinics specializing in the treatment of this pathology. Level of evidence — 3, grade of recommendation — B.

Comments. In order to obtain a positive result of surgical treatment, the technical aspects of AIR must be clearly worked out. Surgical complications of enteroplasty (intestinal suture failure, intestinal tube stenosis in the reconstruction

site, reconstructed intestine ischemic damage, adhesions) require not only repeated surgical treatment, but may entail secondary reduction of the residual intestine length. It is an indisputable fact that the results of surgical treatment of patients with SBS (duration and quality of life, enteral autonomy restoration) are significantly higher with interdisciplinary care of patients within the intestinal rehabilitation program of one center [141–144].

Recommendation 30. It is recommended to choose the type of enteroplasty individually in each specific case, depending primarily on the anatomical and functional characteristics of the residual intestinal segment. Levels of evidence — 3, grades of recommendation — B.

Comments. The development of the AIR scheme requires a personalized approach that primarily takes into account the postresection anatomy. LILT requires dilation of the residual small bowel over 4 cm. SILT, a relatively recently introduced spiral enteroplasty technique, is suitable for lengthening a moderately dilated segment of the residual small bowel, but is safe when performed on a reconstructed bowel segment up to 10 cm. STEP can be performed throughout the residual intestine and on the intestine with varying degrees of dilatation [145–147].

Recommendation 31. Surgical treatment is recommended for SBS-IF patients with no tendency to restore enteral autonomy for one and a half to two years after initial resection. Level of evidence — 3, grade of recommendation — C.

Comments. Early reduction of parenteral nutrition and/or attainment full enteral autonomy as a result of lengthening the small bowel and recreating acceptable gastrointestinal anatomy avoids a number of complications associated with long-term parenteral nutrition. First of all, we are talking about infectious and thrombotic catheter-associated complications, which are leading in patients with IF and are one of the main causes of lethal outcomes [141, 143, 148].

Recommendation 32. Surgical treatment is recommended for SBS-IF patients with the development of life-threatening complications due to residual small bowel redilatations. Level of evidence — 3, grade of recommendation — B.

Comments. Drug-resistant bacterial overgrowth syndrome and recurrent translocation of opportunistic intestinal microflora and their

toxins into the systemic bloodstream are the causes of sepsis and one of the main factors aggravating the course of intestinal failure-associated liver disease (IFALD). Significant dilatation of the residual small bowel that supports these complications, regardless of its length, requires an AIR [148, 149].

Recommendation 33. Patients with SBS-IF with continued dependence on parenteral nutrition after autologous intestinal reconstructions, but with the potential benefit of repeated enteroplasty, are recommended as candidates for subsequent staged surgical treatment. Levels of evidence — 3, grades of recommendation — C.

Comments. Repeated lengthening of the intestinal tube is technically possible after any of the most common enteroplasty procedures (STEP and LILT). Repeated AIRs conducting in stable patients without complications with clear indications for transplantation (first of all, secondary biliary cirrhosis against IFALD) allows to achieve enteral autonomy in more than half of them [150, 151].

Recommendation 34. It is recommended to clearly indicate the section and length of the remaining small bowel, the preserved section of the large bowel, and the presence or absence of ileocecal valve in the operation protocols of the initial and subsequent intestinal resections, as well as after each AIR. Level of evidence — 2, grade of recommendation — B.

Comments. Initially, the basic information about the SBS variant is based on the surgical protocols, which should clearly indicate the cause of the initial and subsequent bowel resections, the sections and length of the resected bowel, and the sections and length of the residual bowel. It is recommended to measure the length of the residual small bowel with a tape placed along the antimesenteric border, starting from the Treitz ligament or in its absence in case of incomplete bowel turn from the duodeno-jejunal junction. When describing the residual large bowel, the presence or absence of the ileocecal angle and the preserved parts of the large bowel should be clearly indicated [138, 141, 152].

3.3. Small Bowel Transplantation

Recommendation 35. The main indications for referral of patients for small bowel transplantation (SBT) are: irreversible intestinal failure complicated by the phenomena of rapidly progressing cholestatic liver disease, thrombosis of two or more central venous conduits used

for parenteral nutrition and recurrent catheterized bloodstream infection. Level of evidence — 2, grade of recommendation — B.

Comments. Small bowel transplantation is possible in patients with SBS and severe IF. Currently, more than 1,200 such operations have been performed worldwide [138]. Unlike renal failure, where transplantation is preferable to long-term extracorporeal support, intestinal transplantation cannot yet be recommended as an alternative therapy for patients who stably maintain their homeostasis and nutritional status with intravenous therapy. This is due both to the good results in general on long-term parenteral nutrition and to the serious problems encountered in intestinal transplantation [112]. Isolated intestinal transplantation is performed in patients with SBS and severe IF in the absence of concomitant liver disease. Quality of life after SBT is considered to be higher or equal to that after long-term PN [153]. Hepatointestinal transplantation (HIT) is considered in recipients with irreversible IF and end-stage liver disease. A large database study showed that patients with PN-dependent liver disease who underwent a combined hepatic and intestinal transplantation had significantly worse outcomes than patients who underwent an isolated SBT. Infectious (especially bacterial) complications remain the main cause of death after SBT. Contraindications to SBT are: the presence of active infection, malignant tumor, multisystem organ failure, cerebral edema, HIV infection in the stage of active AIDS [154, 155].

Recommendation 36. The small bowel transplantation is performed by a multidisciplinary team that includes a transplant physician, hepatologist/gastroenterologist, clinical pharmacologist, infectious disease specialist, cardiologist, nutritionist, psychologist, social worker and financial coordinator. Level of evidence — 2, grade of recommendation — B.

Comment. The pre-transplantation assessment of the required scope of intervention is mandatory: isolated or multivisceral transplantation. The stages of pre-transplant assessment are given in Appendix G5 [156–158].

4. Medical Rehabilitation of Patients with SBS and IF

Implementation of medical rehabilitation of patients with SBS and IF should be carried out at all stages of medical care: hospital

stage — day hospital — outpatient observation. Rehabilitation measures should include an assessment of the patient's rehabilitation potential, followed by a program for the initial stage and the final goal of each stage of rehabilitation. Rehabilitation subsequent stages conducting, if the previous stage goal is not achieved, is inexpedient.

Patients with SBS and IF are a heterogeneous group, which requires a differentiated approach to their rehabilitation.

Group 1 — patients with residual segment of the small bowel amounting to 30–40 % (<200 cm) of its average length (500 cm). These patients may have transient (type 1) intestinal failure, requiring dietary restrictions and some pharmacological support to maintain enteral autonomy. Intravenous support is usually not required.

Group 2 (includes 2 categories of patients who will have temporary or lifelong intravenous dependence):

- patients with residual segment of the small bowel amounting to 10–20 % (50–100 cm). In this situation, there is almost always prolonged severe intestinal failure (type 2), requiring months (up to a year, sometimes more) of intravenous support (hydration + parenteral nutrition). Adaptive enteral autonomy can occur in 50 % of patients within 1 to 2 years of the postresection period;

- patients with residual segment of the small bowel amounting to 10 % (ultra-short intestine less than 50 cm). Type 3 intestinal failure develops, requiring lifelong intravenous support (hydration + parenteral nutrition).

Patient categories with low rehabilitative potential, which in the vast majority of cases will require intravenous support:

- presence of jejunostoma with the residual part of the intestine less than 100 cm;
- presence of an ileocolic anastomosis with right-sided hemicolectomy and residual small bowel less than 60 cm;
- presence of ileocolic anastomosis with residual segment of small bowel less than 35 cm even with preserved large bowel and ileocolic valve.

If the goal of rehabilitation is not achieved at any stage, the reasons for its failure must be analyzed:

- initially incorrectly assessed clinical and functional status of a patient;
- incorrectly assessed rehabilitation potential at the beginning of the stage;
- an inadequately designed program;

- low compliance in the implementation phase of the rehabilitation program.

The fundamental factors of rehabilitation of patients with SBS and IF are: individual assessment of the current clinical condition, the degree of “loss” of anatomical volume and function, as well as the expected timing of achieving the goal of each stage of rehabilitation.

Recommendation 37. For patients with intestinal failure, for optimal development of individual rehabilitation programs at all stages of treatment, it is advisable to formulate the degree of structural and functional dysfunction as early as possible. Level of evidence — 2, grade of recommendation — B.

Comments. A detailed clinical assessment of the patient at the initial stage of treatment should include data on the volume of previous surgery, condition and size of the residual small bowel, nutritional status at the time of surgery, as well as the main indicators characterizing the activity of gastrointestinal tract and other organs and body systems (FEH, acid-base balance, hemodynamics, respiratory parameters). Rehabilitation of patients with SBS and IF begins against the background of basic treatment and is supplemented by monitoring and correction of the patient's quality of life with the formation of a physical activity program aimed at stabilizing body mass. The main goal of physical activity is to maintain muscle mass. Exercises are performed according to generally accepted methods using the definition of intervals of the maximum and minimum allowable heart rate during loads (physical exercises) for a particular patient [159]. When assessing the impact of long-term PN on quality of life, most studies use two popular methods — the Short Form 36 Health Survey Questionnaire (SF-36) and the Euro QoL Index [129]. These tools are well adapted for patients with chronic diseases, are universal methods of quality of life assessment, but are not specific for patients receiving PN for a long time. In all quality of life studies, a patient or a close family member answers the questionnaire, and since perceptions of health and suffering are subjective life values, assessments of the patient and family, especially over time, provide the most valuable information. The patient's quality of life at any stage of treatment and rehabilitation is an essential tool for assessing their adequacy [160].

Recommendation 38. All patients with SBS and IF, in whom during the hospital phase

of their treatment there was a need to prescribe intravenous infusion therapy to support FEH and acid-base balance, as well as to connect additional PN, should, if possible, pass the sanatorium stage of rehabilitation, whose main objectives are personalized optimization (selection) of the patient's medical diet to achieve possible relative enteral autonomy and restore his physical activity.

Comments. In the immediate postresection period after extensive resection of the small bowel, a personalized selection of a water schedule and optimal therapeutic diet is necessary for most patients to reduce intestinal dyspepsia phenomena as well as dependence on intravenous infusion therapy and PN. At the end of the sanatorium stage, the further routing of these patients at the dispensary health stage of their further rehabilitation is determined.

5. Prevention and Follow-Up Medical Care, Medical Indications and Contraindications to the Use of Methods of Prevention

The main activities for the prevention of SBS-IF progression and the development of secondary complications are shown in Table 2.

Follow-up medical care of patients with SBS-IF is performed in accordance with Order No. 404н of the Ministry of Health of the Russian Federation of April 27, 2021, “On Approval of the Procedure for Preventive Medical Examination and Health Examination of Certain Groups of the Adult Population”. In accordance with this order, patients must undergo preventive medical examinations and health examinations in the medical organization where they receive primary health care. A general practitioner or a general practice doctor (family physician) is responsible for organizing and conducting preventive medical examinations and health examinations. Based on the results of the examination, the patient's health group is established, which can be changed. Patients with SBS-IF belong to health group III-a, which requires specialized medical care. For examination and dynamic assessment of their health status, as well as determining the further need for infusion therapy and parenteral nutrition of patients at home, specialists from centers with nutritional support groups and providing specialized medical care to this category of patients should be involved. The frequency of medical examinations and the list of necessary investigations in the follow-up medical care of patients with SBS-IF are presented in Table 3.

Table 2. Short bowel syndrome and intestinal failure complications prevention

Complications	Preventive activities
Erosive-ulcerative lesions of gastroduodenal mucosa	• Compliance with prescribed dietary restrictions and a split dietary regimen. • Prescription of gastric secretion blockers during the first 6 months of the postresection period and thereafter on demand
Worsening phenomena of maldigestion and malabsorption	• Split sparing diet (5–6 times a day) in small portions, taking into account dietary restrictions. • Water intake separated from meals (30 min before or 45 min after meals). • Coprogram control. • Intraintestinal decontamination with prescription of non-absorbable antibiotics (rifaximin, nifuroxazide), which is most relevant in the presence of an ileocolic anastomosis bypassing the ileocolic valve. • Prescription of gastric secretion blockers. • Prescription of pancreatin in microgranules or microtablets
Protein-energy malnutrition	• Optimization of therapeutic dietary nutrition of patients, taking into account the actual possibility of digestion and assimilation of various foods and dishes (severity of the phenomena of maldigestion and malabsorption). • Regular dynamic assessment in early and late postoperative periods of somatometric, clinical and laboratory (hemoglobin, lymphocytes, total protein, albumin, urea, glucose, triglycerides, electrolytes, nitrogen losses, etc.) indicators reflecting the state of the patient's nutritional status. • In case of progressive BM reduction phenomena of 5 % or more per month, supplement the patients' nutritional therapy with balanced polymeric and, if poorly tolerated, oligomeric ENMs, taking into account their individual tolerance and sensory preferences. • In case of continuing BM reduction and inability to provide patients with proper substrate supply through the gastrointestinal tract, additional and, if necessary, complete parenteral nutrition should be prescribed. • As digestion processes stabilize and enteral autonomy expands, allowing to maintain FEH and substrate provision of the body with energy and protein not less than 75–80 % of the need, parenteral nutrition should be gradually reduced under control of the dynamics of the main indicators of the nutritional status of patients. • PN is canceled when sufficient enteral autonomy (including pharmacological support) is achieved, when an orally consumed nutritional therapy will stabilize patients' nutritional status and ensure good quality of life
Cholelithiasis	• Split sparing diet (5–6 times a day) in small portions. • Course administration of preparations of ursodeoxycholic acid, taking into account individual tolerance and contraindications
Nephrolithiasis and oxalic nephropathy	• Water intake of 30 mL/kg body mass, taking into account intestinal tolerance (the amount of fluid consumed during the day should not lead to increased frequency of stools). If there are clinical signs of hypovolemia (thirst, dry mucosa, decreased skin turgor, hypotension, tachycardia, diuresis less than 1,000 mL/day, decreased central venous pressure) – intravenous infusion correction of FEH. • Prescription of calcium carbonate 1 g before each meal (5–6 g per day)
D-Lactic acidosis	• Simple carbohydrates consumption restrictions. • Intraintestinal decontamination by prescribing non-absorbable antibiotics (rifaximin, nifuroxazide)
Anemia	• Administration of foods high in heme-bound iron and vitamin B₁₂ into the diet. • Monitoring of hemoglobin, erythrocytes, iron and vitamin B₁₂ content in the blood, TIBC and transferrin. • Pharmacological correction of iron deficiency. • Periodic intramuscular injections of vitamin B₁₂ and folic acid oral administration
Osteoporosis	• Periodic monitoring of vitamin D levels (target level of at least 30 ng/mL). • A course of vitamin D and calcium preparations

6. Health Care Delivery Organization

When providing medical care to patients with SBS-IF and determining their subsequent routing at the dispensary health stage of their treatment, 2 groups should be distinguished:

1. Patients with intestinal failure type 1 with relatively mild postresection course of the disease and positively predicted morphofunctional adaptation of the residual small bowel segment with achievement of optimal enteral autonomy for 6–12 months.

2. Patients with postresection intestinal failure types 2 and 3 who have long-term (more than 12 months, sometimes lifelong) dependence on intravenous hydration and nutritional support.

The first group includes patients with residual segment of the small bowel amounting to 30–40 % (200 cm) of its average length (500 cm). These patients may have transient intestinal failure, requiring certain dietary restrictions, additional oral administration of balanced ENMs and some pharmacological correction of impaired digestive processes, allowing to achieve proper enteral autonomy during the first year. Wherein intravenous support is not required.

The second group includes 2 categories of patients who will have temporary or lifelong intravenous dependence:

A. Patients with residual segment of the small bowel amounting to 10–20 % (50–100 cm). In this situation, there is almost always prolonged severe intestinal failure (type 2), requiring months (up to a year, sometimes more) of intravenous support (hydration + parenteral nutrition). Adaptive enteral autonomy can occur

in 50–60 % of them within 1 to 2 years of the postresection period.

B. Patients with residual segment of the small bowel, which usually develops type 3 intestinal failure, requiring most often lifelong intravenous support (hydration + parenteral nutrition). The most frequently such a need arises:

- in the presence of jejunostoma with the residual part of the intestine less than 100 cm;
- in the presence of an ileocolic anastomosis with right-sided hemicolectomy and residual small bowel less than 60 cm;
- in the presence of ileocolic anastomosis with residual segment of small bowel less than 35 cm even with preserved large bowel and ileocolic valve.

Patients with enteral autonomy (group 1) may be followed up by a general practice doctor (family physician, general practitioner) or an outpatient gastroenterologist (where available). If necessary, they are referred for consultation to a gastroenterologist, nutritionist, surgeon.

Patients requiring parenteral nutrition and intravenous hydration must be supervised not only by the general practice doctor, but also by specialists specially trained in enteral and parenteral nutrition (Home Clinical Nutrition Center).

In accordance with Order No. 543H of the Ministry of Health of the Russian Federation on May 15, 2012 “On Approval of the Provision of Primary Health Care to the Adult Population”, group 2 patients can receive infusion therapy and parenteral nutrition as part of a “home care”. Such patients should be cared for by specialists trained in enteral and parenteral nutrition.

Table 3. The frequency of medical examinations and the list of necessary investigations in the follow-up medical care of patients with SBS-IF

Frequency of examinations	Obligatory studies list*
Monthly for the first 3 months after hospital discharge and then at least once a quarter	• Physical examination with assessment of subjective symptoms • Anthropometry (body mass, BMI) • Full blood count • Clinical urine analysis • Coprogram • Blood chemistry (ALT, AST, bilirubin, urea, total protein, albumin, glucose, cholesterol, triglycerides, potassium, sodium, calcium, magnesium, iron, phosphates) • Vitamins B₁₂ and D — once every 6 months • ECG • Densitometry — once a year

Notes: other tests are conducted in accordance with the requirements of Order No. 404 of the Ministry of Health of the Russian Federation of April 27, 2021; discharge of patients with SBS-IF from the dispensary registration is possible not earlier than after 12 months and only when full enteral autonomy is achieved.

7. Health Care Delivery Quality Assessment Criteria

No.	Quality criteria	Level of evidence	Grades of recommendation
1	Assessment of nutritional status indicators in the early postoperative period in patients with SBS and IF: total protein, albumin, blood lymphocytes, body mass and BMI dynamics	1	A
2	Early enteral nutrition in the absence of contraindications	1	A
3	Parenteral nutrition in the presence of contraindications to enteral nutrition or inability to properly implement enteral nutrition	2	B
4	Dynamic assessment of the main indicators of nutritional status at least once a week during the first month of the postoperative period: body mass, BMI, hemoglobin, lymphocytes, total protein, albumin, blood lymphocytes	2	B
5	Infusion therapy and parenteral nutrition (if possible, at home) in patients with SBS and IF with low efficiency of oral dietary nutrition with additional intake of enteral nutritional mixtures by sipping	2	B
6	Regular monitoring of somatometric (body mass, BMI) and laboratory (full blood count, ALT, AST, bilirubin, urea, total protein, albumin, electrolytes) indicators reflecting the dynamics of nutritional status at least once every 3 months in patients receiving HPN	2	B

Note. The criteria apply at all three levels of care.

References

1. *Соботка Л.* (ред.) Основы клинического питания. 4-е изд. Пер. с англ. М.: МедЭкспертПресс, 2015. [Sobotka L. (ed.) Basics in clinical nutrition. 4th ed. Tr. from English. Moscow: MedExpertPress, 2015 (In Russ.).]
2. *Buchman A.L., Scolapio J., Fryer J.* AGA technical review on short bowel syndrome and intestinal transplantation. *Gastroenterology*. 2003;124(4):1111–34. DOI: 10.1016/S0016-5085(03)70064-x
3. *Mughal M., Irving M.* Home parenteral nutrition in the United Kingdom and Ireland. *Lancet*. 1986;2:383–7. DOI: 10.1016/S0140-6736(86)90065-6
4. *Van Gossum A., Bakker H., Bozzetti F., Leon-Sanz M., Hebuterne X., Pertkiewicz M., et al.* Home parenteral nutrition in adults: a European multicentre survey in 1997. ESPEN – Home Artificial Nutrition Working Group. *Clin Nutr*. 1999;18(3):135–40. DOI: 10.1054/clnu.1999.0021
5. *Juana-Roa J., Wanden-Berghe C., Sanz-Valero J.* The reality of homebased parenteral nutrition in Spain. *Nutr Hosp*. 2011;26(2):364–8. DOI: 10.1590/S0212-16112011000200018
6. *Jeppesen P.B.* Teduglutide, a novel glucagon-like peptide 2 analog, in the treatment of patients with short bowel syndrome. *Therap Adv Gastroenterol*. 2012;5(3):159–71. DOI: 10.1177/1756283X11436318
7. *Brandt C.F., Bangsgaard L., Jess T., Staun M.* The evolution of treatment of patients with intestinal failure with home parenteral nutrition. *Gastroenterology*. 2012;142(5):613–4. DOI: 10.1016/S0016-5085(12)62359-2
8. *Салтанов А.И., Попова Т.С., Хубутия М.Ш.* Энтеральное и парентеральное питание: национальное руководство. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2014. [Saltanov A.I., Popova T.S., Khubutiya M.Sh. Enteral and parenteral nutrition: national guidelines. Moscow: GEOTAR-Media; 2014 (In Russ.).]
9. *Safioleas M., Stamatakis M., Safioleas P., Diab A., Karanikola E., Safioleas C.* Short bowel syndrome: amelioration of diarrhea after vagotomy and pyloroplasty for peptic hemorrhage. *Tohoku J Exp Med*. 2008;214(1):7–10. DOI: 10.1620/tjem.214.7
10. *Thompson J.S., DiBaise J.K., Iyer K.R., Yeats M., Sudan D.L.* Postoperative short bowel syndrome. *J Am Coll Surg*. 2005;201(1):85–9. DOI: 10.1016/j.jamcollsurg.2005.02.034
11. *Donohoe C.L., Reynolds J.V.* Short bowel syndrome. *Surgeon*. 2010;8(5):270–9. DOI: 10.1016/j.surge.2010.06.004
12. *Pironi L., Hebuterne X., Van Gossum A., Messing B., Lyszkowska M., Colomb V., et al.* Candidates for intestinal transplantation: a multicenter survey in Europe. *Am J Gastroenterol*. 2006;101(7):1633–43. DOI: 10.1111/j.1572-0241.2006.00710.x
13. *Amiot A., Messing B., Corcos O., Panis Y., Joly F.* Determinants of home parenteral nutrition dependence and survival of 268 patients with nonmalignant short bowel syndrome. *Clin Nutr*. 2013;32(3):368–74. DOI: 10.1016/j.clnu.2012.08.007
14. *Jeppesen P.B.* Spectrum of Short Bowel Syndrome in Adults: Intestinal Insufficiency to Intestinal Failure. *JPEN J Parenter Enteral Nutr*. 2014;38(1):8–13. DOI: 10.1177/0148607114520994
15. *Carbannel F., Cosnes J., Chevret S., Beaugerie L., Ngô Y., Malafosse M., et al.* The role of anatomic factors in nutritional autonomy after extensive small bowel resection. *JPEN J Parenter Enteral Nutr*. 1996;20(4):275–80. DOI: 10.1177/0148607196020004275
16. *Баранская Е.К., Шульпекова Ю.О.* Принципы ведения пациентов с синдромом короткого кишечника. *Русский медицинский журнал*. 2010;18(13):789–94. [Baranskaya E.K., Shulpekova Yu.O. Principles of management of patients with short bowel syndrome. *Russian medical journal*. 2010;18(13):789–94 (In Russ.).]
17. *Nightingale J., Woodward J.M.; Small Bowel and Nutrition Committee of the British Society of Gastroenterology.* Guidelines for management of patients with a short bowel. *Gut*. 2006;55 Suppl 4(Suppl 4):iv1–12. DOI: 10.1136/gut.2006.091108
18. *Shaffer J.* Intestinal failure: definition and service development. *Clin Nutr*. 2002;21:144–7.
19. *Thompson J.S., Weseman R., Rochling F., Grant W., Botha J., Mercer D.F.* Pre-resection BMI influences post

- resection BMI in short bowel syndrome. XI International Small Bowel Transplant Symposium; 2009; Bologna, Italy: Medimond International Proceedings. 2009;103–9.
20. Thompson J.S., Weseman R., Rochling F.A., Mercer D.F. Current management of short bowel syndrome. *Curr Probl Surg.* 2012;49(2):52–115. DOI: 10.1067/j.cpsurg.2011.10.002
 21. Szczgiel B., Jonkers-Schuitema C., Naber T. Basics in Clinical Nutrition: Nutritional support in extensive gut resections (short bowel). *Eur e-J Clin Nutr Metab.* 2010;5(1):63–8. DOI: 10.1016/j.eclnm.2009.06.021
 22. Kelly D.G., Tappenden K.A., Winkler M.F. Short bowel syndrome: highlights of patient management, quality of life, and survival. *JPEN J Parenter Enteral Nutr.* 2014;38(4):427–37. DOI: 10.1177/0148607113512678
 23. Scolapio J.S. Short bowel syndrome. *JPEN J Parenter Enteral Nutr.* 2002;26(5):11–6. DOI: 10.1177/014860710202600506
 24. Nandivada P., Fell G.L., Gura K.M., Puder M. Lipid emulsions in the treatment and prevention of parenteral nutrition-associated liver disease in infants and children. *Am J Clin Nutr.* 2016;103(2):629–34. DOI: 10.3945/ajcn.114.103986
 25. Wales P.W., Allen N., Worthington P., George D., Compher C. American Society for Parenteral and Enteral Nutrition. Teitelbaum D. ASPEN clinical guidelines: Support of pediatric patients with intestinal failure at risk of parenteral nutrition-associated liver disease. *JPEN J Parenter Enteral Nutr.* 2014;38(5):538–57. DOI: 10.1177/0148607114527772
 26. Kapoor V., Malviya M.N., Soul R. Lipid emulsion for parenterally fed term and late preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev.* 2019;6(6):CD013171. DOI: 10.1002/14651858.CD013171.pub2
 27. Caldarini M.I., Pons S., D'Agostino D., Greco G., Negri G., Ascione A., et al. Abnormal fecal flora in a patient with short bowel syndrome. An in vitro study on effect of pH on D-lactic acid production. *Dig Dis Sci.* 1996;41(8):1649–52. DOI: 10.1007/BF02087915
 28. Луфт В.М. Руководство по клиническому питанию. СПб.: Арт-Экспресс; 2016. [Luft V.M. Clinical Nutrition Guide. St. Petersburg: Art-Express; 2016 (In Russ.).]
 29. Соломенцева Т.А. Синдром короткой кишки: тактика врача-гастроэнтеролога. Острые и неотложные состояния в практике врача. 2009;5:50–5. [Solomentseva T.A. Short bowel syndrome: tactics of a gastroenterologist. Acute and urgent conditions in the practice of a doctor. 2009;5:50–5 (In Russ.).]
 30. Gennari F.J., Weise W.J. Acid-base disturbances in gastrointestinal disease. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2008;3(6):1861–8. DOI: 10.2215/CJN.02450508
 31. DuPont A.W., Sellin J.H. Ileostomy diarrhea. *Curr Treat Options Gastroenterol.* 2006;9(1):39–48. DOI: 10.1007/s11938-006-0022-7
 32. Sriram K., Lonchyna V.A. Micronutrient supplementation in adult nutrition therapy: practical considerations. *JPEN J Parenter Enteral Nutr.* 2009;33(5):548–62. DOI: 10.1177/0148607108328470
 33. Pironi L., Arends J., Bozzetti F., Cuerda C., Gillanders L., Jeppesen P.B., et al. ESPEN guidelines on chronic intestinal failure in adults. *Clin Nutr.* 2016;35(2):247–307. DOI: 10.1016/j.clnu.2016.01.020. Erratum in: *Clin Nutr.* 2017;36(2):619.
 34. Gabe S.M., Shaffer J.L., Forbes A., Holst M., Irtun O., Klek S., et al. The management of patients with high output enterocutaneous gastrointestinal fistulae: a European Survey. *Clin Nutr.* 2012;7(1, Suppl):14–5. DOI: 10.1016/S1744-1161(12)70034-0
 35. Staun M., Pironi L., Bozzetti F., Baxter J., Forbes A., Joly F., et al. ESPEN Guidelines on Parenteral Nutrition: Home Parenteral Nutrition (HPN) in adult patients. *Clin Nutr.* 2009;28(4):467–79. DOI: 10.1016/j.clnu.2009.04.001
 36. Heyland D.K. Enteral and parenteral nutrition in the seriously ill, hospitalized patient: a critical review of the evidence. *J Nutr Health Aging.* 2000;4(1):31–41.
 37. Eckerwall G., Andersson R. Early enteral nutrition in severe acute pancreatitis. *Scand J Gastroenterol.* 2001;36(5):449–57. DOI: 10.1080/003655201750153179
 38. Definition of geriatrics. <https://uemsgeriatricmedicine.org/www/land/definition/english.asp>
 39. Weimann A., Braga M., Carli F., Higashiguchi T., Hubner M., Klek S., et al. ESPEN guideline: Clinical nutrition in surgery. *Clin Nutr.* 2017;36(6):623–50. DOI: 10.1016/j.clnu.2017.02.013
 40. Chen S., Xia Y., Zhu G., Yan J., Tan C., Deng B., et al. Glutamine supplementation improves intestinal cell proliferation and stem cell differentiation in weanling mice. *Food Nutr Res.* 2018;62. DOI: 10.29219/fnr.v62.1439
 41. Zhong X., Zhang X.H., Li X.M., Zhou Y.M., Li W., Huang X.X., et al. Intestinal growth and morphology is associated with the increase in heat shock protein 70 expression in weaning piglets through supplementation with glutamine. *J Anim Sci.* 2011;89(11):3634–42. DOI: 10.2527/jas.2010-3751
 42. Ding L.A., Li J.S. Effects of glutamine on intestinal permeability and bacterial translocation in TPN-rats with endotoxemia. *World J Gastroenterol.* 2003;9(6):1327–32. DOI: 10.3748/wjg.v9.i6.1327
 43. Mingxiao G.U.O., Yousheng L.I., Jieshou L.I. Effect of growth hormone, glutamine, and enteral nutrition on intestinal adaptation in patients with short bowel syndrome. *Turk J Gastroenterol* 2013;24(6):463–8. DOI: 10.4318/tjg.2013.0555
 44. Scolapio J.S., McGreevy K., Tennyson G.S., Burnett O.L. Effect of glutamine in short-bowel syndrome. *Clin Nutr.* 2001;20(4):319–23. DOI: 10.1054/clnu.2001.0433
 45. Луфт В.М. Справочник по клиническому питанию. СПб.: Росбальт; 2018. [Luft V.M. Handbook of Clinical Nutrition. St. Petersburg: Rosbalt; 2018 (In Russ.).]
 46. McIntyre P.B., Fitchew M., Lennard Jones J.E. Patients with a high jejunostomy do not need a special diet. *Gastroenterology.* 1986;91(1):25–33. DOI: 10.1016/0016-5085(86)90434-8
 47. Levy E., Frileux P., Sandrucci S., Ollivier J.M., Masihi J.P., Cosnes J., et al. Continuous enteral nutrition during the early adaptive stage of the short bowel syndrome. *Br J Surg.* 1988;75(6):549–53. DOI: 10.1002/bjs.1800750615
 48. Луфт В.М., Багненко С.Ф., Шербук Ю.А., Луфт А.В. Энтеральное питание больных в интенсивной медицине. СПб.: ART-XPRESS; 2010. [Luft V.M., Bagnenko S.F., Shcherbuk Yu.A., Luft A.V. Enteral nutrition of patients in intensive care. St. Petersburg: ART-XPRESS; 2010 (In Russ.).]
 49. Nightingale J.M., Kamm M.A., van der Sijp J.R., Ghatei M.A., Bloom S.R., Lennard Jones J.E. Gastrointestinal hormones in short bowel syndrome. Peptide YY may be the 'colonic brake' to gastric emptying. *Gut.* 1996;39(2):267–72. DOI: 10.1136/gut.39.2.267
 50. Cosnes J., Evard D., Beaugerie L., Gendre J.P., Le Quintrec Y. Improvement in protein absorption with a small-peptide-based diet in patients with high jejunostomy. *Nutrition* 1992;8(6):406–11.
 51. Joly F., Dray X., Corcos O., Barbot L., Kapel N., Messing B. Tube feeding improves intestinal absorption in short bowel syndrome patients. *Gastroenterology.* 2009;136(3):824–31. DOI: 10.1053/j.gastro.2008.10.084
 52. Forbes A. Challenges in treating intestinal failure and short bowel syndrome. https://11nutrition.com/mod_11l/TOPIC12/old_version/m122.htm
 53. Zaidel O., Lin H.C. Uninvited Guests: The Impact of Small Intestinal Bacterial Overgrowth on Nutritional Status. *Practical Gastroenterology.* 2003;27–34. <https://med.virginia.edu/ginutrition/wp-content/uploads/sites/199/2015/11/zaidelarticle-July-03.pdf>
 54. Nordgaard I., Hansen B.S., Mortensen P.B. Colon as a digestive organ in patients with short bowel. *Lancet.* 1994;343:373–6. DOI: 10.1016/s0140-6736(94)91220-3
 55. Lembo A., Zakko S.F., Ferreira N.L., Ringel Y. Rifaximin for the treatment of diarrhea associated irritable bowel syndrome: short term treatment leading to long term sus-

- tained response. *Gastroenterology*. 2008;134(4):545. DOI: 10.1016/S0016-5085(08)62544-5
56. Pimentel M., Lembo A., Chey W.D., Zakko S., Ringel Y., Yu J., et al. Rifaximin therapy for patients with irritable bowel syndrome without constipation. *N Engl J Med*. 2011;364(1):22–32. DOI: 10.1056/NEJMoa1004409
 57. Парфенов А.И. Энтерология. М.: ООО «Медицинское информационное агентство»: 2008. [Parfenov A.I. Enterology. Moscow: Medicinskoe informacionnoe agentstvo; 2008 (In Russ.)].
 58. Vanner S. The small intestinal bacterial overgrowth. Irritable bowel syndrome hypothesis: Implications for treatment. *Gut*. 2008;57(9):1315–21. DOI: 10.1136/gut.2007.133629
 59. Авдеев В. Диагностика и лечение синдрома избыточного роста бактерий в тонкой кишке. *Врач*. 2010;12:1–3. [Avdeev V. Diagnosis and treatment of bacterial overgrowth syndrome in the small intestine. *Vrach*. 2010;12:1–3 (In Russ.)].
 60. Маев И.В., Ивашкина И.Ю., Кучерявый Ю.А., Оганесян Т.С. Диагностика и лечение синдрома избыточного бактериального роста в тонкой кишке. *Экспериментальная гастроэнтерология*. 2011;3:125–9. [Maev I.V., Ivashkina I.Yu., Kucheryavyy Yu.A., Oganesyanyan T.S. Diagnosis and treatment of bacterial overgrowth syndrome in the small intestine. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2011;3:125–9 (In Russ.)].
 61. Wang B., Wu G., Zhou Z., Dai Z., Sun Y., Ji Y. et al. Glutamine and intestinal barrier function. *Amino Acids*. 2015;47(10):2143–54. DOI: 10.1007/s00726-014-1773-4
 62. Gabrielli M., Angelo G.D., Rienzo T.D.I., Scarpellini E., Ojetti V. Diagnosis of small intestinal bacterial overgrowth in the clinical practice. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2013;17(2; Suppl):30–5.
 63. Бондаренко В.М., Мацулевиц Т.В. Дисбактериоз кишечника как клиничко-лабораторный синдром: современное состояние проблемы. *Руководство для врачей*. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2007. [Bondarenko V.M., Matsulevich T.V. Intestinal dysbacteriosis as a clinical and laboratory syndrome: the current state of the problem. Guide for doctors. M.: GEOTAR-Media; 2007 (In Russ.)].
 64. Ардатская М.Д. Синдром избыточного бактериального роста: учебное пособие. М.: Форте Принт; 2011. [Ardatskaya M.D. Bacterial Overgrowth Syndrome. Moscow: Forte Print; 2011 (In Russ.)].
 65. Плотникова Е.Ю., Борщ М.В., Краснова М.В., Баранова Е.Н. Некоторые аспекты диагностики и лечения избыточной бактериальной контаминации тонкой кишки в клинической практике. *Лечащий врач*. 2013;2:40–4. [Plotnikova E.Yu., Borshch M.V., Krasnova M.V., Baranova E.N. Some aspects of diagnosis and treatment of excessive bacterial contamination of the small intestine in clinical practice. *Lechashchiy vrach*. 2013;2:40–4 (In Russ.)].
 66. Nightingale J.M.D., Lennard-Jones J.E., Walker E.R., Farthing M.J. Oral salt supplements to compensate for jejunostomy losses: comparison of sodium chloride capsules, glucose electrolyte solution and glucose polymer electrolyte solution (Maxijul). *Gut*. 1992;33(6):759–61. DOI: 10.1136/gut.33.6.759
 67. Nightingale J.M.D. The short bowel. In: Nightingale J.M.D., ed. *Intestinal Failure*. London, UK: Greenwich Medical Media; 2001.
 68. Parrish C.R. The Clinician's Guide to Short Bowel Syndrome. *Practical Gastroenterology*. 2005;67–106. <https://citeseerx.ist.psu.edu/viewdoc/download?doi=10.1.1.477.3639&rep=rep1&type=pdf>
 69. Jeppesen P.B., Hoy C.E., Mortensen P.B. Differences in essential fatty acid requirements by enteral and parenteral routes of administration in patients with fat malabsorption. *Am J Clin Nutr*. 1999;70(1):78–84. DOI: 10.1093/ajcn/70.1.78
 70. Kunz A.N., Noel J.M., Fairchok M.P. Two cases of Lactobacillus bacteremia during probiotic treatment of short gut syndrome. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2004;38(4):457e8. DOI: 10.1097/00005176-200404000-00017
 71. De Groote M.A., Frank D.N., Dowell E., Glode M.P., Pace N.R. Lactobacillus rhamnosus GG bacteremia associated with probiotic use in a child with short gut syndrome. *Pediatr Infect Dis J*. 2005;24(3):278–80. DOI: 10.1097/01.inf.0000154588.79356.e6
 72. Маевская Е.А., Черёмушкин С.В., Кривобородова Н.А., Кучерявый Ю.А. Синдром избыточного бактериального роста в тонкой кишке: от последних научных данных к рутинной практике. *Клинические перспективы гастроэнтерологии, гепатологии*. 2015;5:29–40. [Maevskaya E.A., Cheryomushkin S.V., Krivoborodova N.A., Kucheryavyy Yu.A. Bacterial overgrowth syndrome in the small intestine: from recent scientific data to routine practice. *Clinical Perspectives Gastroenterol Hepatol*. 2015;5:29–40 (In Russ.)].
 73. Quigley E.M.M., Flourie B. Probiotics and irritable bowel syndrome: a rationale for their use and an assessment of the evidence to date. *Neurogastroenterol Motil*. 2007;19(3):166–72. DOI: 10.1111/j.1365-2982.2006.00879.x
 74. Ардатская М.Д., Логинов В.А., Минушкин О.Н. Новые возможности диагностики и коррекции микробиоценологических нарушений кишечника. *Consilium medicum. Гастроэнтерология*. 2013;2:51–8. [Ardatskaya M.D., Loginov V.A., Minushkin O.N. New possibilities for diagnosing and correcting microecological disorders of the intestine. *Consilium medicum. Gastroenterology*. 2013;2:51–8 (In Russ.)].
 75. Uchida H., Yamamoto H., Kisaki Y., Fujino J., Ishimaru Y., Ikeda H. D-lactic acidosis in short-bowel syndrome managed with antibiotics and probiotics. *J Pediatr Surg Actions*. 2004;39(4):634–6. DOI: 10.1016/j.jpedsurg.2003.12.026
 76. Reddy V.S., Patole S.K., Rao S. Role of probiotics in short bowel syndrome in infants and children: systematic review. *Nutrients*. 2013;5(3):679–99. DOI: 10.3390/nu5030679
 77. Shenderov B.A. Metabiotics: novel idea or natural development of probiotic conception. *Microb Ecol Health Dis*. 2013;24:203–99. DOI: 10.3402/mehd.v24i0.20399
 78. Jeppesen P.B., Christensen M.S., Hoy C.E., Mortensen P.C. Essential fatty acid deficiency in patients with severe fat malabsorption. *Am J Clin Nutr*. 1997;65(3):837–43. DOI: 10.1093/ajcn/65.3.837
 79. Лейдерман И.Н., Ярошецкий А.И., Кокарев Е.А., Мазурок В.А. Парентеральное питание. Вопросы и ответы. *Руководство для врачей*. СПб.: Онли Пресс; 2016. [Leiderman I.N., Yaroshetsky A.I., Kokarev E.A., Mazurok V.A. Parenteral nutrition. Questions and answers. Guide for doctors. St. Petersburg: Only Press; 2016 (In Russ.)].
 80. Pironi L., Arends J., Baxter J., Bozzetti F., Peláez R.B., Cuerda C., et al. ESPEN endorsed recommendations. Definition and classification of intestinal failure in adults. *Clin Nutr*. 2015;34(2):171–80. DOI: 10.1016/j.clnu.2014.08.017
 81. Crenn P., Coudray-Lucas C., Thuillier F., Cynober L., Messing B. Postabsorptive plasma citrulline concentration is a marker of absorptive enterocyte mass and intestinal failure in humans. *Gastroenterology*. 2000;119(6):1496–505. DOI: 10.1053/gast.2000.20227
 82. Pironi L., Joly F., Forbes A., Colomb V., Lyszkowska M., Baxter J., et al. Long-term follow-up of patients on home parenteral nutrition in Europe: implications for intestinal transplantation. *Gut*. 2011;60(1):17–25. DOI: 10.1136/gut.2010.223255
 83. Barnadas G. Navigating home care: parenteral nutrition – part two. *Pract Gastroenterol*. 2003;27:13–30.
 84. Kelly D.G. The clinician's responsibility for the consumer's financial wellbeing. *Nutr Clin Pract*. 2006;21(6):539–41. DOI: 10.1177/0115426506021006539
 85. Mascioli E.A., Lopes S.M., Champagne C., Driscoll D.F. Essential fatty acid deficiency and home total parenteral nutrition patients. *Nutrition*. 1996;12(4):245–9. DOI: 10.1016/S0899-9007(96)90850-3
 86. Jeppesen P.B., Hoy C.E., Mortensen P.B. Deficiencies of essential fatty acids, vitamin A and E and changes in

- plasma lipoproteins in patients with reduced fat absorption or intestinal failure. *Eur J Clin Nutr.* 2000;54(8):632–42. DOI: 10.1038/sj.ejcn.1601067
87. Dizdar O.S., Basmaz O., Kocer D., Dursun Z.B., Avci D., Karakükcü C., et al. Nutritional Risk, Micronutrient Status and Clinical Outcomes: A Prospective Observational Study in an Infectious Disease Clinic. *Nutrients.* 2016;8(3):124. DOI: 10.3390/nu8030124
 88. Quigley E.M., Quera R., Abu-Shanab A. The Enteric Flora in Intestinal Failure: Small Intestinal Bacterial Overgrowth and Gut-Derived Sepsis. Malden: Blackwell Publishing; 2009.
 89. Novak F., Heyland D.K., Avenell A., Drover J.W., Su X. Glutamine supplementation in serious illness: a systematic review of the evidence. *Crit Care Med.* 2002;30(9):2022–9. DOI: 10.1097/00003246-200209000-00011
 90. Fusaro F., Hermans D., Wanty C., Veyckemans F., Pirenne J., Reding R. Post-serial transverse enteroplasty bowel redilatation treated by longitudinal intestinal lengthening and tailoring procedure. *J Pediatr Surg.* 2012;47(10):e19–22. DOI: 10.1016/j.jpedsurg.2012.05.023
 91. Culkan A., Gabe S., Bjarnason I., Grimble G., Madden A.M., Forbes A. A double-blind, randomized, controlled crossover trial of glutamine supplementation in home parenteral nutrition. *Eur J Clin Nutr.* 2008;62(5):575–83. DOI: 10.1038/sj.ejcn.1602754
 92. Helmrath M.A., Fong J.J., Dekaney C.M., Henning S.J. Rapid expansion of intestinal secretory lineages following massive small bowel resection in mice. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol.* 2007;292(1):215–22. DOI: 10.1152/ajpgi.00188.2006
 93. D'Antiga L., Goulet O. Intestinal failure in children: The European view. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2013;56(2):118–26. DOI: 10.1097/MPG.0b013e318268a9e3
 94. Kapoor V., Malviya M.N., Soul R. Lipid emulsion for parenterally fed term and late preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev.* 2019;6(6):CD013171. DOI: 10.1002/14651858.CD013171.pub2
 95. Jeppesen P.B., Lund P., Gottschalk I.B., Nielsen H.B., Holst J.J., Mortensen J., et al. Short bowel patients treated for two years with glucagon-like peptide 2 (GLP-2): compliance, safety, and effects on quality of life. *Gastroenterol Res Pract.* 2009;2009:425759. DOI: 10.1155/2009/425759
 96. Jeppesen P.B., Sanguinetti E.L., Buchman A., Howard L., Scolapio J.S., Ziegler T.R., et al. Teduglutide (ALX-0600), a dipeptidyl peptidase IV resistant glucagon-like peptide 2 analogue, improves intestinal function in short bowel syndrome patients. *Gut.* 2005;54(9):1224–31. DOI: 10.1136/gut.2004.061440
 97. Jeppesen P.B., Pertkiewicz M., Forbes A., Pironi L., Gabe S.M., Joly F., et al. Quality of life in patients with short bowel syndrome treated with the new glucagon-like peptide-2 analogue teduglutide – analyses from a randomised, placebo-controlled study. *Clin Nutr.* 2013;32(5):713–21. DOI: 10.1016/j.clnu.2013.03.016
 98. Carbonnel F., Cosnes J., Chevet S., Beauverie L., Ngo Y., Malafose M., et al. The role of anatomic factors in nutritional autonomy after extensive small bowel resection. *JPEN J Parenter Enteral Nutr.* 1996;20:275–80. DOI: 10.1152/ajpgi.00188.2006
 99. Iyer K., Fujioka K., Boullata J.I., Zeigler T.R., Yuoseff N.N., Seidner D.L. Long-Term Safety and Efficacy with Teduglutide Treatment in Patients with Intestinal Failure Associated with Short Bowel Syndrome (SBS-IF): The Steps-3 Study. *Clin Nutr.* 2014;33:S167–8. DOI: 10.1016/S0261-5614(14)50437-2
 100. Schwartz L.K., O'Keefe S.J., Fujioka K., Gabe S.M., Lamprecht G., Pape U.F., et al. Long-Term Teduglutide for the Treatment of Patients With Intestinal Failure Associated With Short Bowel Syndrome. *Clin Transl Gastroenterol.* 2016;7(2):e142. DOI: 10.1038/ctg.2015.69
 101. Byrne T.A., Wilmore D.W., Iyer K., Dibaise J., Clancy K., Robinson M.K., et al. Growth hormone, glutamine, and an optimal diet reduces parenteral nutrition in patients with short bowel syndrome: a prospective, randomized, placebo-controlled, double-blind clinical trial. *Ann Surg.* 2005;242(5):655–61. DOI: 10.1097/01.sla.0000186479.53295.14
 102. Chen Y., Tai Y.H., Tseng B.J., Tseng S.H. Influence of Growth Hormone and Glutamine on Intestinal Stem Cells: A Narrative Review. *Nutrients.* 2019;11(8):1941. DOI: 10.3390/nu11081941
 103. Shanbhogue L.K., Molenaar J.C. Short bowel syndrome: metabolic and surgical management. *Br J Surg.* 1994;81(4):486–99. DOI: 10.1002/bjs.1800810404
 104. Thompson J.S. Surgery for patients with a short bowel. In: Nightingale J.M.D., eds. *Intestinal failure.* Greenwich: Greenwich Medical Media Limited. 2001:515–27.
 105. Howard L., Claunch C., McDowell R., Timchalk M. Five years of experience in patients receiving home nutrition support with the implanted reservoir: a comparison with the external catheter. *JPEN J Parenter Enteral Nutr.* 1989;13(5):478–83. DOI: 10.1177/0148607189013005478
 106. Kuizon D., Gordon S.M., Dolmatch B.L. Single-lumen subcutaneous ports inserted by interventional radiologists in patients undergoing chemotherapy: incidence of infection and outcome of attempted catheter salvage. *Arch Intern Med.* 2001;161(3):406–10. DOI: 10.1001/archinte.161.3.406
 107. Hickman R.O., Buckner C.D., Clift R.A., Sanders J.E., Stewart P., Thomas E.D. A modified right atrial catheter for access to the venous system in marrow transplant recipients. *Surg Gynecol Obstet.* 1979;148(6):871–5.
 108. Broviac J.W., Cole J.J., Scribner B.H. A silicone rubber atrial catheter for prolonged parenteral alimentation. *Surg Gynecol Obstet.* 1973;136(4):602–6.
 109. McGee D.C., Gould M.K. Preventing complications of central venous catheterization. *N Engl J Med.* 2003;348(12):1123–33. DOI: 10.1056/NEJMr011883
 110. Cotogni P., Pittiruti M., Barbero C., Monge T., Palmo A., Boggio Bertinet D. Catheter-related complications in cancer patients on home parenteral nutrition: a prospective study of over 51,000 catheter days. *JPEN J Parenter Enteral Nutr.* 2013;37(3):375–83. DOI: 10.1177/0148607112460552
 111. Cowl C.T., Weinstock J.V., Al-Jurf A., Ephgrave K., Murray J.A., Dillon K. Complications and cost associated with parenteral nutrition delivered to hospitalized patients through either subclavian or peripherally-inserted central catheters. *Clin Nutr.* 2000;19(4):237–43. DOI: 10.1054/clnu.2000.0103
 112. Verso M., Agnelli G., Kamphuisen P.W., Ageno W., Bazzano M., Lazzaro A., et al. Risk factors for upper limb deep vein thrombosis associated with the use of central vein catheter in cancer patients. *Intern Emerg Med.* 2008;3(2):117–22. DOI: 10.1007/s11739-008-0125-3
 113. Cadman A., Lawrence J.A., Fitzsimmons L., Spencer-Shaw A., Swindell R. To clot or not to clot? That is the question in central venous catheters. *Clin Radiol.* 2004;59(4):349–55. DOI: 10.1016/j.crad.2003.11.015
 114. O'Grady N.P., Alexander M., Burns L.A., Dellinger E.P., Garland J., Heard S.O., et al. Healthcare infection control practices advisory committee. Guidelines for the prevention of intravascular catheter-related infections. *Am J Infect Control.* 2011;39(Suppl. 1):S1–4. DOI: 10.1016/j.ajic.2011.01.003
 115. Goode C.J., Titler M., Rakel B., Ones D.S., Kleiber C., Small S., et al. A meta-analysis of effects of heparin flush and saline flush: quality and cost implications. *Nurs Res.* 1991;40(6):324–30.
 116. Capdevila J.A., Gavalda J., Fortea J., Lopez P., Martin M.T., Gomis X., et al. Lack of antimicrobial activity of sodium heparin for treating experimental catheter-related infection due to *Staphylococcus aureus* using the antibiotic-

- lock technique. Clin Microbiol Infect. 2001;7(4):206–12. DOI: 10.1046/j.1469-0691.2001.00233.x
117. Профилактика катетер-ассоциированных инфекций кровотока и уход за центральным венозным катетером. Клинические рекомендации, 2017. [Prevention of catheter-associated bloodstream infections and care of the central venous catheter. Clinical guidelines, 2017 (In Russ.)]. <http://nasci.ru/?id=2889>
 118. Randolph A.G., Cook D.J., Gonzales C.A., Andrew M. Benefit of heparin in peripheral venous and arterial catheters: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. Br Med J. 1998;316(7136):969–75. DOI: 10.1136/bmj.316.7136.969
 119. Shanks R.M., Donegan N.P., Graber M.L., Buckingham S.E., Zegans M.E., Cheung A.L., et al. Heparin stimulates staphylococcus aureus biofilm formation. Infect Immun. 2005;73(8):4596–606. DOI: 10.1128/IAI.73.8.4596-4606.2005
 120. Goossens G.A., Jerome M., Janssens C., Peetermans W.E., Fieuws S., Moons P., et al. Comparing normal saline versus diluted heparin to lock non-valved totally implantable venous access devices in cancer patients: a randomised, non-inferiority, open trial. Ann Oncol. 2013;24(7):1892–9. DOI: 10.1093/annonc/mdt114
 121. Wouters Y., Causevic E., Klek S., Groenewoud H., Wanten G.J.A. Use of Catheter Lock Solutions in Patients Receiving Home Parenteral Nutrition: A Systematic Review and Individual-Patient Data Meta-Analysis. JPEN J Parenter Enteral Nutr. 2020;44(7):1198–209. DOI: 10.1002/jpen.1761
 122. Shah C.B., Wittelmann M.W., Costerton J.W., Parenteau S., Pelak M., Arsenault R., et al. Antimicrobial activity of a new solution for closing the catheter. Antimicrob Agents Chemother. 2002;46(6):1674–9. DOI: 10.1128/AAC.46.6.1674-1679.2002
 123. Tribler S., Brandt C.F., Anne H Petersen A.H., Petersen J.H., Fuglsang K.A., Staun M., et al. Taurolidine-citrate-heparin lock reduces catheter-related bloodstream infections in intestinal failure patients dependent on home parenteral support: a randomized, placebo-controlled trial. Am J Clin Nutr. 2017;106(3):839–48. DOI: 10.3945/ajcn.117.158964
 124. Gundogan K., Dave N.J., Griffith D.P., Zhao V.M., McNally T.A., Easley K.A., et al. Ethanol Lock Therapy Markedly Reduces Catheter-Related Blood Stream Infections in Adults Requiring Home Parenteral Nutrition: A Retrospective Study From a Tertiary Medical Center. JPEN J Parenter Enteral Nutr. 2020;44(4):661–7. DOI: 10.1002/jpen.1698
 125. Zhao T., Liu H., Han J. Ethanol lock is effective on reducing the incidence of tunneled catheter-related bloodstream infections in hemodialysis patients: a systematic review and meta-analysis. International Urology and Nephrology. 2018;50(9):1643–52. DOI: 10.1007/s11255-018-1855-4
 126. Smith C.E., Curtas S., Werkowitch M., Kleinbeck S.V., Howard L. Home parenteral nutrition: does affiliation with a national support and educational organization improve patient outcomes? JPEN J Parenter Enteral Nutr. 2002;26(3):159–63. DOI: 10.1177/0148607102026003159
 127. Stoner N.E., Schiavone P., Kinosian B.P., Pickett-Blakely O., Amoroso V.K., et al. Preparing the Patient for Home Parenteral Nutrition and for a Successful Course of Therapy. Gastroenterol Clin North Am. 2019 Dec;48(4):471–81. DOI: 10.1016/j.gtc.2019.08.002
 128. Newton A.F., De Legge M.H. Home initiation of parenteral nutrition. Nutr Clin Pract. 2007;22(1):57–64. DOI: 10.1177/011542650702200157
 129. ASPEN Board of Directors and the Clinical Guidelines Task Force. Guidelines for the use of parenteral and enteral nutrition in adult and pediatric patients. JPEN J Parenter Enteral Nutr. 2002;26(1):1SA–138SA.
 130. Santarpia L., Pasanisi F., Alfonsi L., Violante G., Tiseo D., Simone G.D., et al. Prevention and treatment of implanted central venous catheter (CVC) – related sepsis: a report after six years of home parenteral nutrition (HPN). Clin Nutr. 2002;21(3):207–11. DOI: 10.1054/clnu.2002.0541
 131. Kovacevich D., Corrigan M., Ross V.M., McKeever L., Hall A.M., Braunschweig C. American Society for Parenteral and Enteral Nutrition Guidelines for the Selection and Care of Central Venous Access Devices for Adult Home Parenteral Nutrition Administration. JPEN J Parenter Enteral Nutr. 2019;43(1):15–31. DOI: 10.1002/jpen.1455
 132. Rege A.S., Sudan D.L. Autologous gastrointestinal reconstruction: review of the optimal nontransplant surgical options for adults and children with short bowel syndrome. Nutr Clin Pract. 2013;28(1):65–74. DOI: 10.1177/0884533612460405
 133. Abu-Elmagd K.M., Armanyous S.R., Fujiki M., Parekh N.R., Osman M., Scalish M., et al. Management of Five Hundred Patients With Gut Failure at a Single Center: Surgical Innovation Versus Transplantation With a Novel Predictive Model. Ann Surg. 2019;270(4):656–74. DOI: 10.1097/SLA.0000000000003523
 134. Gondolesi G.E., Doeyo M., Lic C.E., Lobos F., Rubio S., Rumbo C., et al. Results of Surgical and Medical Rehabilitation for Adult Patients With Type III Intestinal Failure in a Comprehensive Unit Today: Building a New Model to Predict Parenteral Nutrition Interdependency. JPEN J Parenter Enteral Nutr. 2020;44(4):703–13. DOI: 10.1002/jpen.1686
 135. Khan F.A., Squires R.H., Litman H.J., Balint J., Carter B.A., Fisher J.G., et al. Predictors of enteral autonomy in children with intestinal failure: a multicenter cohort study. J Pediatr. 2015;167(1):29–34. DOI: 10.1016/j.jpeds.2015.03.040
 136. Gondolesi G.E., Doeyo M., Lic C.E., Lobos F., Rubio S., Rumbo C., et al. Results of Surgical and Medical Rehabilitation for Adult Patients With Type III Intestinal Failure in a Comprehensive Unit Today: Building a New Model to Predict Parenteral Nutrition Interdependency. JPEN J Parenter Enteral Nutr. 2020;44(4):703–13. DOI: 10.1002/jpen.1686
 137. Rege A. The Surgical Approach to Short Bowel Syndrome – Autologous Reconstruction versus Transplantation. Viszer-almedizin. 2014;30(3):179–89. DOI: 10.1159/000363589
 138. Abu-Elmagd K.M., Armanyous S.R., Fujiki M., Parekh N.R., Osman M., Scalish M., et al. Management of Five Hundred Patients With Gut Failure at a Single Center: Surgical Innovation Versus Transplantation With a Novel Predictive Model. Ann Surg. 2019;270(4):656–74. DOI: 10.1097/SLA.0000000000003523
 139. Abu-Elmagd K.M., Costa G., McMichael D., Khanna A., Cruz R.J., et al. Autologous Reconstruction and Visceral Transplantation for Management of Patients With Gut Failure After Bariatric Surgery: 20 Years of Experience. Ann Surg. 2015;262(4):586–601. DOI: 10.1097/SLA.0000000000001440
 140. Allan P.J., Stevens P., Abraham A., Paine P., Farrer K., Teubner A., et al. Outcome of intestinal failure after bariatric surgery: experience from a national UK referral centre. Eur J Clin Nutr. 2016;70(7):772–8. DOI: 10.1038/ejcn.2016.37
 141. Hornsby-Lewis L., Shike M., Brown P., Klang M., Pearlstone D., Brennan M.F. L-glutamine supplementation in home total parenteral nutrition patients: stability, safety, and effects on intestinal absorption. J Parenter Enteral Nutr. 1994;18(3):268–73. DOI: 10.1177/0148607194018003268
 142. Kelly D.G., Tappenden K.A., Winkler M.F. Short bowel syndrome: highlights of patient management, quality of life, and survival. JPEN J Parenter Enteral Nutr. 2014;38(4):427–37. DOI: 10.1177/0148607113512678
 143. Rodriguez Iglesias P., Domènech Tàrrag A.B., Driller C., Mangas Álvarez L., Vila Carbó J.J. Efficacy of the intestinal rehabilitation program in patients with short bowel syndrome. Cir Pediatr. 2019;32(2):74–80.
 144. Ramos-Gonzalez G., Kim H.B. Autologous intestinal reconstruction surgery. Semin Pediatr Surg. 2018;27(4):261–6. DOI: 10.1053/j.sempedsurg.2018.08.001

145. *Frongia G., Kessler M., Weih S., Nickkholgh A., Mehra-bi A., Holland-Cunz S.* Comparison of LILT and STEP procedures in children with short bowel syndrome — a systematic review of the literature. *J Pediatr Surg.* 2013;48(8):1794–805. DOI: 10.1016/j.jpedsurg.2013.05.018
146. *Shah A.A., Petrosyan M., Franklin A.L., Chahine A.A., Torres C., Sandler A.D.* Autologous intestinal reconstruction: a single institution study of the serial transverse enteroplasty (STEP) and the longitudinal intestinal lengthening and tailoring (LILT). *Pediatr Surg Int.* 2019;35(6):649–55. DOI: 10.1007/s00383-019-04468-3
147. *Jones B.A., Hull M.A., Potanos K.M., Zurakowski D., Fitzgibbons S.C., Ching Y.A., et al.* Report of 111 consecutive patients enrolled in the International Serial Transverse Enteroplasty (STEP) Data Registry: a retrospective observational study. *J Am Coll Surg.* 2013;216(3):438–46. DOI: 10.1016/j.jamcollsurg.2012.12.018
148. *Belza C., Wales P.W.* Multidisciplinary Management in Pediatric Ultrashort Bowel Syndrome. *J Multidiscip Healthc.* 2020;13:9–17. DOI: 10.2147/JMDH.S236130
149. *Jones B.A., Hull M.A., Kim H.B.* Autologous intestinal reconstruction surgery for intestinal failure management. *Curr Opin Organ Transplant.* 2010;15(3):341–5. DOI: 10.1097/MOT.0b013e328338c2c0
150. *Pakarinen M.P., Kurvinen A., Koivusalo A.I., Iber T., Rintala R.J.* Long-term controlled outcomes after autologous intestinal reconstruction surgery in treatment of severe short bowel syndrome. *J Pediatr Surg.* 2013;48(2):339–44. DOI: 10.1016/j.jpedsurg.2012.11.014
151. *Pironi L., Konrad D., Brandt C., Joly F., Wanten G., Agostini F., et al.* Clinical classification of adult patients with chronic intestinal failure due to benign disease: an international multicenter cross-sectional survey. *Clin Nutr.* 2018;37(2):728–38.
152. *Chungfat N., Dixler I., Cohran V., Buchman A., Abecassis M., Fryer J.* Impact of parenteral nutrition-associated liver disease on intestinal transplant waitlist dynamics. *J Am Coll Surg.* 2007;205(6):755. DOI: 10.1016/j.jamcollsurg.2007.06.299
153. *Vianna R., Fridell J.A., Mangus R., Hollinger E.F., Matiosky A., Tector A.J.* Safe inclusion of the entire pancreas as a component of the multivisceral graft. *Transplantation.* 2008;86(1):114–6. DOI: 10.1097/TP.0b013e318177df76
154. *Wu G., Selvaggi G., Nishida S., Moon J., Island E., Ruiz P., et al.* Graft-versus-host disease after intestinal and multivisceral transplantation. *Transplantation.* 2011;91(2):219–24. DOI: 10.1097/TP.0b013e3181ff86ec
155. *Abu-Elmagd K.M.* Intestinal transplantation for short bowel syndrome and gastrointestinal failure: current consensus, rewarding outcomes, and practical guidelines. *Gastroenterology.* 2006;130(2):S132–7. DOI: 10.1053/j.gastro.2005.09.069
156. *Iyer K.R., Iverson A.K., DeVoll-Zabrocki A., Buckman S., Horslen S., Langnas A.* Pediatric intestinal transplantation—review of current practice. *Nutr Clin Pract.* 2002;17(6):350–60. DOI: 10.1177/0115426502017006350
157. *Fiel M.I., Sauter B., Wu H.S., Rodriguez-Laiz G., Gondelesi G., Iyer K., et al.* Regression of hepatic fibrosis after intestinal transplantation in total parenteral nutrition liver disease. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2008;6(8):926–33. DOI: 10.1016/j.cgh.2008.04.011
158. *Nightingal J., Woodward J.M.* Guidelines for management of patients with a short bowel. *Gut.* 2006;55(4):iv1–12. DOI: 10.1136/gut.2006.091108
159. *Di Base J.K., Young R.J., Vanderhoof J.A.* Intestinal Rehabilitation and the Short Bowel Syndrome: Part 2. *Am J Gastroenterology.* 2004;99(9):1823–32. DOI: 10.1111/j.1572-0241.2004.40836.x
160. American Gastroenterological Association. American gastroenterological Association medical position statement: Short bowel syndrome and intestinal transplantation. *Gastroenterology.* 2003;124(4):1105–10. DOI: 10.1053/gast.2003.50139
161. *Sudan D., Thompson J., Botha J., Grant W., Antonson D., Raynor S., et al.* Comparison of intestinal lengthening procedures for patients with short bowel syndrome. *Ann Surg.* 2007;246(4):593–601. DOI: 10.1097/SLA.0b013e318155aa0c
162. *Rana S.V., Bhardwaj S.B.* Small intestinal bacterial overgrowth. *Scand J Gastroenterol.* 2008;43(9):1030–7. DOI: 10.1080/00365520801947074

Annex A3. Linked documents

Current clinical recommendations are prepared in accordance with the following legal documents:

1) Federal Law No. 323-FZ of 21 November 2011 “On the bases of health protection in the Russian Federation”;

2) Procedure of healthcare provision by the Order of the Ministry of Health of the Russian Federation No. 919n of 15.11.2012 “On approval of the Procedure of healthcare provision to adults in specialty “anaesthesiology and resuscitation””;

3) Order of the Ministry of Health and Social Development of the Russian Federation No. 543n of 15 May 2012 “On approval of the Regulation on primary healthcare provision to adults”;

4) Order of the Ministry of Health of the Russian Federation No. 520n of 15 July 2016 “On approval of criteria for medical aid quality assessment”;

5) Order of the Ministry of Health of the Russian Federation No. 279n of 05 May 2016 (revised 21.02.2020) “On approval of the Procedure for organising therapeutic resort treatment”;

6) Order of the Ministry of Health of the Russian Federation No. 395n of 21 June 2013 “On approval of norms for therapeutic nutrition”;

7) Order of the Ministry of Health of the Russian Federation No. 796n of 02 December 2014 “On approval of the Regulation on providing specialty healthcare, including high-technology aid”;

8) Order of the Ministry of Health and Ministry of Labour and Social Protection of the Russian Federation No. 345n/372n of 31 May 2019 “On approval of the Regulation on palliative care provision, including the interaction procedure between medical, social service institutions, public associations and other non-profit organisations involved in healthcare”;

9) Order of the Ministry of Health of the Russian Federation No. 348n of 31 May 2019 “On approval of the list of home-use medical appliances to sustain human organ and systemic functions”;

10) Order of the Ministry of Health of the Russian Federation No. 1008n of 23 September 2020 “On approval of the Procedure for patient provision with therapeutic nutrition”;

11) Order of the Ministry of Health of the Russian Federation No. 559n of 09 June 2020 “On approval of the Procedure for population provision with medical aid in specialty “surgery (combustiology)””;

12) Order of the Ministry of Health of the Russian Federation No. 788n of 31 July 2020

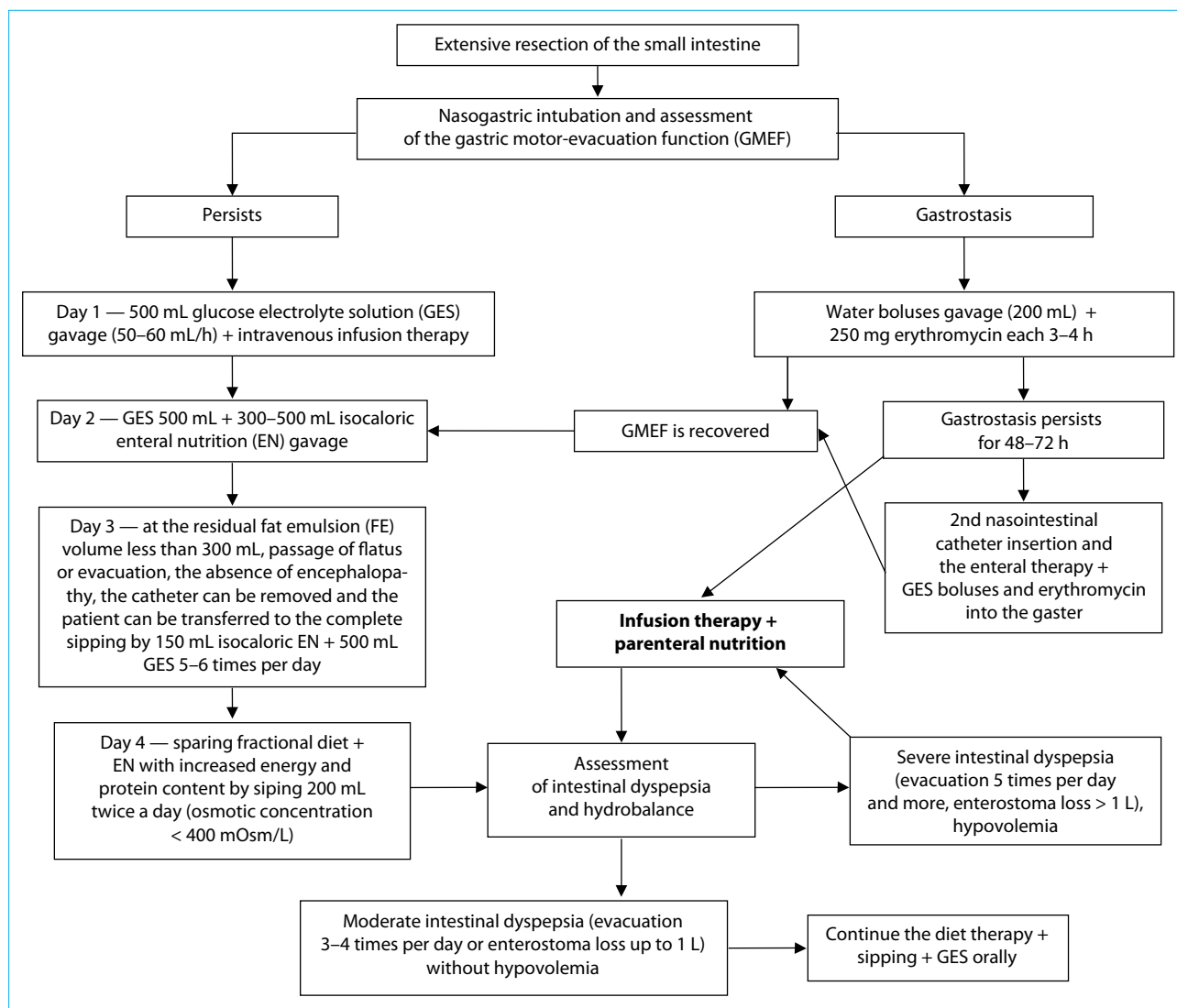
“On approval of the Procedure for organising medical rehabilitation in adults”;

13) Order of the Ministry of Health of the Russian Federation No. 1008n of 23 September 2020 “On approval of the Procedure for patient provision with therapeutic nutrition”;

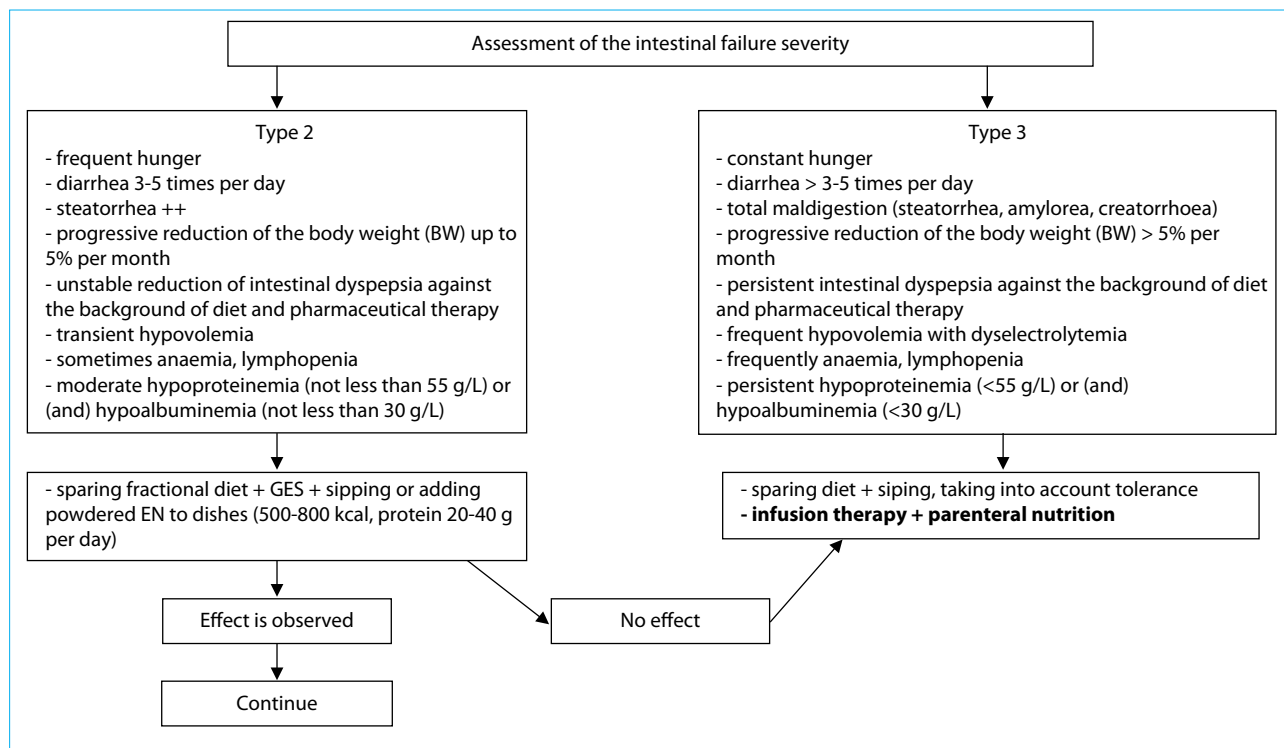
14) Order of the Ministry of Health of the Russian Federation No. 404n of 27 April 2021 “On approval of the Procedure for conducting preventive medical and clinical examinations in selected adult categories”.

Annex B. Patient management algorithms

Algorithm 1. Nutritional support procedure in immediate and early post-resection periods



Algorithm 2. Nutritional support procedure in late post-resection period



Notes:

- post-resection conditions likely requiring long-term (possibly lifelong) home parenteral nutrition — jejunal tube in bowel length <100 cm, anastomosis between jejunum (<60 cm length) and transverse colon, jejunoileal anastomosis (<35 cm total length) with preserved ileocecal valve and colon;
- final decision on further needs and volume of parenteral nutrition, as well as infusion therapy, is made in 2 years.

Annex C. Catheter use and care, nutrient mixture infusion procedure

Dressing change

1. Consumables:

A. Sterile self-adhesive dressings:

• Cosmopor I.V. (6×8 cm) — dressing change frequency: once a day. Similar products: Cosmopor Antibacterial (7.2×5 cm, 10×8 cm), Cosmopor ESteril (7.2×5 cm);

• Tegaderm™ I.V. (7×8.5 cm, item 1633). Dressing change frequency: once every 5 days;

• 3M™ Tegaderm CHG chlorhexidine antimicrobial dressing for catheter fixation (item 1657R or 1658R).

Dressing change frequency: once every 7–10 days.

B. TauroLock™-HEP500 antimicrobial catheter lock solution (10 ampoules, 5 mL) or 70° alcohol.

2. Prepare a dressing kit (preferably on a separate table or tray): gloves, anatomical forceps or Billroth clamp, gauze balls or tissue (2–3 pieces), antiseptic (70° alcohol or any skin antiseptic liquid

like Akhdez), any sterile self-adhesive dressing available (Tegaderm, Cosmopor).

3. Wear surgical gloves (non-sterile gloves to be thoroughly treated with an antiseptic like alcohol, Akhdez, etc.).

4. Carefully remove the self-adhesive dressing from the side to catheter exit point (even minor catheter disturbance is undesirable).

5. Re-sterilise gloves.

6. Using an antiseptic-soaked gauze ball (or tissue; 70° alcohol, Akhdez, etc.), use forceps (or clamp) to slowly work out the catheter exit site, catheter itself (3–4 cm) and surrounding skin by gentle rotating and sponging stirs to disinfect and degrease (within the area of intended self-adhesive dressing).

7. Unpack the self-adhesive dressing.

8. Treat the gloves with an antiseptic.

9. Apply the self-adhesive dressing so that the catheter exit point from skin is completely covered by the dressing.

Nutrient mixture intravenous infusion procedure (three-in-one container)

1. Wash, dry and treat your hands thoroughly.
2. Unpack the container.
3. Stir the container cells content by tearing the inter-bridges.
4. Wear surgical gloves (non-sterile gloves to be thoroughly treated with an antiseptic like 70° alcohol, Akhdez, etc.).
5. Administer the necessary medication (Addamel, Vitalipid, Soluvit) via the container inlet port (red).
6. Stir the container several times.
7. Hang the container on a rack.
8. Unpack the intravenous infusion kit (dropper).
9. Attach the intravenous infusion kit (dropper) to the container outlet port (white) and fill it with nutrient mixture (avoiding air bubbles, until a mixture drop forms under in the dropper cap).
10. Mount the kit silicone piece into infusion pump and enter the intended infusion parameters (volume and infusion rate).
11. Treat surgical gloves with an antiseptic (70° alcohol, Akhdez, etc.).
12. Using an antiseptic-soaked gauze ball (or tissue; 70° alcohol, Akhdez, etc.), carefully (for 1–1.5 min) wipe (clean) the catheter cover plug.
13. Remove the cap into a prepared antiseptic container (70° alcohol, Akhdez, etc.).
14. Using an antiseptic-soaked gauze ball (or tissue; 70° alcohol, Akhdez, etc.), carefully clean (wipe) the uncapped end of catheter connector.
15. Attach a syringe to a 10 mL 0.9% sodium chloride catheter.
16. Open the catheter clamp, flush catheter and close the clamp.
17. Dismount the kit (dropper) cap and store it in the same antiseptic container (if the nutrient mixture container is used for 2 days, a sterile cap will be re-used to plug the dropper upon the infusion end).
18. Attach the kit (dropper) cannula tightly to the catheter connector, open the roller and catheter clamp, switch on the infusion pump and commence infusion.

End of infusion

1. Fill a 10 or 20 mL sterile syringe with 0.9% sodium chloride. Take 2.5 mL TauroLock™-HEP500 or 70° alcohol into a 2.5 or 5 mL syringe.
 2. Switch off the infusion pump and close the catheter clamp.
 3. Wear surgical gloves (non-sterile gloves to be thoroughly treated with an antiseptic like 70° alcohol, Akhdez, etc.).
 4. Using an antiseptic-soaked gauze ball (or tissue; 70° alcohol, Akhdez, etc.), carefully (for 1–1.5 min) wipe (clean) the kit-catheter junction.
 5. Dismount the kit (dropper) cannula from the catheter connector and attach a 0.9% sodium chloride syringe.
 6. Open the catheter clamp and flush it impulsively with 10–20 mL 0.9% sodium chloride (do not use heparin).
 7. Close the catheter clamp and disconnect syringe.
 8. Attach a TauroLock™-HEP500 or 70° alcohol syringe.
 9. Open the catheter clamp.
 10. Inject 2.5 mL TauroLock™-HEP500 or 70° alcohol.
 11. Close the catheter clamp.
 12. Screw a new sterile (or stored in antiseptic) plug (injection cap) tightly onto the catheter connector.
 13. If the nutrient mixture is left in the container for a later infusion, use an antiseptic-soaked gauze ball (or tissue; 70° alcohol, Akhdez, etc.) to thoroughly clean (wipe) the kit (dropper) cannula.
 14. Screw a new sterile (or stored in antiseptic) plug tightly onto the kit (dropper) cannula.
- Notes:
- The catheter should be flushed with 10–20 mL 0.9% sodium chloride (do not use heparin) daily (if not used) and after each infusion.
 - After a nutrient mixture infusion, blood sampling and drugs administration, the catheter must always be flushed impulsively with 10–20 mL 0.9% sodium chloride (do not use heparin), followed by adding 2.5 mL TauroLock™-HEP500 antimicrobial lock solution or 70° alcohol.

Annex D. Assessment scales, questionnaires and other patient scoring tools provided in clinical recommendations

Annex D1. Assessment of malnutrition severity in SBS patients

No.	Indicators	Reference 3 points	Malnutrition		
			light	moderate	heavy
			2 points	1 point	0 points
1	RBM from BMI deviation, %	100–90	90–80	80–70	<70
2	BMI, kg/m ² 18–25 y.o. >25 y.o. >60 y.o.	23.0–18.5 26.0–19.0 27.0–21.0	18.5–17.0 19.0–17.5 21.0–19.0	16.9–15 17.4–15.5 18.9–16	<15 <15.5 <16
3	Shoulder girth, cm men women	29–26 28–25	26–23 25–22.5	23–20 22.5–19.5	<20 <19.5
4	TSFT, mm men women	10.5–9.5 14.5–13.0	9.5–8.4 13.0–11.6	8.4–7.4 11.6–10.1	<7.4 <10.1
5	Shoulder muscle girth, cm men women	25.7–23.0 23.5–21.0	23.0–20.5 21.0–18.8	20.5–18.0 18.8–16.5	<18 <16.5
6	Total protein, g/L	≥65	65–55	55–45	<45
7	Albumin, g/L	≥35	35–30	30–25	<25
8	Transferrin, g/L	≥2.0	2.0–1.8	1.8–1.5	<1.5
9	Lymphocytes, ths.	≥1.2	1.2–1.0	1.0–0.8	<0.8
	Total score	27	27–18	18–9	<9

Annex D2. Water and electrolyte dosage determination for total parenteral nutrition in SBS patients

Elements	Per kg body weight / day	Average daily dosage
Water*	20–30 mL	1000–2000 mL
Sodium	1–1.5 mM	60–150 mM
Potassium	1–1.5 mM	40–100 mM
Chlorides	1–1.5 mM	40–100 mM
Phosphates	0.3–0.5 mM	10–30 mol
Magnesium	0.1–0.15 mM	4–12 mM
Calcium	0.1–0.15 mM	2.5–7.5 mM

Note: * allowing for macronutrient oxidation-produced metabolic water: proteins – 41 mL/100 g, lipids – 107 mL/100 g, carbohydrates – 55 mL/100 g.

Annex D3. Micronutrient dosage determination for parenteral nutrition in SBS-IF patients

Microelements	Dosage, mM
Zinc	38–100
Cuprum	8–24
Selenium	0.4–0.9
Ferrum	18–20
Manganese	3–5
Chromium	0.2–0.3

Microelements	Dosage, mM
Molybdenum	0.2–0.3
Iodine	0.01–1.0
Fluorine	50–79
Vitamins	
A, mg	50–79
E, mg	1000 mg
K, mg	10
D, mg	150
B ₁ , mg	5
B ₂ , mg	3–3.5
B ₆ , mg	3.6–4.9
Niacin (B ₃), mg	4–4.5
Folic acid (B ₉), mg	40–46
B ₁₂ , ug	5–6
Biotin (B ₇), mg	60–69
C, mg	100–125

Annex D4. Parameters and frequency of clinical and laboratory monitoring in home clinical nutrition patients

Control parameters	Stable condition, year 1	Stable condition, year 2 and onwards
General examination (skin turgor, swelling, dry mucous membranes, etc.)	Once a month	Once a quarter
Stool properties and frequency	Upon prescription	Upon prescription
Water balance	Once a week	Upon prescription
Oral nitrogen and energy intake	Upon prescription	Upon prescription
Body weight	Twice a week	Once a week
Shoulder girth	Once a month	Once a quarter
Shoulder muscle girth	Once a month	Once a quarter
TSFT	Once a month	Once a quarter
Laboratory values:		
General blood panel	Once a month for first 3 months and onwards upon prescription, but at least once a quarter	Once a quarter
Clinical urinalysis		
Acid-alkaline state	Upon prescription	Once a quarter
Glucose	Upon prescription	Upon prescription
Urea	1–2 times a week	Once a month
Creatinine	Once a month for first 3 months and onwards upon prescription, but at least once a quarter	Once a quarter
Potassium, sodium, chlorides		-/-
Magnesium, calcium, phosphates		-/-
Total protein	-/-	-/-
Albumin	-/-	-/-
ALT, AST, bilirubin	-/-	-/-
Triglycerides	-/-	-/-
Urine biochemistry:		
Urea	Upon prescription	Upon prescription
Creatinine	Upon prescription	Upon prescription
Estimated values:		
Nitrogen balance	Upon prescription	Upon prescription
Creatinine-growth index	Upon prescription	Upon prescription

Annex D5. Patient assessment prior to intestinal transplantation

Medical records evidence	Analysis of medical and surgical history, therapy received, current enteral and parenteral nutrition
Anamnesis and check-up	Thorough physical and history examination
Laboratory tests	Blood type
	Tissue typing (HLA)
	Pre-existing antibodies (PRA)
	Serology (CMV IgG and IgM, EBV IgG and IgM, HIV, HCV, HBeAg, HBsAg, HBsAb)
	General blood and biochemical panels, inflammation factors
Imaging examination	Chest X-ray
	Doppler liver scan
	Upper and lower limb veins ultrasound
	Abdominal and pelvic CT
	Stomach and bowel examinations
	Barium X-ray
Endoscopy	OGDS
	Colonoscopy
Intestinal passage examination	Oesophageal-gastric
	Small-intestinal
	Colonic
Liver	Liver biopsy
Cardiac assessment	ECG
	Echocardiography
	Stress test and/or cardiac catheterisation if patient is >50 y.o., risk factors (HTN, DM)
Nephrological assessment	Renal ultrasound
	24-h creatinine clearance
Additional check-ups	Neurologist
	Infectionist
	Anaesthetist and resuscitator
	Nutritionist
	Pulmonologist
Clinical examination	Dentist
	Mammography
	Cervical oncology smear (Papanicolaou)
	Vaccination
	Hepatitis A
	Hepatitis B
	Pulmonary category
	SARS-nCoV-2
Inter-specialty assessment	Transplant surgeon, surgeon, gastroenterologist, nutritionist

Annex D6. Venous access comparison for parenteral nutrition in outpatient settings

Access type	Expected indwelling time	Usage	Potential complications
Peripherally inserted central venous catheter (PICC)	Maximum length of stay in vein up to 12 months	Applicable in acute treatment as well as short- and medium-term PN in children and adults	Associated with a higher risk of deep vein thrombosis. Antecubital puncture may hamper self-care and activity. Easily removable in suspected infection or if PN discontinued
Tunnelled central venous catheter	6 months — several years	Applicable in long-term and frequent PN; cuff inhibits microbial migration and reduces the catheter displacement risk	Upper limb activity unrestricted Position on chest facilitates catheter care Applicable for self-care
Implantable port system	6 months — several years	Applicable for recurrent PN; low CRBSI risk	Applicable in selected PN settings Motivated patients can be trained in access care PN may provoke CRBSI and occlusions in oncology children

Appendix D7. Medical and social contraindications for parenteral nutrition in outpatient settings

- Terminal incurable disease

- Indications for inpatient treatment
- Patient or family members inability to train in parenteral nutrition techniques
- Inadequate housing and social conditions

Information about the authors

Yulia V. Averyanova — Cand. Sci. (Med.), Head Department of Reconstructive and Reconstructive Surgery of the Russian Children's Clinical Hospital, Russian National Research Medical University named after N.I. Pirogov.
Contact information: a10276j@yandex.ru;
119571, Moscow, Leninsky ave., 117.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5926-9480>

Eldar M. Batyrshin — Cand. Sci. (Med.), Chief of the Surgical infections Department of the I.I. Janelidze St. Petersburg Research Institute of Emergency Medicine.
Contact information: onrush@mail.ru;
192242, St. Petersburg, Budapest str., 3.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0241-7902>

Andrey E. Demko — Dr. Sci. (Med.), Prof., Chief of the Department of Hepatosurgery of the I.I. Janelidze St. Petersburg Research Institute of Emergency Medicine.
Contact information: demkoandree@gmail.com;
192242, St. Petersburg, Budapest str., 3.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9715-5505>

Galina E. Ivanova — Dr. Sci (Med.). Prof., Departmental Head, Department of medical rehabilitation No. 2 of Russian State medical University named by N.I. Pirogov; Head of Research Center of medical rehabilitation of Federal center of brain research and neurotechnologies.
Contact information: reabilivanova@mail.ru;
117997, Moscow, Ostrovityanova str., 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3180-5525>

Сведения об авторах

Аверьянова Юлия Валентиновна — кандидат медицинских наук, заведующая отделением реконструктивной и восстановительной хирургии ОСП «Российская детская клиническая больница» ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.
Контактная информация: a10276j@yandex.ru;
119571, Москва, Ленинский проспект, д. 117.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5926-9480>

Батыршин Эльдар Малуянович — кандидат медицинских наук, заведующий отделением хирургических инфекций ГБУ «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт скорой помощи им. И.И. Джанелидзе».
Контактная информация: onrush@mail.ru;
192242, Санкт-Петербург, ул. Будапештская, д. 3.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0241-7902>

Демко Андрей Евгеньевич — доктор медицинских наук, профессор, руководитель отдела гепатохирургии ГБУ «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт скорой помощи им. И.И. Джанелидзе».
Контактная информация: demkoandree@gmail.com;
192242, Санкт-Петербург, ул. Будапештская, д. 3.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9715-5505>

Иванова Галина Евгеньевна — доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой медицинской реабилитации ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; руководитель Научно-исследовательского центра медицинской реабилитации ФГБУ «Федеральный центр мозга и нейротехнологий» Федерального медико-биологического агентства России.
Контактная информация: reabilivanova@mail.ru;
117997, г. Москва, ул. Островитянова, д. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3180-5525>

Vladimir T. Ivashkin — Dr. Sci. (Med.), Full Member of the Russian Academy of Sciences, Prof., Departmental Head, Department of Internal Disease Propaedeutics, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University.

Contact information: ivashkin_v_t@staff.sechenov.ru;

119435, Moscow, Pogodinskaya str., 1, bld. 1.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6815-6015>

Lyudmila N. Kostyuchenko — Dr. Sci. (Med.), Head of the Laboratory of Nutritiology, Loginov Moscow Clinical Scientific Centre.

Contact information: l.kostyuchenko@mknc.ru;

111123, Moscow, Shosse Entuziastov str., 86.

Alexey V. Lapitsky — Cand. Sci. (Med.), researcher at the Laboratory of Clinical Nutrition of the I.I. Janelidze St. Petersburg Research Institute of Emergency Medicine.

Contact information: alexlap777@yandex.ru;

192242, St. Petersburg, Budapest str., 3.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8284-8328>

Ilya N. Leiderman — Dr. Sci. (Med.), Prof. of the Department of Anesthesiology and Resuscitation with the clinic of the V.A. Almazov National Medical Research Center.

Contact information: inl230970@gmail.com;

197341, St. Petersburg, Akkuratova str., 2.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8519-7145>

Valery M. Luft — Dr. Sci. (Med.), Prof., Chief of the Clinical Nutrition Laboratory of the I.I. Janelidze St. Petersburg Research Institute of Emergency Medicine.

Contact information: lvm_aspep@mail.ru;

192242, St. Petersburg, Budapest str., 3.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5996-825X>

Igor V. Maev — Dr. Sci. (Med.), Full Member of the Russian Academy of Sciences, Prof., Head of the Chair of Internal Disease Propaedeutics and Gastroenterology, Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry.

Contact information: igormae@rambler.ru;

127473, Moscow, Delegatskaya str., 20, bld. 1.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6114-564X>

Igor G. Nikitin — Dr. Sci. (Med.), Prof., Departmental Head, Department of Internal Disease No. 2 of Russian State medical University named by N.I. Pirogov.

Contact information: igor.nikitin.64@mail.ru;

117997, Moscow, Ostrovityanova str., 1.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1699-0881>

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» (Сеченовский Университет) Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Контактная информация: ivashkin_v_t@staff.sechenov.ru;

119435, г. Москва, ул. Погодинская, д. 1, стр. 1.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6815-6015>

Костюченко Людмила Николаевна — доктор медицинских наук, руководитель лаборатории нутрициологии Московского клинического научно-практического центра им. А.С. Логинова.

Контактная информация: l.kostyuchenko@mknc.ru;

111123, г. Москва, шоссе Энтузиастов, д. 86.

Лапицкий Алексей Викторович — кандидат медицинских наук, научный сотрудник лаборатории клинического питания ГБУ «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт скорой помощи им. И.И. Джанелидзе».

Контактная информация: alexlap777@yandex.ru;

192242, Санкт-Петербург, ул. Будапештская, д. 3.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8284-8328>

Лейдерман Илья Наумович — доктор медицинских наук, профессор кафедры анестезиологии и реаниматологии с клиникой ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Контактная информация: inl230970@gmail.com;

197341, г. Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, д. 2.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8519-7145>

Луфт Валерий Матвеевич — доктор медицинских наук, профессор, руководитель лаборатории клинического питания ГБУ «Санкт-Петербургский Научно-исследовательский институт скорой помощи им. И.И. Джанелидзе».

Контактная информация: lvm_aspep@mail.ru;

192242, Санкт-Петербург, ул. Будапештская, д. 3.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5996-825X>

Маев Игорь Вениаминович — доктор медицинских наук, академик РАН, профессор, заведующий кафедрой пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Контактная информация: igormae@rambler.ru;

127473, г. Москва, ул. Делегатская, д. 20, стр. 1.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6114-564X>

Никитин Игорь Геннадьевич — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой госпитальной терапии № 2 ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Контактная информация: igor.nikitin.64@mail.ru;

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

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1699-0881>

Murad S. Novruzbekov — Dr. of Sci. (Med.), Chief of Liver transplantation Department of the Sklifosovsky Research Institute for Emergency Medicine; Professor of the Department of Transplantation and Artificial Organs of the A.I. Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry.
Contact information: N.m.s@bk.ru;
129090, Moscow, Bolshaya Suharevskaya sq., 3.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6362-7914>

Elena A. Poluektova — Dr. Sci. (Med.), Prof., Chair of Internal Disease Propaedeutics, Gastroenterology and Hepatology, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); Physician (gastroenterology), Department of Chronic Intestinal and Pancreatic Diseases, Vasilenko Clinic of Internal Disease Propaedeutics, Gastroenterology and Hepatology, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).
Contact information: poluektova_e_a@staff.sechenov.ru;
119435, Moscow, Pogodinskaya str., 1, bld. 1.
ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-9038-3732>

Alexandr L. Potapov — Dr. Sci. (Med.), Prof., Departmental Head, Department of Anesthesia and Reanimation, A. Tsyb Medical Radiological Research Center — branch of the National Medical Research Radiological Center of the Ministry of Health of the Russian Federation.
Contact information: ALP8@yandex.ru;
249036, Obninsk, Korolev str., 4.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3752-3107>

Aleksandr V. Sytov — Cand. Sci. (Med.), Head of the Department of Resuscitation and Intensive Care No. 1 of the Department of Anesthesiology and Resuscitation of the N.N. Blokhin Medical Research Center of Oncology.
Contact information: drsytyov@rambler.ru;
115522, Moscow, Kashirskoe highway, 24.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6426-3200>

Aleksandr S. Trukhmanov — Dr. Sci. (Med.), Prof., Department of Internal Disease Propaedeutics, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University.
Contact information: alexander.trukhmanov@gmail.com;
119435, Moscow, Pogodinskaya str., 1, bld. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3362-2968>

Новрузбеков Мурад Сафтарович — доктор медицинских наук, заведующий научным отделением трансплантации печени ГБУЗ «Научно-исследовательский институт скорой помощи им. Н.В. Склифосовского» Департамента здравоохранения г. Москвы; профессор кафедры трансплантологии и искусственных органов ГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.
Контактная информация: N.m.s@bk.ru;
129090, г. Москва, Большая Сухаревская площадь, д. 3
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6362-7914>

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; врач-гастроэнтеролог отделения хронических заболеваний кишечника и поджелудочной железы Клиники пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии имени В.Х. Василенко ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет) Министерства здравоохранения Российской Федерации.
Контактная информация: poluektova_e_a@staff.sechenov.ru;
119435, г. Москва, ул. Погодинская, д. 1, стр. 1.
ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-9038-373>

Потапов Александр Леонидович — доктор медицинских наук, профессор, заведующий отделом анестезиологии и реанимации Медицинского радиологического научного центра им. А.Ф. Цыба — филиала ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации.
Контактная информация: ALP8@yandex.ru;
249036, г. Обнинск, ул. Королева, д. 4.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3752-3107>

Сытов Александр Викторович — кандидат медицинских наук, заведующий отделением реанимации и интенсивной терапии № 1 отдела анестезиологии-реанимации ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина» Министерства здравоохранения Российской Федерации.
Контактная информация: drsytyov@rambler.ru;
115522, г. Москва, Каширское шоссе, д. 24.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6426-3200>

Трухманов Александр Сергеевич — 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: alexander.trukhmanov@gmail.com;
119435, г. Москва, ул. Погодинская, д. 1, стр. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3362-2968>

* Corresponding author / Автор, ответственный за переписку

РАЗОбратиться с кислотой более предсказуемо:

рН Быстрые метаболизаторы CYP2C19 имеют повышенный риск рефрактерности к терапии ИПП по сравнению с медленными метаболизаторами.¹

рН Фармакодинамический профиль рабепразола характеризуется более быстрым подавлением секреции соляной кислоты по сравнению с другими ИПП, и это также не зависит от генотипа CYP2C19.²



**РАЗО® – САМЫЙ
НАЗНАЧАЕМЫЙ
РАБЕПРАЗОЛ^{3*}**

ИПП – ингибиторы протонной помпы

1. В.Т. Ивашкин, И.В. Маев, А.С. Трухманов. Рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению гастроэзофагеальной рефлюксной болезни. Рос журн гастроэнтерол гепатол колопроктол 2020; 30(4) / Rus J Gastroenterol Hepatol Coloproctol 2020; 30(4)

2. Карева Е.Н. Фармакогенетическое управление эффективностью и безопасностью ингибиторов протонных помп. РМЖ. 2021;4:68–73. С.73.

3. Письмо-подтверждение от ООО «Ипсос Комкон» от 10.02.2021 г.*

* Согласно данным исследования RIndex™ «Мониторинг назначений лекарственных препаратов» 3-й квартал 2020 года, РАЗО® занимает первое место в назначениях врачами 16 специальностей амбулаторно-поликлинического звена лекарственных препаратов субстанции Рабепразол в 18 крупных городах России.

