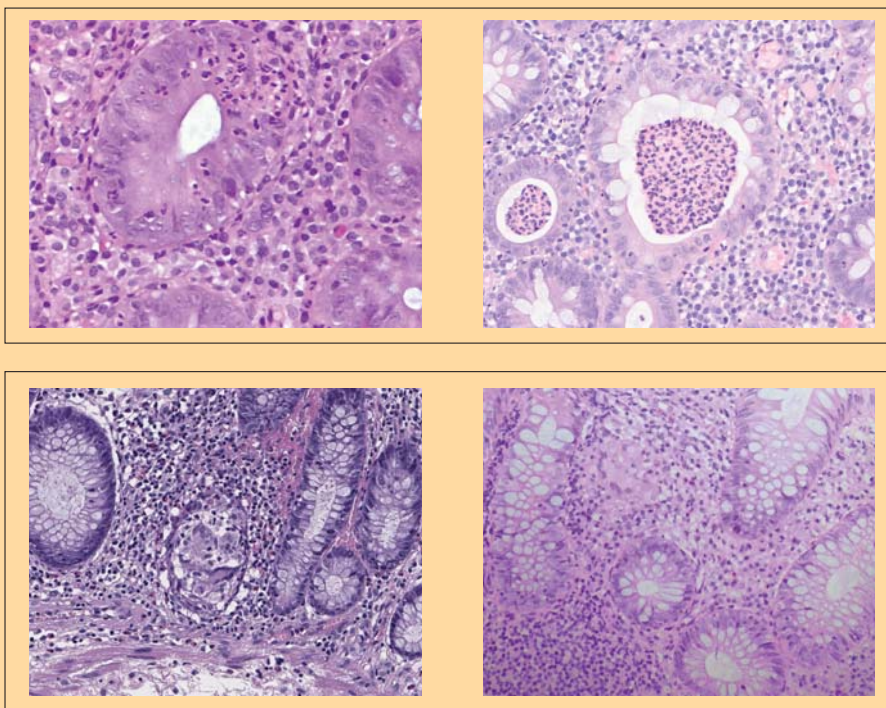


Российский журнал Гастроэнтерологии, Гепатологии, Колопроктологии

Russian Journal of Gastroenterology,
Hepatology, Coloproctology



Морфологический диагноз воспалительных заболеваний кишечника.
Пояснения на С 73–84
Morphological diagnosis of inflammatory bowel diseases.
See pp. 73–84



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)

№ 2 • 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 «Печатный Дом»,
127550, Москва,
Прянишникова ул.,
д. 19А, стр. 4

Тираж: 3000 экз.

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

Подписано в печать: 22.05.2022

«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://mcbrbm.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

Коган Евгения Алтаровна — д.м.н., профессор, зав. кафедрой патологической анатомии ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» (Сеченовский университет), Москва, Россия

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 per-reviewed
scientific journals and
periodicals recommended for
publishing the basic research
results of doctor theses

Open access

Journal is included in DOAJ

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

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

Circulation: 3000 copies

© Russian Journal of
Gastroenterology, Hepatology,
Coloproctology, 2022

Signed to print: 22.05.2022

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

Evgeniya A. Kogan — Dr. Sci. (Med.), professor, Head of Pathology Department, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia

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

Michail P. Korolev — 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. Simanenkoy — 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, О.П. Алексеева, С.А. Алексеенко, Н.В. Корочанская, Е.А. Полуэктова, В.И. Симаненков, А.С. Трухманов, И.Б. Хлынов, В.В. Цуканов, О.С. Шифрин, Т.Л. Лапина, Р.В. Масленников, А.И. Ульянин*
 Определение показаний к назначению пробиотиков у пациентов с синдромом раздраженного кишечника (обзор литературы и резолюция Совета экспертов).....9
- В.Т. Ивашкин, О.С. Медведев, Е.А. Полуэктова, А.В. Кудряцева, И.Р. Бахтогаримов, А.Е. Карчевская*
 Прямые и косвенные методы изучения микробиоты человека.....19

Оригинальные исследования

- В.Т. Ивашкин, М.А. Морозова, Е.А. Полуэктова, О.С. Шифрин, А.Г. Бениашвили, Г.Е. Рупчев, А.А. Алексеев, Ю.М. Полуэктов, З.А. Мамиева, А.Л. Ковалева, А.И. Ульянин, Е.А. Труш*
 Эффективность включения нутрицевтического препарата «Стандарт Здоровья: Гастро» в схему лечения пациентов с синдромом раздраженного кишечника.....35
- А.В. Козлов, П.Г. Таразов, А.А. Поликарпов, А.В. Моисеенко, А.И. Урбанский, М.В. Юткин, Г.М. Якишева, Д.А. Гранов*
 Антеградная эндобилиарная щипцовая биопсия улучшает диагностику опухоли Клацкина по сравнению с браш-биопсией.....45
- Lupanova I.A., Saybel O.L., Kurmanova E.N., Ferubko E.V., Martynchik I.A., Mizina P.G.*
 Comparative study of chicory herb abstract fractions antitoxic effects in rats affected with toxic hepatitis.....55
- С.А. Фролов, А.М. Кузьминов, Д.В. Вышегородцев, О.А. Майновская, Ю.Л. Трубачева, О.Ю. Фоменко, В.Ю. Королик*, И.С. Богормистров, И.А. Мухин, А.М. Батталова, Е.М. Богданова*
 Возможность применения диодного лазера с длиной волны 1940 нм в лечении геморроя.....63

Национальная школа гастроэнтерологии, гепатологии

- А.С. Тертычный, Х.М. Ахриева, Е.А. Коган, О.В. Зайратьянц, Л.С. Селиванова*
 Современные подходы в морфологической диагностике воспалительных заболеваний кишечника.....73
- В.А. Ахмедов*
 Пандемия COVID-19 и синдром раздраженного кишечника — есть ли связь?.....85

Клинические наблюдения

- А.А. Макушина, Л.Н. Андросова, К.Б. Пузаков, А.В. Охлобыстин, М.А. Татаркина, О.С. Шифрин*
 Тяжелое течение дивертикулита в сочетании с *Clostridioides difficile*-ассоциированной болезнью у пациентки 91 года.....93

Клинические рекомендации

В.Т. Ивашкин, С.А. Алексеенко, С.Ф.Багненко, М.И. Быков, С.А. Будзинский, И.М. Буриев, В.А. Вишневский, Э.И. Гальперин, В.П. Глабай, В.Р. Гольцов, Т.Г. Дюжева, М.А. Захарова, Г.Г. Кармазановский, С.С. Кардашева, М.П. Королев, Д.М. Красильников, А.Г. Кригер, Ю.А. Кучерявый, И.В. Маев, Н.А. Майстренко, М.Ф. Осипенко, А.В. Охлобыстин, М.И. Прудков, В.И. Симаненков, Е.Г. Солоницин, А.С. Трухманов, А.В. Федоров, Е.Д. Федоров, И.Б. Хлынов, М.В. Чукунова, А.В. Шабунин, С.Г. Шаповальянц, А.А. Шептулин, О.С. Шифрин Клинические рекомендации Российского общества хирургов, Российской гастроэнтерологической ассоциации, Ассоциации хирургов-гепатологов, Эндоскопического общества «РЭндО» по диагностике и лечению хронического панкреатита.....	99

Contents

Reviews

- Vladimir T. Ivashkin, Igor V. Mayev, Olga P. Alekseeva, Sergey A. Alekseenko, Natalia V. Korochanskaya, Elena A. Poluektova, Vladimir I. Simanenko, Alexander S. Trukhmanov, Igor B. Khlynov, Vladislav V. Tsukanov, Oleg S. Shifrin, Tatiana L. Lapina, Roman V. Maslennikov, Anatoly I. Ulyanin*
Determination of Probiotics Prescription Indications in Patients with Irritable Bowel Syndrome (Materials of the Expert Council and Literature Review).....9
- Vladimir T. Ivashkin, Oleg S. Medvedev, Elena A. Poluektova, Kudryavtseva Anna V., Ildar R. Bakhtogarimov, Anna E. Karchevskaya*
Direct and Indirect Methods for Studying Human Gut Microbiota.....19

Original articles

- Vladimir T. Ivashkin, Margarita A. Morozova, Elena A. Poluektova, Oleg S. Shifrin, Allan G. Beniashvili, Georgiy E. Rupchev, Andrey A. Alekseev, Yuriy M. Poluektov, Zarina A. Mamieva, Aleksandra L. I. Kovaleva, Anatoliy I. Ulyanin, Elizaveta A. Trush*
The Effectiveness of Add-On Treatment with Nutraceutical “Standard Zdorovia: Gastro” in Patients with Irritable Bowel Syndrome.....35
- Aleksey V. Kozlov, Pavel G. Tarazov, Aleksey A. Polikarpov, Andrey V. Moiseenko, Aleksandr I. Urbanskiy, Maksim V. Jutkin, Gezel' M. Jakshieva, Dmitriy A. Granov*
Antegrade Endobiliary Forceps Biopsy Improves Diagnosis of Klatskin Tumor Compared To Brush Biopsy.....45
- Irina A. Lupanova, Olga L. Saybel, Elena N. Kurmanova, Ekaterina V. Ferubko, Irina A. Martynchik, Praskovia G. Mizina*
Comparative Study of Chicory Herb Abstract Fractions Antitoxic Effects in Rats Affected with Toxic Hepatitis.....55
- Sergey A. Frolov, Alexander M. Kuzminov, Dmitry V. Vyshegorodtsev, Olga A. Mainovskaya, Yulia L. Trubacheva, Oksana Yu. Fomenko, Vyacheslav Yu. Korolik, Ilya S. Bogormistrov, Ivan A. Mukhin, Arina M. Battalova, Evgeniya M. Bogdanova*
The Opportunity of Using Diode Laser with the Length of 1940 nm in the Treatment of Hemorrhoids.....63

National college of gastroenterology, hepatology

- Aleksandr S. Tertychnyy, Khava M. Akhriyeva, Evgeniya A. Kogan, Oleg V. Zayratyants, Liliya S. Selivanova*
Modern Approach in Morphological Diagnosis of Inflammatory Bowel Diseases.....73
- Vadim A. Akhmedov*
COVID-19 Pandemic and Irritable Bowel Syndrome — is there a Relationship?.....85

Clinical cases

- Anastasia A. Makushina, Lyudmila N. Androsova, Kirill B. Puzakov, Alexey V. Okhlobystin, Maria A. Tatarkina, Oleg S. Shifrin*
Severe Diverticulitis Associated to *Clostridioides difficile* Infection in a 91 Year Old Patient (Clinical Case).....93

Clinical guidelines

Vladimir T. Ivashkin, Andrey G. Krieger, Alexey V. Okhlobystin, Maria A. Anishchenko, Svetlana S. Kardasheva, Sergey A. Alekseyenko, Sergey F. Bagnenko, Mikhail I. Bykov, Stanislav A. Budzinsky, Ilya M. Buriyev, Vladimir A. Vishnevsky, Eduard I. Galperin, Vladimir P. Glabay, Valery R. Goltsov, Tatyana G. Dyuzheva, Grigory G. Karmazanovsky, Mikhail P. Korolev, Dmitry M. Krasilnikov, Yuriy A. Kucheryavy, Igor V. Mayev, Nikolay A. Maistrenko, Marina F. Osipenko, Mikhail I. Prudkov, Vladimir I. Simanenko, Evgeny G. Solonitsin, Andrey V. Fedorov, Evgeniy D. Fedorov, Igor B. Khlynov, Marina V. Chikunova, Alexey V. Shabunin, Sergey G. Shapovalyants, Arkadiy A. Sheptulin, Oleg S. Shifrin

Clinical recommendations of the Russian Society of Surgeons, the Russian Gastroenterological Association, the Association of Surgeons-Hepatologists and the Endoscopic Society “REndO” on diagnostics and treatment of chronic pancreatitis.....99

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 



содержит уникальный¹ штамм **Bifidobacterium longum 35624®**, для которого описано **комплексное облегчение проявлений** (абдоминальная боль, нарушение стула, вздутие)^{2,3}



более 50 публикаций, один из самых изученных штаммов в мире



штамм включен в рекомендации WGO и PGA с уровнем доказательности 2⁴



уверенность в приверженности лечению: 1 упаковка на месяц и 1 капсула в день⁵

1. Продукт не имеет аналогов по штаммам / комбинации штаммов в РФ (B.Longum 35624®) по данным DSM на 21.06.2021

2. Williams N.T. Probiotics. Am. J. Health Syst. Pharm. 2010 Mar. 15; 67 (6): 449–58.

3. Общие рекомендации Всемирной гастроэнтерологической организации. Пробиотики и пребиотики. 2017.

4. Инструкция (дополнительная информация для потребителей) Симбиозис Альфлорекс СГР RU.77.99.11.003.R.003788.11.20 от 13.11.2020

ALF202106-RX-02

ООО «БИОКОДЕКС»,
119049, г. Москва, пер. Якиманский, д. 6, стр. 1.

Тел.: +7(495)783-26-80

E-mail: phv@biocodex-corp.ru

Адрес в сети Internet: www.biocodex.ru

БАД. НЕ ЯВЛЯЕТСЯ ЛЕКАРСТВЕННЫМ СРЕДСТВОМ.



Определение показаний к назначению пробиотиков у пациентов с синдромом раздраженного кишечника (обзор литературы и резолюция Совета экспертов)

В.Т. Ивашкин¹, И.В. Маев², О.П. Алексеева³, С.А. Алексеенко⁴, Н.В. Корочанская⁵, Е.А. Полуэктова¹, В.И. Симаненков⁶, А.С. Трухманов¹, И.Б. Хлынов⁷, В.В. Цуканов⁸, О.С. Шифрин¹, Т.Л. Лапина¹, Р.В. Масленников¹, А.И. Ульянин^{1,*}

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 ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Нижний Новгород, Российская Федерация

⁴ ФГБОУ ВО «Дальневосточный государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Хабаровск, Российская Федерация

⁵ ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Краснодар, Российская Федерация

⁶ ФБГОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Российская Федерация

⁷ ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Екатеринбург, Российская Федерация

⁸ ФБГНУ «Федеральный исследовательский центр «Красноярский научный центр Сибирского отделения Российской академии наук», обособленное подразделение НИИ медицинских проблем Севера, Красноярск, Российская Федерация

Цель публикации: рассмотреть основные показания к назначению пробиотиков у пациентов с синдромом раздраженного кишечника и представить материалы Совета экспертов, который состоялся 18 марта 2022 г. в Москве.

Основные положения. Нарушение состава кишечной микробиоты — неотъемлемая часть патогенеза синдрома раздраженного кишечника (СРК). Изменение состава толстокишечной микробиоты сопряжено с изменением ее функционального потенциала, что приводит к повышению провоспалительного иммунного ответа, а также к обострению симптомов заболевания и снижению качества жизни пациентов с СРК. Новая коронавирусная инфекция (COVID-19) является независимым фактором риска как обострения, так и дебюта СРК, что создает предпосылки к росту заболеваемости СРК. Коррекция состава кишечной микробиоты с помощью пробиотиков представляется перспективной терапевтической мишенью для оптимизации терапии больных с СРК. Оптимальный пробиотик должен характеризоваться эффективностью, безопасностью, штаммоспецифичностью, а его эффективная доза и продолжительность курса лечения должны подтверждаться результатами клинических исследований. Одними из пробиотиков с доказанной эффективностью при СРК являются Альфлорекс® и Энтерол®.

Вывод. Назначение определенных пробиотиков при СРК целесообразно для нормализации частоты и консистенции стула, купирования абдоминальной боли и вздутия живота, а также улучшения качества жизни больных.

Ключевые слова: синдром раздраженного кишечника, новая коронавирусная инфекция, COVID-19, пробиотики, *Bifidobacterium longum* 35624, Альфлорекс®, *Saccharomyces boulardii* CNCM I-745, Энтерол®

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

Для цитирования: Ивашкин В.Т., Маев И.В., Алексеева О.П., Алексеенко С.А., Корочанская Н.В., Полуэктова Е.А., Симаненков В.И., Трухманов А.С., Хлынов И.Б., Цуканов В.В., Шифрин О.С., Лапина Т.Л., Масленников Р.В., Ульянин А.И. Определение показаний к назначению пробиотиков у пациентов с синдромом раздраженного кишечника (обзор литературы и резолюция Совета экспертов). Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2022;32(2):9–18. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2022-32-2-9-18>

Determination of Probiotics Prescription Indications in Patients with Irritable Bowel Syndrome (Materials of the Expert Council and Literature Review)

Vladimir T. Ivashkin¹, Igor V. Mayev², Olga P. Alekseeva³, Sergey A. Alekseenko⁴, Natalia V. Korochanskaya⁵, Elena A. Poluektova¹, Vladimir I. Simanenko⁶, Alexander S. Trukhmanov¹, Igor B. Khlynov⁷, Vladislav V. Tsukanov⁸, Oleg S. Shifrin¹, Tatiana L. Lapina¹, Roman V. Maslennikov¹, Anatoly I. Ulyanin^{1,*}

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

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

³ Privolzhsky Research Medical University, Nizhny Novgorod, Russian Federation

⁴ Far-Eastern State Medical University, Khabarovsk, Russian Federation

⁵ Kuban State Medical University, Krasnodar, Russian Federation

⁶ I.I. Mechnikov North-Western State Medical University, St. Petersburg, Russian Federation

⁷ Ural State Medical University, Ekaterinburg, Russian Federation

⁸ Research Institute for Medical Problems in the North — Division of Krasnoyarsk Scientific Centre of the Siberian Branch of the RAS, Krasnoyarsk, Russian Federation

Aim. To review the main indications for probiotics prescription in patients with irritable bowel syndrome and to present the materials of an Expert Council, which was held on 18 March 2022 in Moscow.

Key points. Gut microbiota disturbance is an integral part of irritable bowel syndrome (IBS) pathogenesis. Changes of colonic microbiota composition are associated with its functional potential modification, which leads to an increasing of the pro-inflammatory immune response, as well as to an exacerbation of the disease symptoms and quality of life decreasing in patients with IBS. The novel coronavirus infection (COVID-19) is an independent risk factor for both exacerbation and onset of IBS, which predispose to increase IBS incidence. Correction of gut microbiota composition with probiotics seems to be a promising therapeutic target for IBS treatment optimizing. The optimal probiotic should be effective, safe, strain-specific, and its dose and duration of administration should be confirmed by the results of clinical studies. Some of the probiotics with proven efficacy in IBS are Alflorex® and Enterol®.

Conclusion. Prescription of certain probiotics in IBS is advisable to normalize the frequency and consistency of stools, relieve abdominal pain and bloating, as well as improve patients' quality of life.

Keywords: irritable bowel syndrome, novel coronavirus infection, COVID-19, probiotics, *Bifidobacterium longum* 35624, Alflorex®, *Saccharomyces boulardii* CNCM I-745, Enterol®

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

For citation: Ivashkin V.T., Mayev I.V., Alekseeva O.P., Alekseenko S.A., Korochanskaya N.V., Poluektova E.A., Simanenko V.I., Trukhmanov A.S., Khlynov I.B., Tsukanov V.V., Shifrin O.S., Lapina T.L., Maslennikov R.V., Ulyanin A.I. Determination of Probiotics Prescription Indications in Patients with Irritable Bowel Syndrome (Materials of the Expert Council and Literature Review). Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology. 2022;32(2):9–18. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2022-32-2-9-18>

18 марта 2022 г. в Москве под председательством главного внештатного специалиста гастроэнтеролога Минздрава РФ, президента Межрегиональной общественной организации «Научное сообщество по содействию клиническому изучению микробиома человека» (НСОИМ), академика РАН В.Т. Ивашкина состоялось заседание Экспертного совета, посвященное обсуждению возможностей назначения пробиотиков у пациентов с синдромом раздраженного кишечника (СРК). Обмен мнениями проводился очно и удаленно, с помощью прямой трансляции, что позволило принять участие в заседании экспертам из различных субъектов Российской Федерации (Центральный, Дальневосточный, Приволжский, Северо-Западный, Сибирский, Уральский и Южный федеральные округа РФ).

В своем вступительном слове В.Т. Ивашкин обратил внимание на актуальность и ключевые

аспекты оптимизации лечения больных с СРК: накопление знаний о роли кишечной микробиоты в патогенезе заболевания, нарастающий интерес к пробиотикам в мировой клинической практике, понимание терапевтических мишеней для пробиотических штаммов и появление практических рекомендаций для обоснованного выбора пробиотиков, зарегистрированных на территории РФ.

В программу Экспертного совета были включены доклады о потенциальных возможностях пробиотических штаммов в терапии СРК, в том числе у пациентов, заболевание которых развилось после новой коронавирусной инфекции COVID-19.

Доклад академика РАН, профессора В.Т. Ивашкина и А.И. Ульянина (Москва) был посвящен обсуждению основных положений практических рекомендаций НСОИМ и Российской гастроэнтерологической ассоциации (РГА) по применению пробиотиков при заболеваниях

гастроэнтерологического профиля у взрослых. Интерес к пробиотикам за последнее время вызван рядом факторов, среди которых — поиск безопасных лекарственных средств, растущий интерес к натуральным продуктам и субстанциям, доступность субстрата для создания препаратов и существенный потенциал полезных свойств пробиотических микроорганизмов [1]. Длительное время определение пробиотиков в мировой научной практике остается неизменным — это живые микроорганизмы, которые приносят пользу здоровью организма хозяина при введении в адекватных количествах [2].

На территории Российской Федерации и стран Евразийского экономического союза пробиотики могут быть зарегистрированы как в качестве биологически активной добавки к пище (БАД), так и в качестве лекарственного средства (ЛС). Чаще всего в роли пробиотических культур выступают бактерии родов *Lactobacillus*, *Bifidobacterium*, *Streptococcus* и *Bacillus*, некоторые виды *E. coli*, а также дрожжеподобные грибки рода *Saccharomyces* [3]. Входящие в состав пробиотиков микроорганизмы традиционно идентифицируются на уровне рода, вида и штамма. Штаммоспецифичность пробиотиков существенно важна, поскольку позволяет прогнозировать развитие ожидаемого клинического ответа [4]. Однако не все зарегистрированные на территории РФ пробиотики, вне зависимости от их регистрации в качестве БАД или ЛС, имеют указание штаммов в своем составе, что не гарантирует развитие ожидаемого клинического эффекта. Исключение составляют отдельные пробиотики, содержащие определенные пробиотические микроорганизмы без указания штаммов (имеющие торговое наименование), но при этом доказавшие свою эффективность при тех или иных нозологических формах в надлежащих клинических исследованиях.

Эффективность пробиотиков зависит также и от количества колониеобразующих единиц (КОЕ), что определяется формой выпуска препарата, обеспечивающей сохранность и жизнеспособность штаммов на пути к дистальным отделам ЖКТ. Авторы отметили, что оптимальная доза КОЕ должна основываться на результатах клинических исследований, демонстрирующих развитие ожидаемых благоприятных эффектов конкретного штамма пробиотика в указанной дозе и форме выпуска (капсулы, порошки для приготовления и прочие) [5].

Согласно рекомендациям НОСИМ и РГА, пробиотики могут быть рекомендованы взрослым пациентам для лечения острой диареи, профилактики антибиотико-ассоциированной диареи (ААД) и *C. difficile*-ассоциированной болезни, облегчения проведения эрадикационной терапии *H. pylori*, а также для купирования симптомов СРК и функционального запора [6]. За исключением последнего, штамм *Saccharomyces boulardii*

CNCM I-745 показан при всех вышеуказанных нозологических формах, что предполагает его мультитаргетное действие в терапии ряда заболеваний гастроэнтерологического профиля [7–11].

Рекомендуемые НСОИМ и РГА пробиотические составы для профилактики и лечения СРК способны вызывать различные клинические эффекты: повышение качества жизни больных, уменьшение выраженности абдоминальной боли и вздутия живота, а также нормализация частоты стула, что служит основой для назначения пробиотиков таким больным.

Академик РАН, профессор Маев И.В. (Москва) посвятил свое выступление подходам к диагностике и лечению СРК, изложенным в мировых и отечественных клинических рекомендациях. Как было отмечено в докладе, диагностические критерии СРК и подходы к лечению заболевания подвергались существенным изменениям, эволюционируя от критериев Мэннинга (1978 г.) до Римских критериев IV пересмотра (2016 г.) [12] и клинических рекомендаций РГА и Ассоциации колопроктологов России (2021 г.) [13]. Совершенствование клинических рекомендаций представляется необходимой мерой вследствие получения новых данных о патогенезе заболевания, а также вследствие высокой распространенности заболевания при отчетливой тенденции к росту, особенно в развивающихся странах. По данным метаанализа 57 эпидемиологических исследований с участием свыше 400 тыс. участников, мировая распространенность СРК среди взрослого населения, согласно Римским критериям IV пересмотра, составляет 3,8 % (95 % ДИ: 3,1–4,5) [14]. Однако отдельные исследования зачастую демонстрируют более высокую распространенность. Так, результаты глобального онлайн-опроса 73076 респондентов из различных стран свидетельствуют о более высокой распространенности заболевания — 4,1 % (согласно Римским критериям IV). При этом среди 2000 респондентов из России симптомы СРК наблюдались у 5,9 % (95 % ДИ: 4,8–6,9) опрошенных [15]. Как предполагается, различие полученных данных обусловлено эпидемиологическим «феноменом айсберга», характеризующегося тем, что реальная распространенность СРК в популяции существенно выше приведенной [16].

Остается актуальным положение о том, что СРК является «диагнозом исключения». Согласно рекомендациям РГА и АКР, алгоритмы установки диагноза СРК опираются на соответствие жалоб пациента Римским критериям IV пересмотра, предполагают отсутствие «симптомов тревоги» и исключают другие заболевания по данным лабораторного и инструментального скрининга [13].

Лечение больных с СРК характеризуется рядом трудностей, среди которых — частое сочетание функциональных заболеваний у пациента («синдром перекреста», или overlap-синдром), низкая эффективность традиционных медикаментозных

методов лечения (высокий NNT-показатель в мета-анализах) и невысокая приверженность пациентов к лечению при назначении психотропных препаратов, что создает предпосылки к поиску новых возможностей терапии [17]. Помимо коррекции рациона и образа жизни, лечение больных с СРК включает назначение фармакологических средств различных классов. К таковым относятся спазмолитики, лоперамид, смектит диоктаэдрический, рифаксимин, слабительные (осмотические, контактные, увеличивающие объем кишечного содержимого), прукалоприд, тримебутин, фиксированная комбинация растительных компонентов STW5, препарат, содержащий антитела к мозгоспецифическому белку S-100 и антитела к человеческому фактору некроза опухоли альфа, антидепрессанты, нейрелептики, а также пробиотики. Последние, по данным метаанализа 43 рандомизированных клинических исследований (РКИ), демонстрируют превосходящую плацебо эффективность в разрешении симптомов СРК (ОР 0,79, 95 % ДИ: 0,70–0,89) [18] и характеризуются высокими уровнями убедительности рекомендаций и достоверности доказательств (УУР – А, УДД – 2) согласно клиническим рекомендациям РГА и АКР. Учитывая вышеизложенное, пробиотические штаммы включены в актуальные клинические рекомендации РГА и АКР по лечению пациентов с СРК. Однако для расширения возможностей лечения список пробиотиков в рекомендациях должен быть дополнен штаммами с хорошо изученным механизмом действия и доказанной эффективностью.

Доктор медицинских наук И. Б. Хлынов (Екатеринбург) затронул в своем докладе важную и актуальную тему, касающуюся течения СРК во время пандемии COVID-19 и развития СРК у больных, перенесших новую коронавирусную инфекцию. Пандемия COVID-19 рассматривается как фактор, снижающий качество жизни больных с СРК. Онлайн-опрос 5157 человек с оценкой выраженности тревоги и депрессии по шкале HADS (Hospital Anxiety and Depression Scale) и тяжести течения функциональных заболеваний (СРК и функциональная диспепсия) во время пандемии новой коронавирусной инфекции продемонстрировал, что среди опрошенных с СРК (12,6 % респондентов) наблюдались более высокие показатели данных психоэмоциональных нарушений ($7,5 \pm 4,8$ и $8,7 \pm 3,7$ соответственно), нежели у здоровых респондентов ($6,3 \pm 4,3$ и $8,1 \pm 3,9$ соответственно; $p < 0,001$). При этом 31,9 % пациентов с СРК отметили значительное ухудшение самочувствия в ходе опроса [19].

Примечательно, что и у пациентов с СРК и у лиц, перенесших новую коронавирусную инфекцию, наблюдаются однонаправленные изменения состава кишечной микробиоты: снижается бактериальное альфа-разнообразие, повышается уровень условно-патогенных микроорганизмов,

уменьшается доля полезных комменсальных микроорганизмов [20–22].

Изменение состава кишечной микробиоты тесно сопряжено с нарушением цитокинового профиля больных COVID-19 за счет повышения пула провоспалительных цитокинов [23]. Отмечено, что нарушение состава микробиоты, цитокиновый сдвиг, развитие тревоги и депрессии – основные факторы, приводящие к развитию висцеральной гиперчувствительности и, как следствие, к развитию СРК [24].

Новая коронавирусная инфекция (COVID-19) оказывает двойное влияние на СРК – с одной стороны, наблюдается снижение качества жизни (за счет усиления выраженности тревоги и депрессии) и ухудшение существующих симптомов, а с другой – создаются предпосылки к развитию заболевания у здоровых людей из-за повышения провоспалительного иммунного ответа [19]. После перенесенной инфекции COVID-19 самочувствие 31,9 % больных с СРК значительно ухудшается, а у 5,3 % ранее здоровых лиц наблюдается дебют заболевания (среди последних у 60 % развивается вариант заболевания с преобладанием диареи, у 20 % – с запором, еще у 20 % – недифференцированный вариант) [25]. Учитывая данную тенденцию и общее количество заболевших COVID-19 в России за период пандемии, возможно прогнозировать свыше 850 000 новых случаев СРК.

Одним из подходов к профилактике СРК может быть назначение пробиотиков, обладающих эффективностью в отношении регуляции иммунного ответа [26]. Таковым является пробиотический препарат, содержащий штамм *Bifidobacterium longum* 35624 (Альфлорекс®), который способствует снижению плазменных маркеров воспаления (С-реактивного белка, провоспалительных цитокинов IL-6 и фактора некроза опухоли альфа) и повышает уровень противовоспалительного цитокина IL-10. Наблюдаемые изменения цитокинового пула тесно сопряжены с уменьшением выраженности клинических симптомов СРК: абдоминальной боли, вздутия живота и нарушений частоты стула [26]. Назначение данного пробиотика является обоснованным подходом к лечению пациентов с СРК, поскольку препарат оказывает влияние на иммуноопосредованные механизмы формирования симптомов заболевания, реализующиеся в том числе и на фоне новой коронавирусной инфекции. Тем не менее необходимо дальнейшее изучение потенциала пробиотиков в клинической практике при COVID-19.

Возможность пробиотиков оказывать влияние на течение инфекции COVID-19 представили **д. м. н. Е. А. Полуэктова** и **к. м. н. Р. В. Масленников** (Москва). Помимо поражения легких, при инфекции COVID-19 достаточно часто наблюдается поражение органов ЖКТ, при этом почти у 10 % больных развивается вирусная диарея [27]. Частое применение массивной антибактериальной

терапии при новой коронавирусной инфекции усугубляет течение вирусной диареи за счет развития ААД и инфекции *C. difficile* [28]. Учитывая клинический потенциал пробиотиков в купировании инфекционной диареи и профилактике ААД, изучение их влияния на течение COVID-19 представляется крайне важным для клинической практики.

Авторы привели собственные результаты одноцентрового РКИ, в котором оценивалось течение инфекции COVID-19 при включении в схему лечения больных мультиштаммового пробиотика, содержащего *Lactocaseibacillus rhamnosus* PDV 1705, *Bifidobacterium bifidum* PDV 0903, *Bifidobacterium longum subsp. infantis* PDV 1911 и *Bifidobacterium longum subsp. longum* PDV 2301 (10^9 КОЕ каждого штамма в 1 капсуле) [29]. В исследование были включены 200 пациентов с подтвержденным при помощи ПЦР-теста диагнозом COVID-19, которые в дальнейшем рандомизировались на две группы — основную (пациенты получали пробиотик в дозе 1 капсула 3 раза в день на протяжении 14 дней в дополнение к основному лечению) и контрольную (стандартная терапия). У 11,5 % больных инфекция COVID-19 сопровождалась развитием вирусной диареи, однако в испытываемой группе ее длительность была достоверно ниже, чем в контрольной (2 [1–4] против 4 [3–6] дней; $p=0,049$). Развитие ААД наблюдалось у 9,1 % госпитализированных больных, однако среди больных, получавших только один антибиотик во время лечения COVID-19, прием пробиотика предотвращал ее развитие, в отличие от пациентов, которые не получали пробиотическую поддержку (0 % против 12,5 %; $p=0,023$). Таким образом, продемонстрирован потенциал пробиотиков в купировании вирусной диареи и ААД, возникающих у больных с коронавирусной инфекцией COVID-19.

Профессор Н. В. Корочанская (Краснодар) в своем сообщении подробно остановилась на нарушении функций кишечной микробиоты у больных СРК. Наиболее подробные данные о функциональном потенциале кишечной микробиоты были получены после завершения 2-й фазы глобального исследования Human Microbiome Project (HMP) [30]. С современных позиций кишечная микробиота представляется неотъемлемым органом, обладающим секреторной, пищеварительной и защитной функциями, которые тесно связаны между собой [31]. Микробиота толстой кишки оказывает локальное и системное влияние на организм с помощью синтеза регуляторных метаболитов и взаимодействия с иммунной системой человека [32]. Это влияние лежит в основе возникновения сложных функциональных взаимосвязей между системами организма (в том числе пищеварительной, нервной, мочеполовой, дыхательной и сердечно-сосудистой) и кишечным микробиомом, постоянство которого обеспечивает гомеостаз организма в целом [33]. Известно, что изменение бактериального состава толстой кишки разобщает функциональную ось

«микробиота — кишечник — мозг», что ведет не только к развитию симптомов СРК, но и к возникновению сопутствующих психоэмоциональных нарушений (тревоги, депрессии или соматизации), отягощающих течение заболевания и снижающих качество жизни больных [34]. С этих позиций коррекция состава кишечной микробиоты является потенциальной терапевтической мишенью для лечения СРК, что обуславливает интерес к пробиотикам [6, 31].

Результаты метаанализа 28 рандомизированных контролируемых клинических исследований с участием 3606 пациентов продемонстрировали, что назначение пробиотиков приводит к достоверному уменьшению выраженности симптомов у больных СРК, однако этот эффект зависит от входящих в состав пробиотиков штаммов [35]. Помимо штаммоспецифичности и дозы пробиотика важна и длительность приема, которая также должна подтверждаться клиническими исследованиями.

Потенциал пробиотиков в отношении влияния на симптомы СРК и качество жизни таких больных продемонстрирован в результатах проспективного исследования FLORAVIE, в котором приняли участие 233 пациента с различными вариантами заболевания [36]. Оценка тяжести течения СРК проводилась с помощью опросника IBS-SSS (Irritable Bowel Syndrome Severity Scoring System), ответы на вопросы которого переводятся в баллы с последующим их подсчетом. Согласно IBS-SSS, тяжесть течения СРК характеризуется как легкая при общей сумме баллов 75–174, умеренная — при 175–299, тяжелая — при наборе 300–500 баллов. Качество жизни больных оценивалось по опроснику IBS-QoL (Irritable Bowel Syndrome Quality of Life), состоящему из 34 вопросов, оцениваемых по пятибалльной системе. Общая сумма баллов трансформируются в шкалу от 0 до 100 %, в которой чем выше показатель, тем лучше качество жизни [36].

Согласно результатам опросника IBS-SSS, выраженность симптомов заболевания у большей части испытуемых пациентов соответствовала среднетяжелому и тяжелому течению (48,1 и 46,4 % пациентов соответственно), при этом тяжесть заболевания коррелировала с низким качеством жизни больных, оцениваемым по IBS-QoL ($r = -0,66$; $p < 0,0001$). Назначение пробиотического штамма *Bifidobacterium longum* 35624 (Альфлорекс®) в дозе 10^9 КОЕ в день на протяжении 30 дней таким больным не только уменьшало выраженность симптомов СРК, но и улучшало качество их жизни. Наиболее заметная динамика наблюдалась у больных с более тяжелым течением СРК: в группе больных с легким течением заболевания улучшение отметили 9,1 % пациентов, с умеренным — 28,6 %, с тяжелым течением — 49,1 % испытуемых. Среди всех больных тяжесть симптомов уменьшилась с 303 ± 81 (тяжелая степень)

до 208 ± 104 балла (умеренная степень), согласно шкале IBS-SSS ($p < 0,0001$). Качество жизни таких больных, по данным опросника IBS-QoL, улучшилось с $60,2 \pm 20,5$ % до $68,8 \pm 20,9$ % ($p < 0,0001$). Среди всех участников 68,3 % пациентов отметили удовлетворенность лечением, оценив хорошую переносимость терапии. Приведенные данные делают обоснованным включение пробиотика в схемы лечения СРК.

В своем выступлении профессор В.И. Си-маненков (Санкт-Петербург) представил возможности пробиотических дрожжей в лечении СРК. Известно, что видовое многообразие бактерий в составе микробиоты человека насчитывает свыше 1000 представителей, которые относятся к 4 основным типам: *Firmicutes*, *Bacteroidetes*, *Proteobacteria* и *Actinobacteria* [37]. Совокупность грибов (микобиом) составляет примерно 0,1 % от всей микробиоты человека. Их видовое разнообразие отличается индивидуально, однако преобладают виды *Candida* и *Saccharomyces*, при этом последние являются дрожжеподобными грибами [38].

Направленное применение пробиотиков вне зависимости от наличия в их составе бактериальных или дрожжевых микроорганизмов должно основываться на дифференциальном подходе с учетом их свойств. Различные пробиотические штаммы обладают разными механизмами действия: синтез бактериоцинов, элиминация токсинов, сопротивление адгезии условно-патогенных микробов, поддержание и восстановление состава кишечной микробиоты, а также стимуляция направленного иммунного ответа. Наиболее изученным штаммом дрожжей, обладающим сразу несколькими механизмами действия, является *Saccharomyces boulardii* CNCM I-745, который входит в состав пробиотика Энтерол®.

Ключевые биологические особенности данного штамма хорошо изучены на протяжении почти 100 лет с момента его открытия. К ним относятся [39]:

- быстрое достижение высокой концентрации в толстой кишке при невозможности длительной колонизации;
- стабильность в условиях агрессивной среды верхних отделов ЖКТ (в том числе устойчивость к воздействию широкого диапазона pH, температуры, желчных солей и ферментов пищеварительной системы);
- устойчивость к антибактериальным препаратам;
- практически абсолютная невозможность обмена генами антибактериальной резистентности с бактериями;
- улучшение пищеварительной функции за счет синтеза пищеварительных ферментов, а также путем секреции полиаминов (например, спермина и спермидина), увеличивающих экспрессию кишечных ферментов и транспортеров поглощения питательных веществ [40];

- подавление адгезии условно патогенных бактерий и элиминация их токсинов;
- снижение выраженности локального провоспалительного иммунного ответа [41];
- поддержание целостности эпителиального барьера [42];
- разрешение секреторной диареи за счет ингибирования цАМФ-зависимой секреции хлоридов;
- угнетение восприятия боли и стресса опосредовано за счет стимуляции синтеза индол-3-уксусной кислоты комменсальной кишечной микробиотой [43].

Клиническая эффективность данного штамма у пациентов с СРК убедительно продемонстрирована в метаанализе хорошо спланированных исследований (42 РКИ с участием 3856 больных). Прием содержащего *Saccharomyces boulardii* CNCM I-745 пробиотика достоверно значимо (95 % ДИ: 1,1–2,1, $p = 0,009$) уменьшал выраженность абдоминальной боли у больных СРК, что соответствует высокому уровню достоверности доказательств (УДД – 1) [44].

Подчеркнуто, что указанный штамм также обладает доказанной эффективностью в отношении лечения острой диареи, а также профилактики ААД и инфекции *C. difficile*. Данные эффекты отражены в практических рекомендациях НСОИМ и РГА, а также в международных клинических рекомендациях [6, 31].

В своем заключительном слове председатель Экспертного совета академик РАН В.Т. Ивашкин подчеркнул актуальность приведенных данных и продуктивность дискуссии. После обсуждения представленных докладов была принята резолюция.

Резолюция Экспертного совета

1. Изменение состава и функции кишечной микробиоты — неотъемлемая часть патогенеза СРК. Назначение пробиотиков с доказанной эффективностью и отвечающих современным требованиям — обоснованная стратегия оптимизации лечения таких больных.
2. Клиническая эффективность пробиотиков при СРК должна быть обеспечена на основании специфичности входящих в их состав штаммов, должном количестве колониеобразующих единиц микроорганизмов, оптимальной формы выпуска для доставки пробиотических клеток в толстую кишку и соответствующих дозах препарата, а также подтверждаться надлежащими клиническими исследованиями.
3. Определенные пробиотические штаммы (включая штаммы *Bifidobacterium longum* 35624 и *Saccharomyces boulardii* CNCM I-745) доказали свою эффективность в нормализации частоты и консистенции стула.
4. Кроме антидиарейного действия, пробиотические штаммы *Bifidobacterium longum*

35624 и *Saccharomyces boulardii* CNCM I-745 доказали свою эффективность в купировании таких симптомов, как абдоминальная боль и вздутие живота, а также в повышении качества жизни у больных СРК.

5. Пробиотический состав, включающий *Lactobacillus rhamnosus* PDV 1705, *Bifidobacterium bifidum* PDV 0903, *Bifidobacterium longum* subsp. *infantis* PDV 1911 и *Bifidobacterium longum* subsp. *longum* PDV 2301, эффективен не только в снижении боли в животе, нормализации частоты и консистенции стула при СРК, но также и в предотвращении развития вирусной, *C. difficile*-ассоциированной и антибиотико-ассоциированной диареи при COVID-19, что позволяет снизить риск развития СРК в постинфекционном периоде.

6. Оптимальная продолжительность приема пробиотиков при СРК — не менее 4-х недель, однако возможно увеличение продолжительности курса лечения в зависимости от конкретной клинической ситуации.

Литература / References

1. Puebla-Barragan S., Reid G. Forty-five-year evolution of probiotic therapy. *Microb Cell*. 2019;6(4):184–96. DOI: 10.15698/mic2019.04.673
2. World Gastroenterology Organisation. Probiotics and prebiotics. 2017. <https://www.worldgastroenterology.org/guidelines>
3. Markowiak P., Śliżewska K. Effects of Probiotics, Prebiotics, and Synbiotics on Human Health. *Nutrients*. 2017;9(9):1021. DOI: 10.3390/nu9091021
4. Grumet L., Tromp Y., Stiegelbauer V. The Development of High-Quality Multispecies Probiotic Formulations: From Bench to Market. *Nutrients*. 2020;12(8):2453. DOI: 10.3390/nu12082453
5. Forssten S.D., Laitila A., Maukonen J., Ouwehand A.C. Probiotic triangle of success: strain production, clinical studies and product development. *FEMS Microbiol Lett*. 2020;367(19):fnaa167. DOI: 10.1093/femsle/fnaa167
6. Ивашкин В.Т., Маев И.В., Абдулганеева Д.И., Алексеенко С.А., Горелов А.В., Захарова И.Н. и др. Практические рекомендации Научного сообщества по содействию клиническому изучению микробиома человека (НСОИМ) и Российской гастроэнтерологической ассоциации (РГА) по применению пробиотиков, пребиотиков, синбиотиков и обогащенных ими функциональных пищевых продуктов для лечения и профилактики заболеваний гастроэнтерологического профиля у детей и взрослых. *Рос журн гастроэнтерол гепатол колопроктол*. 2021;31(2):65–91. [Ivashkin V.T., Maev I.V., Abdulganieva D.I., Alekseenko S.A., Gorelov A.V., Zakharova I.N., et al. Practical Recommendations of Scientific Society for the Study of Human Microbiome and the Russian Gastroenterological Association on Use of Probiotics, Prebiotics, Synbiotics and Functional Foods in Treatment and Prevention of Gastroenterological Diseases in Children and Adults. *Rus J Gastroenterol Hepatol Coloproctol*. 2021;31(2):65–91 (In Russ.)]. DOI: 10.22416/1382-4376-2021-31-2-65-91
7. Allen S.J., Martinez E.G., Gregorio G.V., Dans L.F. Probiotics for treating acute infectious diarrhoea. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010;(11):CD003048. DOI: 10.1002/14651858.CD003048.pub3
8. Höchter W., Hagenhoff G. *Saccharomyces boulardii* in acute adult diarrhea: efficacy and tolerability of treatment. *Munch Med Wochenschr*. 1990;(132):188–92.
9. Hempel S., Newberry S.J., Maher A.R., Wang Z., Miles J.N., Shanman R., Johnsen B., Shekelle P.G. Probiotics for the prevention and treatment of antibiotic-associated diarrhea: a systematic review and meta-analysis. *JAMA*. 2012;307(18):1959–69. DOI: 10.1001/jama.2012.3507
10. Goldenberg J.Z., Yap C., Lytvyn L., Lo C.K., Beardsley J., Mertz D., Johnston B.C. Probiotics for the prevention of *Clostridium difficile*-associated diarrhea in adults and children. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017;12(12):CD006095. DOI: 10.1002/14651858.CD006095.pub4
11. Choi C.H., Jo S.Y., Park H.J., Chang S.K., Byeon J.S., Myung S.J. A randomized, double-blind, placebo-controlled multicenter trial of *saccharomyces boulardii* in irritable bowel syndrome: effect on quality of life. *J Clin Gastroenterol*. 2011;45(8):679–83. DOI: 10.1097/MCG.0b013e318204593e
12. Camilleri M. Irritable Bowel Syndrome: Straightening the road from the Rome criteria. *Neurogastroenterol Motil*. 2020;32(11):e13957. DOI: 10.1111/nmo.13957
13. 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). *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 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
14. Oka P., Parr H., Barberio B., Black C.J., Savarino E.V., Ford A.C. Global prevalence of irritable bowel syndrome according to Rome III or IV criteria: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2020;5(10):908–17. DOI: 10.1016/S2468-1253(20)30217-X
15. Sperber A.D., Bangdiwala S.I., Drossman D.A., Ghoshal U.C., Simren M., Tack J., et al. Worldwide Prevalence and Burden of Functional Gastrointestinal Disorders, Results of Rome Foundation Global Study. *Gastroenterology*. 2021;160(1):99–114.e3. DOI: 10.1053/j.gastro.2020.04.014
16. Chandar A.K. Diagnosis and treatment of irritable bowel syndrome with predominant constipation in the primary-care setting: focus on linaclotide. *Int J Gen Med*. 2017;10:385–93. DOI: 10.2147/IJGM.S126581
17. Wall G.C., Bryant G.A., Bottenberg M.M., Maki E.D., Miesner A.R. Irritable bowel syndrome: a concise review of current treatment concepts. *World J Gastroenterol*. 2014;20(27):8796–806. DOI: 10.3748/wjg.v20.i27.8796
18. Ford A.C., Quigley E.M., Lacy B.E., Lembo A.J., Saito Y.A., Schiller L.R., et al. Efficacy of prebiotics, probiotics, and synbiotics in irritable bowel syndrome and chronic idiopathic constipation: systematic review and meta-analysis. *Am J Gastroenterol*. 2014;109(10):1547–61; quiz 1546, 1562. DOI: 10.1038/ajg.2014.202
19. Oshima T., Siah K.T.H., Yoshimoto T., Miura K., Tomita T., Fukui H., Miwa H. Impacts of the COVID-19 pandemic on functional dyspepsia and irritable bowel syndrome: A population-based survey. *J Gastroenterol Hepatol*. 2021;36(7):1820–7. DOI: 10.1111/jgh.15346
20. Zuo T., Zhang F., Lui G.C.Y., Yeoh Y.K., Li A.Y.L., Zhan H., et al. Alterations in Gut Microbiota of Patients With COVID-19 During Time of Hospitalization. *Gastroenterology*. 2020;159(3):944–55.e8. DOI: 10.1053/j.gastro.2020.05.048
21. Gu S., Chen Y., Wu Z., Chen Y., Gao H., Lv L., et al. Alterations of the Gut Microbiota in Patients With Coronavirus Disease 2019 or H1N1 Influenza. *Clin Infect Dis*. 2020;71(10):2669–78. DOI: 10.1093/cid/ciaa709

22. Yeoh Y.K., Zuo T., Lui G.C., Zhang F., Liu Q., Li A.Y., et al. Gut microbiota composition reflects disease severity and dysfunctional immune responses in patients with COVID-19. *Gut*. 2021;70(4):698–706. DOI: 10.1136/gutjnl-2020-323020
23. Tao W., Zhang G., Wang X., Guo M., Zeng W., Xu Z., et al. Analysis of the intestinal microbiota in COVID-19 patients and its correlation with the inflammatory factor IL-18. *Med Microbiol*. 2020;5:100023. DOI: 10.1016/j.medmic.2020.100023
24. Moser G., Fournier C., Peter J. Intestinal microbiome-gut-brain axis and irritable bowel syndrome. *Wien Med Wochenschr*. 2018;168(3–4):62–6. DOI: 10.1007/s10354-017-0592-0
25. 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
26. Groeger D., O'Mahony L., Murphy E.F., Bourke J.F., Dinan T.G., Kiely B., et al. Bifidobacterium infantis 35624 modulates host inflammatory processes beyond the gut. *Gut Microbes*. 2013;4(4):325–39. DOI: 10.4161/gmic.25487
27. Tariq R., Saha S., Furqan F., Pardi D., Khanna S. In reply-Lack of Marked Association Between Gastrointestinal Symptoms and COVID-19 Mortality: An Updated Meta-analysis Based on Adjusted Effect Estimates. *Mayo Clin Proc*. 2021;96(6):1680–1. DOI: 10.1016/j.mayocp.2021.04.010
28. Maslennikov R., Svistunov A., Ivashkin V., Ufimtseva A., Poluektova E., Efremova I., et al. Early viral versus late antibiotic-associated diarrhea in novel coronavirus infection. *Medicine (Baltimore)*. 2021;100(41):e27528. DOI: 10.1097/MD.00000000000027528
29. Ivashkin V., Fomin V., Moiseev S., Brovko M., Maslennikov R., Ulyanin A., et al. Efficacy of a Probiotic Consisting of *Lactobacillus rhamnosus* PDV 1705, *Bifidobacterium bifidum* PDV 0903, *Bifidobacterium longum* subsp. *infantis* PDV 1911, and *Bifidobacterium longum* subsp. *longum* PDV 2301 in the Treatment of Hospitalized Patients with COVID-19: a Randomized Controlled Trial. *Probiotics Antimicrob Proteins*. 2021;1–9. DOI: 10.1007/s12602-021-09858-5
30. Voth E., Khanna S. The Integrative Human microbiome project: a mile stone in the understanding of the gut microbiome. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol*. 2020;14(8):639–42. DOI: 10.1080/17474124.2020.1780912
31. Su G.L., Ko C.W., Bercik P., Falck-Ytter Y., Sultan S., Weizman A.V., Morgan R.L. AGA Clinical Practice Guidelines on the Role of Probiotics in the Management of Gastrointestinal Disorders. *Gastroenterology*. 2020;159(2):697–705. DOI: 10.1053/j.gastro.2020.05.059
32. Hillestad E.M.R., van der Meeren A., Nagaraja B.H., Bjørsvik B.R., Haleem N., Benitez-Paez A., et al. Gut bless you: The microbiota-gut-brain axis in irritable bowel syndrome. *World J Gastroenterol*. 2022;28(4):412–31. DOI: 10.3748/wjg.v28.i4.412
33. Ahlawat S., Asha, Sharma K.K. Gut-organ axis: a microbial outreach and networking. *Lett Appl Microbiol*. 2021;72(6):636–68. DOI: 10.1111/lam.13333
34. Hillestad E.M.R., van der Meeren A., Nagaraja B.H., Bjørsvik B.R., Haleem N., Benitez-Paez A., et al. Gut bless you: The microbiota-gut-brain axis in irritable bowel syndrome. *World J Gastroenterol*. 2022;28(4):412–31. DOI: 10.3748/wjg.v28.i4.412
35. Sun J.R., Kong C.F., Qu X.K., Deng C., Lou Y.N., Jia L.Q. Efficacy and safety of probiotics in irritable bowel syndrome: A systematic review and meta-analysis. *Saudi J Gastroenterol*. 2020;26(2):66–77. DOI: 10.4103/sjg.SJG_384_19
36. Sabaté J.M., Iglicki F. Effect of *Bifidobacterium longum* 35624 on disease severity and quality of life in patients with irritable bowel syndrome. *World J Gastroenterol*. 2022;28(7):732–44. DOI: 10.3748/wjg.v28.i7.732
37. Marazziti D., Buccianelli B., Palermo S., Parra E., Arone A., Beatino M.F., et al. The Microbiota/Microbiome and the Gut-Brain Axis: How Much Do They Matter in Psychiatry? *Life (Basel)*. 2021;11(8):760. DOI: 10.3390/life11080760
38. Chin V.K., Yong V.C., Chong P.P., Amin Nordin S., Basir R., Abdullah M. Mycobiome in the Gut: A Multiperspective Review. *Mediators Inflamm*. 2020;2020:9560684. DOI: 10.1155/2020/9560684
39. Czerucka D., Rampal P. Diversity of *Saccharomyces boulardii* CNCM I-745 mechanisms of action against intestinal infections. *World J Gastroenterol*. 2019;25(18):2188–203. DOI: 10.3748/wjg.v25.i18.2188
40. Moré M.I., Vandenplas Y. *Saccharomyces boulardii* CNCM I-745 Improves Intestinal Enzyme Function: A Trophic Effects Review. *Clin Med Insights Gastroenterol*. 2018;11:1179552217752679. DOI: 10.1177/1179552217752679
41. Stier H., Bischoff S.C. Influence of *Saccharomyces boulardii* CNCM I-745 on the gut-associated immune system. *Clin Exp Gastroenterol*. 2016;9:269–79. DOI: 10.2147/CEG.S111003
42. Terciolo C., Dapoigny M., Andre F. Beneficial effects of *Saccharomyces boulardii* CNCM I-745 on clinical disorders associated with intestinal barrier disruption. *Clin Exp Gastroenterol*. 2019;12:67–82. DOI: 10.2147/CEG.S181590
43. Constante M., De Palma G., Lu J., Jury J., Rondeau L., Caminero A., et al. *Saccharomyces boulardii* CNCM I-745 modulates the microbiota-gut-brain axis in a humanized mouse model of Irritable Bowel Syndrome. *Neurogastroenterol Motil*. 2021;33(3):e13985. DOI: 10.1111/nmo.13985
44. McFarland L.V., Karakan T., Karatas A. Strain-specific and outcome-specific efficacy of probiotics for the treatment of irritable bowel syndrome: A systematic review and meta-analysis. *E Clinical Medicine*. 2021;41:101154. DOI: 10.1016/j.eclim.2021.101154

Сведения об авторах

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>

Маев Игорь Вениаминович — доктор медицинских наук, академик РАН, профессор, заведующий кафедрой пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-

Information about the authors

Vladimir T. Ivashkin — Dr. Sci. (Med.), RAS Academician, Prof., Departmental Head, Department of Propaedeutics of Internal Diseases, N.V. Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine, 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>

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, A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry.

стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.
Контактная информация: igormaev@rambler.ru;
127473, г. Москва, ул. Десятская, д. 20, стр. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6114-564X>

Алексеева Ольга Поликарповна — доктор медицинских наук, профессор кафедры госпитальной терапии и общей врачебной практики им. В.Г. Вогралика ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.
Контактная информация: al_op@mail.ru;
603005, г. Нижний Новгород, пл. Минина и Пожарского, д. 10/1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1475-6584>

Алексеев Сергей Алексеевич — доктор медицинских наук, заведующий кафедрой госпитальной терапии ФГБОУ ВО «Дальневосточный государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; руководитель Клиники внутренних болезней Дорожной клинической больницы на ст. Хабаровск-1 Дальневосточной железной дороги.
Контактная информация: sa.alexeeenko@gmail.com;
680000, г. Хабаровск, ул. Запарина, д. 83.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1724-9980>

Корочанская Наталья Всеволодовна — доктор медицинских наук, профессор кафедры хирургии № 3 ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; руководитель гастроэнтерологического центра ГБУЗ «Краевая клиническая больница № 2».
Контактная информация: nvk-gastro@mail.ru;
350063, г. Краснодар, ул. Митрофана Седина, д. 4.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5538-9419>

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.
Контактная информация: poluektova_e_a@staff.sechenov.ru;
119991, г. Москва, ул. Погодинская, д. 1, стр. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1312-120X>

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>

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: trukhmanov_a_s@staff.sechenov.ru;
119991, г. Москва, ул. Погодинская, д. 1, стр. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3362-2968>

Хлынов Игорь Борисович — доктор медицинских наук, доцент кафедры факультетской терапии и гериатрии ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский

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

Olga P. Alekseeva — Dr. Sci. (Med.), Prof., Chair of Hospital Therapy and General Practice named after V.G. Vogralik, Privolzhsky Research Medical University.
Contact information: al_op@mail.ru;
603005, Nizhny Novgorod, Minina i Pozharskogo sq., 10/1.
RCID: <https://orcid.org/0000-0002-1475-6584>

Sergey A. Alekseenko — Dr. Sci. (Med.), Head of the Chair of Hospital Therapy, Far-Eastern State Medical University; Head of the Internal Medicine Clinic, Khabarovsk-1 Railway Station Clinical Hospital, Far-Eastern Railways.
Contact information: sa.alexeeenko@gmail.com;
680000, Khabarovsk, Zaporina str., 83.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1724-9980>

Natalia V. Korochanskaya — Dr. Sci. (Med.), Prof., Chair of Surgery No. 3, Kuban State Medical University; Head of the Centre for Gastroenterology, Territorial Clinical Hospital No. 2.
Contact information: nvk-gastro@mail.ru;
350063, Krasnodar, Mitrofana Sedina str., 4.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5538-9419>

Elena A. Poluektova — Dr. Sci. (Med.), Prof., Chair of Internal Disease Propaedeutics, Gastroenterology and Hepatology, Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).
Contact information: poluektova_e_a@staff.sechenov.ru;
119991, Moscow, Pogodinskaya str., 1, bld. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1312-120X>

Vladimir I. Simanenko — Dr. Sci. (Med.), Prof., Chair 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>

Alexander S. Trukhmanov — Dr. Sci. (Med.), Prof., Chair of Internal Disease Propaedeutics, Gastroenterology and Hepatology, Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).
Contact information: trukhmanov_a_s@staff.sechenov.ru;
119991, Moscow, Pogodinskaya str., 1, bld. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3362-2968>

Igor B. Khlynov — Dr. Sci. (Med.), Assoc. Prof., Chair of Intermediate Therapy and Geriatrics, Ural State Medical University.

университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Контактная информация: hlinov.doc@yandex.ru;
620028, г. Екатеринбург, ул. Репина, д. 3.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0944-9811>

Цуканов Владислав Владимирович — профессор, доктор медицинских наук, заведующий Клиническим отделением патологии пищеварительной системы у взрослых и детей ФБГНУ «Федеральный исследовательский центр «Красноярский научный центр Сибирского отделения Российской академии наук», обособленное подразделение НИИ медицинских проблем Севера.

Контактная информация: gastro@impn.ru;
660022, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 3г.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9980-2294>

Шифрин Олег Самуилович — 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: shifrin_o_s@staff.sechenov.ru;
119435, г. Москва, ул. Погодинская, д. 1, стр. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8148-2862>

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) Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Контактная информация: lapina_t_l@staff.sechenov.ru;
119991, г. Москва, ул. Погодинская, д. 1, стр. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4456-8725>

Масленников Роман Вячеславович — кандидат медицинских наук, ассистент 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: maslennikov_r_v@staff.sechenov.ru;
119991, г. Москва, ул. Погодинская, д. 1, стр. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7513-1636>

Ульянин Анатолий Игоревич* — врач отделения хронических заболеваний кишечника и поджелудочной железы 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: ulyanin_a_i@staff.sechenov.ru;
119991, г. Москва, ул. Погодинская, д. 1, стр. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5506-5555>

Contact information: hlinov.doc@yandex.ru;
620028, Ekaterinburg, Repina str., 3.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0944-9811>

Vladislav V. Tsukanov — Dr. Sci. (Med.), Prof., Head of the Clinical Department of Adult and Infant Digestive Pathology, Research Institute for Medical Problems in the North — Division of Krasnoyarsk Scientific Centre of the Siberian Branch of the RAS.

Contact information: gastro@impn.ru;
660022, Krasnoyarsk, Partizana Zheleznyaka str., 3Г.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9980-2294>

Oleg S. Shifrin — Dr. Sci. (Med.), Prof., Chair of Internal Disease Propaedeutics, Gastroenterology and Hepatology, Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine; Head of the 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: shifrin_o_s@staff.sechenov.ru;
119991, Moscow, Pogodinskaya str., 1, bld. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8148-2862>

Tatiana L. Lapina — Cand. Sci. (Med.), Assoc. Prof., Chair of Internal Disease Propaedeutics, Gastroenterology and Hepatology, Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).

Contact information: lapina_t_l@staff.sechenov.ru;
119991, Moscow, Pogodinskaya str., 1, bld. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4456-8725>

Roman V. Maslennikov — Cand. Sci. (Med.), Research Assistant, Chair of Internal Disease Propaedeutics, Gastroenterology and Hepatology, Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).

Contact information: maslennikov_r_v@staff.sechenov.ru;
119991, Moscow, Pogodinskaya str., 1, bld. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7513-1636>

Anatoly I. Ulyanin* — Gastroenterologist, 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: ulyanin_a_i@staff.sechenov.ru;
119991, Moscow, Pogodinskaya str., 1, bld. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5506-5555>

Поступила: 06.04.2022 Принята: 16.04.2022 Опубликовано: 15.05.2022
Submitted: 06.04.2022 Accepted: 16.04.2022 Published: 15.05.2022

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author



Determination of Probiotics Prescription Indications in Patients with Irritable Bowel Syndrome (Materials of the Expert Council and Literature Review)

Vladimir T. Ivashkin¹, Igor V. Mayev², Olga P. Alekseeva³, Sergey A. Alekseenko⁴, Natalia V. Korochanskaya⁵, Elena A. Poluektova¹, Vladimir I. Simanenko⁶, Alexander S. Trukhmanov¹, Igor B. Khlynov⁷, Vladislav V. Tsukanov⁸, Oleg S. Shifrin¹, Tatiana L. Lapina¹, Roman V. Maslennikov¹, Anatoly I. Ulyanin^{1,*}

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

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

³ Privolzhsky Research Medical University, Nizhny Novgorod, Russian Federation

⁴ Far-Eastern State Medical University, Khabarovsk, Russian Federation

⁵ Kuban State Medical University, Krasnodar, Russian Federation

⁶ I.I. Mechnikov North-Western State Medical University, St. Petersburg, Russian Federation

⁷ Ural State Medical University, Ekaterinburg, Russian Federation

⁸ Research Institute for Medical Problems in the North — Division of Krasnoyarsk Scientific Centre of the Siberian Branch of the RAS, Krasnoyarsk, Russian Federation

Aim. To review the main indications for probiotics prescription in patients with irritable bowel syndrome and to present the materials of an Expert Council, which was held on 18 March 2022 in Moscow.

Key points. Gut microbiota disturbance is an integral part of irritable bowel syndrome (IBS) pathogenesis. Changes of colonic microbiota composition are associated with its functional potential modification, which leads to an increasing of the pro-inflammatory immune response, as well as to an exacerbation of the disease symptoms and quality of life decreasing in patients with IBS. The novel coronavirus infection (COVID-19) is an independent risk factor for both exacerbation and onset of IBS, which predispose to increase IBS incidence. Correction of gut microbiota composition with probiotics seems to be a promising therapeutic target for IBS treatment optimizing. The optimal probiotic should be effective, safe, strain-specific, and its dose and duration of administration should be confirmed by the results of clinical studies. Some of the probiotics with proven efficacy in IBS are Alflorex® and Enterol®.

Conclusion. Prescription of certain probiotics in IBS is advisable to normalize the frequency and consistency of stools, relieve abdominal pain and bloating, as well as improve patients' quality of life.

Keywords: irritable bowel syndrome, novel coronavirus infection, COVID-19, probiotics, *Bifidobacterium longum* 35624, Alflorex®, *Saccharomyces boulardii* CNCM I-745, Enterol®

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

For citation: Ivashkin V.T., Mayev I.V., Alekseeva O.P., Alekseenko S.A., Korochanskaya N.V., Poluektova E.A., Simanenko V.I., Trukhmanov A.S., Khlynov I.B., Tsukanov V.V., Shifrin O.S., Lapina T.L., Maslennikov R.V., Ulyanin A.I. Determination of Probiotics Prescription Indications in Patients with Irritable Bowel Syndrome (Materials of the Expert Council and Literature Review). Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology. 2022;32(2):9–18. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2022-32-2-9-18>

Определение показаний к назначению пробиотиков у пациентов с синдромом раздраженного кишечника (обзор литературы и резолюция Совета экспертов)

В.Т. Ивашкин¹, И.В. Маев², О.П. Алексеева³, С.А. Алексеенко⁴, Н.В. Корочанская⁵, Е.А. Полуэктова¹, В.И. Симаненков⁶, А.С. Трухманов¹, И.Б. Хлынов⁷, В.В. Цуканов⁸, О.С. Шифрин¹, Т.Л. Лапина¹, Р.В. Масленников¹, А.И. Ульянин^{1,*}

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 ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Нижний Новгород, Российская Федерация

⁴ ФГБОУ ВО «Дальневосточный государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Хабаровск, Российская Федерация

⁵ ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Краснодар, Российская Федерация

⁶ ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Российская Федерация

⁷ ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Екатеринбург, Российская Федерация

⁸ ФБГНУ «Федеральный исследовательский центр «Красноярский научный центр Сибирского отделения Российской академии наук», обособленное подразделение НИИ медицинских проблем Севера, Красноярск, Российская Федерация

Цель публикации: рассмотреть основные показания к назначению пробиотиков у пациентов с синдромом раздраженного кишечника и представить материалы Совета экспертов, который состоялся 18 марта 2022 г. в Москве.

Основные положения. Нарушение состава кишечной микробиоты — неотъемлемая часть патогенеза синдрома раздраженного кишечника (СРК). Изменение состава толстокишечной микробиоты сопряжено с изменением ее функционального потенциала, что приводит к повышению провоспалительного иммунного ответа, а также к обострению симптомов заболевания и снижению качества жизни пациентов с СРК. Новая коронавирусная инфекция (COVID-19) является независимым фактором риска как обострения, так и дебюта СРК, что создает предпосылки к росту заболеваемости СРК. Коррекция состава кишечной микробиоты с помощью пробиотиков представляется перспективной терапевтической мишенью для оптимизации терапии больных с СРК. Оптимальный пробиотик должен характеризоваться эффективностью, безопасностью, штаммоспецифичностью, а его эффективная доза и продолжительность курса лечения должны подтверждаться результатами клинических исследований. Одними из пробиотиков с доказанной эффективностью при СРК являются Альфлорекс® и Энтерол®.

Вывод. Назначение определенных пробиотиков при СРК целесообразно для нормализации частоты и консистенции стула, купирования абдоминальной боли и вздутия живота, а также улучшения качества жизни больных.

Ключевые слова: синдром раздраженного кишечника, новая коронавирусная инфекция, COVID-19, пробиотики, *Bifidobacterium longum* 35624, Альфлорекс®, *Saccharomyces boulardii* CNCM I-745, Энтерол®

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

Для цитирования: Ивашкин В.Т., Маев И.В., Алексеева О.П., Алексеенко С.А., Корочанская Н.В., Полуэктова Е.А., Симаненков В.И., Трухманов А.С., Хлынов И.Б., Цуканов В.В., Шифрин О.С., Лапина Т.Л., Масленников Р.В., Ульянин А.И. Определение показаний к назначению пробиотиков у пациентов с синдромом раздраженного кишечника (обзор литературы и резолюция Совета экспертов). Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2022;32(2):9–18. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2022-32-2-9-18>

On March 18, 2022, a meeting of the Expert Council was held in Moscow under the chairmanship of V.T. Ivashkin, Chief Expert in Gastroenterology of the Ministry of Health of Russia, President of the Scientific community for human microbiome research (CHMR), Academician of the Russian Academy of Sciences (RAS). The purpose of the meeting was to discuss the prospects of the use of probiotics in patients with irritable bowel syndrome. Opinion exchange was conducted both in person and remotely (with live broadcast), which allowed involving experts from different subjects of the Russian Federation (Central, Far-Eastern, Privolzhsky, North-Western, Siberian, Ural, and Southern Federal Districts of Russia).

In his welcoming speech, V.T. Ivashkin drew attention to the relevance and key aspects of optimizing the treatment of patients with IBS, i.e. accumulation of evidence about the role of the gut microbiota in the pathogenesis of the disease, growing interest in probiotics in the global clinical practice, understanding of therapeutic targets for probiotic strains and publications of practical guidelines for a reasonable selection of probiotics approved in the Russian Federation.

The agenda of the Expert Council meeting included reports on potential opportunities of the use of probiotic strains in IBS management including in patients who have developed the disease after COVID-19.

The report presented by by RAS Academician, Professor **V.T. Ivashkin and A.I. Ulyanin** (Moscow) discussed the key points of the practical guidelines developed by the CHMR and the Russian Gastroenterology Association (RGA) for the use of probiotics in adult patients with gastrointestinal disorders. Recent interest in the use of probiotics is due to a number of factors such as the search for safe medicinal products, growing interest to natural products and substances, the availability of a substrate for the drug development and potential beneficial properties of probiotic microorganisms [1]. For a long time, the definition of probiotics has remained unchanged: these are living microorganisms that benefit the health of the host body when administered in adequate quantities [2].

In the Russian Federation and the countries of the Eurasian Economic Union probiotics may be authorized as either a dietary supplement (DS) or a medicinal product (MP). Probiotic cultures are usually bacteria, e.g. *Lactobacillus*, *Bifidobacterium*, *Streptococcus* and *Bacillus*, as well as yeasts *Saccharomyces* [3]. The microorganisms that are components of probiotics are conventionally classified by their genus, species and strain. Knowing a specific

probiotic strain is important as it allows predicting the development of the expected clinical response [4]. However, not all probiotics approved in the Russian Federation, regarding of their registration status as a DS or an MP, specify the name of the specific strain in their composition, which does not guarantee the expected clinical effect. Some probiotics are an exception as they contain certain probiotic microorganisms with no information about their strains (with a trade name) that have proven to be effective for the treatment of some disorders in appropriate clinical studies.

The effectiveness of probiotics also depends on the number of colony-forming units (CFUs) in a certain dosage form that provides for the safety and viability of the strains while they advance to the distal regions of the gastrointestinal tract. The authors emphasized that the optimal dose of CFUs should be selected based on the results of clinical studies that demonstrate the achievement of beneficial effects of a particular probiotic strain at the specified dose and dosage form (capsules, powders for preparation of solutions etc.) [5].

According to the guidelines developed by the CHMR and RGA, probiotics can be prescribed to adult patients for the treatment of acute diarrhea, prevention of antibiotic-associated diarrhea (AAD) and *C. difficile*-associated diarrhea; they can be used as a component of eradication therapy for *H. pylori*, and to eliminate the symptoms of IBS and functional constipation [6]. With the exception of the latter, the *CNCM I-745 strain of Saccharomyces boulardii* is indicated for the treatment of all disorders specified above, suggesting its multi-target effect in therapy of some gastrointestinal disorders [7–11].

The probiotic formulations recommended by the CHMR and RGA can produce various clinical effects, e.g. improved quality of life, reduced severity of abdominal pain and flatulence, as well as normalization of bowel movements, which is the main indication for the use of probiotics in such patients.

RAS Academician, Professor I.V. Mayev (Moscow) dedicated his presentation to the approaches to the diagnosis and treatment of IBS described in the international and Russian clinical guidelines. The authors noted that the diagnostic criteria for IBS and treatment strategies have undergone significant changes, ranging from the Manning criteria (1978) to the Rome IV Diagnostic Criteria (2016) [12] as well as clinical guidelines developed by the RGA and the Russian Association of Coloproctology (RAC) (2021) [13]. Improvement of clinical guidelines appears to be

a necessary measure due to the availability of new data on the pathogenesis of the disease, and its high prevalence that clearly tends to increase, especially in developing countries. According to a meta-analysis that included 57 epidemiological studies involving more than 400,000 subjects, the global incidence of IBS in adult population (Rome IV Diagnostic Criteria) is 3.8 % (95 % CI: 3.1–4.5) [14]. However, some studies report higher incidence rates. The results of a global online survey with participation of 73,076 respondents indicate a higher incidence of 4.1 % (according to the Rome IV Diagnostic Criteria). Among 2000 respondents from Russia, the symptoms of IBS were reported by 5.9 % of participants (95 % CI: 4.8–6.9) [15]. The difference in the obtained data is assumed to be related to the epidemiological “iceberg phenomenon”, which means that the actual IBS prevalence is significantly higher than the above mentioned [16].

The concept that IBS is the “diagnosis of exception” is still relevant. According to the guidelines developed by the RGA and the RAC, the diagnosis of IBS is made if the patient’s complaints meet the Rome IV Diagnostic Criteria, there are no «anxiety symptoms» and there are no signs of laboratory abnormalities or abnormal investigation findings [13].

IBS treatment is associated with a number of difficulties including frequent combinations of functional disorders (“overlap” syndrome), low effectiveness of conventional drug therapy options (high NNT in meta-analyses), as well as low adherence to treatment with psychotropic drugs, which creates the need for a search for new therapeutic options [17]. In addition to dietary and lifestyle modifications, IBS treatment also includes the use of various classes of drug products. These include antispasmodics, loperamide, dioctahedral smectite, rifaximin, laxatives (osmotic, contact ones; those increasing the volume of intestinal contents), prucalopride, trimebutine, a fixed combination of herbal components STW5, a drug containing antibodies to the brain-specific protein S-100 and antibodies to the human tumor necrosis factor alpha, antidepressants, neuroleptics, and probiotics. As was shown in a meta-analysis that included 43 randomized controlled trials (RCTs) (see the clinical guidelines developed by the RGA and RAC), the latter demonstrated superior effectiveness in terms of elimination of IBS symptoms (HR 0.79; 95 % CI: 0.70–0.89) [18] with a high level of evidence (2) and a class of recommendations (A) compared to placebo. Considering the above, probiotic strains were included in the

relevant clinical guidelines for the IBS treatment developed by the RGA and the RAC. However, to ensure a higher range of therapeutic options, the list of recommended probiotics should be updated with strains that have a well studied mechanism of action and have proven to be effective.

Dr. Sci. (Med.), I.B. Khlynov (Ekaterinburg) presented a report on an important and relevant issue of IBS course during the COVID-19 pandemic and development in COVID-19 survivors. The COVID-19 pandemic is a factor that reduces the quality of life of patients with IBS. An online survey conducted during the COVID-19 pandemic based on the Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS) and the assessment of the severity of functional disorders (IBS and functional dyspepsia) that involved 5,157 participants showed that 12.6 % of respondents with IBS had more severe psychoemotional disorders (7.5 ± 4.8 and 8.7 ± 3.7 , respectively) compared to healthy subjects (6.3 ± 4.3 and 8.1 ± 3.9 , respectively, $p < 0.001$). At the same time, 31.9 % of patients with IBS reported significant worsening of their condition during the survey [19].

It is noteworthy that patients with IBS and COVID-19 survivors demonstrate similar changes in their gut microbiota, i.e. reduced alpha diversity, increased levels of opportunistic pathogens and decreased levels of beneficial commensal bacteria [20–22].

Gut microbiota disturbances are associated with changes in the cytokine profile of COVID-19 patients as a result of an increased pool of pro-inflammatory cytokines [23]. Gut microbiota disturbances, cytokine shift, anxiety and depression are the main factors that lead to the development of visceral hypersensitivity, and therefore, IBS [24].

New coronavirus infection (COVID-19) produces an ambivalent effect on IBS: on the one hand, there is a decrease in the quality of life (due to increased severity of anxiety and depression) and worsening of current symptoms, and on the other hand, the prerequisites are created for the development of a disease in a healthy subject as a result of increased pro-inflammatory immune response [19]. Among COVID-19 survivors, 31.9 % of patients with IBS start feeling worse, while 5.3 % of previously healthy individuals develop IBS for the first time (among the latter, 60 % of subjects develop diarrhea-predominant IBS, 20 % – constipation-predominant IBS, and 20 % – undifferentiated IBS [25]. Given this trend and the total number of COVID-19 cases in Russia during the pandemic, more than 850,000 new cases of IBS might be expected.

One of the approaches to IBS prevention is the use of probiotics that effectively regulate the immune response [26]. An example is a probiotic drug that contains *Bifidobacterium longum* 35624 (*Symbiosis Alflor^{ex}*®), which contributes to decreased concentrations of inflammatory markers (C-reactive protein, pro-inflammatory cytokines IL-6 and tumor necrosis factor alpha) and increased levels of IL-10. The observed changes in the cytokine pool are closely associated with reduced severity of clinical manifestations of IBS: abdominal pain, flatulence and changes in bowel habits [26]. The use of this probiotic in patients with IBS is reasonable as this drug affects the immune-mediated mechanisms of the development of symptoms including those in the presence of coronavirus infection. However, the potential of probiotics use in COVID-19 patients needs to be evaluated in further studies.

Possible effects of the use of probiotics on the course of COVID-19 were discussed by **Dr. Sci. (Med.) E.A. Poluektova and Cand. Sci. (Med.) R.V. Maslennikov** (Moscow). In addition to lung involvement, COVID-19 is quite often accompanied by gastrointestinal disorders, and almost 10 % of patients develop viral diarrhea [27]. Frequent use of massive antimicrobial therapy for COVID-19 worsens the course of viral diarrhea due to the development of AAD and *C. difficile* infection [28]. Given the clinical potential of the use of probiotics for elimination of viral diarrhea and the prevention of AAD, it appears crucial to study their effects on the course of COVID-19.

The authors presented the results of their single-center RCT evaluating the course of COVID-19 after the addition of a multi-strain probiotic containing *Lactocaseibacillus rhamnosus* PDV 1705, *Bifidobacterium bifidum* PDV 0903, *Bifidobacterium longum* subsp. *infantis* PDV 1911 and *Bifidobacterium longum* subsp. *longum* PDV 2301 (10⁹ CFUs of each strain) into the treatment regimen [29]. The study included 200 patients with a PCR-confirmed diagnosis of COVID-19, who were subsequently randomized into two groups — the main group to receive a probiotic TID for 14 days as adjunctive therapy to the main treatment and the control group to receive standard therapy. In 11.5 % of patients, COVID-19 was accompanied by the development of viral diarrhea; however, in the main group, its duration was significantly lower than in the control group (2 [1–4] versus 4 [3–6]; days $p = 0.049$). 9.1 % of hospitalized patients developed AAD; however, among COVID-19 patients treated with only one antibiotic, the use of a probiotic prevented the development of AAD compared to those patients who did not receive

probiotics (0 % versus 12.5 %; $p = 0.023$). Thus, the study demonstrated a potential role of probiotics in elimination of viral diarrhea and AAD in COVID-19 patients.

Professor N.V. Korochanskaya (Krasnodar) elaborated the gut microbiota disturbances in patients with IBS. The most detailed data on the gut microbiota functions were obtained after the end of phase 2 international study called Human Microbiome Project (HMP) [30]. According to current concepts, the gut microbiota is an integral organ with its secretory, digestive and protective functions that are closely related [31]. Colonic microbiota produces both local and systemic effects due to the synthesis of regulatory metabolites and interactions with the human immune system [32]. These effects underlie complex functional interactions between the body systems (including digestive, nervous, genitourinary, respiratory and cardiovascular systems) and the gut microbiota, the stability of which contributes to the maintenance of homeostasis in the whole body [33]. Changes in the bacterial composition of the colon are known to impair the functional axis of the gut–microbiota–brain axis, which results not only in the development of symptomatic IBS but also manifestations of concomitant psychoemotional disorders (anxiety, depression, somatic symptoms) that worsen the patient health and reduce their quality of life [34]. In this regard, the correction of the gut microbiota composition is a potential therapeutic target for the treatment of IBS, which explains the interest to the use of probiotics [6, 31].

The results of a meta-analysis that included 28 randomized controlled clinical trials (RCCTs) involving 3,606 patients demonstrated that the use of probiotics resulted in a significant decrease in the severity of symptoms of IBS; however, this effect was strain-specific [35]. Another important factor (apart from the strain specificity and the doses of a probiotic) is the duration of treatment, which should also be confirmed in clinical studies.

The potential role of probiotics in terms of their effects on the symptoms of IBS and the patients' quality of life was evaluated in a prospective study FLORAVIE that includes 233 patients with various forms of the disease [36]. The IBS severity was assessed using the Irritable Bowel Syndrome Severity Scoring System (IBS-SSS), the responses to the questions of which are converted to points with their subsequent counting. According to the IBS-SSS, the IBS is considered mild if the total score is 75–174, moderate if it is 175–299, and severe if it is 300–500. The quality of life was assessed using the Irritable Bowel Syndrome Quality of Life (IBS-QoL) questionnaire that consists of 34 5-point questions. Total

score is converted to a 0 to 100 % scale, in which the higher the score, the better the quality of life [36].

The analysis of the results of IBS-SSS assessment showed that most patients had moderate to severe disease (48.1 % and 46.4 %, respectively), and the disease severity correlated with low quality of life assessed by IBS-QoL ($r = -0.66$; $p < 0.0001$). The use of a probiotic strain *Bifidobacterium longum* 35624 (*Symbiosis Alflorax*®) 10^9 CFU per day for 30 days resulted in reduced severity of IBS symptoms and improved the patients' quality of life. Patients with more severe IBS demonstrated more significant changes; thus, improvement was reported in 9.1 % of patients with mild disease, 28.6 % and 49.1 % of patients with moderate and severe disease, respectively. In the whole study population, the severity of symptoms decreased from 303 ± 81 (severe) to 208 ± 104 (moderate) according to the IBS-SSS ($p < 0.0001$). The quality of life of these patients improved from 60.2 ± 20.5 % to 68.8 ± 20.9 % ($p < 0.0001$), according to the IBS-QoL questionnaire. 68.3 % of all patients reported their satisfaction with treatment, which was well tolerated. The obtained data make it reasonable to include a probiotic to the IBS treatment regimens.

In his presentation, **Professor V.I. Simanenkova** (St. Petersburg) described the potential use of probiotic yeasts in the treatment of IBS. The human microbiota is known to include more than 1,000 bacterial species, and their four predominant phyla are *Firmicutes*, *Bacteroidetes*, *Proteobacteria* and *Actinobacteria* [37]. The fungal community (mycobiome) comprises about 0.1 % of all human microbiota. Their species diversity varies in different individuals, however, the most predominant species are *Candida* and *Saccharomyces*, and the latter are yeast-like fungi [38].

The targeted use of probiotics regardless of bacteria or yeasts in their composition should be based on the differential approach taking into account their properties. Different probiotic strains have different mechanisms of action: synthesis of bacteriocins, elimination of toxins, resistance to adhesion of opportunistic microorganisms, maintenance and restoration of the composition of the gut microbiota, as well as stimulation of a targeted immune response. The most well-studied yeast strain that has several mechanisms of action is *Saccharomyces boulardii* CNCM I-745, which is a component of a probiotic drug called Enterol®.

The key biological properties of this strain have been studied for almost 100 years since its discovery. These include [39]:

- rapid achievement of a high concentration in the colon with the impossibility of prolonged colonization;
- stability in the conditions of the highly aggressive environment of the upper gastrointestinal tract (including resistance to a wide range of pH, temperature, bile salts and digestive enzymes);
- resistance to antibiotics;
- virtually absolute impossibility to exchange resistance genes with bacteria;
- improvement of digestion due to the synthesis of digestive enzymes, as well as by the secretion of polyamines (e.g., spermin and spermidine), increasing the expression of intestinal enzymes and transporters of nutrient absorption [40];
- suppression of adhesion of opportunistic bacteria and elimination of their toxins;
- reduced severity of a local anti-inflammatory immune response [41];
- maintenance of the epithelial barrier integrity [42];
- elimination of secretory diarrhea due to inhibition of cAMP-dependent chloride secretion;
- indirect inhibition of pain and stress perception by stimulating the synthesis of indole-3-acetic acid by the commensal intestinal microbiota [43].

The clinical effectiveness of this strain in patients with IBS was clearly demonstrated in a meta-analysis of well-designed clinical studies (42 RCTs involving 3,856 patients). Treatment with a probiotic drug containing *Saccharomyces boulardii* CNCM I-745 (95 % CI: 1.1–2.1; $p = 0.009$) resulted in significantly less severe abdominal pain (high level of evidence – 1) [44].

The author emphasized that this strain also has proven to be effective for the treatment of acute diarrhea, as well as prevention of AAD and a *C. difficile* infection. These effects are described in the practical guidelines developed by the CHMR and RGA as well as in the international clinical guidelines [6, 31].

In this closing speech, the Chairman of the Expert Council, Academician of the Russian Academy of Sciences V.T. Ivashkin pointed out the relevance of the data presented and the productivity of the discussion. After the discussion of the described report, the following resolution was adopted.

Expert Council Resolution

1. Changes in the composition and function of the gut microbiota are an integral part of the IBS pathogenesis. The use of probiotics that have proven to be effective and meet the modern requirements is a reasonable improvement of treatment strategy.

2. The clinical effectiveness of probiotics in patients with IBS should be ensured based on the specificity of strains included in their composition, proper number of microbial CFUs, optimal dosage form for their delivery to the colon, proper doses, and verified in adequate clinical studies.

3. Certain probiotic strains (including *Bifidobacterium longum* 35624 and *Saccharomyces boulardii* CNCM I-745) have proven to be effective in terms of normalization of bowel habits and stool consistency.

4. In addition to their antidiarrheal effects, the probiotic strains *Bifidobacterium longum* 35624 and *Saccharomyces boulardii* CNCM I-745 have been shown to eliminate abdominal pain, flatulence and improve the quality of life of patients with IBS.

5. The probiotic formulation that includes *Lactocaseibacillus rhamnosus* PDV 1705, *Bifidobacterium bifidum* PDV 0903, *Bifidobacterium longum* subsp. *infantis* PDV 1911 and *Bifidobacterium longum* subsp. *longum* PDV 2301, is effective not only in terms of elimination of abdominal pain, normalization of bowel habits and stool consistency, but also for the prevention of viral, *C. difficile*-associated and antibiotic-associated diarrhea in COVID-19 patients, which may allow reducing the risk of the IBS development in COVID-19 survivors.

6. The optimal duration of probiotic treatment in patients with IBS is at least 4 weeks, however, this period can be extended on an individual basis if it is necessary.

Reference / Литература

1. Puebla-Barragan S., Reid G. Forty-five-year evolution of probiotic therapy. *Microb Cell*. 2019;6(4):184–96. DOI: 10.15698/mic2019.04.673
2. World Gastroenterology Organisation. Probiotics and prebiotics. 2017. <https://www.worldgastroenterology.org/guidelines>
3. Markowiak P., Śliżewska K. Effects of Probiotics, Prebiotics, and Synbiotics on Human Health. *Nutrients*. 2017;9(9):1021. DOI: 10.3390/nu9091021
4. Grumet L., Tromp Y., Stiegelbauer V. The Development of High-Quality Multispecies Probiotic Formulations: From Bench to Market. *Nutrients*. 2020;12(8):2453. DOI: 10.3390/nu12082453
5. Forssten S.D., Laitila A., Maukonen J., Ouwehand A.C. Probiotic triangle of success; strain production, clinical studies and product development. *FEMS Microbiol Lett*. 2020;367(19):fnaa167. DOI: 10.1093/femsle/fnaa167
6. Ивашкин В.Т., Маев И.В., Абдулганиева Д.И., Алексеенко С.А., Горелов А.В., Захарова И.Н. и др. Практические рекомендации Научного сообщества по содействию клиническому изучению микробиома человека (НСОИМ) и Российской гастроэнтерологической ассоциации (РГА) по применению пробиотиков, пребиотиков, синбиотиков и обогащенных ими функциональных пищевых продуктов для лечения и профилактики заболеваний гастроэнтерологического профиля у детей и взрослых. *Рос журн гастроэнтерол гепатол колопроктол*. 2021;31(2):65–91. [Ivashkin V.T., Maev I.V., Abdulganieva D.I., Alekseenko S.A., Gorelov A.V., Zakharova I.N., et al. Practical Recommendations of Scientific Society for the Study of Human Microbiome and the Russian Gastroenterological Association on Use of Probiotics, Prebiotics, Synbiotics and Functional Foods in Treatment and Prevention of Gastroenterological Diseases in Children and Adults. *Rus J Gastroenterol Hepatol Coloproctol*. 2021;31(2):65–91 (In Russ.)]. DOI: 10.22416/1382-4376-2021-31-2-65-91
7. Allen S.J., Martinez E.G., Gregorio G.V., Dans L.F. Probiotics for treating acute infectious diarrhoea. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010;(11):CD003048. DOI: 10.1002/14651858.CD003048.pub3
8. Höchter W., Hagenhoff G. *Saccharomyces boulardii* in acute adult diarrhea: efficacy and tolerability of treatment. *Munch Med Wochenschr*. 1990;(132):188–92.
9. Hempel S., Newberry S.J., Maher A.R., Wang Z., Miles J.N., Shanman R., Johnsen B., Shekelle P.G. Probiotics for the prevention and treatment of antibiotic-associated diarrhea: a systematic review and meta-analysis. *JAMA*. 2012;307(18):1959–69. DOI: 10.1001/jama.2012.3507
10. Goldenberg J.Z., Yap C., Lytvyn L., Lo C.K., Beardsley J., Mertz D., Johnston B.C. Probiotics for the prevention of Clostridium difficile-associated diarrhea in adults and children. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017;12(12):CD006095. DOI: 10.1002/14651858.CD006095.pub4
11. Choi C.H., Jo S.Y., Park H.J., Chang S.K., Byeon J.S., Myung S.J. A randomized, double-blind, placebo-controlled multicenter trial of saccharomyces boulardii in irritable bowel syndrome: effect on quality of life. *J Clin Gastroenterol*. 2011;45(8):679–83. DOI: 10.1097/MCG.0b013e318204593e
12. Camilleri M. Irritable Bowel Syndrome: Straightening the road from the Rome criteria. *Neurogastroenterol Motil*. 2020;32(11):e13957. DOI: 10.1111/nmo.13957
13. 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). *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 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
14. Oka P., Parr H., Barberio B., Black C.J., Savarino E.V., Ford A.C. Global prevalence of irritable bowel syndrome according to Rome III or IV criteria: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2020;5(10):908–17. DOI: 10.1016/S2468-1253(20)30217-X
15. Sperber A.D., Bangdiwala S.I., Drossman D.A., Ghoshal U.C., Simren M., Tack J., et al. Worldwide Prevalence and Burden of Functional Gastrointestinal Disorders, Results of Rome Foundation Global Study. *Gastroenterology*. 2021;160(1):99–114.e3. DOI: 10.1053/j.gastro.2020.04.014
16. Chandar A.K. Diagnosis and treatment of irritable bowel syndrome with predominant constipation in the primary-care setting: focus on linaclotide. *Int J Gen Med*. 2017;10:385–93. DOI: 10.2147/IJGM.S126581
17. Wall G.C., Bryant G.A., Bottenberg M.M., Maki E.D., Miesner A.R. Irritable bowel syndrome: a concise review

- of current treatment concepts. *World J Gastroenterol*. 2014;20(27):8796–806. DOI: 10.3748/wjg.v20.i27.8796
18. Ford A.C., Quigley E.M., Lacy B.E., Lembo A.J., Saito Y.A., Schiller L.R., et al. Efficacy of prebiotics, probiotics, and synbiotics in irritable bowel syndrome and chronic idiopathic constipation: systematic review and meta-analysis. *Am J Gastroenterol*. 2014;109(10):1547–61; quiz 1546, 1562. DOI: 10.1038/ajg.2014.202
 19. Oshima T., Siah K.T.H., Yoshimoto T., Miura K., Tomita T., Fukui H., Miwa H. Impacts of the COVID-19 pandemic on functional dyspepsia and irritable bowel syndrome: A population-based survey. *J Gastroenterol Hepatol*. 2021;36(7):1820–7. DOI: 10.1111/jgh.15346
 20. Zuo T., Zhang F., Lui G.C.Y., Yeoh Y.K., Li A.Y.L., Zhan H., et al. Alterations in Gut Microbiota of Patients With COVID-19 During Time of Hospitalization. *Gastroenterology*. 2020;159(3):944–55.e8. DOI: 10.1053/j.gastro.2020.05.048
 21. Gu S., Chen Y., Wu Z., Chen Y., Gao H., Lv L., et al. Alterations of the Gut Microbiota in Patients With Coronavirus Disease 2019 or H1N1 Influenza. *Clin Infect Dis*. 2020;71(10):2669–78. DOI: 10.1093/cid/ciaa709
 22. Yeoh Y.K., Zuo T., Lui G.C., Zhang F., Liu Q., Li A.Y., et al. Gut microbiota composition reflects disease severity and dysfunctional immune responses in patients with COVID-19. *Gut*. 2021;70(4):698–706. DOI: 10.1136/gutjnl-2020-323020
 23. Tao W., Zhang G., Wang X., Guo M., Zeng W., Xu Z., et al. Analysis of the intestinal microbiota in COVID-19 patients and its correlation with the inflammatory factor IL-18. *Med Microcol*. 2020;5:100023. DOI: 10.1016/j.medmic.2020.100023
 24. Moser G., Fournier C., Peter J. Intestinal microbiome-gut-brain axis and irritable bowel syndrome. *Wien Med Wochenschr*. 2018;168(3–4):62–6. DOI: 10.1007/s10354-017-0592-0
 25. 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
 26. Groeger D., O'Mahony L., Murphy E.F., Bourke J.F., Dinan T.G., Kiely B., et al. Bifidobacterium infantis 35624 modulates host inflammatory processes beyond the gut. *Gut Microbes*. 2013;4(4):325–39. DOI: 10.4161/gmic.25487
 27. Tariq R., Saha S., Furqan F., Pardi D., Khanna S. In reply-Lack of Marked Association Between Gastrointestinal Symptoms and COVID-19 Mortality: An Updated Meta-analysis Based on Adjusted Effect Estimates. *Mayo Clin Proc*. 2021;96(6):1680–1. DOI: 10.1016/j.mayocp.2021.04.010
 28. Maslennikov R., Svistunov A., Ivashkin V., Ufimtseva A., Poluektova E., Efremova I., et al. Early viral versus late antibiotic-associated diarrhea in novel coronavirus infection. *Medicine (Baltimore)*. 2021;100(41):e27528. DOI: 10.1097/MD.00000000000027528
 29. Ivashkin V., Fomin V., Moiseev S., Brovko M., Maslennikov R., Ulyanin A., et al. Efficacy of a Probiotic Consisting of *Lactobacillus rhamnosus* PDV 1705, *Bifidobacterium bifidum* PDV 0903, *Bifidobacterium longum* subsp. *infantis* PDV 1911, and *Bifidobacterium longum* subsp. *longum* PDV 2301 in the Treatment of Hospitalized Patients with COVID-19: a Randomized Controlled Trial. *Probiotics Antimicrob Proteins*. 2021:1–9. DOI: 10.1007/s12602-021-09858-5
 30. Voth E., Khanna S. The Integrative Human microbiome project: a mile stone in the understanding of the gut microbiome. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol*. 2020;14(8):639–42. DOI: 10.1080/17474124.2020.1780912
 31. Su G.L., Ko C.W., Bercik P., Falck-Ytter Y., Sultan S., Weizman A.V., Morgan R.L. AGA Clinical Practice Guidelines on the Role of Probiotics in the Management of Gastrointestinal Disorders. *Gastroenterology*. 2020;159(2):697–705. DOI: 10.1053/j.gastro.2020.05.059
 32. Hillestad E.M.R., van der Meeren A., Nagaraja B.H., Bjørsvik B.R., Haleem N., Benitez-Paez A., et al. Gut bless you: The microbiota-gut-brain axis in irritable bowel syndrome. *World J Gastroenterol*. 2022;28(4):412–31. DOI: 10.3748/wjg.v28.i4.412
 33. Ahlawat S., Asha, Sharma K.K. Gut-organ axis: a microbial outreach and networking. *Lett Appl Microbiol*. 2021;72(6):636–68. DOI: 10.1111/lam.13333
 34. Hillestad E.M.R., van der Meeren A., Nagaraja B.H., Bjørsvik B.R., Haleem N., Benitez-Paez A., et al. Gut bless you: The microbiota-gut-brain axis in irritable bowel syndrome. *World J Gastroenterol*. 2022;28(4):412–31. DOI: 10.3748/wjg.v28.i4.412
 35. Sun J.R., Kong C.F., Qu X.K., Deng C., Lou Y.N., Jia L.Q. Efficacy and safety of probiotics in irritable bowel syndrome: A systematic review and meta-analysis. *Saudi J Gastroenterol*. 2020;26(2):66–77. DOI: 10.4103/sjg.SJG_384_19
 36. Sabaté J.M., Iglicki F. Effect of *Bifidobacterium longum* 35624 on disease severity and quality of life in patients with irritable bowel syndrome. *World J Gastroenterol*. 2022;28(7):732–44. DOI: 10.3748/wjg.v28.i7.732
 37. Marazziti D., Buccianelli B., Palermo S., Parra E., Arone A., Beatino M.F., et al. The Microbiota/Microbiome and the Gut-Brain Axis: How Much Do They Matter in Psychiatry? *Life (Basel)*. 2021;11(8):760. DOI: 10.3390/life11080760
 38. Chin V.K., Yong V.C., Chong P.P., Amin Nordin S., Basir R., Abdullah M. Mycobioime in the Gut: A Multiperspective Review. *Mediators Inflamm*. 2020;2020:9560684. DOI: 10.1155/2020/9560684
 39. Czerucka D., Rampal P. Diversity of *Saccharomyces boulardii* CNCM I-745 mechanisms of action against intestinal infections. *World J Gastroenterol*. 2019;25(18):2188–203. DOI: 10.3748/wjg.v25.i18.2188
 40. Moré M.I., Vandenplas Y. *Saccharomyces boulardii* CNCM I-745 Improves Intestinal Enzyme Function: A Trophic Effects Review. *Clin Med Insights Gastroenterol*. 2018;11:1179552217752679. DOI: 10.1177/1179552217752679
 41. Stier H., Bischoff S.C. Influence of *Saccharomyces boulardii* CNCM I-745 on the gut-associated immune system. *Clin Exp Gastroenterol*. 2016;9:269–79. DOI: 10.2147/CEG.S111003
 42. Terciolo C., Dapoigny M., Andre F. Beneficial effects of *Saccharomyces boulardii* CNCM I-745 on clinical disorders associated with intestinal barrier disruption. *Clin Exp Gastroenterol*. 2019;12:67–82. DOI: 10.2147/CEG.S181590
 43. Constante M., De Palma G., Lu J., Jury J., Rondeau L., Caminero A., et al. *Saccharomyces boulardii* CNCM I-745 modulates the microbiota-gut-brain axis in a humanized mouse model of Irritable Bowel Syndrome. *Neurogastroenterol Motil*. 2021;33(3):e13985. DOI: 10.1111/nmo.13985
 44. McFarland L.V., Karakan T., Karatas A. Strain-specific and outcome-specific efficacy of probiotics for the treatment of irritable bowel syndrome: A systematic review and meta-analysis. *E Clinical Medicine*. 2021;41:101154. DOI: 10.1016/j.eclinm.2021.101154

Сведения об авторах

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>

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>

Алексеева Ольга Поликарповна — доктор медицинских наук, профессор кафедры госпитальной терапии и общей врачебной практики им. В.Г. Вогралака ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.
Контактная информация: al_op@mail.ru;
603005, г. Нижний Новгород, пл. Минина и Пожарского, д. 10/1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1475-6584>

Алексеев Сергей Алексеевич — доктор медицинских наук, заведующий кафедрой госпитальной терапии ФГБОУ ВО «Дальневосточный государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; руководитель Клиники внутренних болезней Дорожной клинической больницы на ст. Хабаровск-1 Дальневосточной железной дороги.
Контактная информация: sa.alexeeenko@gmail.com;
680000, г. Хабаровск, ул. Запарина, д. 83.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1724-9980>

Корочанская Наталья Всеволодовна — доктор медицинских наук, профессор кафедры хирургии № 3 ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; руководитель гастроэнтерологического центра ГБУЗ «Краевая клиническая больница № 2».
Контактная информация: nvk-gastro@mail.ru;
350063, г. Краснодар, ул. Митрофана Седина, д. 4.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5538-9419>

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.
Контактная информация: poluektova_e_a@staff.sechenov.ru;
119991, г. Москва, ул. Погодинская, д. 1, стр. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1312-120X>

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>

Трухманов Александр Сергеевич — доктор медицинских наук, профессор кафедры пропедевтики внутренних

Information about the authors

Vladimir T. Ivashkin — Dr. Sci. (Med.), RAS Academician, Prof., Departmental Head, Department of Propaedeutics of Internal Diseases, N.V. Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine, 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>

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, A.I. 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>

Olga P. Alekseeva — Dr. Sci. (Med.), Prof., Chair of Hospital Therapy and General Practice named after V.G. Vogralik, Privolzhsky Research Medical University.
Contact information: al_op@mail.ru;
603005, Nizhny Novgorod, Minina i Pozharskogo sq., 10/1.
RCID: <https://orcid.org/0000-0002-1475-6584>

Sergey A. Alekseenko — Dr. Sci. (Med.), Head of the Chair of Hospital Therapy, Far-Eastern State Medical University; Head of the Internal Medicine Clinic, Khabarovsk-1 Railway Station Clinical Hospital, Far-Eastern Railways.
Contact information: sa.alexeeenko@gmail.com;
680000, Khabarovsk, Zaparina str., 83.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1724-9980>

Natalia V. Korochanskaya — Dr. Sci. (Med.), Prof., Chair of Surgery No. 3, Kuban State Medical University; Head of the Centre for Gastroenterology, Territorial Clinical Hospital No. 2.
Contact information: nvk-gastro@mail.ru;
350063, Krasnodar, Mitrofana Sedina str., 4.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5538-9419>

Elena A. Poluektova — Dr. Sci. (Med.), Prof., Chair of Internal Disease Propaedeutics, Gastroenterology and Hepatology, Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).
Contact information: poluektova_e_a@staff.sechenov.ru;
119991, Moscow, Pogodinskaya str., 1, bld. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1312-120X>

Vladimir I. Simanenko — Dr. Sci. (Med.), Prof., Chair 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>

Alexander S. Trukhmanov — Dr. Sci. (Med.), Prof., Chair of Internal Disease Propaedeutics, Gastroenterology and

болезней, гастроэнтерологии и гепатологии ФГАОУ ВО «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>

Хлынов Игорь Борисович — доктор медицинских наук, доцент кафедры факультетской терапии и гериатрии ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.
Контактная информация: hlinov.doc@yandex.ru; 620028, г. Екатеринбург, ул. Репина, д. 3.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0944-9811>

Цуканов Владислав Владимирович — профессор, доктор медицинских наук, заведующий Клиническим отделением патологии пищеварительной системы у взрослых и детей ФБГНУ «Федеральный исследовательский центр «Красноярский научный центр Сибирского отделения Российской академии наук», обособленное подразделение НИИ медицинских проблем Севера.
Контактная информация: gastro@impn.ru; 660022, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 3г.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9980-2294>

Шифрин Олег Самуилович — 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: shifrin_o_s@staff.sechenov.ru; 119435, г. Москва, ул. Погодинская, д. 1, стр. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8148-2862>

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) Министерства здравоохранения Российской Федерации.
Контактная информация: lapina_t_l@staff.sechenov.ru; 119991, г. Москва, ул. Погодинская, д. 1, стр. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4456-8725>

Маслеников Роман Вячеславович — кандидат медицинских наук, ассистент 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: maslennikov_r_v@staff.sechenov.ru; 119991, г. Москва, ул. Погодинская, д. 1, стр. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7513-1636>

Ульянин Анатолий Игоревич* — врач отделения хронических заболеваний кишечника и поджелудочной железы 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: uyanin_a_i@staff.sechenov.ru; 119991, г. Москва, ул. Погодинская, д. 1, стр. 1.

Hepatology, Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).
Contact information: trukhmanov_a_s@staff.sechenov.ru; 119991, Moscow, Pogodinskaya str., 1, bld. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3362-2968>

Igor B. Khlynov — Dr. Sci. (Med.), Assoc. Prof., Chair of Intermediate Therapy and Geriatrics, Ural State Medical University.
Contact information: hlinov.doc@yandex.ru; 620028, Ekaterinburg, Repina str., 3.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0944-9811>

Vladislav V. Tsukanov — Dr. Sci. (Med.), Prof., Head of the Clinical Department of Adult and Infant Digestive Pathology, Research Institute for Medical Problems in the North — Division of Krasnoyarsk Scientific Centre of the Siberian Branch of the RAS.
Contact information: gastro@impn.ru; 660022, Krasnoyarsk, Partizana Zheleznyaka str., 3Г.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9980-2294>

Oleg S. Shifrin — Dr. Sci. (Med.), Prof., Chair of Internal Disease Propaedeutics, Gastroenterology and Hepatology, Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine; Head of the 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: shifrin_o_s@staff.sechenov.ru; 119991, Moscow, Pogodinskaya str., 1, bld. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8148-2862>

Tatiana L. Lapina — Cand. Sci. (Med.), Assoc. Prof., Chair of Internal Disease Propaedeutics, Gastroenterology and Hepatology, Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).
Contact information: lapina_t_l@staff.sechenov.ru; 119991, Moscow, Pogodinskaya str., 1, bld. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4456-8725>

Roman V. Maslennikov — Cand. Sci. (Med.), Research Assistant, Chair of Internal Disease Propaedeutics, Gastroenterology and Hepatology, Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).
Contact information: maslennikov_r_v@staff.sechenov.ru; 119991, Moscow, Pogodinskaya str., 1, bld. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7513-1636>

Anatoly I. Uyanin* — Gastroenterologist, 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: uyanin_a_i@staff.sechenov.ru; 119991, Moscow, Pogodinskaya str., 1, bld. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5506-5555>

Поступила: 06.04.2022 Принята: 16.04.2022 Опубликовано: 15.05.2022
Submitted: 06.04.12.2022 Accepted: 16.04.2022 Published: 15.05.2022

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author



Прямые и косвенные методы изучения микробиоты человека

В.Т. Ивашкин¹, О.С. Медведев^{2,3}, Е.А. Полуэктова¹, А.В. Кудряцева⁴,
И.Р. Бахтогаримов⁴, А.Е. Карчевская^{1,5,6,*}

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 университет имени М.В. Ломоносова», Москва, Российская Федерация

³ ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии имени академика Е.И. Чазова»

Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Российская Федерация

⁴ ФГБУН «Институт молекулярной биологии им. В. А. Энгельгардта Российской академии наук»,
Москва, Российская Федерация

⁵ ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский центр нейрохирургии им. академика Н.Н. Бурденко»
Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Российская Федерация

⁶ ФГБУН «Институт высшей нервной деятельности и нейрофизиологии» Российской академии наук,
Москва, Российская Федерация

Цель публикации: рассмотреть основные методы исследования микробиоты желудочно-кишечного тракта.

Основные положения. В настоящее время молекулярно-генетические методы используются преимущественно для фундаментальных исследований и не имеют единого «протокола» анализа данных, что затрудняет их внедрение в клиническую практику. Исследование короткоцепочечных жирных кислот (КЦЖК) в плазме крови может служить косвенным маркером микробного состава толстой кишки, однако на сегодня нельзя с уверенностью связать количество и соотношение определяемых КЦЖК с определенной нозологической формой; изучение уровня ТМАО в плазме крови и моче также может отражать наличие в составе кишечной микробиоты особых кластеров бактерий, несущих гены *Cut*, *CntA/CntB* и *YeaW/YeaX*. Однако необходимы дальнейшие исследования по выявлению корреляционных связей между определенными заболеваниями, микробным составом ЖКТ, рационом и уровнем ТМАО. Газовые биомаркеры (водород, метан и сероводород) гораздо лучше изучены по сравнению с другими типами биомаркеров функции и состава микробиоты. Преимуществом газовых биомаркеров является возможность их неинвазивного, многократного измерения, что позволяет получать информацию о соотношении гидрогенных и гидрогенотрофных микроорганизмов.

Выводы. Объединение информации, полученной при исследованиях кишечной микробиоты на уровнях генома, транскриптома и метаболома, позволит произвести более глубокий анализ состава и функционирования микробиоты человека. Такой подход имеет несомненный потенциал для понимания патогенеза различных заболеваний и открывает возможности для разработки новых стратегий профилактики и лечения.

Ключевые слова: микробиота, микробиом, метаболит, транскриптом, секвенирование, триметиламин, триметиламиноксид, короткоцепочечные жирные кислоты, водород, метан, сероводород.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования: Ивашкин В.Т., Медведев О.С., Полуэктова Е.А., Кудряцева А.В., Бахтогаримов И.Р., Карчевская А.Е. Прямые и косвенные методы изучения микробиоты человека. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2022;32(2):19–34. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2022-32-2-19-34>

Direct and Indirect Methods for Studying Human Gut Microbiota

Vladimir T. Ivashkin¹, Oleg S. Medvedev^{2,3}, Elena A. Poluektova¹, Anna V. Kudryavtseva⁵, Ildar R. Bakhtogarov⁴, Anna E. Karchevskaya^{1,5,6,*}

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

² M. V. Lomonosov Moscow State University, Moscow, Russian Federation

³ National Medical Research Center of Cardiology, Moscow, Russian Federation

⁴ V. A. Engelhardt Institute of Molecular Biology, Moscow, Russian Federation

⁵ N. N. Burdenko National Medical Research Center of Neurosurgery, Moscow, Russian Federation

⁶ Institute of Higher Nervous Activity and Neurophysiology, Moscow, Russian Federation

Aim: To review the main methods of intestinal microbiota studying.

Key points. Currently, molecular genetic methods are used mainly for basic research and do not have a unified protocol for data analysis, which makes it difficult to implement them in clinical practice. Measurement of short chain fatty acids (SCFA) concentrations in plasma provides the data, which can serve as an indirect biomarker of the colonic microbiota composition. However, currently available evidence is insufficient to relate the obtained values (SCFA levels and ratio) to a particular disease with a high degree of certainty. Trimethylamine N-oxide (TMAO) levels in the blood plasma and urine can also reflect the presence of specific bacterial clusters containing genes *Cut*, *CntA/CntB* and *YeaW/YeaX*. Therefore, further studies are required to reveal possible correlations between certain disorders and such parameters as the composition of gut microbiota, dietary patterns and TMAO concentration. Gas biomarkers, i.e. hydrogen, methane and hydrogen sulphide, have been studied in more detail and are better understood as compared to other biomarkers of the gut microbiome composition and functionality. The main advantage of gas biomarkers is that they can be measured multiple times using non-invasive techniques. These measurements provide information on the relative proportion of hydrogenic (i.e. hydrogen producing) and hydrogenotrophic (i.e. methanogenic and sulfate-reducing) microorganisms. In its turn, this opens up the possibility of developing new approaches to correction of individual microbiota components.

Conclusions. Integration of the data obtained by gut microbiota studies at the genome, transcriptome and metabolome levels would allow a comprehensive analysis of microbial community function and its interaction with the human organism. This approach may increase our understanding of the pathogenesis of various diseases as well open up new opportunities for prevention and treatment.

Keywords: microbiota, microbiome, metabolome, transcriptome, sequencing, trimethylamine, trimethylamineoxide, short-chain fatty acids, hydrogen, methane, hydrogen sulfide

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

For citation: Ivashkin V.T., Medvedev O.S., Poluektova E.A., Kudryavtseva A.V., Bakhtogarov I.R., Karchevskaya A.E. Direct and Indirect Methods for Studying Human Gut Microbiota. Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology. 2022;32(2):19–34. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2022-32-2-19-34>

Введение

Микробиота желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) насчитывает примерно 10^{14} микробных клеток [1, 2]. В норме у взрослого человека более 90 % бактерий данного биотопа относится к типам *Firmicutes*, *Bacteroidetes*, *Actinobacteria* и *Proteobacteria*, в то время как остальные типы представлены в незначительном количестве [3].

На сегодня микробиота ЖКТ рассматривается как самостоятельный «орган», который регулирует множество метаболических процессов в организме хозяина и по своей значимости не уступает любому другому жизненно важному органу.

Значительная часть функций микробиоты осуществляется при помощи промежуточных и конечных продуктов обмена веществ. Возможность изучения микробного состава, его изменения при различных нозологических формах представляет несомненный практический интерес. В настоящем обзоре представлены основные возможности исследования микробного состава.

Исследования на уровне генома и транскриптома

Молекулярно-генетические методы исследования можно разделить на несколько групп.

Полимеразная цепная реакция (ПЦР). Это рутинный и распространенный метод исследования на уровне генома. К целевому участку гена подбирается пара комплементарных последовательностей (праймеров). В процессе ПЦР происходит амплификация выбранного участка, что необходимо для получения возможности обнаружения ПЦР-продукта и определения наличия или отсутствия конкретного микроорганизма в исследуемом образце [4]. При детекции ПЦР-продукта в режиме реального времени можно получить количественные данные, позволяющие оценить представленность определенного вида в общей биомассе и, например, ее динамику в ходе лекарственной терапии [5]. Данный метод исследования особенно удобен для выявления возбудителей инфекционных заболеваний, а также для выявления штаммов с интересу-

ющими свойствами. Например, при помощи ПЦР с гибридизационно-флуоресцентной детекцией можно выявлять и дифференцировать в клиническом материале ДНК патогенных штаммов *E. coli*. Недостатки метода заключаются в том, что можно выявлять только уже известные микроорганизмы, так как подбор праймеров к неизвестной нуклеотидной последовательности невозможен [6, 7], кроме того, технически сложным является определение более трех микроорганизмов в одной ПЦР.

Таргетное секвенирование. Сущность таргетного секвенирования заключается в анализе одной или нескольких целевых последовательностей генома. Поскольку основная биомасса микроорганизмов в ЖКТ человека приходится на бактерии, основной мишенью исследователей стали гены, кодирующие 16S рРНК [8]. На основании данного метода исследования согласно преобладанию определенного рода бактерий были выделены три основных энтеротипа: 1 — *Bacteroides*, 2 — *Prevotella*, 3 — *Firmicutes* [9, 10]. Ранее энтеротип считался устойчивой характеристикой индивидуума, однако в настоящее время появляются данные о возможности его изменения с течением времени [11]. Кроме того, таргетное секвенирование позволяет оценить параметры, анализ которых может быть важным в клинической практике: «защищенность от заболеваний», разнообразие видового состава микробиоты, способность бактерий синтезировать в процессе жизнедеятельности витамины и масляную кислоту.

Различным заболеваниям соответствуют определенные паттерны организации микробиоты, то есть обобщенные закономерности таксономического и количественного состава консорциумов микроорганизмов. При анализе результатов секвенирования образца его профиль сопоставляется с данными из базы по нескольким заболеваниям: сахарный диабет 2-го типа, болезнь Крона, язвенный колит, ожирение, атеросклероз (в том числе ишемическая болезнь сердца), затем рассчитывается уровень защищенности для каждого заболевания.

Разнообразие микробиоты — крайне важный параметр оценки: чем больше видов бактерий, тем выше компенсаторный потенциал всей микробиоты. При высоком видовом разнообразии, в случае исчезновения одного или нескольких видов бактерий вследствие приема антибиотиков или несбалансированного питания, их функции могут взять на себя другие бактерии, чего не отмечается при низком видовом разнообразии.

Использование метода таргетного секвенирования позволяет оценить способность микрофлоры к синтезу следующих ряда витаминов: витамин В₂ (рибофлавин), витамин В₁ (тиамин-пирофосфат), витамин К, витамин В₉ (фолиевая кислота), витамин В₅ (пантотеновая кислота), витамин В₃ (никотиновая кислота), витамин В₆ (пиридоксаль-5-фосфат) и витамин В₇ (биотин).

Проведен ряд исследований, в которых таргетное секвенирование применялось для выявления

функциональной активности микробиоты. Было показано, что наличие в составе микробиоты комменсальных бактерий, например лактобактерий, коррелирует с ее потенциалом синтеза короткоцепочечных жирных кислот (ацетата, бутирата и пропионата) [12–16]. Сходным образом разработана система для оценки потенциала продукции бактериями триметиламина (ТМА) в образцах фекалий человека на основании исследования генов, кодирующих соответствующий фермент [17]. Проведены исследования, результатами которых можно пользоваться для выявления зависимости между составом микробиоты и ее способностью синтезировать водород, метан, сероводород и аммиак [18–25].

К недостаткам метода можно отнести снижение его точности за счет наличия сходных консервативных фрагментов в геноме различных микроорганизмов, находящихся в исследуемом образце. В результате при описании микробного сообщества практически невозможно оперировать такими понятиями как вид, род, и т. д. Чтобы, по крайней мере, терминологически решить эту проблему, введено понятие операционной таксономической единицы (OTU). Этим термином пользуются при описании результатов в качестве синонима понятия «таксон». Создан ряд биоинформатических ресурсов (PICRUSt, Tax4Fun, Piphillin, FUNGuild), прогнозирующих метаболический потенциал сообщества на основании данных таксономического состава, получаемых при помощи таргетного секвенирования [26, 27].

Источником погрешности метода являются недостаточная масса образца [28], неправильный выбор варибельного участка, размера ампликона [29] и количества циклов ПЦР, предшествующей секвенированию [30].

Вместе с тем информация о новых функциях известных представителей микробиоты постоянно обновляется, что расширяет возможности таргетного секвенирования [31].

Полногеномное секвенирование. Метод предполагает фрагментирование и секвенирование всей ДНК в образце. По сравнению с таргетным секвенированием эта технология дает более подробную информацию о видовом разнообразии микроорганизмов. При достаточной глубине секвенирования возможна точность идентификации бактерий до штамма [32, 33]. Данный метод позволяет получить информацию о генах, кодирующих белки и ферменты, принимающие участие в биосинтезе и катаболизме различных органических веществ, на основании чего можно сделать выводы о метаболических возможностях микробиоты [34, 35]. Основная же ценность метода заключается в возможности исследовать резистом сообщества, то есть гены устойчивости к антибиотикам.

В последние годы также увеличивается количество исследований микробиоты кишечника с использованием одномолекулярного (нанопорового) секвенирования. Данный метод исследования оказывается

совершенно незаменимым, когда стоит задача исследовать полные геномы каждого микроорганизма в массиве данных и определить, какие штаммы бактерий обладают той или иной функциональной последовательностью или фактором резистентности.

Секвенирование РНК. Предполагается, что часть бактериальных клеток в исследуемом образце может находиться в состоянии покоя или присутствовать в виде следов ДНК уже погибших клеток. Секвенирование РНК позволяет выявить метаболически активную часть микробиоты. Для получения представления о функционально активной части сообщества микроорганизмов данные секвенирования РНК сопоставляют с данными полногеномного анализа [36]. Недостатками метода являются высокая стоимость, большой риск деградации исследуемой РНК при неправильной подготовке пробы для исследования и хранении материала, и, следовательно, сложность с воспроизводимостью результатов.

Таким образом, молекулярно-генетические методы исследования являются перспективным направлением в изучении структуры сообществ микроорганизмов и особенностей их функционирования в норме и патологии. Крайне важным является правильный подбор метода исследования в зависимости от поставленных целей и задач.

Исследование метаболизма

Короткоцепочечные жирные кислоты

Короткоцепочечные жирные кислоты (КЦЖК) образуются, главным образом, в процессе метаболизма неперевариваемых углеводов (целлюлоза, пектин, ксилан или арабиногалактан) микробиотой толстой кишки [37, 38]. Основными КЦЖК являются ацетат, пропионат и бутират, которые отличаются друг от друга числом атомов углерода (C2, C3 и C4 соответственно) [15, 39, 40].

Ацетат является основным продуктом расщепления пектина, ксилана и арабиногалактана бактериями типов *Verrucomicrobia* (*Akkermansia muciniphila*), *Bacteroidetes* (*Bacteroides* spp., *Prevotella* spp.), *Actinobacteria* (*Bifidobacterium* spp.) и *Firmicutes* (*Ruminococcus* spp., *Blautia hydrogenotrophica*, *Clostridium* spp., *Streptococcus* spp.) [41, 42].

Пропионат чаще образуется из арабиногалактана несколькими путями (сукцинатный, акрилатный, пропандиольный) при участии микроорганизмов типов *Bacteroidetes* (*Prevotella ruminicola*), *Firmicutes* (*Phascolarctobacterium succinatutens*, *Ruminococcus flavefaciens*, *Roseburia inulinivorans*, *Blautia Anaerostipes rhamnosivorans* *Lactobacillus reuteri*) и *Proteobacteria* (*Escherichia coli*) [43, 44].

Бутират образуется в основном из крахмала, но субстратами для его синтеза являются также ацетат и лактат [42]. Виды бактерий, продуцирующие бутират, относятся чаще всего к типу *Firmicutes* (*Ruminococcaceae*, *Lachnospiraceae*,

Clostridiaceae, *Erysipelotrichaceae*) [44]. КЦЖК образуются в соотношении 3:1:1 для ацетата, пропионата и бутирата соответственно [37, 45]. Максимальная концентрация КЦЖК определяется в слепой кишке и проксимальном отделе толстой кишки, постепенно уменьшаясь в дистальном направлении [42]. Часть КЦЖК абсорбируются колоноцитами, оставшиеся же поступают в системный кровоток [46].

Рецепторы КЦЖК являются разновидностью рецепторов, ассоциированных с G-белком (protein-coupled receptor (GPCR)). Выделяют три типа рецепторов — GPR43, GPR41 и GPR109A, которые отличаются друг от друга способностью взаимодействовать с лигандами различной длины. GPR43 взаимодействует с более короткими КЦЖК (ацетатом или пропионатом); GPR41 — с пропионатом, бутиратом и валератом, GPR109A — в основном с бутиратом [46, 47].

Взаимодействие пропионата и бутирата с GPR41 приводит к снижению секреции провоспалительных агентов в организме (например, IL-4, IL-5, TNF-α и ряда других).

При активации GPR43 пропионатом увеличивается секреция инсулина, глюкагоноподобного пептида-1 (GLP-1) и желудочно-кишечного гормона YY (PYY). Бутират, активируя GPR109A, тормозит развитие опухолей молочной железы, способствуя апоптозу раковых клеток, оказывает противовоспалительное действие [47].

Согласно результатам проведенных исследований достаточное количество КЦЖК, продуцируемых кишечной микробиотой, необходимо для нормального функционирования организма. Определяются изменения в составе микробиоты и уменьшение количества продуцируемых КЦЖК при сахарном диабете, заболеваниях почек, сердечно-сосудистой системы, онкологических, нейродегенеративных заболеваниях и ожирении [48–64]. Однако, несмотря на потенциальную пользу КЦЖК, в ряде исследований описано их негативное действие. Помимо этого, взаимодействие избыточного количества ацетата с GPR43 может приводить к увеличению экспрессии интерферона γ (IFN-γ) и IL-17 в мочеточниках, почках и дренирующих лимфатических узлах в условиях дифференцировки наивных клеток CD4⁺ T в сторону Th1 и Th17 [65].

В исследовании A. Tirosh et al. было показано, что пропионат также приводит к формированию гипергликемии у мышей, увеличивая содержание в плазме глюкагона и белка, связывающего жирные кислоты (FABP4). В рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании у людей было выявлено, что употребление консервированных продуктов, содержащих 1 г пропионата кальция (E282), приводило к формированию инсулинорезистентности и компенсаторной гиперинсулинемии [66].

Подавляющее количество исследований экспрессии КЦЖК выполнено на животных моделях

(грызуны). Однако в связи с различием микробного состава ЖКТ и особенностями ритма жизни возникает вопрос о возможности переноса результатов исследований на крысах на популяцию людей [67].

В настоящее время количество исследований, в которых изучается экспрессия КЦЖК у людей, возросло [51, 68, 69]. Во многих оценивается уровень КЦЖК в сыворотке крови и кала в различных популяциях (дети, пациенты с болезнью Альцгеймера) [49, 51], в некоторых — уровень КЦЖК в различных средах организма в сочетании с определением состава микробиоты [68, 70]. Проводятся также исследования влияния рациона на количество образующихся КЦЖК. Так, увеличение содержания в рационе полисахаридов, таких как крахмал (картофельный и кукурузный) и инулин, приводит к повышению содержания КЦЖК в кале на 32 и 12 % соответственно ($p < 0,001$), бутирата на 29 % и ацетата на 21 % [68].

КЦЖК обычно анализируются методом газовой хроматографии — масс-спектрометрии (ГХ–МС) или при помощи высокоэффективной жидкостной хроматографии. Основным материалом для анализа является кал, реже — плазма крови или моча [68, 71]. Однако в ряде случаев, повышение содержания тех или иных КЦЖК в кале может свидетельствовать не об их избыточной продукции, но о нарушении всасывания [49]. По этой причине наиболее оптимальным биоматериалом для анализа уровня КЦЖК может стать плазма крови, так как именно циркулирующие в ней КЦЖК оказывают влияние на метаболические процессы [69, 72].

Таким образом, к нерешенным вопросам исследования уровня КЦЖК можно отнести следующие:

- выбор оптимального биологического материала для исследования,
- необходимость стандартизации рациона перед исследованием,
- выбор метода исследования,
- выбор референсных значений, соответствующих нормальным показателям. В настоящее время приводятся данные об устойчивом соотношении ацетата/пропионата/бутирата 3:1:1, однако референсные значения уровней концентрации КЦЖК до сих пор не установлены [73].

Триметиламин (ТМА) и триметиламиноксид (ТМАО)

ТМА образуется в толстой кишке при участии микробиоты из фосфатидилхолина (ФС), холина и L-карнитина, содержащихся в продуктах животного происхождения [74–78].

Синтез ТМА из холина происходит с помощью специфических ферментов, таких как cutC (glycyl radical enzyme GRE choline TMA-lyase) и cutD (activator GRE activase) [79].

Данные ферменты кодируются кластерами генов Cut (ключевыми из которых являются CutC и CutD) кишечных бактерий типов *Firmicutes* (*Anaerococcus hydrogenalis*, *Clostridium asparagiforme*, *Clos-*

tridium hathewayi, *Clostridium sporogenes*), *Proteobacteria* (*Desulfovibrio desulfuricans*, *Escherichia fergusonii*, *Proteus penneri*, *Providencia rettgeri*, *Edwardsiella Tarda*) и *Actinobacteria* [77, 80, 81]. Под влиянием кодируемых данными генами ферментов происходит расщепление связи C-N холина с образованием ТМА и ацетальдегида [78, 81].

Основным ферментом, который преобразует L-карнитин в ТМА, является карнитиноксидоредуктаза, кодируемая двумя генами — CntA и CntB (CntA кодирует карнитиноксидазу, а CntB — редуктазу). Активность же карнитиноксидоредуктазы кодируется парой генов: YeaW (Carnitine monooxygenase oxygenase subunit)/YeaX (Carnitine monooxygenase reductase subunit). Основную роль в данных процессах приписывают бактериям типа *Proteobacteria* классов *Gammaproteobacteria* (*Klebsiella pneumoniae*, *E. coli*, *Citrobacter*, *Providencia* и *Shigella*), класса *Betaproteobacteria* (*Achromobacter*), типа *Firmicutes* (*Sporosarcina*) и *Actinobacteria* [78].

Другой путь преобразования L-карнитина в ТМА происходит в два этапа. На первом этапе при участии карнитин-КоА-трансферазы из L-карнитина в подвздошной кишке образуется γ -бутиробетаин (γ BB), на втором происходит превращение γ BB в ТМА в слепой и толстой кишке при участии карнитиновой ТМА-лиазы [82, 83].

После того как ТМА синтезируется в кишечнике, путем пассивной диффузии через мембраны энтероцитов он попадает в портальную систему печени, где преобразуется в триметиламин-N-оксид (ТМАО) под влиянием печеночного фермента монооксигеназы флавина 3 (ФМО3) [74]. Действие ФМО3 регулируется желчными кислотами, действие которых опосредовано их влиянием на фареиноидные рецепторы (FXR) [84].

Помимо пути преобразования ТМА в ТМАО, ТМАО может поступать в организм человека непосредственно из продуктов, богатых ТМАО (морепродукты, рацион с высоким содержанием соли и жиров) [85–87]. ТМАО и ТМА могут претерпевать превращения друг в друга, так как некоторые бактерии (например, *Escherichia coli*) содержат ТМАО-редуктазу [88]. Уменьшение количества ТМАО может определяться археями рода *Methanomassiliicoccales*, содержащими гены, которые кодируют комплекс метилкоэнзим-M-редуктазы, способной утилизировать метил-радикал в ТМА и ТМАО [89]. Около 95 % ТМА окисляется, метаболиты ТМА и ТМАО в неизменном виде выводятся мочой в соотношении 3:95 [78].

ТМА обладает способностью связываться с рецепторами, ассоциированными с G-белком (например, с рецептором к следовым аминам (TAAR5)), и таким образом косвенно вовлечен в регуляцию поведения; уровни ТМА и ТМАО могут регулироваться половыми гормонами, что позволяет рассматривать данные субстанции в качестве феромонов [78, 84].

ТМА достаточно быстро всасывается в кровь через кишечную стенку, транспортируется в печень, где преобразуется в ТМАО, который обладает целым рядом биологических эффектов (табл.).

Преобладание позитивных или негативных влияний ТМАО все еще дискутируется. Так, в метаанализе 19 исследований, в которые были включены 19256 участников, уровень ТМАО в плазме крови колебался от 3 до 7 мкмоль/литр. Оптимальный уровень концентрации ТМАО в плазме крови составляет <10 мкмоль/литр. Бóльшая концентрация, >10–20 мкмоль/литр, считается избыточной и патологической [96].

В исследовании, выполненном в 2019 году, оценивалась связь между увеличением вероятности смерти и повышенным уровнем ТМАО у жителей разных стран. Было выявлено, что существует дозозависимая связь между риском смертельного исхода и уровнем ТМАО — смертность увеличивается на 7,6 % при увеличении ТМАО на каждые 10 мкмоль/л [75].

Обсуждается наличие взаимосвязи повышения уровня ТМАО в плазме крови с развитием таких заболеваний, как псориаз, атеросклероз, сахарный диабет, остеопороз, однако не во всех исследованиях устанавливалась причинно-следственная связь между повышением уровня ТМАО и наличием заболевания. Многие авторы задаются вопросом, является ли ТМАО причиной развития таких заболеваний, как псориаз, атеросклероз, сахарный диабет, остеопороз или их маркером [85–87, 94, 95, 97–99]. Кроме того, иногда в исследованиях приводятся противоречивые данные, не позволяющие сделать однозначный вывод о неблагоприятном влиянии ТМАО. Так, прием L-карнитина приводил к повышению уровня ТМАО и уменьшению повреждения сосудистой стенки у пациентов, находящихся на гемодиализе [76]. Показано, что риск повторной венозной тромбоэмболии выше у пациентов со средним уровнем ТМАО, но не с высоким. J. Yin et al. получили схожие данные у пациентов

с острым нарушением мозгового кровообращения и транзиторной ишемической атакой, у которых уровень ТМАО уменьшался, хотя, если исходить из современных взглядов, он должен был оказаться выше, чем у пациентов без данных нарушений [100].

Многие исследователи считают, что целесообразно уменьшение в рационе количества продуктов, содержащих ТМА и ТМАО. Но холин снижает неонатальную реакцию на стресс и улучшает функцию плаценты во время беременности, а также улучшает когнитивные функции у взрослых, не страдающих деменцией [77]. Также были получены данные о том, что холин в форме фосфатидилхолина не приводит к повышению уровня ТМАО в сыворотке [101]. Помимо этого, дефицит холина может привести к нарушению метилирования ДНК и развитию гепатоцеллюлярной карциномы [102].

Повышение уровня ТМАО часто регистрируется у пациентов с хронической болезнью почек, но не вполне понятно, служит ли ТМАО маркером нарушения фильтрации, или является ее причиной [79, 103]. В Японии потребление рыбы, содержащей большое количество ТМАО, связано с высоким содержанием ТМАО в моче у долгожителей-японцев. Если повышение уровня ТМАО связано с риском развития сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), то включение в рацион большего количества рыбы должно быть связано с повышенным риском развития ССЗ, но это не совсем так — приводится множество доказательств, что рацион с высоким потреблением рыбы оказывает благотворное влияние на состояние сердечно-сосудистой системы [76, 78].

Уровень ТМАО может быть исследован в моче, крови и кале. Наиболее широко используемый метод — жидкостная хроматография и масс-спектрометрия высокого разрешения. Однако подготовка субстрата для проведения данного метода исследования крайне сложна [104]. Помимо выше-названного метода существуют другие способы измерения ТМА и ТМАО в плазме и моче: спектро-

Таблица. Биологические эффекты ТМАО

Положительные эффекты	Негативные эффекты
Поддержание объема клеток (осмолит) [76, 78, 90]	Снижение скорости синтеза желчных кислот, уменьшение выведения холестерина из организма [77, 79, 90, 91]
Уменьшение стресса эндоплазматического ретикула [77, 85]	При высоких концентрациях — усиление агрегации тромбоцитов [83, 92, 93]
Обеспечение защиты от прионных заболеваний [77, 85]	Провоспалительный эффект за счет увеличения экспрессии провоспалительных цитокинов и активации провоспалительных путей [76, 90]
Стабилизация структуры белка (функция шаперона) [77]	Дисфункция эндотелия [90, 94]
Снижение активности путей MAPK/ERK и NF-kB [90]	Повышение вирулентности <i>Helicobacter pylori</i> за счет повышения экспрессии генов вирулентности CagA [86]
	Повышение проницаемости ГЭБ [92]
	Нейродегенерация [95]

метрия протонного ядерного магнитного резонанса, газовая хроматография, масс-спектрометрия с ионизацией и масс-спектрометрия с матрично-активированной лазерной десорбцией/ионизацией [79].

Остается неизученным вопрос о причинах увеличения ТМАО при различных заболеваниях: является ли это результатом адаптации клеток к стрессу, или он служит причиной развития болезни [105, 106].

Исследование содержания водорода, метана и сероводорода в организме

Газообразные вещества, отражающие состав и функцию микробиоты ЖКТ, такие как водород (H_2), метан (CH_4) и сероводород (H_2S), после всасывания в кровь способны выделяться с выдыхаемым воздухом, что делает возможным их измерение и получение косвенных данных о микробном составе ЖКТ.

Водород

Молекула водорода состоит из двух атомов, является неполярной, электрически нейтральной, легко проникает во внутриклеточные структуры (митохондрии, ядро и др.), а также через гемато-энцефалический барьер (ГЭБ).

Водород составляет примерно 19–20 % среди всех газов, образующихся в толстой кишке [107], при этом скорость его образования в толстой кишке в 100 раз превышает таковую в тонкой [108].

По существующим ныне представлениям клетки млекопитающих, в том числе и человека, не способны к генерации молекулярного водорода [108, 109]. Предполагается, что в кишечнике водород преимущественно образуется такими бактериями, как *Ruminococcus* spp., *Roseburia* spp., *Clostridium* spp., относящимися к типу *Firmicutes*; *Bacteroides* spp., относящимися к типу *Bacteroidetes* [110, 111]. Кроме того, способностью к синтезу водорода обладают более 200 патогенных микроорганизмов [112]. Увеличение продукции водорода кишечной микробиотой происходит при включении в рацион неперевариваемых углеводов [108, 110, 111, 113], не сопровождаясь при этом увеличением доли микроорганизмов, генерирующих его образование, тогда как была обнаружена положительная корреляция высокой степени с количеством бактерий порядка *Bifidobacteriales* (тип *Actinobacteria*), не участвующих в синтезе данного газа [114].

Согласно результатам исследований, выполненных на грызунах, была выявлена существенная разница в количестве производимого микробиотой водорода при потреблении одинакового количества пищевых волокон у крыс, полученных от разных производителей. Так, в одной группе животных концентрация водорода в крови печеночной вены составляла 3,07 мкмоль/л, а во второй группе — 9,27 мкмоль/л. Пероральная трансплантация микробиоты от крыс второй группы животным

первой группы через 13 дней сопровождалась повышением уровня водорода в крови печеночной вены с 3,07 до 9,95 мкмоль/л, а также увеличением количества бактерий родов *Bifidobacterium* (тип *Actinobacteria*), *Allobaculum* (тип *Firmicutes*) и *Parabacteroides* (тип *Bacteroidetes*), уменьшением бактерий родов *Bacteroides* (тип *Bacteroidetes*), *Ruminococcus* (тип *Firmicutes*) и *Escherichia* (тип *Proteobacteria*) [114]. *Bifidobacterium* не могут производить водород, так как у них нет фермента гидрогеназы. Авторы предполагают, что *Bifidobacterium* производят ацетат и лактат при метаболизме пищевых волокон. Лактат утилизируется другими бактериями, производящими ацетат и бутират. Поэтому, хотя *Bifidobacterium* сами и не производят водород, их увеличение на 50 % после трансплантации может способствовать большему производству водорода другими бактериями. Сходные результаты были получены японскими исследователями у людей [115]. Механизм и причинно-следственные связи между повышением продукции водорода под влиянием пищевых волокон и ростом указанных бактерий остаются пока неясными и требуют дополнительных исследований.

В 2007 году были опубликованы результаты исследования, доказывающие антиоксидантную активность водорода на биологических моделях [116].

Последующие работы показали, что водород защищает головной мозг в условиях ишемии/реперфузии и инсульта [117]; было доказано также антиатеросклеротическое действие молекулярного водорода в опытах на мышах [118], кардиопротективное действие на модели ишемии/реперфузии миокарда у крыс [119], антистрессорный эффект высоких концентраций водорода в опытах на мышах [120], защитное действие водорода на моделях легочной гипертензии [121, 122]. Получены доказательства влияния водорода на сигнальные пути передачи информации внутрь клетки, цитопротекцию, уменьшение синтеза провоспалительных цитокинов и апоптоз [123–125]. Последующие клинические испытания антиоксидантных свойств молекулярного водорода в основном подтвердили результаты ранее выполненных фундаментальных исследований на животных. Так, были подтверждены кардиопротективные и нейропротективные эффекты молекулярного водорода [126–130], а также данные о положительном эффекте водорода на эндотелиальную дисфункцию [131, 132]. Насыщение водородом диализной жидкости улучшало прогноз у пациентов как при гемодиализе, так и при перитонеальном диализе, уменьшая развитие фиброза [133–135].

Выявление позитивных эффектов молекулярного водорода, с одной стороны, привело к выполнению большого количества исследований, в которых изучены эффекты экзогенного водорода, а с другой стороны, появилось «второе дыхание» в работах по анализу эффектов эндогенного водорода, продуцируемого микробиотой кишечника.

Существует линейная зависимость между скоростью образования водорода в кишке и его уровнем в выдыхаемом воздухе — всасывается в кровь и выделяется через легкие около 21–65 % образованного в кишке водорода, что является основанием для использования водородного дыхательного теста для неинвазивной оценки газообразующей функции микробиоты толстой кишки [108, 136, 137].

Измерение уровня водорода в выдыхаемом воздухе применяется для определения времени ороректального транзита, диагностики синдрома избыточного бактериального роста в тонкой кишке (СИБР), лактазной недостаточности и непереносимости углеводов (фруктозы, галактозы, сорбитола) [138–141]. Однако в большинстве работ отмечается существенный разброс полученных данных, что не позволяет говорить о референсных значениях уровня водорода в выдыхаемом воздухе у здорового человека [142]. В настоящее время проводятся исследования, на основании которых создаются клинические рекомендации для стандартизации метода проведения водородного дыхательного теста в клинике, а также интерпретации полученных результатов [143, 144].

Таким образом, дальнейшее изучение взаимосвязи микробного состава и количества водорода в выдыхаемом воздухе, разработка и стандартизация методов определения уровня водорода у здоровых лиц и у пациентов с различными нозологическими формами может быть весьма перспективным научным направлением.

Уже сейчас сотрудниками химического факультета Московского государственного университета им. М. В. Ломоносова в партнерстве с ООО «ИРЗ-Локомотив» (дочерняя компания акционерного общества «Ижевский радиозавод») проводится научно-исследовательская работа: «Разработка метода определения концентрации водорода в выдыхаемом человеком воздухе с использованием полупроводниковых газовых сенсоров на основе оксидов металлов». На основании данного метода будет разработан анализатор водорода в выдыхаемом человеком воздухе в двух исполнениях: портативный для «домашнего использования» и медицинское изделие для проведения анализа квалифицированным медицинским персоналом в учреждениях здравоохранения.

Метан

Основными продуцентами метана в толстой кишке человека являются *Methanobrevibacter smithii* и *Methanosphaera stadtmanae*, количество которых увеличивается в дистальном направлении и достигает максимума в прямой кишке [145]. *Methanobrevibacter smithii* используют водород для восстановления CO_2 до метана, тогда как *Methanosphaera stadtmanae* используют водород для восстановления метанола до метана [146, 147]. Для синтеза одной молекулы метана требуется четыре молекулы водорода и одна молекула CO_2 .

Количество метаногенов в составе кишечной микробиоты меняется в зависимости от возраста. В составе микробиоты детей содержание метанпродуцирующих бактерий чаще всего низкое — 10^3 – 10^6 КОЕ/1 г фекалий [147–149], с возрастом доля продуцентов метана возрастает и к 80–90 годам достигает уровня 60–80 % от общего количества микроорганизмов, населяющих ЖКТ [150–153].

Различия в уровне метана в выдыхаемом воздухе могут быть связаны с характером питания, местом проживания и рядом других факторов. Например, у лиц, перенесших аппендэктомию, отмечается снижение уровня метана, предположительно связанное с тем, что аппендикс может служить резервуаром метаногенных микроорганизмов в кишечнике [154]. Только у 15 % жителей Японии определяется превышение уровня метана в выдыхаемом воздухе над фоновым, а *Methanobrevibacter smithii* были найдены лишь у 8 % японцев [155]. Сравнение уровня выделения метана у жителей Африки и африканцев, проживающих в США, показало, что у афроамериканцев выделение метана и доля метаногенов в составе микробиоты значительно ниже [156, 157], что позволяет предполагать влияние особенностей рациона на микробный состав ЖКТ.

В целом, при изучении уровня метана в выдыхаемом воздухе были обнаружены существенные различия по данному показателю, в связи с чем было предложено выделять группу лиц с высоким содержанием метана в выдыхаемом воздухе, у которых концентрация данного газа при выдохе превышает таковую в окружающей атмосфере на 1 ppm и составляет 4 и более ppm, и лиц с низким содержанием метана в выдыхаемом воздухе, у которых при выдохе определяется менее 3 ppm метана [151]. Высокое содержание метана в выдыхаемом воздухе предполагает наличие около 100 КОЕ метаногенных бактерий на 1 г фекалий и соответствует их доле в 0,03–0,3 % от состава всей кишечной микробиоты [158, 159].

Повышенное содержание метаногенов в составе микробиоты толстой кишки и метана в выдыхаемом воздухе ассоциировано с повышением массы тела и процентом висцерального жира [160, 161], который является более значимым фактором риска развития метаболических нарушений и заболеваний сердечно-сосудистой системы, чем индекс массы тела или окружность талии [162, 163]. Кроме того, высокое содержание уровня метана в выдыхаемом воздухе прямо пропорционально выраженности констипации и обратно пропорционально выраженности диареи у больных с синдромом раздраженного кишечника [143, 164]. Однако, по данным P. Singh et al., с выраженностью констипации положительно коррелируют лишь высокие базовые концентрации метана в 10, 20 и более ppm ($p < 0,001$) [165].

Для определения метана в выдыхаемом воздухе применяется метановый дыхательный тест, сложности проведения которого заключаются в от-

существовании стандартизованного подхода к его выполнению, а также в том факте, что метанпродуцирующие бактерии находятся не только в составе микробиоты толстой кишки, но и в составе микробиоты ротовой полости [166, 167].

Таким образом, имеющиеся на сегодняшний день данные не позволяют сделать однозначные выводы о возможности использования исследования метана в выдыхаемом воздухе в диагностических целях. Необходимы дополнительные исследования, направленные на изучение взаимосвязи содержания метаногенных бактерий в составе кишечной микробиоты, факторов, определяющих содержание метана в выдыхаемом воздухе, а также изменение количества продуцируемого метана при различных нозологических формах.

Сероводород

Сероводород (H_2S), образующийся при бактериальном метаболизме белков и других серосодержащих веществ, также может служить биомаркером микробного состава ЖКТ. Однако, в отличие от водорода и метана, сероводород синтезируется не только микробиотой, но и соматическими клетками организма-хозяина, что делает его менее специфичным маркером микробного состава.

Сера поступает в организм человека с пищевыми продуктами животного и растительного происхождения, а также в виде неорганических соединений серы с питьевой водой [168]. Источником серосодержащих аминокислот служат пищевые белки и пептиды, не подвергшиеся воздействию протеаз и пептидаз в тонкой кишке и достигшие толстой кишки [169]. Кроме того, субстратом для синтеза H_2S являются эндогенные серосодержащие гликопротеины массой порядка 2.5 MDa, являющиеся основой гелеобразующего муцина MUC2 [170].

Сульфат-редуцирующие бактерии относятся к типам *Proteobacteria* (*Escherichia*, *Desulfovibrio*, *Klebsiella*, *Salmonella*, *Enterobacter*), *Fusobacteria* (*Fusobacterium*), *Firmicutes* (*Clostridium*, *Streptococcus*) [171] и способны синтезировать H_2S из метионина, цистеина и таурина [172]. Данные бактерии обнаруживаются в составе кишечной микробиоты у 15 % детей и у 50–60 % взрослых людей [159, 173]. Сульфат-редуцирующие бактерии так же, как и метангенерирующие бактерии, для синтеза конечного продукта используют водород. При синтезе одной молекулы H_2S используется 5 молекул водорода [174]. Для большинства сульфатредуцирующих бактерий источником углерода служат КЦЖК: ацетат (14.1 %), пропионат (9 %) и бутират (9 %), а основным субстратом для 63 % таких бактерий является лактат.

В тканях человека эндогенный H_2S синтезируется с участием трех основных ферментов: цистатионина-β-синтазы (CBS), цистатионин-γ-лиазы (CSE) и 3-меркаптопируватсульфаттрансферазы (3-MST) [175, 176]. CBS и CSE, зависящие от наличия витамина B_6 , локализованы в цитозоле,

3-MST — как в цитозоле, так и в митохондриях. Все ферменты, участвующие в тканевом синтезе H_2S , обнаружены в большинстве органов и тканей человека, включая эндотелий сосудов и легких, гладкомышечные клетки, жировую ткань, головной мозг, сердце и легкие [177, 178].

K. L. Flannigan et al. изучали соотношение между количеством H_2S , синтезируемым сульфатредуцирующими бактериями микробиоты, и клетками организма хозяина. Было показано, что количество H_2S в фекальных массах стерильных мышей было вдвое меньше, чем у животных с обычным микробным составом кишечника. Рацион, лишенный витамина B_6 , который является ко-фактором двух ключевых ферментов для синтеза H_2S в тканях, приводил к 50 % снижению количества синтезированного H_2S . Авторы пришли к заключению, что соматические клетки и сульфатредуцирующие бактерии продуцируют H_2S в равной степени [179].

В дальнейшем были изучены уровни свободного H_2S в плазме и в различных органах стерильных мышей в сравнении с конвенциональными. Было показано, что содержание H_2S в плазме крови стерильных мышей было в 2,5 раза ниже, чем у обычных мышей [180]. Наибольшие различия в содержании свободного сероводорода у исследуемых 2 групп мышей наблюдались в тканях ЖКТ, тогда как в ткани легкого его уровни были одинаковыми. В связи с тем что концентрация H_2S в крови является основным фактором, определяющим его диффузию в альвеолярный воздух, можно предполагать, что определение уровня сероводорода в выдыхаемом воздухе в значительной степени отражает активность сульфатредуцирующих бактерий.

В настоящее время большой интерес вызывает исследование участия H_2S в регуляции воспаления, оксидативного стресса, инфекционных и онкологических заболеваний [177, 178, 181]. Сероводород, образующийся в результате активности как аэробных, так и анаэробных бактерий полости рта, может служить причиной периодонтита и халитоза [182, 183].

В литературе описано множество методов для определения концентрации сероводорода в выдыхаемом воздухе, например, с помощью карбоновых нанотрубок, флуоресцентных зондов, или высокоэффективная жидкостная хроматография и пр.

Генерация сероводорода как микробиотой кишки, так и соматическими клетками человека делает его менее специфичным биомаркером ферментативной функции микробиоты по сравнению с водородом и метаном. Очевидно, что в связи с малой концентрацией в просвете кишки его роль утилизатора водорода значительно уступает роли метана. Тем не менее изучение сероводорода как микробного маркера и как субстанции, принимающей участие в регуляции множества метаболических путей, окислительного стресса, функции митохондрий, представляет собой перспективное направление для будущих исследований.

Заключение

Современные научные исследования кишечной микробиоты все ярче и нагляднее демонстрируют главенствующую роль консорциума микроорганизмов и его преобладания над частными функциями отдельных видов.

Несмотря на то что в настоящее время молекулярно-генетические методы используются преимущественно для фундаментальных исследований и не имеют единого «протокола» анализа данных, существует тенденция к их транслированию в клиническую практику.

Исследование КЦЖК (ацетата, пропионата и бутирата) в плазме крови может служить косвенным маркером микробного состава толстой кишки, однако на сегодняшний день нельзя с уверенностью связать количество и соотношение определяемых КЦЖК с определенной нозологической формой; изучение уровня ТМАО в плазме крови и моче также может отражать наличие в составе кишечной микробиоты особых кластеров бактерий, несущих гены *Cut*, *CntA/CntB* и *YeaW/YeaX*. Однако необходимы дальнейшие исследования по выявлению корреляционных связей между определенными заболеваниями, микробным составом ЖКТ, рационом и уровнем ТМАО.

Газовые биомаркеры: водород, метан и сероводород — гораздо лучше изучены по сравнению с другими типами биомаркеров функции и состава микробиоты. К преимуществам газовых биомаркеров относят возможность их неинвазивного, многократного измерения, что позволяет получать информацию о соотношении гидрогенных (производителей водорода) и гидрогенотрофных (метаногенных и сульфатредуцирующих) микроорганизмов и изучать новые подходы коррекции отдельных компонентов микробиоты.

Объединение информации, полученной при исследованиях кишечной микробиоты на уровнях генома, транскриптома и метаболома, позволит произвести более глубокий анализ микробиоты и ее взаимодействия с организмом человека. Такой подход имеет несомненный потенциал для понимания патогенеза различных заболеваний и открывает возможности для разработки новых стратегий профилактики и лечения.

Литература / References

1. Lynch S.V., Pedersen O. The Human Intestinal Microbiome in Health and Disease. *N Engl J Med*. 2016;375(24):2369–79. DOI: 10.1056/NEJMra1600266
2. Gill S.R., Pop M., Deboy R.T., Eckburg P.B., Turnbaugh P.J., Samuel B.S., et al. Metagenomic analysis of the human distal gut microbiome. *Science*. 2006;312(5778):1355–9. DOI: 10.1126/science.1124234
3. Adak A., Khan M.R. An insight into gut microbiota and its functionalities. *Cell Mol Life Sci*. 2019;76(3):473–93. DOI: 10.1007/s00018-018-2943-4
4. Zhu H., Zhang H., Xu Y., Lašáková S., Korabečná M., Neužil P. PCR past, present and future. *BioTechniques*. 2020;69(4):317–25. DOI: 10.2144/btn-2020-0057
5. Mohsina K., Kaur M., Bowman J.P., Powell S., Tamplin M.L. qPCR quantification of *Carnobacterium maltaromaticum*, *Brochothrix thermosphacta*, and *Serratia liquefaciens* growth kinetics in mixed culture. *Journal of Microbiological Methods*. 2020;175:105961. DOI: 10.1016/j.mimet.2020.105961
6. Kralik P., Ricchi M. A Basic Guide to Real Time PCR in Microbial Diagnostics: Definitions, Parameters, and Everything. *Front Microbiol*. 2017;8. DOI: 10.3389/fmicb.2017.00108
7. Волков А.Н., Начева Л.В., Захарова Ю.В. Молекулярно-генетические методы в практике современных медико-биологических исследований. Часть II: использование ПЦР в диагностике инфекционных заболеваний человека. Фундаментальная и клиническая медицина. 2021;6(1):77–85. [Volkov A.N., Nacheva L.V., Zakharova Yu.V. Molecular genetic techniques in current biomedical research. Part II: PCR applications in diagnostics of human infectious diseases. *Fundamental and Clinical Medicine*. 2021;6(1):77–85 (In Russ.)]. DOI: 10.23946/2500-0764-2021-6-1-77-85
8. Johnson J.S., Spakowicz D.J., Hong B.Y., Petersen L.M., Demkowicz P., Chen L., et al. Evaluation of 16S rRNA gene sequencing for species and strain-level microbiome analysis. *Nat Commun*. 2019;10(1):5029. DOI: 10.1038/s41467-019-13036-1
9. Costea P.I., Hildebrand F., Arumugam M., Bäckhed F., Blaser M.J., Bushman F.D., et al. Enterotypes in the landscape of gut microbial community composition. *Nat Microbiol*. 2018;3(1):8–16. DOI: 10.1038/s41564-017-0072-8
10. Chen Y., Tian W., Shao Y., Li Y.J., Lin L.A., Zhang Y.J., et al. *Miscanthus* cultivation shapes rhizosphere microbial community structure and function as assessed by Illumina MiSeq sequencing combined with PICRUSt and FUNGuild analyses. *Arch Microbiol*. 2020;202(5):1157–71. DOI: 10.1007/s00203-020-01830-1
11. Knights D., Ward T.L., McKinlay C.E., Miller H., Gonzalez A., McDonald D., Knight R. Rethinking “Enterotypes.” *Cell Host & Microbe*. 2014;16(4):433–7. DOI: 10.1016/j.chom.2014.09.013
12. Louis P., Hold G.L., Flint H.J. The gut microbiota, bacterial metabolites and colorectal cancer. *Nat Rev Microbiol*. 2014;12(10):661–72. DOI: 10.1038/nrmicro3344
13. Iraporda C., Errea A., Romanin D.E., Cayet D., Pereyra E., Pignataro O., et al. Lactate and short chain fatty acids produced by microbial fermentation downregulate proinflammatory responses in intestinal epithelial cells and myeloid cells. *Immunobiology*. 2015;220(10):1161–9. DOI: 10.1016/j.imbio.2015.06.004
14. Zhao L., Zhang F., Ding X., Wu G., Lam Y.Y., Wang X. et al. Gut bacteria selectively promoted by dietary fibers alleviate type 2 diabetes. *Science*. 2018;359(6380):1151–6. DOI: 10.1126/science.aao5774
15. LeBlanc J.G., Chain F., Martín R., Bermúdez-Humarán L.G., Courau S., Langella P. Beneficial effects on host energy metabolism of short-chain fatty acids and vitamins produced by commensal and probiotic bacteria. *Microb Cell Fact*. 2017;16(1):79. DOI: 10.1186/s12934-017-0691-z
16. Miranda P.M., De Palma G., Serkis V., Lu J., Louis-Auguste M.P., McCarville J.L., et al. High salt diet exacerbates colitis in mice by decreasing *Lactobacillus* levels and butyrate production. *Microbiome*. 2018;6(1):57. DOI: 10.1186/s40168-018-0433-4
17. Rath S., Heidrich B., Pieper D.H., Vital M. Uncovering the trimethylamine-producing bacteria of the human gut microbiota. *Microbiome*. 2017;5(1):54. DOI: 10.1186/s40168-017-0271-9
18. Tap J., Störsrud S., Le Névé B., Cotillard A., Pons N., Doré J., et al. Diet and gut microbiome interactions of relevance for symptoms in irritable bowel syndrome. *Microbiome*. 2021;9(1):74. DOI: 10.1186/s40168-021-01018-9
19. Hughes E.R., Winter M.G., Alves da Silva L., Muramatsu M.K., Jimenez A.G., Gillis C.C., et al. Reshaping of bacterial molecular hydrogen metabolism contributes to the outgrowth of commensal *E. coli* during gut inflammation. *eLife*. 2021;10:e58609. DOI: 10.7554/eLife.58609
20. Ross E.M., Moate P.J., Marett L.C., Cocks B.G., Hayes B.J. Metagenomic Predictions: From Microbiome to Com-

- plex Health and Environmental Phenotypes in Humans and Cattle. White BA, editor. PLoS One. 2013;8(9):e73056. DOI: 10.1371/journal.pone.0073056
21. Wang H., Zheng H., Browne F., Roehe R., Dewhurst R.J., Engel F., et al. Integrated metagenomic analysis of the rumen microbiome of cattle reveals key biological mechanisms associated with methane traits. *Methods*. 2017;124:108–19. DOI: 10.1016/j.ymeth.2017.05.029
 22. Nguyen L.H., Ma W., Wang D.D., Cao Y., Mallick H., Gerbaba T.K., et al. Association Between Sulfur-Metabolizing Bacterial Communities in Stool and Risk of Distal Colorectal Cancer in Men. *Gastroenterology*. 2020;158(5):1313–25. DOI: 10.1053/j.gastro.2019.12.029
 23. Rath S., Rud T., Karch A., Pieper D.H., Vital M. Pathogenic functions of host microbiota. *Microbiome*. 2018;6(1):174. DOI: 10.1186/s40168-018-0542-0
 24. Zhang Z., Zhai H., Geng J., Yu R., Ren H., Fan H., Shi P. Large-Scale Survey of Gut Microbiota Associated With MHE Via 16S rRNA-Based Pyrosequencing. *Amer J Gastroenterol*. 2013;108(10):1601–11. DOI: 10.1038/ajg.2013.221
 25. Zuo Z., Fan H., Tang X., Chen Y., Xun L., Li Y., et al. Effect of different treatments and alcohol addiction on gut microbiota in minimal hepatic encephalopathy patients. *Exp Ther Med*. 2017. DOI: 10.3892/etm.2017.5141
 26. Douglas G.M., Beiko R.G., Langille M.G.I. Predicting the Functional Potential of the Microbiome from Marker Genes Using PICRUSt. *Methods Mol Biol*. 2018;1849:169–77. DOI: 10.1007/978-1-4939-8728-3_11. PMID: 30298254
 27. Cheng M., Ning K. Stereotypes About Enterotype: the Old and New Ideas. *Genomics, Proteomics & Bioinformatics*. 2019;17(1):4–12. DOI: 10.1016/j.gpb.2018.02.004
 28. Bustin S.A., Mueller R., Nolan T. Parameters for Successful PCR Primer Design. *Methods Mol Biol*. 2020;2065:5–22. DOI: 10.1007/978-1-4939-9833-3_2. PMID: 31578684
 29. Brandt J., Albertsen M. Investigation of Detection Limits and the Influence of DNA Extraction and Primer Choice on the Observed Microbial Communities in Drinking Water Samples Using 16S rRNA Gene Amplicon Sequencing. *Front Microbiol*. 2018;9:2140. DOI: 10.3389/fmicb.2018.02140
 30. Witzke M.C., Gullic A., Yang P., Bivens N.J., Adkins P.R.F., Ericsson A.C. Influence of PCR cycle number on 16S rRNA gene amplicon sequencing of low biomass samples. *Journal of Microbiological Methods*. 2020;176:106033. DOI: 10.1016/j.mimet.2020.106033
 31. Zhao C., Dong H., Zhang Y., Li Y. Discovery of potential genes contributing to the biosynthesis of short-chain fatty acids and lactate in gut microbiota from systematic investigation in *E. coli*. *npj Biofilms Microbiomes*. 2019;5(1):19. DOI: 10.1038/s41522-019-0092-7
 32. Zolfo M., Asnicar F., Manghi P., Pasolli E., Tett A., Segata N. Profiling microbial strains in urban environments using metagenomic sequencing data. *Biol Direct*. 2018;13(1):9. DOI: 10.1186/s13062-018-0211-z
 33. Ranjan R., Rani A., Metwally A., McGee H.S., Perkins D.L. Analysis of the microbiome: Advantages of whole genome shotgun versus 16S amplicon sequencing. *Biochemical and Biophysical Research Communications*. 2016;469(4):967–77. DOI: 10.1016/j.bbrc.2015.12.083
 34. Durazzi F., Sala C., Castellani G., Manfreda G., Remondini D., De Cesare A. Comparison between 16S rRNA and shotgun sequencing data for the taxonomic characterization of the gut microbiota. *Sci Rep*. 2021;11(1):3030. doi:10.1038/s41598-021-82726-y.
 35. Magnúsdóttir S., Heinken A., Kutt L., Ravcheev D.A., Bauer E., Noronha A., et al. Generation of genome-scale metabolic reconstructions for 773 members of the human gut microbiota. *Nat Biotechnol*. 2017;35(1):81–9. DOI: 10.1038/nbt.3703. Epub 2016 Nov 28. PMID: 27893703
 36. Carini P., Delgado-Baquerizo M., Hinckley E.S., Holland-Moritz H., Brewer T.E., Rue G., et al. Effects of Spatial Variability and Relic DNA Removal on the Detection of Temporal Dynamics in Soil Microbial Communities. *mBio*. 2020;11(1):e02776–19. DOI: 10.1128/mBio.02776-19
 37. Morrison D.J., Preston T. Formation of short chain fatty acids by the gut microbiota and their impact on human metabolism. *Gut Microbes*. 2016;7(3):189–200. DOI: 10.1080/19490976.2015.1134082
 38. Alexander C., Swanson K.S., Fahey G.C., Garleb K.A. Perspective: Physiologic Importance of Short-Chain Fatty Acids from Nondigestible Carbohydrate Fermentation. *Advances in Nutrition*. 2019;10(4):576–89. DOI: 10.1093/advances/nmz004
 39. Christiansen C.B., Gabe M.B.N., Svendsen B., Dragsted L.O., Rosenkilde M.M., Holst J.J. The impact of short-chain fatty acids on GLP-1 and PYY secretion from the isolated perfused rat colon. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. 2018;315(1):G53–65. DOI: 10.1152/ajpgi.00346.2017
 40. Kasubuchi M., Hasegawa S., Hiramatsu T., Ichimura A., Kimura I. Dietary gut microbial metabolites, short-chain fatty acids, and host metabolic regulation. *Nutrients*. 2015;7(4):2839–49. DOI: 10.3390/nu7042839
 41. Bach Knudsen K.E. Microbial degradation of whole-grain complex carbohydrates and impact on short-chain fatty acids and health. *Adv Nutr*. 2015;6(2):206–13. DOI: 10.3945/an.114.007450
 42. Koh A., De Vadder F., Kovatcheva-Datchary P., Bäckhed F. From Dietary Fiber to Host Physiology: Short-Chain Fatty Acids as Key Bacterial Metabolites. *Cell*. 2016;165(6):1332–45. DOI: 10.1016/j.cell.2016.05.041
 43. Reichardt N., Duncan S.H., Young P., Belenguer A., McWilliam Leitch C., Scott K.P., et al. Phylogenetic distribution of three pathways for propionate production within the human gut microbiota. *ISME J*. 2014;8(6):1323–35. DOI: 10.1038/ismej.2014.14
 44. Louis P., Flint H.J. Formation of propionate and butyrate by the human colonic microbiota. *Environ Microbiol*. 2017;19(1):29–41. DOI: 10.1111/1462-2920.13589
 45. Sivaprakasam S., Prasad P.D., Singh N. Benefits of short-chain fatty acids and their receptors in inflammation and carcinogenesis. *Pharmacol Ther*. 2016;164:144–51. DOI: 10.1016/j.pharmthera.2016.04.007
 46. Layden B.T., Angueira A.R., Brodsky M., Durai V., Lowe W.L. Jr. Short chain fatty acids and their receptors: new metabolic targets. *Transl Res*. 2013;161(3):131–40. DOI: 10.1016/j.trsl.2012.10.007
 47. He J., Zhang P., Shen L., Niu L., Tan Y., Chen L. et al. Short-Chain Fatty Acids and Their Association with Signaling Pathways in Inflammation, Glucose and Lipid Metabolism. *Int J Mol Sci*. 2020;21(17):6356. doi: 10.3390/ijms21176356.
 48. Unger M.M., Spiegel J., Dillmann K.U., Grundmann D., Philippeit H., Bürmann J., et al. Short chain fatty acids and gut microbiota differ between patients with Parkinson's disease and age-matched controls. *Parkinsonism Relat Disord*. 2016;32:66–72. DOI: 10.1016/j.parkreldis.2016.08.019
 49. Nagpal R., Neth B.J., Wang S., Craft S., Yadav H. Modified Mediterranean-ketogenic diet modulates gut microbiome and short-chain fatty acids in association with Alzheimer's disease markers in subjects with mild cognitive impairment. *EBioMedicine*. 2019;47:529–542. DOI: 10.1016/j.ebiom.2019.08.032
 50. Joseph N., Vasodavan K., Saipudin N.A., Yusof B.N.M., Kumar S., Nordin S.A. Gut microbiota and short-chain fatty acids (SCFAs) profiles of normal and overweight school children in Selangor after probiotics administration. *Journal of Functional Foods*. 2019;57:103–11. DOI: 10.1016/j.jff.2019.03.042
 51. Murugesan S., Ulloa-Martínez M., Martínez-Rojano H., Galván-Rodríguez F.M., Miranda-Brito C., Romano M.C., et al. Study of the diversity and short-chain fatty acids production by the bacterial community in overweight and obese Mexican children. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2015 Jul;34(7):1337–46. DOI: 10.1007/s10096-015-2355-4
 52. McNabney S.M., Henagan T.M. Short Chain Fatty Acids in the Colon and Peripheral Tissues: A Focus on Butyrate, Colon Cancer, Obesity and Insulin Resistance. *Nutrients*. 2017;9(12):1348. DOI: 10.3390/nu9121348
 53. Li X., Shimizu Y., Kimura I. Gut microbial metabolite short-chain fatty acids and obesity. *Biosci Microbiota Food Health*. 2017;36(4):135–40. DOI: 10.12938/bmfh.17-010

54. Canfora E.E., Jocken J.W., Blaak E.E. Short-chain fatty acids in control of body weight and insulin sensitivity. *Nat Rev Endocrinol.* 2015;11(10):577–91. DOI: 10.1038/nrendo.2015.128
55. Wenzel T.J., Gates E.J., Ranger A.L., Klegeris A. Short-chain fatty acids (SCFAs) alone or in combination regulate select immune functions of microglia-like cells. *Mol Cell Neurosci.* 2020;105:103493. DOI: 10.1016/j.mcn.2020.103493
56. Pluznick J.L. Gut microbiota in renal physiology: focus on short-chain fatty acids and their receptors. *Kidney Int.* 2016;90(6):1191–8. DOI: 10.1016/j.kint.2016.06.033
57. Esgalhado M., Kemp J.A., Damasceno N.R., Fouque D., Mafrá D. Short-chain fatty acids: a link between prebiotics and microbiota in chronic kidney disease. *Future Microbiol.* 2017;12:1413–25. DOI: 10.2217/fmb-2017-0059
58. Calderón-Pérez L., Gosálbes M.J., Yuste S., Valls R.M., Pedret A., Llauroldó E., et al. Gut metagenomic and short chain fatty acids signature in hypertension: a cross-sectional study. *Sci Rep.* 2020;10(1):6436. DOI: 10.1038/s41598-020-63475-w
59. Yang F., Chen H., Gao Y., An N., Li X., Pan X., et al. Gut microbiota-derived short-chain fatty acids and hypertension: Mechanism and treatment. *Biomed Pharmacother.* 2020;130:110503. DOI: 10.1016/j.biopha.2020.110503
60. Chambers E.S., Preston T., Frost G., Morrison D.J. Role of Gut Microbiota-Generated Short-Chain Fatty Acids in Metabolic and Cardiovascular Health. *Curr Nutr Rep.* 2018;7(4):198–206. DOI: 10.1007/s13668-018-0248-8
61. Zeng H., Umar S., Rust B., Lazarova D., Bordonaro M. Secondary Bile Acids and Short Chain Fatty Acids in the Colon: A Focus on Colonic Microbiome, Cell Proliferation, Inflammation, and Cancer. *IJMS.* 2019;20(5):1214. DOI: 10.3390/ijms20051214
62. Ho L., Ono K., Tsuji M., Mazzola P., Singh R., Pasinetti G.M. Protective roles of intestinal microbiota derived short chain fatty acids in Alzheimer's disease-type beta-amyloid neuropathological mechanisms. *Expert Rev Neurother.* 2018;18(1):83–90. DOI: 10.1080/14737175.2018.1400909
63. Lachmandas E., van den Heuvel C.N., Damen M.S., Cleophas M.C., Netea M.G., van Crevel R. Diabetes Mellitus and Increased Tuberculosis Susceptibility: The Role of Short-Chain Fatty Acids. *J Diabetes Res.* 2016;2016:6014631. DOI: 10.1155/2016/6014631
64. Morris G., Berk M., Carvalho A., Caso J.R., Sanz Y., Walder K., Maes M. The Role of the Microbial Metabolites Including Tryptophan Catabolites and Short Chain Fatty Acids in the Pathophysiology of Immune-Inflammatory and Neuroimmune Disease. *Mol Neurobiol.* 2017;54(6):4432–51. DOI: 10.1007/s12035-016-0004-2
65. Park J., Goergen C.J., HogenEsch H., Kim C.H. Chronically Elevated Levels of Short-Chain Fatty Acids Induce T Cell-Mediated Urethritis and Hydronephrosis. *J Immunol.* 2016;196(5):2388–400. DOI: 10.4049/jimmunol.1502046
66. Tirosh A., Calay E.S., Tuncman G., Claiborn K.C., Inouye K.E., Eguchi K., et al. The short-chain fatty acid propionate increases glucagon and FABP4 production, impairing insulin action in mice and humans. *Sci Transl Med.* 2019;11(489):eaav0120. DOI: 10.1126/scitranslmed.aav0120
67. Nagpal R., Wang S., Solberg Woods L.C., Seshie O., Chung S.T., Shively C.A., et al. Comparative Microbiome Signatures and Short-Chain Fatty Acids in Mouse, Rat, Non-human Primate, and Human Feces. *Front Microbiol.* 2018;9:2897. DOI: 10.3389/fmicb.2018.02897
68. Baxter N.T., Schmidt A.W., Venkataraman A., Kim K.S., Waldron C., Schmidt T.M. Dynamics of Human Gut Microbiota and Short-Chain Fatty Acids in Response to Dietary Interventions with Three Fermentable Fibers. *mBio.* 2019;10(1):e02566-18. DOI: 10.1128/mBio.02566-18
69. Müller M., Hernández M.A.G., Goossens G.H., Reijnders D., Holst J.J., Jocken J.W.E., et al. Circulating but not faecal short-chain fatty acids are related to insulin sensitivity, lipolysis and GLP-1 concentrations in humans. *Sci Rep.* 2019;9(1):12515. DOI: 10.1038/s41598-019-48775-0
70. Rodríguez-Carrio J., López P., Sánchez B., González S., Gueimonde M., Margolles A., et al. Intestinal Dysbiosis Is Associated with Altered Short-Chain Fatty Acids and Serum-Free Fatty Acids in Systemic Lupus Erythematosus. *Front Immunol.* 2017;8:23. DOI: 10.3389/fimmu.2017.00023
71. Boets E., Gomand S.V., Deroover L., Preston T., Vermeulen K., De Preter V., et al. Systemic availability and metabolism of colonic-derived short-chain fatty acids in healthy subjects: a stable isotope study. *J Physiol.* 2017;595(2):541–55. DOI: 10.1113/JP272613
72. Goffredo M., Mass K., Parks E.J., Wagner D.A., McClure E.A., Graf J., et al. Role of Gut Microbiota and Short Chain Fatty Acids in Modulating Energy Harvest and Fat Partitioning in Youth. *J Clin Endocrinol Metab.* 2016;101(11):4367–76. DOI: 10.1210/jc.2016-1797
73. Parada Venegas D., De la Fuente M.K., Landskron G., González M.J., Quera R., Dijkstra G., et al. Short Chain Fatty Acids (SCFAs)-Mediated Gut Epithelial and Immune Regulation and Its Relevance for Inflammatory Bowel Diseases. *Front Immunol.* 2019;10:277. DOI: 10.3389/fimmu.2019.00277
74. Tripolt N.J., Leber B., Triebel A., Köfeler H., Stadlbauer V., Sourij H. Effect of Lactobacillus casei Shirota supplementation on trimethylamine-N-oxide levels in patients with metabolic syndrome: An open-label, randomized study. *Atherosclerosis.* 2015;242(1):141–4. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2015.05.005
75. Al-Rubaye H., Perfetti G., Kaski J.C. The Role of Microbiota in Cardiovascular Risk: Focus on Trimethylamine Oxide. *Curr Probl Cardiol.* 2019;44(6):182–96. DOI: 10.1016/j.cpcardiol.2018.06.005
76. Nowinski A., Ufnal M. Trimethylamine N-oxide: A harmful, protective or diagnostic marker in lifestyle diseases? *Nutrition.* 2018;46:7–12. DOI: 10.1016/j.nut.2017.08.001
77. Cho C.E., Caudill M.A. Trimethylamine-N-Oxide: Friend, Foe, or Simply Caught in the Cross-Fire? *Trends Endocrinol Metab.* 2017;28(2):121–30. DOI: 10.1016/j.tem.2016.10.005
78. Zeisel S.H., Warrier M. Trimethylamine N-Oxide, the Microbiome, and Heart and Kidney Disease. *Annu Rev Nutr.* 2017;37:157–81. DOI: 10.1146/annurev-nutr-071816-064732
79. Canyelles M., Tondo M., Cedó L., Farrás M., Escoll-Gil J., Blanco-Vaca F. Trimethylamine N-Oxide: A Link among Diet, Gut Microbiota, Gene Regulation of Liver and Intestine Cholesterol Homeostasis and HDL Function. *IJMS.* 2018;19(10):3228. DOI: 10.3390/ijms19103228
80. Romano K.A., Vivas E.I., Amador-Noguez D., Rey F.E. Intestinal microbiota composition modulates choline bioavailability from diet and accumulation of the pro-atherogenic metabolite trimethylamine-N-oxide. *mBio.* 2015;6(2):e02481. DOI: 10.1128/mBio.02481-14
81. Velasquez M.T., Ramezani A., Manal A., Raj D.S. Trimethylamine N-Oxide: The Good, the Bad and the Unknown. *Toxins (Basel).* 2016;8(11):326. DOI: 10.3390/toxins8110326
82. Falony G., Vieira-Silva S., Raes J. Microbiology Meets Big Data: The Case of Gut Microbiota-Derived Trimethylamine. *Annu Rev Microbiol.* 2015;69:305–21. DOI: 10.1146/annurev-micro-091014-104422
83. Zhu Y., Li Q., Jiang H. Gut microbiota in atherosclerosis: focus on trimethylamine N-oxide. *APMIS.* 2020;128(5):353–66. DOI: 10.1111/apm.13038
84. Bennett B.J., de Aguiar Vallim T.Q., Wang Z., Shih D.M., Meng Y., Gregory J., et al. Trimethylamine-N-oxide, a metabolite associated with atherosclerosis, exhibits complex genetic and dietary regulation. *Cell Metab.* 2013;17(1):49–60. DOI: 10.1016/j.cmet.2012.12.011
85. Chung S.J., Rim J.H., Ji D., Lee S., Yoo H.S., Jung J.H., et al. Gut microbiota-derived metabolite trimethylamine N-oxide as a biomarker in early Parkinson's disease. *Nutrition.* 2021;83:111090. DOI: 10.1016/j.nut.2020.111090
86. Wu D., Cao M., Li N., Zhang A., Yu Z., Cheng J., et al. Effect of trimethylamine N-oxide on inflammation and the gut microbiota in Helicobacter pylori-infected mice.

- Int Immunopharmacol. 2020;81:106026. DOI: 10.1016/j.intimp.2019.106026
87. Wang X., Li X., Dong Y. Vitamin D Decreases Plasma Trimethylamine-N-oxide Level in Mice by Regulating Gut Microbiota. *Biomed Res Int.* 2020;2020:9896743. DOI: 10.1155/2020/9896743
 88. Hoyles L., Jiménez-Pranteda M.L., Chilloux J., Brial F., Myridakis A., Aranas T., et al. Metabolic retroconversion of trimethylamine N-oxide and the gut microbiota. *Microbiome.* 2018;6(1):73. DOI: 10.1186/s40168-018-0461-0
 89. Borrel G., McCann A., Deane J., Neto M.C., Lynch D.B., Brugère J.F., O'Toole P.W. Genomics and metagenomics of trimethylamine-utilizing Archaea in the human gut microbiome. *ISME J.* 2017;11(9):2059–74. DOI: 10.1038/ismej.2017.72
 90. Liu Y., Dai M. Trimethylamine N-Oxide Generated by the Gut Microbiota Is Associated with Vascular Inflammation: New Insights into Atherosclerosis. *Mediators Inflamm.* 2020;2020:4634172. DOI: 10.1155/2020/4634172
 91. Nam H.S. Gut Microbiota and Ischemic Stroke: The Role of Trimethylamine N-Oxide. *J Stroke.* 2019;21(2):151–9. DOI: 10.5853/jos.2019.00472
 92. Subramaniam S., Fletcher C. Trimethylamine N-oxide: breathe new life. *Br J Pharmacol.* 2018;175(8):1344–53. DOI: 10.1111/bph.13959
 93. Manor O., Zubair N., Conomos M.P., Xu X., Rohwer J.E., Krafft C.E., et al. A Multi-omic Association Study of Trimethylamine N-Oxide. *Cell Rep.* 2018 Jul 24;24(4):935–46. DOI: 10.1016/j.celrep.2018.06.096
 94. Sikora M., Kiss N., Stec A., Giebultowicz J., Sambo-rowska E., Jazwiec R., et al. Trimethylamine N-Oxide, a Gut Microbiota-Derived Metabolite, Is Associated with Cardiovascular Risk in Psoriasis: A Cross-Sectional Pilot Study. *Dermatol Ther (Heidelb).* 2021;11(4):1277–89. DOI: 10.1007/s13555-021-00547-3
 95. Vogt N.M., Romano K.A., Darst B.F., Engelman C.D., Johnson S.C., Carlsson C.M., et al. The gut microbiota-derived metabolite trimethylamine N-oxide is elevated in Alzheimer's disease. *Alz Res Therapy.* 2018;10(1):124. DOI: 10.1186/s13195-018-0451-2
 96. Matsuzawa Y., Nakahashi H., Konishi M., Sato R., Kawashima C., Kikuchi S., et al. Microbiota-derived Trimethylamine N-oxide Predicts Cardiovascular Risk After STEMI. *Sci Rep.* 2019;9(1):11647. DOI: 10.1038/s41598-019-48246-6
 97. Dehghan P., Farhangi M.A., Nikniaz L., Nikniaz Z., Asghari-Jafarabadi M. Gut microbiota-derived metabolite trimethylamine N-oxide (TMAO) potentially increases the risk of obesity in adults: An exploratory systematic review and dose-response meta-analysis. *Obes Rev.* 2020;21(5):e12993. DOI: 10.1111/obr.12993
 98. Macpherson M.E., Hov J.R., Ueland T., Dahl T.B., Kumm M., et al. Gut Microbiota-Dependent Trimethylamine N-Oxide Associates With Inflammation in Common Variable Immunodeficiency. *Front Immunol.* 2020;11:574500. DOI: 10.3389/fimmu.2020.574500
 99. Naghipour S., Cox A.J., Peart J.N., Du Toit E.F., Headrick J.P. Trimethylamine N-oxide: heart of the microbiota-CVD nexus? *Nutr Res Rev.* 2021;34(1):125–46. DOI: 10.1017/S0954422420000177
 100. Yin J., Liao S.X., He Y., Wang S., Xia G.H., Liu F.T., et al. Dysbiosis of Gut Microbiota With Reduced Trimethylamine-N-Oxide Level in Patients With Large-Artery Atherosclerotic Stroke or Transient Ischemic Attack. *J Am Heart Assoc.* 2015;4(11):e002699. DOI: 10.1161/JAHA.115.002699
 101. Cho C.E., Aardema N.D.J., Bunnell M.L., Larson D.P., Aguilar S.S., Bergeson J.R., et al. Effect of Choline Forms and Gut Microbiota Composition on Trimethylamine-N-Oxide Response in Healthy Men. *Nutrients.* 2020;12(8):2220. DOI: 10.3390/nu12082220
 102. Liu Z.Y., Tan X.Y., Li Q.J., Liao G.C., Fang A.P., et al. Trimethylamine N-oxide, a gut microbiota-dependent metabolite of choline, is positively associated with the risk of primary liver cancer: a case-control study. *Nutr Metab (Lond).* 2018;15(1):81. DOI: 10.1186/s12986-018-0319-2
 103. Xu K.Y., Xia G.H., Lu J.Q., Chen M.X., Zhen X., et al. Impaired renal function and dysbiosis of gut microbiota contribute to increased trimethylamine-N-oxide in chronic kidney disease patients. *Sci Rep.* 2017;7(1):1445. DOI: 10.1038/s41598-017-01387-y
 104. Sun T., Zhang Y., Yin J., Peng X., Zhou L., Huang S., et al. Association of Gut Microbiota-Dependent Metabolite Trimethylamine N-Oxide with First Ischemic Stroke. *J Atheroscler Thromb.* 2021;28(4):320–8. DOI: 10.5551/jat.55962
 105. Farhangi M.A. Gut microbiota-dependent trimethylamine N-oxide and all-cause mortality: Findings from an updated systematic review and meta-analysis. *Nutrition.* 2020;78:110856. DOI: 10.1016/j.nut.2020.110856
 106. Farhangi M.A., Vajdi M. Novel findings of the association between gut microbiota-derived metabolite trimethylamine N-oxide and inflammation: results from a systematic review and dose-response meta-analysis. *Crit Rev Food Sci Nutr.* 2020;60(16):2801–2823. doi: 10.1080/10408398.2020.1770199.
 107. Sahakian A.B., Jee S.R., Pimentel M. Methane and the gastrointestinal tract. *Dig Dis Sci.* 2010 Aug;55(8):2135–43. DOI: 10.1007/s10620-009-1012-0
 108. Levitt M.D. Production and excretion of hydrogen gas in man. *N Engl J Med.* 1969 Jul 17;281(3):122–7. DOI: 10.1056/NEJM196907172810303
 109. Zhang Y., Xu J., Yang H. Hydrogen: An Endogenous Regulator of Liver Homeostasis. *Front Pharmacol.* 2020 Jun 11;11:877. DOI: 10.3389/fphar.2020.00877
 110. Carbonero F., Benefiel A.C., Gaskins H.R. Contributions of the microbial hydrogen economy to colonic homeostasis. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2012 Sep;9(9):504–18. DOI: 10.1038/nrgastro.2012.85
 111. Wolf P.G., Biswas A., Morales S.E., Greening C., Gaskins H.R. H2 metabolism is widespread and diverse among human colonic microbes. *Gut Microbes.* 2016 May 3;7(3):235–45. DOI: 10.1080/19490976.2016.1182288
 112. Benoit S.L., Maier R.J., Sawers R.G., Greening C. Molecular Hydrogen Metabolism: a Widespread Trait of Pathogenic Bacteria and Protists. *Microbiol Mol Biol Rev.* 2020 Jan 29;84(1):e00092-19. DOI: 10.1128/MMBR.00092-19
 113. Flint H.J., Scott K.P., Duncan S.H., Louis P., Forano E. Microbial degradation of complex carbohydrates in the gut. *Gut Microbes.* 2012 Jul-Aug;3(4):289–306. DOI: 10.4161/gmic.19897
 114. Nishimura N., Tanabe H., Komori E., Sasaki Y., Inoue R., Yamamoto T. Transplantation of High Hydrogen-Producing Microbiota Leads to Generation of Large Amounts of Colonic Hydrogen in Recipient Rats Fed High Amylose Maize Starch. *Nutrients.* 2018 Jan 29;10(2):144. DOI: 10.3390/nu10020144
 115. Kawashima M., Tsuno S., Matsumoto M., Tsubota K. Hydrogen-producing milk to prevent reduction in tear stability in persons using visual display terminals. *Ocul Surf.* 2019 Oct;17(4):714–21. DOI: 10.1016/j.jtos.2019.07.008
 116. Ohsawa I., Ishikawa M., Takahashi K., Watanabe M., Nishimaki K., Yamagata K., et al. Hydrogen acts as a therapeutic antioxidant by selectively reducing cytotoxic oxygen radicals. *Nat Med.* 2007 Jun;13(6):688–94. DOI: 10.1038/nm1577
 117. Liu S., Liu K., Sun Q., Liu W., Xu W., Denoble P., et al. Consumption of hydrogen water reduces paraquat-induced acute lung injury in rats. *J Biomed Biotechnol.* 2011;2011:305086. DOI: 10.1155/2011/305086
 118. Iketani M., Sekimoto K., Igarashi T., Takahashi M., Komatsu M., Sakane I., et al. Administration of hydrogen-rich water prevents vascular aging of the aorta in LDL receptor-deficient mice. *Sci Rep.* 2018;8(1):16822. DOI: 10.1038/s41598-018-35239-0
 119. Li X., Li L., Liu X., Wu J., Sun X., Li Z., et al. Attenuation of Cardiac Ischaemia-reperfusion Injury by Treatment with Hydrogen-rich Water. *Curr Mol Med.* 2019;19(4):294–302. DOI: 10.2174/1566524019666190321113544

120. Gao Q., Song H., Wang X.T., Liang Y., Xi Y.J., Gao Y., et al. Molecular hydrogen increases resilience to stress in mice. *Sci Rep.* 2017;7(1):9625. DOI: 10.1038/s41598-017-10362-6
121. He B., Zhang Y., Kang B., Xiao J., Xie B., Wang Z. Protection of oral hydrogen water as an antioxidant on pulmonary hypertension. *Mol Biol Rep.* 2013;40(9):5513–21. DOI: 10.1007/s11033-013-2653-9
122. Kishimoto Y., Kato T., Ito M., Azuma Y., Fukasawa Y., Ohno K., et al. Hydrogen ameliorates pulmonary hypertension in rats by anti-inflammatory and antioxidant effects. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2015;150(3):645–54. e3. DOI: 10.1016/j.jtcvs.2015.05.052
123. Wang W.L., Ge T.Y., Chen X., Mao Y., Zhu Y.Z. Advances in the Protective Mechanism of NO, H₂S, and H₂ in Myocardial Ischemic Injury. *Front Cardiovasc Med.* 2020;7:588206. DOI: 10.3389/fcvm.2020.588206
124. Barancik M., Kura B., LeBaron T.W., Bolli R., Buday J., Slezak J. Molecular and Cellular Mechanisms Associated with Effects of Molecular Hydrogen in Cardiovascular and Central Nervous Systems. *Antioxidants (Basel).* 2020;9(12):1281. DOI: 10.3390/antiox9121281
125. Slezak J., Kura B., LeBaron T.W., Singal P.K., Buday J., Barancik M. Oxidative Stress and Pathways of Molecular Hydrogen Effects in Medicine. *Curr Pharm Des.* 2021;27(5):610–25. DOI: 10.2174/138161282666620082114016
126. Alshami A., Einav S., Skrifvars M.B., Varon J. Administration of inhaled noble and other gases after cardiopulmonary resuscitation: A systematic review. *Am J Emerg Med.* 2020;38(10):2179–84. DOI: 10.1016/j.ajem.2020.06.066
127. Ono H., Nishijima Y., Adachi N., Sakamoto M., Kudo Y., Kaneko K., et al. A basic study on molecular hydrogen (H₂) inhalation in acute cerebral ischemia patients for safety check with physiological parameters and measurement of blood H₂ level. *Med Gas Res.* 2012;2(1):21. DOI: 10.1186/2045-9912-2-21
128. Tamura T., Hayashida K., Sano M., Suzuki M., Shibusawa T., Yoshizawa J., et al. Feasibility and Safety of Hydrogen Gas Inhalation for Post-Cardiac Arrest Syndrome - First-in-Human Pilot Study. *Circ J.* 2016;80(8):1870–3. DOI: 10.1253/circj.CJ-16-0127
129. Tamura T., Hayashida K., Sano M., Onuki S., Suzuki M. Efficacy of inhaled HYdrogen on neurological outcome following BRAin Ischemia During post-cardiac arrest care (HYBRID II trial): study protocol for a randomized controlled trial. *Trials.* 2017;18(1):488. DOI: 10.1186/s13063-017-2246-3
130. Tamura T., Suzuki M., Hayashida K., Kobayashi Y., Yoshizawa J., Shibusawa T., et al. Hydrogen gas inhalation alleviates oxidative stress in patients with post-cardiac arrest syndrome. *J Clin Biochem Nutr.* 2020;67(2):214–21. DOI: 10.3164/jcbn.19-101
131. Sakai T., Sato B., Hara K., Hara Y., Naritomi Y., Koyanagi S., Hara H., Nagao T., Ishibashi T. Consumption of water containing over 3.5 mg of dissolved hydrogen could improve vascular endothelial function. *Vasc Health Risk Manag.* 2014;10:591–7. DOI: 10.2147/VHRM.S68844
132. Ishibashi T., Kawamoto K., Matsuno K., Ishihara G., Baba T., Komori N. Peripheral endothelial function can be improved by daily consumption of water containing over 7 ppm of dissolved hydrogen: A randomized controlled trial. *PLoS One.* 2020;15(5):e0233484. DOI: 10.1371/journal.pone.0233484
133. Nakayama M., Itami N., Suzuki H., Hamada H., Yamamoto R., Tsunoda K., et al. Novel haemodialysis (HD) treatment employing molecular hydrogen (H₂)-enriched dialysis solution improves prognosis of chronic dialysis patients: A prospective observational study. *Sci Rep.* 2018;8(1):254. DOI: 10.1038/s41598-017-18537-x
134. Nakayama M., Watanabe K., Hayashi Y., Terawaki H., Zhu W.J., Kabayama S., Ito S. Translational Research of Peritoneal Dialysis Solution with Dissolved Molecular Hydrogen. *Contrib Nephrol.* 2018;196:162–70. DOI: 10.1159/000485717
135. Lu H., Chen W., Liu W., Si Y., Zhao T., Lai X., et al. Molecular hydrogen regulates PTEN-AKT-mTOR signaling via ROS to alleviate peritoneal dialysis-related peritoneal fibrosis. *FASEB J.* 2020;34(3):4134–46. DOI: 10.1096/fj.201901981R
136. Strocchi A., Levitt M.D. Factors affecting hydrogen production and consumption by human fecal flora. The critical roles of hydrogen tension and methanogenesis. *J Clin Invest.* 1992;89(4):1304–11. DOI: 10.1172/JCI115716
137. Christl S.U., Murgatroyd P.R., Gibson G.R., Cummings J.H. Production, metabolism, and excretion of hydrogen in the large intestine. *Gastroenterology.* 1992;102(4 Pt 1):1269–77.
138. Simrén M., Stotzer P.O. Use and abuse of hydrogen breath tests. *Gut.* 2006 Mar;55(3):297–303. DOI: 10.1136/gut.2005.075127
139. Shin W. Medical applications of breath hydrogen measurements. *Anal Bioanal Chem.* 2014;406(16):3931–9. DOI: 10.1007/s00216-013-7606-6
140. Корниенко Е.А., Кубалова С.С., Дмитриенко М.А., Джагацпаян И.Э. Клиническое применение водородного дыхательного теста в диагностике лактазной недостаточности и синдрома избыточного бактериального роста у детей раннего возраста. *Педиатр.* 2013;4(1):9–15. [Korniyenko Ye.A., Kubalova S. S., Dmitriyenko M.A., Dzhagatspanyan I. E. Clinical implication of the Hydrogen Breath Test for diagnosis of lactose intolerance and overgrowth syndrome in infants. *Pediatrician.* 2013;4(1):9–15].
141. Ивашкин К. В., Широкова Е.Н., Ивашкин В.Т., Плюснин С.В., Жаркова М.С., Масленников Р.В. и др. Сократительная функция миокарда у пациентов с циррозом печени и синдромом избыточного бактериального роста. *Кардиология.* 2019;59(4):67–73. doiDOI: 10.18087/cardio.2019.4.10252 [Ivashkin K.V., Shirokova E.N., Ivashkin V.T., Plyusnin S.V., Zharkova M.S., Maslennikov R.V., Shkirtladze M.R., Maevskaya M.V. Myocardial Contractile Function in Patients with Liver Cirrhosis and Syndrome of Bacterial Overgrowth Syndrome. *Kardiologiya.* 2019;59(4):67–73. (In Russ.) <https://doi.org/10.18087/cardio.2019.4.10252>].
142. Di Stefano M., Mengoli C., Bergonzi M., Pagani E., Corazza G.R. Hydrogen breath test and intestinal gas production. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2013;17 Suppl 2:36–8.
143. Rezaie A., Buresi M., Lembo A., Lin H., McCallum R., Rao S., et al. Hydrogen and Methane-Based Breath Testing in Gastrointestinal Disorders: The North American Consensus. *Am J Gastroenterol.* 2017;112(5):775–84. DOI: 10.1038/ajg.2017.46
144. Hammer H.F., Fox M.R., Keller J., Salvatore S., Basilisco G., Hammer J., et al. European H₂-CH₄-breath test group. European guideline on indications, performance, and clinical impact of hydrogen and methane breath tests in adult and pediatric patients: European Association for Gastroenterology, Endoscopy and Nutrition, European Society of Neurogastroenterology and Motility, and European Society for Paediatric Gastroenterology Hepatology and Nutrition consensus. *United European Gastroenterol J.* 2022;10(1):15–40. DOI: 10.1002/ueg2.12133
145. Nava G.M., Carbonero F., Croix J.A., Greenberg E., Gaskins H.R. Abundance and diversity of mucosa-associated hydrogenotrophic microbes in the healthy human colon. *ISME J.* 2012;6(1):57–70. DOI: 10.1038/ismej.2011.90
146. Miller T.L., Wolin M.J. *Methanosphaera stadtmaniae* gen. nov., sp. nov.: a species that forms methane by reducing methanol with hydrogen. *Arch Microbiol.* 1985;141(2):116–22. DOI: 10.1007/BF00423270
147. Gaci N., Borrel G., Tottéy W., O'Toole P.W., Brugère J.F. Archaea and the human gut: new beginning of an old story. *World J Gastroenterol.* 2014;20(43):16062–78. DOI: 10.3748/wjg.v20.i43.16062
148. Palmer C., Bik E.M., DiGiulio D.B., Relman D.A., Brown P.O. Development of the human infant intestinal microbiota. *PLoS Biol.* 2007;5(7):e177. DOI: 10.1371/journal.pbio.0050177

149. Abell G.C.J., Michael A. Conlon & Alexandra L. McOrist Methanogenic archaea in adult human faecal samples are inversely related to butyrate concentration, *Microbial Ecology in Health and Disease*, 2006;18:3–4:154–160. DOI: 10.1080/08910600601048969.
150. Polag D., Leiß O., Keppler F. Age dependent breath methane in the German population. *Sci Total Environ*. 2014;481:582–7. DOI: 10.1016/j.scitotenv.2014.02.086
151. Polag D., Keppler F. Global methane emissions from the human body: Past, present and future. *Atmospheric Environment*. 2019;214:116823. DOI: 10.1016/j.atmosenv.2019.116823
152. Chang, B.W., Pimentel M., Christopher J., Chang, K., Chua A. Rezaie Mo1865 Prevalence of Excessive Intestinal Methane Production and Its Variability With Age and Gender: A Large-Scale Database Analysis. *Gastroenterology*. 2015;148(4):S729–30. DOI: 10.1016/S0016-5085(15)32494-X
153. Takakura W., Oh S.J., Singer-Englar T., Mirocha J., Leite G., Fridman A., et al. Comparing the rates of methane production in patients with and without appendectomy: results from a large-scale cohort. *Sci Rep*. 2020;10(1):867. DOI: 10.1038/s41598-020-57662-y
154. Chen J., Sali A., Vitetta L. The gallbladder and vermiform appendix influence the assemblage of intestinal microorganisms. *Future Microbiol*. 2020 May;15:541–55. DOI: 10.2217/fmb-2019-0325
155. Nishijima S., Suda W., Oshima K., Kim S.W., Hirose Y., Morita H., et al. The gut microbiome of healthy Japanese and its microbial and functional uniqueness. *DNA Res*. 2016;23(2):125–33. DOI: 10.1093/dnares/dsw002
156. O'Keefe S.J., Chung D., Mahmoud N., Sepulveda A.R., Manafe M., Arch J., et al. Why do African Americans get more colon cancer than Native Africans? *J Nutr*. 2007;137(1 Suppl):175S–182S. DOI: 10.1093/jn/137.1.175S
157. Nava G.M., Carbonero F., Ou J., Benefiel A.C., O'Keefe S.J., Gaskins H.R. Hydrogenotrophic microbiota distinguish native Africans from African and European Americans. *Environ Microbiol Rep*. 2012;4(3):307–15. DOI: 10.1111/j.1758-2229.2012.00334.x
158. Weaver G.A., Krause J.A., Miller T.L., Wolin M.J. Incidence of methanogenic bacteria in a sigmoidoscopy population: an association of methanogenic bacteria and diverticulosis. *Gut*. 1986;27(6):698–704. DOI: 10.1136/gut.27.6.698
159. Stewart J.A., Chadwick V.S., Murray A. Carriage, quantification, and predominance of methanogens and sulfate-reducing bacteria in faecal samples. *Lett Appl Microbiol*. 2006;43(1):58–63. DOI: 10.1111/j.1472-765X.2006.01906.x
160. Mathur R., Amichai M., Chua K.S., Mirocha J., Barlow G.M., Pimentel M. Methane and hydrogen positivity on breath test is associated with greater body mass index and body fat. *J Clin Endocrinol Metab*. 2013;98(4):E698–702. DOI: 10.1210/jc.2012-3144
161. Ozato N., Saito S., Yamaguchi T., Katashima M., Tokuda I., Sawada K., et al. Association between breath methane concentration and visceral fat area: a population-based cross-sectional study. *J Breath Res*. 2020;14(2):026008. DOI: 10.1088/1752-7163/ab61c6
162. Shah R.V., Murthy V.L., Abbasi S.A., Blankstein R., Kwong R.Y., Goldfine A.B., et al. Visceral adiposity and the risk of metabolic syndrome across body mass index: the MESA Study. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2014;7(12):1221–35. DOI: 10.1016/j.jcmg.2014.07.017
163. Saito S., Mori A., Osaki N., Katsuragi Y. Diacylglycerol Enhances the Effects of Alpha-Linolenic Acid Against Visceral Fat: A Double-Blind Randomized Controlled Trial. *Obesity (Silver Spring)*. 2017;25(10):1667–75. DOI: 10.1002/oby.21938
164. Chatterjee S., Park S., Low K., Kong Y., Pimentel M. The degree of breath methane production in IBS correlates with the severity of constipation. *Am J Gastroenterol*. 2007;102(4):837–41. DOI: 10.1111/j.1572-0241.2007.01072.x
165. Singh P., Duehren S., Katon J., Rangan V., Ballou S., Patel R., et al. Breath Methane Does Not Correlate With Constipation Severity or Bloating in Patients With Constipation. *J Clin Gastroenterol*. 2020;54(4):365–9. DOI: 10.1097/MCG.0000000000001239
166. Sogodogo E., Doumbo O., Aboudharam G., Kouriba B., Diawara O., Koita H., et al. First characterization of methanogens in oral cavity in Malian patients with oral cavity pathologies. *BMC Oral Health*. 2019;19(1):232. DOI: 10.1186/s12903-019-0929-8
167. Erdrich S., Tan E.C.K., Hawrelak J.A., Myers S.P., Harnett J.E. Hydrogen-methane breath testing results influenced by oral hygiene. *Sci Rep*. 2021;11(1):26. DOI: 10.1038/s41598-020-79554-x
168. Barton L.L., Ritz N.L., Fauque G.D., Lin H.C. Sulfur Cycling and the Intestinal Microbiome. *Dig Dis Sci*. 2017;62(9):2241–57. DOI: 10.1007/s10620-017-4689-5
169. Beaumont M., Portune K.J., Steuer N., Lan A., Cerrudo V., Audebert M., et al. Quantity and source of dietary protein influence metabolite production by gut microbiota and rectal mucosa gene expression: a randomized, parallel, double-blind trial in overweight humans. *Am J Clin Nutr*. 2017;106(4):1005–19. DOI: 10.3945/ajcn.117.158816
170. Birchenough G., Schroeder B.O., Bäckhed F., Hansson G.C. Dietary destabilisation of the balance between the microbiota and the colonic mucus barrier. *Gut Microbes*. 2019;10(2):246–50. DOI: 10.1080/19490976.2018.1513765
171. Tomasova L., Konopelski P., Ufnal M. Gut Bacteria and Hydrogen Sulfide: The New Old Players in Circulatory System Homeostasis. *Molecules*. 2016;21(11):1558. DOI: 10.3390/molecules21111558
172. Guo F.F., Yu T.C., Hong J., Fang J.Y. Emerging Roles of Hydrogen Sulfide in Inflammatory and Neoplastic Colonic Diseases. *Front Physiol*. 2016;7:156. DOI: 10.3389/fphys.2016.00156
173. Rey F.E., Gonzalez M.D., Cheng J., Wu M., Ahern P.P., Gordon J.I. Metabolic niche of a prominent sulfate-reducing human gut bacterium. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2013;110(33):13582–7. DOI: 10.1073/pnas.1312524110
174. Pimentel M., Saad R.J., Long M.D., Rao S.S.C. ACG Clinical Guideline: Small Intestinal Bacterial Overgrowth. *Am J Gastroenterol*. 2020;115(2):165–78. DOI: 10.14309/ajg.0000000000000501
175. Shibuya N., Mikami Y., Kimura Y., Nagahara N., Kimura H. Vascular endothelium expresses 3-mercaptopurinate sulfurtransferase and produces hydrogen sulfide. *J Biochem*. 2009;146(5):623–6. DOI: 10.1093/jb/mvp111
176. Bazhanov N., Ansar M., Ivanciuc T., Garofalo R.P., Casola A. Hydrogen Sulfide: A Novel Player in Airway Development, Pathophysiology of Respiratory Diseases, and Antiviral Defenses. *Am J Respir Cell Mol Biol*. 2017;57(4):403–10. DOI: 10.1165/rcmb.2017-0114TR
177. Bektowski J. Synthesis, Metabolism, and Signaling Mechanisms of Hydrogen Sulfide: An Overview. *Methods Mol Biol*. 2019;2007:1–8. DOI: 10.1007/978-1-4939-9528-8_1
178. Suzuki Y., Saito J., Munakata M., Shibata Y. Hydrogen sulfide as a novel biomarker of asthma and chronic obstructive pulmonary disease. *Allergol Int*. 2021;70(2):181–9. DOI: 10.1016/j.alit.2020.10.003
179. Flannigan K.L., McCoy K.D., Wallace J.L. Eukaryotic and prokaryotic contributions to colonic hydrogen sulfide synthesis. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. 2011;301(1):G188–93. DOI: 10.1152/ajpgi.00105.2011
180. Shen X., Carlström M., Borniquel S., Jädert C., Kevil C.G., Lundberg J.O. Microbial regulation of host hydrogen sulfide bioavailability and metabolism. *Free Radic Biol Med*. 2013;60:195–200. DOI: 10.1016/j.freeradbiomed.2013.02.024
181. Yang G. H₂S as a potential defense against COVID-19? *Am J Physiol Cell Physiol*. 2020;319(2):C244–9. DOI: 10.1152/ajpcell.00187.2020
182. Hampelska K., Jaworska M.M., Babalska Z.L., Karpiński T.M. The Role of Oral Microbiota in Intra-Oral Halitosis. *J Clin Med*. 2020;9(8):2484. DOI: 10.3390/jcm9082484
183. Laleman I., Dekeyser C., Wylleman A., Teughels W., Quirynen M. The OralChroma™ CHM-2: a comparison with the OralChroma™ CHM-1. *Clin Oral Investig*. 2020;24(8):2829–36. DOI: 10.1007/s00784-019-03148-9

Сведения об авторах

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

Медведев Олег Стефанович — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой фармакологии факультета фундаментальной медицины МГУ им. М.В. Ломоносова; руководитель лаборатории экспериментальной фармакологии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии имени академика Е.И. Чазова».
 Контактная информация: medvedev@fbm.msu.ru;
 119991, г. Москва, Ломоносовский просп. д. 27, корп. 1.
 ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8942-4851>

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.
 Контактная информация: poluektova3_e_a@staff.sechenov.ru;
 119435, г. Москва, ул. Погодинская, д. 1, стр. 1.
 ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1312-120x>

Кудрявцева Анна Викторовна — кандидат биологических наук, заведующая лабораторией постгеномных исследований, заместитель директора по научной работе ФГБУН «Институт молекулярной биологии имени В.А. Энгельгардта РАН».
 Контактная информация: rhizamoeba@mail.ru;
 119334, г. Москва, ул. Вавилова, 32, стр. 1.
 ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3722-8207>

Бахтогаримов Илдар Рамилевич — аспирант, старший лаборант лаборатории постгеномных исследований ФГБУН «Институт молекулярной биологии имени В.А. Энгельгардта РАН».
 Контактная информация: bakhtogarimov@gmail.com;
 119334, г. Москва, ул. Вавилова, 32, стр. 1.
 ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0937-313X>

Карчевская Анна Евгеньевна* — младший научный сотрудник лаборатории общей и клинической нейрофизиологии ФГБУН «Институт высшей нервной деятельности и нейрофизиологии» Российской академии наук, медицинский психолог ФГАУ «НМИЦ нейрохирургии им. академика Н.Н. Бурденко»; студентка ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» (Сеченовский университет) Министерства здравоохранения Российской Федерации.
 Контактная информация: KarchevskayaAE@nsi.ru;
 119048, Москва, Трубетская ул., 8, стр. 2.
 ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6647-0572>

Information about the authors

Vladimir T. Ivashkin — Dr. Sci. (Med.), Prof., Full Member of the Russian Academy of Sciences, Head of the Chair of Internal Disease Propaedeutics, Gastroenterology and Hepatology, 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>

Oleg S. Medvedev — Dr. Sci. (Med.), Prof., Head of the Chair of Pharmacology, Faculty of Fundamental Medicine, Lomonosov Moscow State University; Head of the Laboratory of Experimental Pharmacology, Chazov National Medical Research Center of Cardiology.
 Contact information: medvedev@fbm.msu.ru;
 119991, Moscow, Lomonosovskiy Ave., 27, bld. 1.
 ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8942-4851>

Elena A. Poluektova — Dr. Sci. (Med.), Prof., Chair of Internal Disease Propaedeutics, Gastroenterology and Hepatology, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).
 Contact information: poluektova3_e_a@staff.sechenov.ru;
 119435, Moscow, Pogodinskaya str., 1, bld. 1.
 ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1312-120x>

Anna V. Kudryavtseva — Cand. Sci. (Biol.), Head of the Laboratory of Postgenomic Research; Deputy Director for Science, Engelhardt Institute of Molecular Biology, Russian Academy of Sciences.
 Contact information: rhizamoeba@mail.ru;
 119334, Moscow, Vavilova str., 32, bld. 1.
 ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3722-8207>

Ildar R. Bakhtogarimov — Postgraduate Student, Senior Laboratory Assistant, Laboratory of Postgenomic Research, Engelhardt Institute of Molecular Biology, Russian Academy of Sciences.
 Contact information: bakhtogarimov@gmail.com;
 119334, Moscow, Vavilova str., 32, bld. 1.
 ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0937-313X>

Anna E. Karchevskaya* — Junior Researcher, Laboratory of General and Clinical Neurophysiology, Institute of Higher Nervous Activity and Neurophysiology, Russian Academy of Sciences; Physician (medical psychology), N.N. Burdenko Neurosurgery Research Institute; Graduate Student, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).
 Contact information: KarchevskayaAE@nsi.ru;
 119048, Moscow, Trubetskaya str., 8, bld. 2.
 ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6647-0572>

Поступила: 16.12.2021 Поступила после исправления: 15.02.2022 Принята: 25.02.2022

Опубликована: 15.05.2022

Submitted: 16.12.2021 Revision received: 15.02.2022 Accepted: 25.02.2022 Published: 15.05.2022

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author



Direct and Indirect Methods for Studying Human Gut Microbiota

Vladimir T. Ivashkin¹, Oleg S. Medvedev^{2,3}, Elena A. Poluektova¹, Anna V. Kudryavtseva⁵, Ildar R. Bakhtogarimov⁴, Anna E. Karchevskaya^{1,5,6,*}

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

² M.V. Lomonosov Moscow State University, Moscow, Russian Federation

³ National Medical Research Center of Cardiology, Moscow, Russian Federation

⁴ V.A. Engelhardt Institute of Molecular Biology, Moscow, Russian Federation

⁵ N.N. Burdenko National Medical Research Center of Neurosurgery, Moscow, Russian Federation

⁶ Institute of Higher Nervous Activity and Neurophysiology, Moscow, Russian Federation

Aim: To review the main methods of intestinal microbiota studying.

Key points. Currently, molecular genetic methods are used mainly for basic research and do not have a unified protocol for data analysis, which makes it difficult to implement them in clinical practice. Measurement of short chain fatty acids (SCFA) concentrations in plasma provides the data, which can serve as an indirect biomarker of the colonic microbiota composition. However, currently available evidence is insufficient to relate the obtained values (SCFA levels and ratio) to a particular disease with a high degree of certainty. Trimethylamine N-oxide (TMAO) levels in the blood plasma and urine can also reflect the presence of specific bacterial clusters containing genes *Cut*, *CntA/CntB* and *YeaW/YeaX*. Therefore, further studies are required to reveal possible correlations between certain disorders and such parameters as the composition of gut microbiota, dietary patterns and TMAO concentration. Gas biomarkers, i.e. hydrogen, methane and hydrogen sulphide, have been studied in more detail and are better understood as compared to other biomarkers of the gut microbiome composition and functionality. The main advantage of gas biomarkers is that they can be measured multiple times using non-invasive techniques. These measurements provide information on the relative proportion of hydrogenic (i.e. hydrogen producing) and hydrogenotrophic (i.e. methanogenic and sulfate-reducing) microorganisms. In its turn, this opens up the possibility of developing new approaches to correction of individual microbiota components.

Conclusions. Integration of the data obtained by gut microbiota studies at the genome, transcriptome and metabolome levels would allow a comprehensive analysis of microbial community function and its interaction with the human organism. This approach may increase our understanding of the pathogenesis of various diseases as well open up new opportunities for prevention and treatment.

Keywords: microbiota, microbiome, metabolome, transcriptome, sequencing, trimethylamine, trimethylaminoxide, short-chain fatty acids, hydrogen, methane, hydrogen sulfide

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

For citation: Ivashkin V.T., Medvedev O.S., Poluektova E.A., Kudryavtseva A.V., Bakhtogarimov I.R., Karchevskaya A.E. Direct and Indirect Methods for Studying Human Gut Microbiota. Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology. 2022;32(2):19–34. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2022-32-2-19-34>

Прямые и косвенные методы изучения микробиоты человека

В.Т. Ивашкин¹, О.С. Медведев^{2,3}, Е.А. Полуэктова¹, А.В. Кудряцева⁴,
И.Р. Бахтогаримов⁴, А.Е. Карчевская^{1,5,6,*}

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 университет имени М.В. Ломоносова», Москва, Российская Федерация

³ ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии имени академика Е.И. Чазова»
Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Российская Федерация

⁴ ФГБУН «Институт молекулярной биологии им. В. А. Энгельгардта Российской академии наук»,
Москва, Российская Федерация

⁵ ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский центр нейрохирургии им. академика Н.Н. Бурденко»
Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Российская Федерация

⁶ ФГБУН «Институт высшей нервной деятельности и нейрофизиологии» Российской академии наук,
Москва, Российская Федерация

Цель публикации: рассмотреть основные методы исследования микробиоты желудочно-кишечного тракта.

Основные положения. В настоящее время молекулярно-генетические методы используются преимущественно для фундаментальных исследований и не имеют единого «протокола» анализа данных, что затрудняет их внедрение в клиническую практику. Исследование короткоцепочечных жирных кислот (КЦЖК) в плазме крови может служить косвенным маркером микробного состава толстой кишки, однако на сегодня нельзя с уверенностью связать количество и соотношение определяемых КЦЖК с определенной нозологической формой; изучение уровня ТМАО в плазме крови и моче также может отражать наличие в составе кишечной микробиоты особых кластеров бактерий, несущих гены *Cut*, *CntA/CntB* и *YeaW/YeaX*. Однако необходимы дальнейшие исследования по выявлению корреляционных связей между определенными заболеваниями, микробным составом ЖКТ, рационом и уровнем ТМАО. Газовые биомаркеры (водород, метан и сероводород) гораздо лучше изучены по сравнению с другими типами биомаркеров функции и состава микробиоты. Преимуществом газовых биомаркеров является возможность их неинвазивного, многократного измерения, что позволяет получать информацию о соотношении гидрогенных и гидрогенотрофных микроорганизмов.

Выводы. Объединение информации, полученной при исследованиях кишечной микробиоты на уровнях генома, транскриптома и метаболома, позволит произвести более глубокий анализ состава и функционирования микробиоты человека. Такой подход имеет несомненный потенциал для понимания патогенеза различных заболеваний и открывает возможности для разработки новых стратегий профилактики и лечения.

Ключевые слова: микробиота, микробиом, метаболом, транскриптом, секвенирование, триметиламин, триметиламиноксид, короткоцепочечные жирные кислоты, водород, метан, сероводород.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования: Ивашкин В.Т., Медведев О.С., Полуэктова Е.А., Кудряцева А.В., Бахтогаримов И.Р., Карчевская А.Е. Прямые и косвенные методы изучения микробиоты человека. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2022;32(2):19–34. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2022-32-2-19-34>

Introduction

The number of microorganisms inhabiting the GI tract has been estimated at around 10^{14} [1, 2]. In healthy adults, over 90 % of the gut bacteria belong to the four dominant bacterial phyla such as *Firmicutes*, *Bacteroidetes*, *Actinobacteria*, and *Proteobacteria*, whereas other phyla are present in insignificant amounts [3].

Presently, gut microbiota is regarded as an independent “organ”, which regulates multiple metabolic processes in the host organism and has the same importance as other vital organs.

A large part of the gut microbiota functions is performed via metabolic intermediates and end-products. Investigation of the microbial population and its changes associated with various diseases has an evident practical value. This paper provides an over-

view of the main lines of research into the composition of human gut microbiota.

Genome and transcriptome analysis

Molecular genetic research methods can be classified into several groups.

Polymerase chain reaction (PCR) is the most widely used method of genomic studies. A couple of short complementary stretches of DNA that initiate the PCR reaction (primers) are selected for a target DNA. As a result of the PCR reaction, the target DNA is amplified allowing to detect the PCR product and determine the presence or absence of a specific microorganism in the analyzed sample [4]. A real-time PCR allows to quantify the sample and assess the share of a specific species in the biomass, and monitor the dynamics of its changes during drug

therapy [5]. This method is especially helpful for detecting infectious agents as well as for identifying strains with particular characteristics of interest. For instance, real-time polymerase chain reaction with fluorescent hybridization probes makes it possible to identify and differentiate the DNA of pathogenic *E. coli* strains in clinical samples. However, the method has certain limitations. First, it can be used to detect only known species of microorganisms since it is impossible to generate appropriate primers for an unknown target sequence [6, 7]. Besides, it is technically difficult to identify more than three microorganisms in the course of one PCR reaction.

Targeted sequencing. Essentially, targeted sequencing involves the analysis of one or several target genomic sequences. Since the bulk of human GI microbiota is made up of bacteria, researchers have focused mainly on the 16S rRNA gene codes [8]. Investigations using this method allowed to identify three major enterotypes based on predominance of certain bacterial genera: 1 – *Bacteroides*, 2 – *Prevotella*, 3 – *Firmicutes* [9,10]. Previously, the enterotype was regarded as a stable characteristic of individuals. However, recently obtained data indicate that the enterotype can change over time [11]. Besides, targeted sequencing allows to assess the parameters, which can have importance for clinical practice: namely, “immunity from diseases”, diversity of the microbiota composition, the ability of bacteria to synthesize vitamins and produce butyric acid.

Various diseases have certain corresponding patterns of microbiota organization, i.e. consistent patterns of the taxonomic and quantitative composition of microbial communities. While analyzing the results of sample sequencing, the sample profile is compared against the data on several diseases: type II diabetes mellitus, Crohn's disease, ulcerative colitis, obesity, atherosclerosis (including ischemic heart disease). Subsequently, the level of protection against each of the diseases is can be calculated.

Microbiota diversity is critically important: more bacterial species means a higher functional potential of the whole microbiome. In a diverse microbiome, different species are more likely to have complementary functions, able to make up for the species that disappeared as a result of antibiotic therapy or unbalanced diet. If the diversity index is low, this is not the case.

Targeted sequencing allows to assess the capability of gut microbiota to synthesize the following vitamins: vitamin B₂ (riboflavin), vitamin B₁ (thiamine pyrophosphate), vitamin K, vitamin B₉ (folic acid), vitamin B₅ (panthothenic acid), vitamin B₃ (nicotinic acid), vitamin B₆ (pyridoxal 5'-phosphate) и vitamin B₇ (biotin).

In a number of studies, target sequencing was used to analyze the functional activity of gut microbiota. It was shown that the presence of commensal bacteria (e.g. lactobacteria) in the gut microbiota cor-

relates with its capability to synthesize short-chain fatty acids (acetate, butyrate and propionate) [12–16]. Similarly, other researchers developed a system for evaluating the capability of bacteria from human fecal samples to produce trimethylamine (TMA). The system involves investigation of the genes encoding the respective enzyme [17]. Still other studies yielded the results that can be used to reveal a correlation between the composition of microbiota and its capability to synthesize hydrogen, methane and ammonia [18–25].

Among the limitations of this method, one can point out its reduced accuracy due to the presence of similar conservative fragments in the genome of various microorganisms found in the analyzed sample. As a result, while describing a microbial community, it is virtually impossible to use such notions as species, genus, etc. In order to find at least a terminological solution to the problem, an operational definition such as an Operational Taxonomic Unit (OTU) was coined. While describing the results, this term is used as a synonym of a “taxon”. There exists a number of bioinformatics resources (PICRUSt, Tax4Fun, Piphillin, FUNGuild) that predicts the functional capabilities of microbial communities based on the taxonomic composition data obtained using targeted sequencing [26, 27].

Errors associated with this method include an insufficient mass of the sample [28], failure to choose a correct variable region or amplicon size [29] as well as insufficient number of PCR cycles preceding sequencing [30].

At the same time, the information about new functions of known members of the gut microbiota is being constantly updated opening up new possibilities for targeted sequencing [31].

Whole genome sequencing. The method entails fragmentation and sequencing of all genomic DNA in a sample. As compared to targeted sequencing, this technique provides more detailed information about the microbial species diversity. At a sufficient sequencing depth, bacteria can be identified within a one-strain accuracy [32, 33]. This method allows to obtain information on the genes encoding proteins and enzymes as well as those involved in the biosynthesis and catabolism of various organic compounds. On the basis of these results, one can derive conclusions about the metabolic potential of microbiota [34, 35]. The main advantage of the method is its usability for examining the microbial community's resistome, i.e. set of antibiotic resistance genes.

Recent years have seen a growing number of intestinal microbiota studies using single-molecule (nanopore) sequencing. This method is absolutely indispensable for the analysis of full genomes of each microorganism in the data pool with subsequent identification of the strains containing a certain functional sequence or resistance factors.

RNA sequencing. It is assumed that a part of bacterial cells in the examined sample are dormant

or present in the form of DNA traces of dead cells. RNA sequencing permits to reveal a metabolically active part of the microbiota. To get an insight into a functionally active part of the microbial community, RNA sequencing data are compared with the data obtained by whole genome analysis [36]. The limitations of the method include high cost, and high risk of RNA degradation associated with improper sample preparation and material storage. These factors affect the reproducibility of results.

Thus, molecular genetic methods of research have become a promising approach to explore the structure of microbial communities and their specific functional characteristics in health and in disease. However, the effectiveness of research using these tools largely depends on the right choice of a technique fit for the goals and objectives of the study.

Metabolome studies

Short-chain fatty acids

Short-chain fatty acids (SCFAs) are the main metabolites produced by the microbiota in the large intestine through the fermentation of indigestible carbohydrates such as cellulose, pectin, xylan or arabinogalactan [37, 38]. The most common SCFAs are acetate, propionate, and butyrate, which differ from each other by the number of carbon atoms (C2, C3 and C4, respectively) [15, 39, 40].

Acetate is the major end product of bacterial breakdown of pectin, xylan and arabinogalactan. Bacterial phyla involved in the process of fermentation are: *Verrucomicrobia* (*Akkermansia muciniphila*), *Bacteroidetes* (*Bacteroides* spp., *Prevotella* spp.), *Actinobacteria* (*Bifidobacterium* spp.) и *Firmicutes* (*Ruminococcus* spp., *Blautia hydrogenotrophica*, *Clostridium* spp., *Streptococcus* spp.) [41, 42].

Typically, propionate is produced from arabinogalactan through several pathways (succinate, acrylate, propanediol). Microbial phyla responsible for the formation of propionate are the following: *Bacteroidetes* (*Prevotella ruminicola*), *Firmicutes* (*Phascolarctobacterium succinatutens*, *Ruminococcus flavefaciens*, *Roseburia inulinivorans*, *Blautia Anaerostipes rhamnosivorans* *Lactobacillus reuteri*), and *Proteobacteria* (*Escherichia coli*) [43, 44].

Butyrate is produced mainly from starch, but acetate and lactate can also serve as substrates for its synthesis [42]. The main butyrate producing-bacteria in the human gut belong to the phylum *Firmicutes* (*Ruminococcaceae*, *Lachnospiraceae*, *Clostridiaceae*, *Erysipelotrichaceae*) [44].

SCFAs production ratio in the intestine is 3:1:1 for acetate, propionate, and butyrate, respectively [37, 45]. The maximum SCFA concentration was observed in the cecum and proximal colon. Further down the colon, the SCFA concentration gradually declines [42]. SCFAs are partly absorbed by colo-

cytes and the remaining part enters systemic circulation [46].

SCFA receptors are a subset of G protein-coupled receptors (GPCR) represented by three types of receptors such as GPR43, GPR41 and GPR109A, which differ from one another in their ability to interact with ligands of different length. GPR43 interacts with shorter SCFAs (acetate and propionate); GPR41 does with propionate, butyrate and valerate; GPR109A does mainly with butyrate [46, 47]. Interaction of propionate with GPR41 leads to inhibition of proinflammation agents (such as IL-4, TNF- α and other).

Activation of GPR43 by propionate increases secretion of insulin, glucagon-like peptide-1 (GLP-1), and gut hormone peptide YY (PYY). By activating GPR109A, butyrate inhibits growth of breast tumors facilitating apoptosis in cancer cells [47].

The available research results indicate that a sufficient amount of SCFA produced by gut microbiota is a requisite for maintaining normal functions of the human body. A number of studies examined changes of the microbiota composition and decline in the SCFA production in diabetes mellitus, renal disorders, cardiovascular diseases, cancer, neurodegenerative disease, and obesity [48–64]. However, despite the potential SCFA benefits, a few studies revealed that they have a number of negative effects. Besides, interaction of excess acetate with GPR43 can lead to increased production of interferon gamma (IFN- γ) and IL-17 in the ureter, kidney and draining lymph nodes while naive CD4⁺ T cells differentiate into Th1 and Th17 cells [65].

A. Tiroshi's study showed that propionate also leads to the development of hyperglycemia in mice by increasing plasma concentrations of glucagon and fatty acid-binding protein 4 (FABP4). A randomized double-blind placebo-controlled human study revealed that consumption of canned foods containing 1 g of calcium propionate (E282) led to insulin-resistance and compensatory hyperinsulinemia [66].

Most studies of SCFA production were conducted using animal models (rodents). However, rodents have certain specific features concerning the composition of GI microbiota, and feeding rhythm (they more often eat at night). These differences make the extrapolation of animal research data to humans a questionable issue [67].

Currently, the number of human studies investigating SCFA production is growing [51, 68, 69]. Many studies focus on measuring SCFA levels in the blood serum and faeces in different population groups (e.g. children, Alzheimer patients) [49, 51]. Still other research involves measuring of SCFA levels in various body fluids and faeces along with the analysis of the microbiota composition [68, 70]. There are also studies investigating the impact of the diet on SCFA production. Thus, an increased content of dietary polysaccharides such as corn and potato

starch as well as inulin led to increases in faecal SCFA concentrations by 32 % and 12 %, respectively ($p < 0.001$). In particular, butyrate was increased by 29 % and acetate, by 21 % [68].

SCFAs are commonly analyzed using gas chromatography-mass spectrometry (GC-MS) or high-performance liquid chromatography (HPLC). Human faeces or, more rarely, plasma and urine are the major samples used for analysis [68, 71]. However, an increased faecal content of a SCFAs may indicate its' impaired absorption rather than overproduction [49]. For this reason, blood plasma may possibly be the best biomaterial for analysis since circulating plasma SCFAs affect metabolic processes [69, 72].

Thus, the issues that confront researchers in the field of SCFA level studies and need further clarification are as follows:

- choice of an optimal biological material for analysis;
- need for a standardized diet before the study;
- selection of an appropriate method for analysis;
- determination of reference ranges corresponding to normal values.

Current research data indicates that acetate, propionate and butyrate are present in a stable ratio of 3:1:1. However, reference range for SCFA concentrations have not been established yet [73].

Trimethylamine (TMA) and trimethylamine oxide (TMAO)

TMA is produced in the colon by microbiota from phosphatidylcholine (PC) and L-carnitine contained in the products of animal origin [74–78].

TMA synthesis from choline involves specific enzymes such as cutC (glycyl radical enzyme GRE choline TMA-lyase) and cutD (activator GRE activase) [79].

These enzymes are encoded by the Cut gene clusters (CutC and CutD being the key ones among them) of intestinal bacteria belonging to the phyla *Firmicutes* (*Anaerococcus hydrogenalis*, *Clostridium asparagiforme*, *Clostridium hathewayi*, *Clostridium sporogenes*), *Proteobacteria* (*Desulfovibrio desulfuricans*, *Escherichia fergusonii*, *Proteus penneri*, *Providencia rettgeri*, *Edwardsiella Tarda*), and *Actinobacteria* [77, 80, 81]. The enzymes encoded by these genes break the C-N bond in choline leading to the formation of TMA and acetaldehyde [78, 81].

Carnitine oxidoreductase is the main enzyme responsible for the conversion of L-carnitine into TMA. It is encoded by the pair of genes CntA and CntB, which encode carnitine oxidase and reductase, respectively. The activity of carnitine oxidoreductase is encoded by gene pair YeaW (Carnitine monooxygenase oxygenase subunit)/YeaX (Carnitine monooxygenase reductase subunit). The main role in these processes is attributed to the *Proteobacteria* phylum (*Klebsiella pneumoniae*, *E. coli*, *Citrobacter*, *Providencia* and *Shigella*), the class *Betaproteo-*

bacteria (*Achromobacter*) as well as the phyla *Firmicutes* (*Sporosarcina*) and *Actinobacteria* [78].

Another pathway of L-carnitine conversion into TMA includes two steps. First, γ -butyrobetaine (γ BB) is formed from L-carnitine by L-carnitine CoA-transferase in the ileum. Then, γ BB is converted into TMA by carnitine TMA-lyase in the cecum and colon [82, 83].

Following synthesis in the intestinal lumen, TMA is absorbed from the intestine via passive diffusion across the enterocyte membranes and delivered to the liver where it is converted to trimethylamine N-oxide (TMAO) by hepatic flavin-containing monooxygenase 3 (FMO3) [74]. The FMO3 activity is regulated by bile acids via the bile-acid activated farnesoid X receptor (FXR) [84].

In addition to the pathway whereby TMA is converted into TMAO, the latter can enter the human body directly with TMAO-rich food (seafood, high salt and high fat diet) [85–87]. TMAO can be converted to TMA and the other way around since certain bacteria (e.g. *Escherichia coli*) containing TMAO-reductase [88]. Decreased concentrations can be explained by the presence of the archaea belonging to the order *Methanomassiliicoccales* and containing the genes encoding methyl-coenzyme M reductase complex capable of reducing the methyl compound of TMA and TMAO [89]. About 95 % TMA is oxidized, and TMA metabolites as well as unchanged TMAO are excreted in urine in the ratio of 3:95 [78].

TMA is capable of binding to G protein-coupled receptors (e.g. trace amine-associated receptor (TAAR5)) and, thus, indirectly involved in the regulation of human behaviour; TMA and TMAO levels can be regulated by sex hormones which allows to regard them as pheromones [78, 84].

TMA is quite rapidly absorbed into the blood stream through the intestinal wall and delivered to the liver where it is converted to TMAO exhibiting a number of biological effects (see Table).

Whether positive or negative TMAO effects prevail is still a matter of debate. Thus, a meta-analysis of 19 studies involving 19256 participants showed that TMAO plasma levels ranged from 3 to 7 $\mu\text{mol/l}$. The optimal TMAO plasma level is $<10 \mu\text{mol/l}$. Higher concentrations ($>10\text{--}20 \mu\text{mol/l}$) are regarded as excessive and pathological [96]. The study performed in 2019 and involving people from different countries investigated a possible correlation between an increased death probability and elevated TMAO levels. It was revealed that there is a dose-dependent correlation between the level of mortality risk and TMAO plasma level. The analysis showed that the risk of mortality increased by 7.6 % per each $10 \mu\text{mol/l}$ increment of TMAO [75]. It was also discussed whether high TMAO plasma levels are related to the development of such diseases as psoriasis, atherosclerosis, diabetes mellitus, and osteoporosis. However, not all studies reported a cause-and-effect

relationship between high TMAO levels and these disorders. Therefore, many researchers have been wondering whether it's a cause or a marker of certain diseases [85–87, 94, 95, 97–99]. Furthermore, the results of some studies are conflicting and do not allow to make a definite conclusion that TMAO has negative effects. Thus, the intake of L-carnitine led to increased TMAO level and reduced vessel wall damage in hemodialysis patients [76]. Yin obtained data for patients who had an acute cerebrovascular accident, and transitory ischemic attack. These patients had lower TMAO levels than patients without these disorders though the current concept suggests just the opposite [100].

Many researchers think that it would make sense to modify the diet by reducing consumption of the products containing TMA and TMAO. However, choline leads to decreased neonatal stress and improves placental functioning during pregnancy as well as exerts a positive effect on cognitive function in adults without dementia [77]. Furthermore, the available data indicate that choline in the form of phosphatidylcholine does not increase serum TMAO levels [101]. Besides, choline deficiency can lead to impaired DNA methylation and hepatocellular carcinoma development [102]. Elevated TMAO levels are frequently observed in patients with chronic kidney disease, but it is not quite clear whether TMAO is a marker or a cause of filtering disorders [79, 103]. In Japan consumption of fish containing large amounts of TMAO is associated with increased urinary TMAO observed in the local long-livers. If elevated TMAO levels were linked with increased risk of cardiovascular disease (CVD), a diet rich in fish should have been associated with high CVD risk. However, it is not in this case since there are lots of evidence that high fish intake is beneficial to the cardiovascular system [76, 78].

TMAO level can be measured in the urine, blood and faeces. Liquid chromatography and high-resolution mass spectrometry are the most common tools used for this purpose. However, preparation of an

appropriate substrate for HRMS is an extremely complex task [104]. Besides HRMS, procedures applied for measurement of TMA and TMAO in the plasma and urine include proton nuclear magnetic resonance spectroscopy, gas chromatography, ionization mass spectrometry and matrix-assisted laser desorption/ionization mass spectrometry [79].

However, it is still unclear whether elevated TMAO concentrations associated with certain disorders result from cellular adaptation to stress and, hence, can serve as a marker and prognostic indicator for a particular disease, or it can be regarded as one of the causes of a fairly large number of diseases [105, 106].

Intestinal gas production studies: hydrogen, methane and hydrogen sulfide

Intestinal gases reflecting the composition and functional potential of gut microbiota such as hydrogen (H_2), methane (CH_4) and hydrogen sulphide (H_2S) are partly absorbed from the intestine into the blood and then excreted with exhaled air which makes it possible to measure their concentrations and obtain indirect data on the gut microbiota composition.

Hydrogen

A molecule of hydrogen is composed of two hydrogen atoms. It is non-polar and electrically neutral. Hydrogen molecules easily penetrate inside intracellular structures (mitochondria, nucleus, etc.) and pass through the blood-brain barrier (BBB).

Hydrogen accounts for about 19 to 20 % of all gases produced in the colon [107] while its production rate is 100-fold higher than that in the small intestine [108].

According to modern views, the cells of mammals including humans are incapable of producing molecular hydrogen [108, 109]. It is assumed that intesti-

Table. Biological Effects of TMAO

Positive effects	Negative effects
Maintenance of cell volume (osmolyte) [76, 78, 90]	Reduction of bile acid synthesis, diminished excretion of cholesterol from the body [77, 79, 90, 91]
Reduction of endoplasmic reticulum stress [77, 85]	High concentrations of TMAO enhance platelet aggregation [83, 92, 93]
Provide protection from prion diseases [77, 85]	Proinflammatory effect due to increased expression of proinflammatory cytokines and proinflammatory pathway activation [76, 90]
Stabilization of protein structure (chaperon function) [77]	Endothelial dysfunction [90, 94]
Decreased activity of the MAPK/ERK and NF- κ B pathways [90]	Increased virulence of <i>Helicobacter pylori</i> due to enhanced expression of the CagA virulence genes [86]
	Increased permeability of the blood brain barrier (BBB) [92]
	Neurodegeneration [95]

nal hydrogen is produced primarily by such bacteria as *Ruminococcus* spp., *Roseburia* spp., *Clostridium* spp. belonging to the phylum *Firmicutes*; *Bacteroides* spp. belonging to the phylum *Bacteroidetes* [110, 111]. Furthermore, over 200 pathogenic organisms have the ability to synthesize hydrogen [112]. Inclusion of non-digestible carbohydrates in the diet leads to increased hydrogen production by the gut microbiota [108, 110, 111, 113]. However, this increase is not accompanied with a growing share of hydrogen-producing microorganisms while a high positive correlation was found between the hydrogen production and the amount of *Bifidobacteriales* (phylum *Actinobacteria*) not involved in the hydrogen synthesis [114].

The results of rodent studies revealed a significant difference between the amount of hydrogen produced by gut microbiota of experimental rats from different colonies on the background of the equal intake of dietary fiber. Thus, portal blood hydrogen concentration in the first group of rats amounted to 1.54 $\mu\text{mol/l}$ versus 17.4 $\mu\text{mol/l}$ in the second group. Per oral transplantation of rat colonic microbiota with high H_2 production to the low H_2 -generating animals of the first group led to an increase of the H_2 concentration in the portal vein from 3.07 to 9.95 $\mu\text{mol/l}$ as well as a growing number of bacteria belonging to the genera *Bifidobacterium* (phylum *Actinobacteria*), *Allobaculum* (phylum *Firmicutes*) and *Parabacteroides* (phylum *Bacteroidetes*). At the same time, there was a decrease in the levels of *Bacteroides* (phylum *Bacteroidetes*), *Ruminococcus* (phylum *Firmicutes*) and *Escherichia* (phylum *Proteobacteria*) [114]. The *Bifidobacterium* cannot produce hydrogen since they lack hydrogenase. The authors assume that *Bifidobacterium* generate acetate and lactate while metabolizing dietary fiber. Lactate is utilized by other bacteria producing acetate and butyrate. Therefore, while *Bifidobacterium* themselves do not produce H_2 , a 50 % increase in their number following the transplantation can facilitate higher H_2 generation by other bacteria. Similar results were obtained by Japanese researchers in the studies involving human subjects [115]. The mechanisms and exact type of relationship between an increased H_2 generation under the impact of dietary fiber and growth of certain bacterial species still remain unclear and require further research.

Research findings substantiating the antioxidant activity of hydrogen in biological models were published in 2007 [116].

Subsequent studies showed that hydrogen protects the brain during cerebral ischemia/reperfusion and stroke [117]; antiatherosclerotic H_2 effect was also demonstrated in the experiments on mice [118]; cardioprotective H_2 effect was seen in a myocardial ischemia/reperfusion model [119]. Still other researchers observed anti-stress effect of high hydrogen concentrations in the experiments on lab mice [120] as well as protective hydrogen effect in pulmo-

nary hypertension models [121, 122]. Furthermore, the obtained evidence shows that hydrogen has an impact on signalling pathways whereby information is transmitted across the cell membrane as well as exerts cytoprotection, and decreases the synthesis of proinflammatory cytokines and apoptosis [123–125]. Subsequent clinical trials undertaken to test the antioxidant properties of H_2 largely confirmed the results of previous experimental studies on animals. Thus, researchers corroborated cardioprotective and neuroprotective effects of H_2 [126–130] as well as a positive hydrogen effect on endothelial dysfunction [131, 132]. H_2 -enriched dialysis solution improved the prognosis of both hemodialysis and peritoneal dialysis patients by decreasing the development of fibrosis [133–135].

On the one hand, the discovery of positive effects of molecular hydrogen led to an increase in the number of studies investigating exogenous hydrogen effects and, on the other, revived interest to the analysis of effects of endogenous hydrogen produced by gut microbiota.

There is a linear correlation between the hydrogen intestinal production rate and its concentration in exhaled breath: from 21 % to 65 % of hydrogen produced in the gut is absorbed into the blood and excreted through lungs which provides a sufficient basis for using a hydrogen breath test to assess the level of gas production by gut microbiota [108, 136, 137].

Hydrogen concentration in exhaled air is measured to determine GI transit time, diagnose small bowel bacterial overgrowth syndrome, lactase insufficiency, and carbohydrate intolerance (fructose, galactose, sorbitol) [138–141]. However, a large data spread is observed in most studies. This variability does not allow to draw conclusions about reference ranges for breath hydrogen concentrations in healthy subjects [142]. A number of current studies are attempting to provide a sufficient basis for the development of clinical guidelines with a view to standardize hydrogen breath testing and interpretation of test results in clinical conditions [143, 144].

Thus, further studies investigating the relationships between the gut microbiota composition and hydrogen concentration in the expired air as well as development and standardization of methods for measuring breath hydrogen levels in healthy subjects and patients with different diseases appear to be rather a promising line of research.

For example, researchers from Moscow State University (Faculty of Chemistry) jointly with their colleagues from IRZ-LoComotiv LLC (affiliated company of Izhevsky Radiozavod JSC) are currently working on the research project entitled “Development of a method for measuring hydrogen concentration in exhaled breath using semiconducting metal oxide-based sensors”. This method will be used to design a hydrogen analyzer in two versions: a portable analyzer for home use and a professional version for healthcare professionals.

Methane

Methanobrevibacter smithii and *Methanospira stadtmanae* are the main methane producers in human colon. Their number increases all along the colon until reaching a maximal value in the rectum [145]. *Methanobrevibacter smithii* use hydrogen to reduce CO₂ to methane whereas *Methanospira stadtmanae* use hydrogen for reduction of methanol to methane [146, 147]. Four hydrogen molecules and one CO₂ molecule are required to synthesize one molecule of methane.

The number of methanogens in the gut microbiota changes with age. Typically, the gut microbiota of children has a low content of methanogens children's microbiota (10³–10⁶ CFU/1 g of faeces) [147–149]. The share methanogens grows with age reaching 60 to 80 % of the total GIT microbial population in the age group 80–90 [150–153].

Differences in breath methane concentrations can be associated with the diet, geography and a number of other factors. For example, patients who had undergone appendectomy had decreased levels of exhaled methane. Presumably, this finding is explained by the fact that the appendix may serve as a reservoir for methanogens [154]. Increased exhaled methane concentrations exceeding the background level were observed only in 15 % of Japan's population while *Methanobrevibacter smithii* were found just in 8 % of the Japanese [155]. A comparative study of exhaled methane levels in Native Africans versus American Africans showed that the latter have much lower exhaled methane levels and a substantially smaller proportion of methanogens in the gut microbiota [156, 157]. These findings suggest that dietary patterns may have an impact on the composition of gut microbiota.

On the whole, studies revealed significant differences in breath methane levels and it was deemed expedient to single out two distinct groups of subjects, i.e. with high and low breath methane levels, respectively. The first group is made up by the individuals whose breath methane concentration is 4 ppm or higher and exceeds the atmospheric methane concentration by 1 ppm; the second group included subjects with the breath methane levels below 3 ppm [151]. High breath methane concentration indicates the presence of methanogens enumerated at the order of 100 CFU per 1 g of faeces which corresponds to a 0.03 to 0.3 % of the whole gut microbiota [158, 159]. High concentration of methanogens in the colonic microbiota and elevated concentration of hydrogen in exhaled air are associated with a higher body mass index and visceral fat percentage [160, 161]. The latter is a more significant risk factor for metabolic disorders and heart disease than body mass index or waist circumference [162, 163]. Furthermore, increased breath methane concentration has a direct positive correlation with the severity of constipation, and negative correlation

with diarrhoea severity in patients with irritable bowel syndrome [143, 164]. However, according to the data obtained by Singh et al, correlation with the severity of constipation is observed only at high methane baseline concentrations of 10, 20 ppm or higher ($p < 0.001$) [165].

Methane concentration in exhaled air is normally measured using a methane breath test. However, test administration is complicated by the lack of standardized procedures as well as the fact that methanogenic bacteria are present not only in the colonic microbial population but also in the oral microbiota [166, 167].

Thus, currently available data do not allow to make unambiguous conclusions about the feasibility of using methane concentration measurement in exhaled air for diagnostic purposes. Further studies are required to investigate relationships linking the concentration of methanogenic bacteria in the gut microbiota to the factors determining methane concentration in exhaled air as well as to the altered methane production levels seen in certain diseases.

Hydrogen sulphide (H₂S)

Hydrogen sulphide (H₂S) formed through bacterial breakdown of proteins and other sulphur-containing substances can also serve as a biomarker of the gut microbiota composition. However, in contrast to hydrogen and methane, hydrogen sulphide is synthesized not only by the microbiota, but also somatic cells of the host organism. For this reason, it is a less specific marker of the GI microbiome composition.

Sulfur present in the human body is obtained from dietary animal and plant-based proteins as well as from drinking water containing inorganic sulfur compounds [168]. Dietary proteins and peptides, that remain undigested in the small intestine by proteases and peptidases, reach the colon and constitute a source of sulfur-containing amino acids [169]. Besides, there are endogenous sulfur-containing glycoproteins with a molecular mass of about 2.5 MDa, which serve as a main component of gel-forming MUC2 mucin [170].

Sulfate-reducing bacteria (SRB) belong to the phyla *Proteobacteria* (*Escherichia*, *Desulfovibrio*, *Klebsiella*, *Salmonella*, *Enterobacter*), *Fusobacteria* (*Fusobacterium*), *Firmicutes* (*Clostridium*, *Streptococcus*) [171]; they have the ability to synthesize H₂S from methionine, cysteine and taurine [172]. These bacteria are found in the human gut microbiota in 15 % of children and 50 to 60 % of adults [159, 173]. Similarly to methanogenic bacteria, sulfate-reducing bacteria use hydrogen to synthesize the end product. Synthesis of one H₂S molecule involves five hydrogen molecules [174]. SCFAs represent the main source of carbon for most sulfate-reducing bacteria: 14.1 %, 9 %, and 9 % is provided by acetate, propionate, and butyrate, respectively; and lactate serves as a major substrate for 63 % of SRB.

In human tissues endogenous H₂S synthesis involves three main enzymes: cystathionine β-synthase (CBS), cystathionine γ-lyase (CSE) and 3-mercaptopyruvate sulfurtransferase (3-MST) [175, 176]. Two vitamin B₆ – dependent enzymes, CBS and CSE, are localized in the cytosol whereas 3-MST resides both in the cytosol and mitochondria. All enzymes involved in H₂S synthesis were found in most human organs and tissues including vascular and pulmonary endothelium, smooth muscle cells, adipose tissue, brain, heart and lungs [177, 178].

Flannigan et al. studied the relative proportion between the amount of H₂S synthesized by sulfate-reducing bacteria residing in the gut and by somatic cells of the host organism. It was shown that the amount of H₂S in the faecal material of germ-free mice was two-fold lower than in the animals with normal gut microbiota. The diet devoid of vitamin B₆, a cofactor for the two key enzymes involved in tissue H₂S synthesis, led to a 50 %-decrease in the amount of the synthesized H₂S. The authors came to the conclusion that somatic cells and sulfate-reducing bacteria produce equal amounts of H₂S [179].

Further studies examined plasma free H₂S levels in various organs as well as in germ-free mice versus conventional mice. It was demonstrated that plasma H₂S concentration of germ-free mice was 2.5-fold lower as compared with regular mice [180]. The largest differences in free H₂S levels between the two groups of mice were seen in the GI tissues while the H₂S levels in the lung tissue were the same. Since blood H₂S concentration is a major factor determining its diffusion into the alveolar air, it can be assumed that the values obtained by measuring the H₂S level in exhaled air would largely reflect the activity of sulfate-reducing bacteria.

Recently, researches into H₂S involvement in the regulation of inflammation and oxidative stress as well as infectious and oncological diseases have been attracting much interest [177, 178, 181]. Hydrogen sulphide produced by aerobic and anaerobic bacteria in the oral cavity can be responsible for periodontitis and halitosis [182, 183].

There are multiple methods for measuring hydrogen sulphide concentrations in exhaled air described in the literature: carbon nanotubes, fluorescent probes, high-performance liquid chromatography, etc.

The fact that H₂S is produced both by the human gut microbiota and somatic cells makes it a less specific biomarker of the gut microbial enzyme activity. Apparently, due to its low concentration in the intestinal lumen, H₂S plays a very small role in utilizing hydrogen as compared with methane. Nonetheless, H₂S studies examining it both as a biomarker and a substance involved in the regulation of multiple metabolic pathways, oxidative stress, and mitochondrial functions appear to be very promising lines of future research in this area.

Conclusions

Modern studies of the gut microbiota have clearly demonstrated and made it increasingly apparent that the role of a microbial consortium predominates over specific functions of individual bacterial species.

Despite the fact that currently molecular genetic methods are mostly employed in fundamental research and lack a unified protocol for data analysis, there is a tendency to transfer these techniques in clinical practice.

Measurement of SCFA concentrations (acetate, propionate and butyrate) in plasma provides the data, which can serve as an indirect biomarker of the colonic microbiota composition. However, currently available evidence is insufficient to relate the obtained values (SCFA levels and ratio) to a particular disease with a high degree of certainty. TMAO levels in the blood plasma and urine can also reflect the presence of specific bacterial clusters containing genes *Cut*, *CntA/CntB* and *YeaW/YeaX*. Therefore, further studies are required to reveal possible correlations between certain disorders and such parameters as the composition of gut microbiota, dietary patterns and TMAO concentration.

Gas biomarkers, i.e. hydrogen, methane and hydrogen sulphide, have been studied in more detail and are better understood as compared to other biomarkers of the gut microbiome composition and functionality. The main advantage of gas biomarkers is that they can be measured multiple times using non-invasive techniques. These measurements provide information on the relative proportion of hydrogenic (i.e. hydrogen producing) and hydrogenotrophic (i.e. methanogenic and sulfate-reducing) microorganisms. In its turn, this opens up the possibility of developing new approaches to correction of individual microbiota components.

Integration of the data obtained by gut microbiota studies would allow a more comprehensive analysis of microbial community function and its interaction with the human organism. This approach appears to be very promising and may increase our knowledge and understanding of the pathogenesis of various diseases as well open up new opportunities for prevention and treatment of these disorders.

Reference / Литература

1. Lynch S.V., Pedersen O. The Human Intestinal Microbiome in Health and Disease. *N Engl J Med*. 2016;375(24):2369–79. DOI: 10.1056/NEJMra1600266
2. Gill S.R., Pop M., Deboy R.T., Eckburg P.B., Turnbaugh P.J., Samuel B.S., et al. Metagenomic analysis of the human distal gut microbiome. *Science*. 2006;312(5778):1355–9. DOI: 10.1126/science.1124234
3. Adak A., Khan M.R. An insight into gut microbiota and its functionalities. *Cell Mol Life Sci*. 2019;76(3):473–93. DOI: 10.1007/s00018-018-2943-4
4. Zhu H., Zhang H., Xu Y., Lašáková S., Korabečná M., Neužil P. PCR past, present and future. *BioTechniques*. 2020;69(4):317–25. DOI: 10.2144/btn-2020-0057
5. Mohsina K., Kaur M., Bowman J.P., Powell S., Tamplin M.L. qPCR quantification of *Carnobacterium maltaror*

- maticum, *Brochothrix thermosphacta*, and *Serratia liquefaciens* growth kinetics in mixed culture. *Journal of Microbiological Methods*. 2020;175:105961. DOI: 10.1016/j.mimet.2020.105961
6. Kralik P., Ricchi M. A Basic Guide to Real Time PCR in Microbial Diagnostics: Definitions, Parameters, and Everything. *Front Microbiol*. 2017;8. DOI: 10.3389/fmicb.2017.00108
 7. Волков А.Н., Начева Л.В., Захарова Ю.В. Молекулярно-генетические методы в практике современных медико-биологических исследований. Часть II: использование ПЦР в диагностике инфекционных заболеваний человека. Фундаментальная и клиническая медицина. 2021;6(1):77–85. [Volkov A.N., Nacheva L.V., Zakharova Yu.V. Molecular genetic techniques in current biomedical research. Part II: PCR applications in diagnostics of human infectious diseases. *Fundamental and Clinical Medicine*. 2021;6(1):77–85 (In Russ.)]. DOI: 10.23946/2500-0764-2021-6-1-77-85
 8. Johnson J.S., Spakowicz D.J., Hong B.Y., Petersen L.M., Demkowicz P., Chen L., et al. Evaluation of 16S rRNA gene sequencing for species and strain-level microbiome analysis. *Nat Commun*. 2019;10(1):5029. DOI: 10.1038/s41467-019-13036-1
 9. Costea P.I., Hildebrand F., Arumugam M., Bäckhed F., Blaser M.J., Bushman F.D., et al. Enterotypes in the landscape of gut microbial community composition. *Nat Microbiol*. 2018;3(1):8–16. DOI: 10.1038/s41564-017-0072-8
 10. Chen Y., Tian W., Shao Y., Li Y.J., Lin L.A., Zhang Y.J., et al. *Miscanthus* cultivation shapes rhizosphere microbial community structure and function as assessed by Illumina MiSeq sequencing combined with PICRUSt and FUNGUild analyses. *Arch Microbiol*. 2020;202(5):1157–71. DOI: 10.1007/s00203-020-01830-1
 11. Knights D., Ward T.L., McKinlay C.E., Miller H., Gonzalez A., McDonald D., Knight R. Rethinking “Enterotypes.” *Cell Host & Microbe*. 2014;16(4):433–7. DOI: 10.1016/j.chom.2014.09.013
 12. Louis P., Hold G.L., Flint H.J. The gut microbiota, bacterial metabolites and colorectal cancer. *Nat Rev Microbiol*. 2014;12(10):661–72. DOI: 10.1038/nrmicro3344
 13. Iraporda C., Errea A., Romanin D.E., Cayet D., Pereyra E., Pignataro O., et al. Lactate and short chain fatty acids produced by microbial fermentation downregulate proinflammatory responses in intestinal epithelial cells and myeloid cells. *Immunobiology*. 2015;220(10):1161–9. DOI: 10.1016/j.imbio.2015.06.004
 14. Zhao L., Zhang F., Ding X., Wu G., Lam Y.Y., Wang X. et al. Gut bacteria selectively promoted by dietary fibers alleviate type 2 diabetes. *Science*. 2018;359(6380):1151–6. DOI: 10.1126/science.aao5774
 15. LeBlanc J.G., Chain F., Martín R., Bermúdez-Humarán L.G., Courau S., Langella P. Beneficial effects on host energy metabolism of short-chain fatty acids and vitamins produced by commensal and probiotic bacteria. *Microb Cell Fact*. 2017;16(1):79. DOI: 10.1186/s12934-017-0691-z
 16. Miranda P.M., De Palma G., Serkis V., Lu J., Louis-Auguste M.P., McCarville J.L., et al. High salt diet exacerbates colitis in mice by decreasing *Lactobacillus* levels and butyrate production. *Microbiome*. 2018;6(1):57. DOI: 10.1186/s40168-018-0433-4
 17. Rath S., Heidrich B., Pieper D.H., Vital M. Uncovering the trimethylamine-producing bacteria of the human gut microbiota. *Microbiome*. 2017;5(1):54. DOI: 10.1186/s40168-017-0271-9
 18. Tap J., Störsrud S., Le Nevé B., Cotillard A., Pons N., Doré J., et al. Diet and gut microbiome interactions of relevance for symptoms in irritable bowel syndrome. *Microbiome*. 2021;9(1):74. DOI: 10.1186/s40168-021-01018-9
 19. Hughes E.R., Winter M.G., Alves da Silva L., Muramatsu M.K., Jimenez A.G., Gillis C.C., et al. Reshaping of bacterial molecular hydrogen metabolism contributes to the outgrowth of commensal *E. coli* during gut inflammation. *eLife*. 2021;10:e58609. DOI: 10.7554/eLife.58609
 20. Ross E.M., Moate P.J., Marett L.C., Cocks B.G., Hayes B.J. Metagenomic Predictions: From Microbiome to Complex Health and Environmental Phenotypes in Humans and Cattle. White BA, editor. *PLoS ONE*. 2013;8(9):e73056. DOI: 10.1371/journal.pone.0073056
 21. Wang H., Zheng H., Browne F., Roehe R., Dewhurst R.J., Engel F., et al. Integrated metagenomic analysis of the rumen microbiome of cattle reveals key biological mechanisms associated with methane traits. *Methods*. 2017;124:108–19. DOI: 10.1016/j.ymeth.2017.05.029
 22. Nguyen L.H., Ma W., Wang D.D., Cao Y., Mallick H., Gerbaba T.K., et al. Association Between Sulfur-Metabolizing Bacterial Communities in Stool and Risk of Distal Colorectal Cancer in Men. *Gastroenterology*. 2020;158(5):1313–25. DOI: 10.1053/j.gastro.2019.12.029
 23. Rath S., Rud T., Karch A., Pieper D.H., Vital M. Pathogenic functions of host microbiota. *Microbiome*. 2018;6(1):174. DOI: 10.1186/s40168-018-0542-0
 24. Zhang Z., Zhai H., Geng J., Yu R., Ren H., Fan H., Shi P. Large-Scale Survey of Gut Microbiota Associated With MHE Via 16S rRNA-Based Pyrosequencing. *Amer J Gastroenterol*. 2013;108(10):1601–11. DOI: 10.1038/ajg.2013.221
 25. Zuo Z., Fan H., Tang X., Chen Y., Xun L., Li Y., et al. Effect of different treatments and alcohol addiction on gut microbiota in minimal hepatic encephalopathy patients. *Exp Ther Med*. 2017. DOI: 10.3892/etm.2017.5141
 26. Douglas G.M., Beiko R.G., Langille M.G.I. Predicting the Functional Potential of the Microbiome from Marker Genes Using PICRUSt. *Methods Mol Biol*. 2018;1849:169–77. DOI: 10.1007/978-1-4939-8728-3_11. PMID: 30298254
 27. Cheng M., Ning K. Stereotypes About Enterotype: the Old and New Ideas. *Genomics, Proteomics & Bioinformatics*. 2019;17(1):4–12. DOI: 10.1016/j.gpb.2018.02.004
 28. Bustin S.A., Mueller R., Nolan T. Parameters for Successful PCR Primer Design. *Methods Mol Biol*. 2020;2065:5–22. DOI: 10.1007/978-1-4939-9833-3_2. PMID: 31578684
 29. Brandt J., Albertsen M. Investigation of Detection Limits and the Influence of DNA Extraction and Primer Choice on the Observed Microbial Communities in Drinking Water Samples Using 16S rRNA Gene Amplicon Sequencing. *Front Microbiol*. 2018;9:2140. DOI: 10.3389/fmicb.2018.02140
 30. Witzke M.C., Gullic A., Yang P., Bivens N.J., Adkins P.R.F., Ericsson A.C. Influence of PCR cycle number on 16S rRNA gene amplicon sequencing of low biomass samples. *Journal of Microbiological Methods*. 2020;176:106033. DOI: 10.1016/j.mimet.2020.106033
 31. Zhao C., Dong H., Zhang Y., Li Y. Discovery of potential genes contributing to the biosynthesis of short-chain fatty acids and lactate in gut microbiota from systematic investigation in *E. coli*. *npj Biofilms Microbiomes*. 2019;5(1):19. DOI: 10.1038/s41522-019-0092-7
 32. Zolfo M., Asnicar F., Manghi P., Pasolli E., Tett A., Segata N. Profiling microbial strains in urban environments using metagenomic sequencing data. *Biol Direct*. 2018;13(1):9. DOI: 10.1186/s13062-018-0211-z
 33. Ranjan R., Rani A., Metwally A., McGee H.S., Perkins D.L. Analysis of the microbiome: Advantages of whole genome shotgun versus 16S amplicon sequencing. *Biochemical and Biophysical Research Communications*. 2016;469(4):967–77. DOI: 10.1016/j.bbrc.2015.12.083
 34. Durazzi F., Sala C., Castellani G., Manfreda G., Remondini D., De Cesare A. Comparison between 16S rRNA and shotgun sequencing data for the taxonomic characterization of the gut microbiota. *Sci Rep*. 2021;11(1):3030. doi:10.1038/s41598-021-82726-y.
 35. Magnúsdóttir S., Heinken A., Kutt L., Ravcheev D.A., Bauer E., Noronha A., et al. Generation of genome-scale metabolic reconstructions for 773 members of the human gut microbiota. *Nat Biotechnol*. 2017;35(1):81–9. DOI: 10.1038/nbt.3703. Epub 2016 Nov 28. PMID: 27893703
 36. Carini P., Delgado-Baquerizo M., Hinkley E.S., Holland-Moritz H., Brewer T.E., Rue G., et al. Effects

- of Spatial Variability and Relic DNA Removal on the Detection of Temporal Dynamics in Soil Microbial Communities. *mBio*. 2020;11(1):e02776–19. DOI: 10.1128/mBio.02776-19
37. Morrison D.J., Preston T. Formation of short chain fatty acids by the gut microbiota and their impact on human metabolism. *Gut Microbes*. 2016;7(3):189–200. DOI: 10.1080/19490976.2015.1134082
 38. Alexander C., Swanson K.S., Fahey G.C., Garleb K.A. Perspective: Physiologic Importance of Short-Chain Fatty Acids from Nondigestible Carbohydrate Fermentation. *Advances in Nutrition*. 2019;10(4):576–89. DOI: 10.1093/advances/nmz004
 39. Christiansen C.B., Gabe M.B.N., Svendsen B., Dragsted L.O., Rosenkilde M.M., Holst J.J. The impact of short-chain fatty acids on GLP-1 and PYY secretion from the isolated perfused rat colon. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. 2018;315(1):G53–65. DOI: 10.1152/ajpgi.00346.2017
 40. Kasubuchi M., Hasegawa S., Hiramatsu T., Ichimura A., Kimura I. Dietary gut microbial metabolites, short-chain fatty acids, and host metabolic regulation. *Nutrients*. 2015;7(4):2839–49. DOI: 10.3390/nu7042839
 41. Bach Knudsen K.E. Microbial degradation of whole-grain complex carbohydrates and impact on short-chain fatty acids and health. *Adv Nutr*. 2015;6(2):206–13. DOI: 10.3945/an.114.007450
 42. Koh A., De Vadder F., Kovatcheva-Datchary P., Bäckhed F. From Dietary Fiber to Host Physiology: Short-Chain Fatty Acids as Key Bacterial Metabolites. *Cell*. 2016;165(6):1332–45. DOI: 10.1016/j.cell.2016.05.041
 43. Reichardt N., Duncan S.H., Young P., Belenguer A., McWilliam Leitch C., Scott K.P., et al. Phylogenetic distribution of three pathways for propionate production within the human gut microbiota. *ISME J*. 2014;8(6):1323–35. DOI: 10.1038/ismej.2014.14
 44. Louis P., Flint H.J. Formation of propionate and butyrate by the human colonic microbiota. *Environ Microbiol*. 2017;19(1):29–41. DOI: 10.1111/1462-2920.13589
 45. Sivaprakasam S., Prasad P.D., Singh N. Benefits of short-chain fatty acids and their receptors in inflammation and carcinogenesis. *Pharmacol Ther*. 2016;164:144–51. DOI: 10.1016/j.pharmthera.2016.04.007
 46. Layden B.T., Anqueira A.R., Brodsky M., Durai V., Lowe W.L. Jr. Short chain fatty acids and their receptors: new metabolic targets. *Transl Res*. 2013;161(3):131–40. DOI: 10.1016/j.trsl.2012.10.007
 47. He J., Zhang P., Shen L., Niu L., Tan Y., Chen L., et al. Short-Chain Fatty Acids and Their Association with Signaling Pathways in Inflammation, Glucose and Lipid Metabolism. *Int J Mol Sci*. 2020;21(17):6356. doi: 10.3390/ijms21176356
 48. Unger M.M., Spiegel J., Dillmann K.U., Grundmann D., Philippeit H., Bürmann J., et al. Short chain fatty acids and gut microbiota differ between patients with Parkinson's disease and age-matched controls. *Parkinsonism Relat Disord*. 2016;32:66–72. DOI: 10.1016/j.parkrel-dis.2016.08.019
 49. Nagpal R., Neth B.J., Wang S., Craft S., Yadav H. Modified Mediterranean-ketogenic diet modulates gut microbiome and short-chain fatty acids in association with Alzheimer's disease markers in subjects with mild cognitive impairment. *EBioMedicine*. 2019;47:529–542. DOI: 10.1016/j.ebiom.2019.08.032
 50. Joseph N., Vasodavan K., Saipudin N.A., Yusof B.N.M., Kumar S., Nordin S.A. Gut microbiota and short-chain fatty acids (SCFAs) profiles of normal and overweight school children in Selangor after probiotics administration. *Journal of Functional Foods*. 2019;57:103–11. DOI: 10.1016/j.jff.2019.03.042
 51. Murugesan S., Ulloa-Martínez M., Martínez-Rojano H., Galván-Rodríguez F.M., Miranda-Brito C., Romano M.C., et al. Study of the diversity and short-chain fatty acids production by the bacterial community in overweight and obese Mexican children. *Eur J Clin Microbiol Infect* Dis. 2015 Jul;34(7):1337–46. DOI: 10.1007/s10096-015-2355-4
 52. McNabney S.M., Henagan T.M. Short Chain Fatty Acids in the Colon and Peripheral Tissues: A Focus on Butyrate, Colon Cancer, Obesity and Insulin Resistance. *Nutrients*. 2017;9(12):1348. DOI: 10.3390/nu9121348
 53. Li X., Shimizu Y., Kimura I. Gut microbial metabolite short-chain fatty acids and obesity. *Biosci Microbiota Food Health*. 2017;36(4):135–40. DOI: 10.12938/bmfh.17-010
 54. Canfora E.E., Jocken J.W., Blaak E.E. Short-chain fatty acids in control of body weight and insulin sensitivity. *Nat Rev Endocrinol*. 2015;11(10):577–91. DOI: 10.1038/nrendo.2015.128
 55. Wenzel T.J., Gates E.J., Ranger A.L., Klegeris A. Short-chain fatty acids (SCFAs) alone or in combination regulate select immune functions of microglia-like cells. *Mol Cell Neurosci*. 2020;105:103493. DOI: 10.1016/j.mcn.2020.103493
 56. Pluznick J.L. Gut microbiota in renal physiology: focus on short-chain fatty acids and their receptors. *Kidney Int*. 2016;90(6):1191–8. DOI: 10.1016/j.kint.2016.06.033
 57. Esgalhado M., Kemp J.A., Damasceno N.R., Fouque D., Mafra D. Short-chain fatty acids: a link between prebiotics and microbiota in chronic kidney disease. *Future Microbiol*. 2017;12:1413–25. DOI: 10.2217/fmb-2017-0059
 58. Calderón-Pérez L., Gosálbes M.J., Yuste S., Valls R.M., Pedret A., Llauro E., et al. Gut metagenomic and short chain fatty acids signature in hypertension: a cross-sectional study. *Sci Rep*. 2020;10(1):6436. DOI: 10.1038/s41598-020-63475-w
 59. Yang F., Chen H., Gao Y., An N., Li X., Pan X., et al. Gut microbiota-derived short-chain fatty acids and hypertension: Mechanism and treatment. *Biomed Pharmacother*. 2020;130:110503. DOI: 10.1016/j.biopha.2020.110503
 60. Chambers E.S., Preston T., Frost G., Morrison D.J. Role of Gut Microbiota-Generated Short-Chain Fatty Acids in Metabolic and Cardiovascular Health. *Curr Nutr Rep*. 2018;7(4):198–206. DOI: 10.1007/s13668-018-0248-8
 61. Zeng H., Umar S., Rust B., Lazarova D., Bordonaro M. Secondary Bile Acids and Short Chain Fatty Acids in the Colon: A Focus on Colonic Microbiome, Cell Proliferation, Inflammation, and Cancer. *IJMS*. 2019;20(5):1214. DOI: 10.3390/ijms20051214
 62. Ho L., Ono K., Tsuji M., Mazzola P., Singh R., Pasinetti G.M. Protective roles of intestinal microbiota derived short chain fatty acids in Alzheimer's disease-type beta-amyloid neuropathological mechanisms. *Expert Rev Neurother*. 2018;18(1):83–90. DOI: 10.1080/14737175.2018.1400909
 63. Lachmandas E., van den Heuvel C.N., Damen M.S., Cleophas M.C., Netea M.G., van Crevel R. Diabetes Mellitus and Increased Tuberculosis Susceptibility: The Role of Short-Chain Fatty Acids. *J Diabetes Res*. 2016;2016:6014631. DOI: 10.1155/2016/6014631
 64. Morris G., Berk M., Carvalho A., Caso J.R., Sanz Y., Walder K., Maes M. The Role of the Microbial Metabolites Including Tryptophan Catabolites and Short Chain Fatty Acids in the Pathophysiology of Immune-Inflammatory and Neuroimmune Disease. *Mol Neurobiol*. 2017;54(6):4432–51. DOI: 10.1007/s12035-016-0004-2
 65. Park J., Goergen C.J., HogenEsch H., Kim C.H. Chronically Elevated Levels of Short-Chain Fatty Acids Induce T Cell-Mediated Ureteritis and Hydronephrosis. *J Immunol*. 2016;196(5):2388–400. DOI: 10.4049/jimmunol.1502046
 66. Tirosh A., Calay E.S., Tuncman G., Claiborn K.C., Inouye K.E., Eguchi K., et al. The short-chain fatty acid propionate increases glucagon and FBP4 production, impairing insulin action in mice and humans. *Sci Transl Med*. 2019;11(489):eaav0120. DOI: 10.1126/scitranslmed.aav0120
 67. Nagpal R., Wang S., Solberg Woods L.C., Seshie O., Chung S.T., Shively C.A., et al. Comparative Microbiome Signatures and Short-Chain Fatty Acids in Mouse, Rat, Non-human Primate, and Human Feces. *Front Microbiol*. 2018;9:2897. DOI: 10.3389/fmicb.2018.02897

68. Baxter N.T., Schmidt A.W., Venkataraman A., Kim K.S., Waldron C., Schmidt T.M. Dynamics of Human Gut Microbiota and Short-Chain Fatty Acids in Response to Dietary Interventions with Three Fermentable Fibers. *mBio*. 2019;10(1):e02566-18. DOI: 10.1128/mBio.02566-18
69. Müller M., Hernández M.A.G., Goossens G.H., Reijnders D., Holst J.J., Jocken J.W.E., et al. Circulating but not faecal short-chain fatty acids are related to insulin sensitivity, lipolysis and GLP-1 concentrations in humans. *Sci Rep*. 2019;9(1):12515. DOI: 10.1038/s41598-019-48775-0
70. Rodríguez-Carrio J., López P., Sánchez B., González S., Gueimonde M., Margolles A., et al. Intestinal Dysbiosis Is Associated with Altered Short-Chain Fatty Acids and Serum-Free Fatty Acids in Systemic Lupus Erythematosus. *Front Immunol*. 2017;8:23. DOI: 10.3389/fimmu.2017.00023
71. Boets E., Gomand S.V., Deroover L., Preston T., Vermeulen K., De Preter V., et al. Systemic availability and metabolism of colonic-derived short-chain fatty acids in healthy subjects: a stable isotope study. *J Physiol*. 2017;595(2):541–55. DOI: 10.1113/JP272613
72. Goffredo M., Mass K., Parks E.J., Wagner D.A., McClure E.A., Graf J., et al. Role of Gut Microbiota and Short Chain Fatty Acids in Modulating Energy Harvest and Fat Partitioning in Youth. *J Clin Endocrinol Metab*. 2016;101(11):4367–76. DOI: 10.1210/jc.2016-1797
73. Parada Venegas D., De la Fuente M.K., Landskron G., González M.J., Quera R., Dijkstra G., et al. Short Chain Fatty Acids (SCFAs)-Mediated Gut Epithelial and Immune Regulation and Its Relevance for Inflammatory Bowel Diseases. *Front Immunol*. 2019;10:277. DOI: 10.3389/fimmu.2019.00277
74. Tripolt N.J., Leber B., Triebel A., Köfeler H., Stadlbauer V., Sourij H. Effect of Lactobacillus casei Shirota supplementation on trimethylamine-N-oxide levels in patients with metabolic syndrome: An open-label, randomized study. *Atherosclerosis*. 2015;242(1):141–4. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2015.05.005
75. Al-Rubaye H., Perfetti G., Kaski J.C. The Role of Microbiota in Cardiovascular Risk: Focus on Trimethylamine Oxide. *Curr Probl Cardiol*. 2019;44(6):182–96. DOI: 10.1016/j.cpcardiol.2018.06.005
76. Nowinski A., Ufnal M. Trimethylamine N-oxide: A harmful, protective or diagnostic marker in lifestyle diseases? *Nutrition*. 2018;46:7–12. DOI: 10.1016/j.nut.2017.08.001
77. Cho C.E., Caudill M.A. Trimethylamine-N-Oxide: Friend, Foe, or Simply Caught in the Cross-Fire? *Trends Endocrinol Metab*. 2017;28(2):121–30. DOI: 10.1016/j.tem.2016.10.005
78. Zeisel S.H., Warrier M. Trimethylamine N-Oxide, the Microbiome, and Heart and Kidney Disease. *Annu Rev Nutr*. 2017;37:157–81. DOI: 10.1146/annurev-nutr-071816-064732
79. Canyelles M., Tondo M., Cedó L., Farràs M., Escolà-Gil J., Blanco-Vaca F. Trimethylamine N-Oxide: A Link among Diet, Gut Microbiota, Gene Regulation of Liver and Intestine Cholesterol Homeostasis and HDL Function. *IJMS*. 2018;19(10):3228. DOI: 10.3390/ijms19103228
80. Romano K.A., Vivas E.I., Amador-Noguez D., Rey F.E. Intestinal microbiota composition modulates choline bioavailability from diet and accumulation of the pro-atherogenic metabolite trimethylamine-N-oxide. *mBio*. 2015;6(2):e02481. DOI: 10.1128/mBio.02481-14
81. Velasquez M.T., Ramezani A., Manal A., Raj D.S. Trimethylamine N-Oxide: The Good, the Bad and the Unknown. *Toxins (Basel)*. 2016;8(11):326. DOI: 10.3390/toxins8110326
82. Falony G., Vieira-Silva S., Raes J. Microbiology Meets Big Data: The Case of Gut Microbiota-Derived Trimethylamine. *Annu Rev Microbiol*. 2015;69:305–21. DOI: 10.1146/annurev-micro-091014-104422
83. Zhu Y., Li Q., Jiang H. Gut microbiota in atherosclerosis: focus on trimethylamine N-oxide. *APMIS*. 2020;128(5):353–66. DOI: 10.1111/apm.13038
84. Bennett B.J., de Aguiar Vallim T.Q., Wang Z., Shih D.M., Meng Y., Gregory J., et al. Trimethylamine-N-oxide, a metabolite associated with atherosclerosis, exhibits complex genetic and dietary regulation. *Cell Metab*. 2013;17(1):49–60. DOI: 10.1016/j.cmet.2012.12.011
85. Chung S.J., Rim J.H., Ji D., Lee S., Yoo H.S., Jung J.H., et al. Gut microbiota-derived metabolite trimethylamine N-oxide as a biomarker in early Parkinson's disease. *Nutrition*. 2021;83:111090. DOI: 10.1016/j.nut.2020.111090
86. Wu D., Cao M., Li N., Zhang A., Yu Z., Cheng J., et al. Effect of trimethylamine N-oxide on inflammation and the gut microbiota in Helicobacter pylori-infected mice. *Int Immunopharmacol*. 2020;81:106026. DOI: 10.1016/j.intimp.2019.106026
87. Wang X., Li X., Dong Y. Vitamin D Decreases Plasma Trimethylamine-N-oxide Level in Mice by Regulating Gut Microbiota. *Biomed Res Int*. 2020;2020:9896743. DOI: 10.1155/2020/9896743
88. Hoyle L., Jiménez-Pranteda M.L., Chilloux J., Brial F., Myridakis A., Aranas T., et al. Metabolic retroconversion of trimethylamine N-oxide and the gut microbiota. *Microbiome*. 2018;6(1):73. DOI: 10.1186/s40168-018-0461-0
89. Borrel G., McCann A., Deane J., Neto M.C., Lynch D.B., Brugère J.F., O'Toole P.W. Genomics and metagenomics of trimethylamine-utilizing Archaea in the human gut microbiome. *ISME J*. 2017;11(9):2059–74. DOI: 10.1038/ismej.2017.72
90. Liu Y., Dai M. Trimethylamine N-Oxide Generated by the Gut Microbiota Is Associated with Vascular Inflammation: New Insights into Atherosclerosis. *Mediators Inflamm*. 2020;2020:4634172. DOI: 10.1155/2020/4634172
91. Nam H.S. Gut Microbiota and Ischemic Stroke: The Role of Trimethylamine N-Oxide. *J Stroke*. 2019;21(2):151–9. DOI: 10.5853/jos.2019.00472
92. Subramaniam S., Fletcher C. Trimethylamine N-oxide: breathe new life. *Br J Pharmacol*. 2018;175(8):1344–53. DOI: 10.1111/bph.13959
93. Manor O., Zubair N., Conomos M.P., Xu X., Rohwer J.E., Krafft C.E., et al. A Multi-omic Association Study of Trimethylamine N-Oxide. *Cell Rep*. 2018 Jul 24;24(4):935–46. DOI: 10.1016/j.celrep.2018.06.096
94. Sikora M., Kiss N., Stec A., Giebulowicz J., Sambożewska E., Jazwiec R., et al. Trimethylamine N-Oxide, a Gut Microbiota-Derived Metabolite, Is Associated with Cardiovascular Risk in Psoriasis: A Cross-Sectional Pilot Study. *Dermatol Ther (Heidelb)*. 2021;11(4):1277–89. DOI: 10.1007/s13555-021-00547-3
95. Vogt N.M., Romano K.A., Darst B.F., Engelman C.D., Johnson S.C., Carlsson C.M., et al. The gut microbiota-derived metabolite trimethylamine N-oxide is elevated in Alzheimer's disease. *Alz Res Therapy*. 2018;10(1):124. DOI: 10.1186/s13195-018-0451-2
96. Matsuzawa Y., Nakahashi H., Konishi M., Sato R., Kawashima C., Kikuchi S., et al. Microbiota-derived Trimethylamine N-oxide Predicts Cardiovascular Risk After STEMI. *Sci Rep*. 2019;9(1):11647. DOI: 10.1038/s41598-019-48246-6
97. Dehghan P., Farhangi M.A., Nikniaz L., Nikniaz Z., Asghari-Jafarabadi M. Gut microbiota-derived metabolite trimethylamine N-oxide (TMAO) potentially increases the risk of obesity in adults: An exploratory systematic review and dose-response meta-analysis. *Obes Rev*. 2020;21(5):e12993. DOI: 10.1111/obr.12993
98. Macpherson M.E., Hov J.R., Ueland T., Dahl T.B., Kummen M., et al. Gut Microbiota-Dependent Trimethylamine N-Oxide Associates With Inflammation in Common Variable Immunodeficiency. *Front Immunol*. 2020;11:574500. DOI: 10.3389/fimmu.2020.574500
99. Naghipour S., Cox A.J., Peart J.N., Du Toit E.F., Headrick J.P. Trimethylamine N-oxide: heart of the microbiota-CVD nexus? *Nutr Res Rev*. 2021;34(1):125–46. DOI: 10.1017/S0954422420000177

100. Yin J., Liao S.X., He Y., Wang S., Xia G.H., Liu F.T., et al. Dysbiosis of Gut Microbiota With Reduced Trimethylamine-N-Oxide Level in Patients With Large-Artery Atherosclerotic Stroke or Transient Ischemic Attack. *J Am Heart Assoc*. 2015;4(11):e002699. DOI: 10.1161/JAHA.115.002699
101. Cho C.E., Aardema N.D.J., Bunnell M.L., Larson D.P., Aguilar S.S., Bergeson J.R., et al. Effect of Choline Forms and Gut Microbiota Composition on Trimethylamine-N-Oxide Response in Healthy Men. *Nutrients*. 2020;12(8):2220. DOI: 10.3390/nu12082220
102. Liu Z.Y., Tan X.Y., Li Q.J., Liao G.C., Fang A.P., et al. Trimethylamine N-oxide, a gut microbiota-dependent metabolite of choline, is positively associated with the risk of primary liver cancer: a case-control study. *Nutr Metab (Lond)*. 2018;15(1):81. DOI: 10.1186/s12986-018-0319-2
103. Xu K.Y., Xia G.H., Lu J.Q., Chen M.X., Zhen X., et al. Impaired renal function and dysbiosis of gut microbiota contribute to increased trimethylamine-N-oxide in chronic kidney disease patients. *Sci Rep*. 2017;7(1):1445. DOI: 10.1038/s41598-017-01387-y
104. Sun T., Zhang Y., Yin J., Peng X., Zhou L., Huang S., et al. Association of Gut Microbiota-Dependent Metabolite Trimethylamine N-Oxide with First Ischemic Stroke. *J Atheroscler Thromb*. 2021;28(4):320–8. DOI: 10.5551/jat.55962
105. Farhangi M.A. Gut microbiota-dependent trimethylamine N-oxide and all-cause mortality: Findings from an updated systematic review and meta-analysis. *Nutrition*. 2020;78:110856. DOI: 10.1016/j.nut.2020.110856
106. Farhangi M.A., Vajdi M. Novel findings of the association between gut microbiota-derived metabolite trimethylamine N-oxide and inflammation: results from a systematic review and dose-response meta-analysis. *Crit Rev Food Sci Nutr*. 2020;60(16):2801–2823. doi: 10.1080/10408398.2020.1770199.
107. Sahakian A.B., Jee S.R., Pimentel M. Methane and the gastrointestinal tract. *Dig Dis Sci*. 2010 Aug;55(8):2135–43. DOI: 10.1007/s10620-009-1012-0
108. Levitt M.D. Production and excretion of hydrogen gas in man. *N Engl J Med*. 1969 Jul 17;281(3):122–7. DOI: 10.1056/NEJM196907172810303
109. Zhang Y., Xu J., Yang H. Hydrogen: An Endogenous Regulator of Liver Homeostasis. *Front Pharmacol*. 2020 Jun 11;11:877. DOI: 10.3389/fphar.2020.00877
110. Carbonero F., Benefiel A.C., Gaskins H.R. Contributions of the microbial hydrogen economy to colonic homeostasis. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2012 Sep;9(9):504–18. DOI: 10.1038/nrgastro.2012.85
111. Wolf P.G., Biswas A., Morales S.E., Greening C., Gaskins H.R. H₂ metabolism is widespread and diverse among human colonic microbes. *Gut Microbes*. 2016 May 3;7(3):235–45. DOI: 10.1080/19490976.2016.1182288
112. Benoit S.L., Maier R.J., Sawers R.G., Greening C. Molecular Hydrogen Metabolism: a Widespread Trait of Pathogenic Bacteria and Protists. *Microbiol Mol Biol Rev*. 2020 Jan 29;84(1):e00092-19. DOI: 10.1128/MMBR.00092-19
113. Flint H.J., Scott K.P., Duncan S.H., Louis P., Forano E. Microbial degradation of complex carbohydrates in the gut. *Gut Microbes*. 2012 Jul-Aug;3(4):289–306. DOI: 10.4161/gmic.19897
114. Nishimura N., Tanabe H., Komori E., Sasaki Y., Inoue R., Yamamoto T. Transplantation of High Hydrogen-Producing Microbiota Leads to Generation of Large Amounts of Colonic Hydrogen in Recipient Rats Fed High Amylose Maize Starch. *Nutrients*. 2018 Jan 29;10(2):144. DOI: 10.3390/nu10020144
115. Kawashima M., Tsuno S., Matsumoto M., Tsubota K. Hydrogen-producing milk to prevent reduction in tear stability in persons using visual display terminals. *Ocul Surf*. 2019 Oct;17(4):714–21. DOI: 10.1016/j.jtos.2019.07.008
116. Ohsawa I., Ishikawa M., Takahashi K., Watanabe M., Nishimaki K., Yamagata K., et al. Hydrogen acts as a therapeutic antioxidant by selectively reducing cytotoxic oxygen radicals. *Nat Med*. 2007 Jun;13(6):688–94. DOI: 10.1038/nm1577
117. Liu S., Liu K., Sun Q., Liu W., Xu W., Denoble P., et al. Consumption of hydrogen water reduces paraquat-induced acute lung injury in rats. *J Biomed Biotechnol*. 2011;2011:305086. DOI: 10.1155/2011/305086
118. Iketani M., Sekimoto K., Igarashi T., Takahashi M., Komatsu M., Sakane I., et al. Administration of hydrogen-rich water prevents vascular aging of the aorta in LDL receptor-deficient mice. *Sci Rep*. 2018;8(1):16822. DOI: 10.1038/s41598-018-35239-0
119. Li X., Li L., Liu X., Wu J., Sun X., Li Z., et al. Attenuation of Cardiac Ischaemia-reperfusion Injury by Treatment with Hydrogen-rich Water. *Curr Mol Med*. 2019;19(4):294–302. DOI: 10.2174/1566524019666190321113544
120. Gao Q., Song H., Wang X.T., Liang Y., Xi Y.J., Gao Y., et al. Molecular hydrogen increases resilience to stress in mice. *Sci Rep*. 2017;7(1):9625. DOI: 10.1038/s41598-017-10362-6
121. He B., Zhang Y., Kang B., Xiao J., Xie B., Wang Z. Protection of oral hydrogen water as an antioxidant on pulmonary hypertension. *Mol Biol Rep*. 2013;40(9):5513–21. DOI: 10.1007/s11033-013-2653-9
122. Kishimoto Y., Kato T., Ito M., Azuma Y., Fukasawa Y., Ohno K., et al. Hydrogen ameliorates pulmonary hypertension in rats by anti-inflammatory and antioxidant effects. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2015;150(3):645–54. e3. DOI: 10.1016/j.jtcvs.2015.05.052
123. Wang W.L., Ge T.Y., Chen X., Mao Y., Zhu Y.Z. Advances in the Protective Mechanism of NO, H₂S, and H₂ in Myocardial Ischemic Injury. *Front Cardiovasc Med*. 2020;7:588206. DOI: 10.3389/fcvm.2020.588206
124. Barancik M., Kura B., LeBaron T.W., Bolli R., Buday J., Slezak J. Molecular and Cellular Mechanisms Associated with Effects of Molecular Hydrogen in Cardiovascular and Central Nervous Systems. *Antioxidants (Basel)*. 2020;9(12):1281. DOI: 10.3390/antiox9121281
125. Slezak J., Kura B., LeBaron T.W., Singal P.K., Buday J., Barancik M. Oxidative Stress and Pathways of Molecular Hydrogen Effects in Medicine. *Curr Pharm Des*. 2021;27(5):610–25. DOI: 10.2174/1381612826666200821114016
126. Alshami A., Einav S., Skrifvars M.B., Varon J. Administration of inhaled noble and other gases after cardiopulmonary resuscitation: A systematic review. *Am J Emerg Med*. 2020;38(10):2179–84. DOI: 10.1016/j.ajem.2020.06.066
127. Ono H., Nishijima Y., Adachi N., Sakamoto M., Kudo Y., Kaneko K., et al. A basic study on molecular hydrogen (H₂) inhalation in acute cerebral ischemia patients for safety check with physiological parameters and measurement of blood H₂ level. *Med Gas Res*. 2012;2(1):21. DOI: 10.1186/2045-9912-2-21
128. Tamura T., Hayashida K., Sano M., Suzuki M., Shibusawa T., Yoshizawa J., et al. Feasibility and Safety of Hydrogen Gas Inhalation for Post-Cardiac Arrest Syndrome - First-in-Human Pilot Study. *Circ J*. 2016;80(8):1870–3. DOI: 10.1253/circj.CJ-16-0127
129. Tamura T., Hayashida K., Sano M., Onuki S., Suzuki M. Efficacy of inhaled Hydrogen on neurological outcome following Brain Ischemia During post-cardiac arrest care (HYBRID II trial): study protocol for a randomized controlled trial. *Trials*. 2017;18(1):488. DOI: 10.1186/s13063-017-2246-3
130. Tamura T., Suzuki M., Hayashida K., Kobayashi Y., Yoshizawa J., Shibusawa T., et al. Hydrogen gas inhalation alleviates oxidative stress in patients with post-cardiac arrest syndrome. *J Clin Biochem Nutr*. 2020;67(2):214–21. DOI: 10.3164/jcbs.19-101
131. Sakai T., Sato B., Hara K., Hara Y., Naritomi Y., Koyanagi S., Hara H., Nagao T., Ishibashi T. Consumption of water containing over 3.5 mg of dissolved hydrogen could improve vascular endothelial function. *Vasc Health Risk Manag*. 2014;10:591–7. DOI: 10.2147/VHRM.S68844

132. Ishibashi T., Kawamoto K., Matsuno K., Ishihara G., Baba T., Komori N. Peripheral endothelial function can be improved by daily consumption of water containing over 7 ppm of dissolved hydrogen: A randomized controlled trial. *PLoS One*. 2020;15(5):e0233484. DOI: 10.1371/journal.pone.0233484
133. Nakayama M., Itami N., Suzuki H., Hamada H., Yamamoto R., Tsunoda K., et al. Novel haemodialysis (HD) treatment employing molecular hydrogen (H₂)-enriched dialysis solution improves prognosis of chronic dialysis patients: A prospective observational study. *Sci Rep*. 2018;8(1):254. DOI: 10.1038/s41598-017-18537-x
134. Nakayama M., Watanabe K., Hayashi Y., Terawaki H., Zhu W.J., Kabayama S., Ito S. Translational Research of Peritoneal Dialysis Solution with Dissolved Molecular Hydrogen. *Contrib Nephrol*. 2018;196:162–70. DOI: 10.1159/000485717
135. Lu H., Chen W., Liu W., Si Y., Zhao T., Lai X., et al. Molecular hydrogen regulates PTEN-AKT-mTOR signaling via ROS to alleviate peritoneal dialysis-related peritoneal fibrosis. *FASEB J*. 2020;34(3):4134–46. DOI: 10.1096/fj.201901981R
136. Stocchi A., Levitt M.D. Factors affecting hydrogen production and consumption by human fecal flora. The critical roles of hydrogen tension and methanogenesis. *J Clin Invest*. 1992;89(4):1304–11. DOI: 10.1172/JCI115716
137. Christl S.U., Murgatroyd P.R., Gibson G.R., Cummings J.H. Production, metabolism, and excretion of hydrogen in the large intestine. *Gastroenterology*. 1992;102(4 Pt 1):1269–77.
138. Simrén M., Stotzer P.O. Use and abuse of hydrogen breath tests. *Gut*. 2006 Mar;55(3):297–303. DOI: 10.1136/gut.2005.075127
139. Shin W. Medical applications of breath hydrogen measurements. *Anal Bioanal Chem*. 2014;406(16):3931–9. DOI: 10.1007/s00216-013-7606-6
140. Корниенко Е.А., Кубалова С.С., Дмитриенко М.А., Джагатианян И.Э. Клиническое применение водородного дыхательного теста в диагностике лактазной недостаточности и синдрома избыточного бактериального роста у детей раннего возраста. *Педиатр*. 2013;4(1):9–15. [Korniyenko Ye.A., Kubalova S. S., Dmitriyenko M.A., Dzhasgatspanyan I. E. Clinical implication of the Hydrogen Breath Test for diagnosis of lactose intolerance and overgrows syndrome in infants. *Pediatrician*. 2013;4(1):9–15].
141. Ивашкин К.В., Широкова Е.Н., Ивашкин В.Т., Плюшкин С.В., Жаркова М.С., Масленников Р.В. и др. Сократительная функция миокарда у пациентов с циррозом печени и синдромом избыточного бактериального роста. *Кардиология*. 2019;59(4):67–73. DOI: 10.18087/cardio.2019.4.10252. [Ivashkin K.V., Shirokova E.N., Ivashkin V.T., Plyusnin S.V., Zharkova M.S., Maslennikov R.V., Skhirtladze M.R., Maevskaya M.V. Myocardial Contractile Function in Patients with Liver Cirrhosis and Syndrome of Bacterial Overgrowth Syndrome. *Kardiologiya*. 2019;59(4):67–73. (In Russ.) <https://doi.org/10.18087/cardio.2019.4.10252>].
142. Di Stefano M., Mengoli C., Bergonzi M., Pagani E., Corazza G.R. Hydrogen breath test and intestinal gas production. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2013;17 Suppl 2:36–8.
143. Rezaie A., Buresi M., Lembo A., Lin H., McCallum R., Rao S., et al. Hydrogen and Methane-Based Breath Testing in Gastrointestinal Disorders: The North American Consensus. *Am J Gastroenterol*. 2017;112(5):775–84. DOI: 10.1038/ajg.2017.46
144. Hammer H.F., Fox M.R., Keller J., Salvatore S., Basilisco G., Hammer J., et al. European H₂-CH₄-breath test group. European guideline on indications, performance, and clinical impact of hydrogen and methane breath tests in adult and pediatric patients: European Association for Gastroenterology, Endoscopy and Nutrition, European Society of Neurogastroenterology and Motility, and European Society for Paediatric Gastroenterology Hepatology and Nutrition consensus. *United European Gastroenterol J*. 2022;10(1):15–40. DOI: 10.1002/ueg2.12133
145. Nava G.M., Carbonero F., Croix J.A., Greenberg E., Gaskins H.R. Abundance and diversity of mucosa-associated hydrogenotrophic microbes in the healthy human colon. *ISME J*. 2012;6(1):57–70. DOI: 10.1038/ismej.2011.90
146. Miller T.L., Wolin M.J. *Methanospiraeta stadtmaniae* gen. nov., sp. nov.: a species that forms methane by reducing methanol with hydrogen. *Arch Microbiol*. 1985;141(2):116–22. DOI: 10.1007/BF00423270
147. Gaci N., Borrel G., Tottey W., O'Toole P.W., Brugère J.F. Archaea and the human gut: new beginning of an old story. *World J Gastroenterol*. 2014;20(43):16062–78. DOI: 10.3748/wjg.v20.i43.16062
148. Palmer C., Bik E.M., DiGiulio D.B., Relman D.A., Brown P.O. Development of the human infant intestinal microbiota. *PLoS Biol*. 2007;5(7):e177. DOI: 10.1371/journal.pbio.0050177
149. Abell G.C.J., Michael A. Conlon & Alexandra L. McOrist Methanogenic archaea in adult human faecal samples are inversely related to butyrate concentration, *Microbial Ecology in Health and Disease*, 2006;18:3–4:154–160. DOI: 10.1080/08910600601048969.
150. Polag D., Leif O., Keppler F. Age dependent breath methane in the German population. *Sci Total Environ*. 2014;481:582–7. DOI: 10.1016/j.scitotenv.2014.02.086
151. Polag D., Keppler F. Global methane emissions from the human body: Past, present and future. *Atmospheric Environment*. 2019;214:116823. DOI: 10.1016/j.atmosenv.2019.116823
152. Chang, B.W., Pimentel M., Christopher J., Chang, K., Chua A. Rezaie Mo1865 Prevalence of Excessive Intestinal Methane Production and Its Variability With Age and Gender: A Large-Scale Database Analysis. *Gastroenterology*. 2015;148(4):S729–30. DOI: 10.1016/S0016-5085(15)32494-X
153. Takakura W., Oh S.J., Singer-Englar T., Mirocha J., Leite G., Fridman A., et al. Comparing the rates of methane production in patients with and without appendectomy: results from a large-scale cohort. *Sci Rep*. 2020;10(1):867. DOI: 10.1038/s41598-020-57662-y
154. Chen J., Sali A., Vitetta L. The gallbladder and vermiform appendix influence the assemblage of intestinal microorganisms. *Future Microbiol*. 2020 May;15:541–55. DOI: 10.2217/fmb-2019-0325
155. Nishijima S., Suda W., Oshima K., Kim S.W., Hirose Y., Morita H., et al. The gut microbiome of healthy Japanese and its microbial and functional uniqueness. *DNA Res*. 2016;23(2):125–33. DOI: 10.1093/dnares/dsw002
156. O'Keefe S.J., Chung D., Mahmoud N., Sepulveda A.R., Manafe M., Arch J., et al. Why do African Americans get more colon cancer than Native Africans? *J Nutr*. 2007;137(1 Suppl):175S–182S. DOI: 10.1093/jn/137.1.175S
157. Nava G.M., Carbonero F., Ou J., Benefiel A.C., O'Keefe S.J., Gaskins H.R. Hydrogenotrophic microbiota distinguish native Africans from African and European Americans. *Environ Microbiol Rep*. 2012;4(3):307–15. DOI: 10.1111/j.1758-2229.2012.00334.x
158. Weaver G.A., Krause J.A., Miller T.L., Wolin M.J. Incidence of methanogenic bacteria in a sigmoidoscopy population: an association of methanogenic bacteria and diverticulosis. *Gut*. 1986;27(6):698–704. DOI: 10.1136/gut.27.6.698
159. Stewart J.A., Chadwick V.S., Murray A. Carriage, quantification, and predominance of methanogens and sulfate-reducing bacteria in faecal samples. *Lett Appl Microbiol*. 2006;43(1):58–63. DOI: 10.1111/j.1472-765X.2006.01906.x
160. Mathur R., Amichai M., Chua K.S., Mirocha J., Barlow G.M., Pimentel M. Methane and hydrogen positivity on breath test is associated with greater body mass index and body fat. *J Clin Endocrinol Metab*. 2013;98(4):E698–702. DOI: 10.1210/jc.2012-3144
161. Ozato N., Saito S., Yamaguchi T., Katashima M., Tokuda I., Sawada K., et al. Association between breath methane concentration and visceral fat area: a

- population-based cross-sectional study. *J Breath Res.* 2020;14(2):026008. DOI: 10.1088/1752-7163/ab61c6
162. *Shah R.V., Murthy V.L., Abbasi S.A., Blankstein R., Kwong R.Y., Goldfine A.B., et al.* Visceral adiposity and the risk of metabolic syndrome across body mass index: the MESA Study. *JACC Cardiovasc Imaging.* 2014;7(12):1221–35. DOI: 10.1016/j.jcmg.2014.07.017
 163. *Saito S., Mori A., Osaki N., Katsuragi Y.* Diacylglycerol Enhances the Effects of Alpha-Linolenic Acid Against Visceral Fat: A Double-Blind Randomized Controlled Trial. *Obesity (Silver Spring).* 2017;25(10):1667–75. DOI: 10.1002/oby.21938
 164. *Chatterjee S., Park S., Low K., Kong Y., Pimentel M.* The degree of breath methane production in IBS correlates with the severity of constipation. *Am J Gastroenterol.* 2007;102(4):837–41. DOI: 10.1111/j.1572-0241.2007.01072.x
 165. *Singh P., Duehren S., Katon J., Rangan V., Ballou S., Patel R., et al.* Breath Methane Does Not Correlate With Constipation Severity or Bloating in Patients With Constipation. *J Clin Gastroenterol.* 2020;54(4):365–9. DOI: 10.1097/MCG.0000000000001239
 166. *Sogodogo E., Doumbo O., Aboudharam G., Kouriba B., Diawara O., Koita H., et al.* First characterization of methanogens in oral cavity in Malian patients with oral cavity pathologies. *BMC Oral Health.* 2019;19(1):232. DOI: 10.1186/s12903-019-0929-8
 167. *Erdrich S., Tan E.C.K., Hawrelak J.A., Myers S.P., Harnett J.E.* Hydrogen-methane breath testing results influenced by oral hygiene. *Sci Rep.* 2021;11(1):26. DOI: 10.1038/s41598-020-79554-x
 168. *Barton L.L., Ritz N.L., Fauque G.D., Lin H.C.* Sulfur Cycling and the Intestinal Microbiome. *Dig Dis Sci.* 2017;62(9):2241–57. DOI: 10.1007/s10620-017-4689-5
 169. *Beaumont M., Portune K.J., Steuer N., Lan A., Cerudo V., Audebert M., et al.* Quantity and source of dietary protein influence metabolite production by gut microbiota and rectal mucosa gene expression: a randomized, double-blind trial in overweight humans. *Am J Clin Nutr.* 2017;106(4):1005–19. DOI: 10.3945/ajcn.117.158816
 170. *Birchough G., Schroeder B.O., Bäckhed F., Hansson G.C.* Dietary destabilisation of the balance between the microbiota and the colonic mucus barrier. *Gut Microbes.* 2019;10(2):246–50. DOI: 10.1080/19490976.2018.1513765
 171. *Tomasova L., Konopelski P., Ufnal M.* Gut Bacteria and Hydrogen Sulfide: The New Old Players in Circulatory System Homeostasis. *Molecules.* 2016;21(11):1558. DOI: 10.3390/molecules21111558
 172. *Guo F.F., Yu T.C., Hong J., Fang J.Y.* Emerging Roles of Hydrogen Sulfide in Inflammatory and Neoplastic Colonic Diseases. *Front Physiol.* 2016;7:156. DOI: 10.3389/fphys.2016.00156
 173. *Rey F.E., Gonzalez M.D., Cheng J., Wu M., Ahern P.P., Gordon J.I.* Metabolic niche of a prominent sulfate-reducing human gut bacterium. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2013;110(33):13582–7. DOI: 10.1073/pnas.1312524110
 174. *Pimentel M., Saad R.J., Long M.D., Rao S.S.C.* ACG Clinical Guideline: Small Intestinal Bacterial Overgrowth. *Am J Gastroenterol.* 2020;115(2):165–78. DOI: 10.14309/ajg.0000000000000501
 175. *Shibuya N., Mikami Y., Kimura Y., Nagahara N., Kimura H.* Vascular endothelium expresses 3-mercaptopyruvate sulfurtransferase and produces hydrogen sulfide. *J Biochem.* 2009;146(5):623–6. DOI: 10.1093/jb/mvp111
 176. *Bazhanov N., Ansar M., Ivanciuc T., Garofalo R.P., Casola A.* Hydrogen Sulfide: A Novel Player in Airway Development, Pathophysiology of Respiratory Diseases, and Antiviral Defenses. *Am J Respir Cell Mol Biol.* 2017;57(4):403–10. DOI: 10.1165/rcmb.2017-0114TR
 177. *Belkowsky J.* Synthesis, Metabolism, and Signaling Mechanisms of Hydrogen Sulfide: An Overview. *Methods Mol Biol.* 2019;2007:1–8. DOI: 10.1007/978-1-4939-9528-8_1
 178. *Suzuki Y., Saito J., Munakata M., Shibata Y.* Hydrogen sulfide as a novel biomarker of asthma and chronic obstructive pulmonary disease. *Allergol Int.* 2021;70(2):181–9. DOI: 10.1016/j.alit.2020.10.003
 179. *Flannigan K.L., McCoy K.D., Wallace J.L.* Eukaryotic and prokaryotic contributions to colonic hydrogen sulfide synthesis. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol.* 2011;301(1):G188–93. DOI: 10.1152/ajpgi.00105.2011
 180. *Shen X., Carlström M., Borniquel S., Jädrert C., Kevil C.G., Lundberg J.O.* Microbial regulation of host hydrogen sulfide bioavailability and metabolism. *Free Radic Biol Med.* 2013;60:195–200. DOI: 10.1016/j.freeradbiomed.2013.02.024
 181. *Yang G.* H₂S as a potential defense against COVID-19? *Am J Physiol Cell Physiol.* 2020;319(2):C244–9. DOI: 10.1152/ajpcell.00187.2020
 182. *Hampelska K., Jaworska M.M., Babalska Z.L., Karpiński T.M.* The Role of Oral Microbiota in Intra-Oral Halitosis. *J Clin Med.* 2020;9(8):2484. DOI: 10.3390/jcm9082484
 183. *Laleman I., Dekeyser C., Wylleman A., Teughels W., Quirynen M.* The OralChroma™ CHM-2: a comparison with the OralChroma™ CHM-1. *Clin Oral Investig.* 2020;24(8):2829–36. DOI: 10.1007/s00784-019-03148-9

Information about the authors

Vladimir T. Ivashkin — Dr. Sci. (Med.), Prof., Full Member of the Russian Academy of Sciences, Head of the Chair of Internal Disease Propaedeutics, Gastroenterology and Hepatology, 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>

Oleg S. Medvedev — Dr. Sci. (Med.), Prof., Head of the Chair of Pharmacology, Faculty of Fundamental Medicine, Lomonosov Moscow State University; Head of the Laboratory of Experimental Pharmacology, Chazov National Medical Research Center of Cardiology.

Contact information: medvedev@fbm.msu.ru;
119991, Moscow, Lomonosovskiy Ave., 27, bld. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8942-4851>

Сведения об авторах

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

Медведев Олег Стефанович — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой фармакологии факультета фундаментальной медицины МГУ им. М.В. Ломоносова; руководитель лаборатории экспериментальной фармакологии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии имени академика Е.И. Чазова».

Контактная информация: medvedev@fbm.msu.ru;
119991, г. Москва, Ломоносовский просп. д. 27, корп. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8942-4851>

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

Contact information: poluektova3_e_a@staff.sechenov.ru;

119435, Moscow, Pogodinskaya str., 1, bld. 1.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1312-120x>

Anna V. Kudryavtseva — Cand. Sci. (Biol.), Head of the Laboratory of Postgenomic Research; Deputy Director for Science, Engelhardt Institute of Molecular Biology, Russian Academy of Sciences.

Contact information: rhizamoeba@mail.ru;

119334, Moscow, Vavilova str., 32, bld. 1.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3722-8207>

Ildar R. Bakhtogarov — Postgraduate Student, Senior Laboratory Assistant, Laboratory of Postgenomic Research, Engelhardt Institute of Molecular Biology, Russian Academy of Sciences.

Contact information: bakhtogarov@gmail.com;

119334, Moscow, Vavilova str., 32, bld. 1.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0937-313X>

Anna E. Karchevskaya* — Junior Researcher, Laboratory of General and Clinical Neurophysiology, Institute of Higher Nervous Activity and Neurophysiology, Russian Academy of Sciences; Physician (medical psychology), N.N. Burdenko Neurosurgery Research Institute; Graduate Student, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).

Contact information: KarchevskayaAE@nsi.ru;

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

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6647-0572>

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.

Контактная информация: poluektova3_e_a@staff.sechenov.ru;

119435, г. Москва, ул. Погодинская, д. 1, стр. 1.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1312-120x>

Кудрявцева Анна Викторовна — кандидат биологических наук, заведующая лабораторией постгеномных исследований, заместитель директора по научной работе ФГБУН «Институт молекулярной биологии имени В.А. Энгельгардта РАН».

Контактная информация: rhizamoeba@mail.ru;

119334, г. Москва, ул. Вавилова, 32, стр. 1.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3722-8207>

Бахтогаримов Ильдар Рамилевич — аспирант, старший лаборант лаборатории постгеномных исследований ФГБУН «Институт молекулярной биологии имени В.А. Энгельгардта РАН».

Контактная информация: bakhtogarov@gmail.com;

119334, г. Москва, ул. Вавилова, 32, стр. 1.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0937-313X>

Карчевская Анна Евгеньевна* — младший научный сотрудник лаборатории общей и клинической нейрофизиологии ФГБУН «Институт высшей нервной деятельности и нейрофизиологии» Российской академии наук, медицинский психолог ФГАУ НМИЦ нейрохирургии им. академика Н.Н. Бурденко; студентка ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» (Сеченовский университет) Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Контактная информация: KarchevskayaAE@nsi.ru;

119048, Москва, Трубецкая ул., 8, стр. 2.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6647-0572>

Поступила: 16.12.2021 Поступила после исправления: 15.02.2022 Принята: 25.02.2022

Опубликована: 15.05.2022

Submitted: 16.12.2021 Revision received: 15.02.2022 Accepted: 25.02.2022 Published: 15.05.2022

* Corresponding author / Автор, ответственный за переписку



Эффективность включения нутрицевтического препарата «Стандарт Здоровья: Гастро» в схему лечения пациентов с синдромом раздраженного кишечника

В.Т. Ивашкин¹, М.А. Морозова², Е.А. Полуэктова¹, О.С. Шифрин¹,
А.Г. Бениашвили², Г.Е. Рупчев², А.А. Алексеев², Ю.М. Полуэктов³,
З.А. Мамиева¹, А.Л. Ковалева¹, А.И. Ульянин¹, Е.А. Труш¹

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

² ФГБНУ «Научный центр психического здоровья», Москва, Российская Федерация

³ ФГБНУ «Институт молекулярной биологии им. В.А. Энгельгардта Российской академии наук», Москва, Российская Федерация

Цель исследования. Оценка эффективности нутрицевтического препарата «Стандарт Здоровья: Гастро» («СЗ Гастро») в терапии пациентов с СРК.

Материалы и методы. 52 пациента (62 % женщины) с диагнозом СРК и СРК в сочетании с функциональной диспепсией (ФД) были включены в исследование и распределены в две группы. Пациенты основной группы в дополнение к стандартной терапии получали нутрицевтический препарат «СЗ Гастро» (содержащий стандартизированное количество ментола, гингерола и D-лимонена); пациенты контрольной группы — плацебо. Продолжительность исследования составила 30 дней. Оценка выраженности соматических симптомов проводилась с помощью опросника «7×7». Психоэмоциональное состояние оценивалось при помощи «Четырехмерного опросника Дистресса, Депрессии, Тревоги и Соматизации» (4DSQ).

Результаты. Пациенты основной и контрольной групп статистически значимо не отличались друг от друга ни по демографическим показателям, ни по компонентам базовой терапевтической схемы, ни по выраженности симптомов функциональных нарушений и психоэмоциональных расстройств перед началом терапии. Эффективность терапии у пациентов, получавших стандартную терапию и «СЗ Гастро», оказалась достоверно выше, чем в группе пациентов, получавших стандартную терапию в сочетании с плацебо: если в контрольной группе процент улучшения соматических симптомов составлял 22,35 %, то у пациентов, принимавших «СЗ Гастро», он составил 49,18 % ($\chi^2 = 15,9$; $p = 0,0001$). Процент пациентов, у которых на фоне терапии купировались признаки дистресса ($\chi^2 = 18,7$; $p = 0,0000$), тревоги ($\chi^2 = 6,9$; $p = 0,0097$) и соматизации ($\chi^2 = 14,99$; $p = 0,0001$), был также значимо выше в основной группе. Ни в одной из групп не было зарегистрировано выраженных побочных эффектов проводимого лечения.

Выводы. Включение в схему стандартной терапии пациентов с СРК и СРК в сочетании с ФД нутрицевтического препарата «СЗ Гастро» достоверно увеличивало эффективность проводимой терапии за счет уменьшения выраженности соматических симптомов и эмоциональных нарушений, а также не приводило к развитию побочных явлений.

Ключевые слова: синдром раздраженного кишечника, функциональная диспепсия, биологически активная добавка, ментол, гингерол, лимонен, лечение

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования: Ивашкин В.Т., Морозова М.А., Полуэктова Е.А., Шифрин О.С., Бениашвили А.Г., Рупчев Г.Е., Алексеев А.А., Полуэктов Ю.М., Мамиева З.А., Ковалева А.Л., Ульянин А.И., Труш Е.А. Эффективность включения нутрицевтического препарата «Стандарт Здоровья: Гастро» в схему лечения пациентов с синдромом раздраженного кишечника. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2022;32(2):35–44. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2022-32-2-35-44>

The Effectiveness of Add-on Treatment with Nutraceutical “Standard Zdorovia: Gastro” in Patients with Irritable Bowel Syndrome

Vladimir T. Ivashkin¹, Margarita A. Morozova², Elena A. Poluektova¹, Oleg S. Shifrin¹, Allan G. Beniashvili², Georgiy E. Rupchev², Andrey A. Alekseev², Yuriy M. Poluektov³, Zarina A. Mamieva¹, Aleksandra L. Kovaleva¹, Anatoliy I. Ulyanin¹, Elizaveta A. Trush¹

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

² The Mental Health Research Center, Moscow, Russian Federation

³ Engelhardt Institute of Molecular Biology, Russian Academy of Sciences, Moscow, Russian Federation

Aim: evaluation of the effectiveness of the nutraceutical “Standard Zdorovia: Gastro” (“SZ Gastro”) in the treatment of patients with irritable bowel syndrome (IBS).

Materials and methods. 52 patients (62 % women) diagnosed with IBS and IBS in combination with functional dyspepsia (FD) were included in the study and divided into two groups. Both groups received basic therapy according to the guidelines. The experimental group received as add-on the nutraceutical “SZ Gastro” (containing a standardized amount of menthol, gingerol and D-limonene); patients in the control group — placebo. The duration of the study was 30 days. The severity of somatic symptoms was assessed with the 7×7 questionnaire. Emotional state was assessed with the Four Dimensional Distress, Depression, Anxiety, and Somatization Questionnaire (4DSQ).

Results. Patients of the experimental and control groups did not differ from each other either in terms of demographics, basic treatment, or in the severity of symptoms at the beginning of the study.

The effectiveness of the treatment in the patients, who received add-on “SZ Gastro” was significantly higher than in the patients of the control group: in the control group the percentage of improvement of somatic symptoms was 22.35 %, in the experimental group it amounted to 49.18 % ($\chi^2 = 15.9$; $p = 0.0001$). The percentage of patients with significant decrease of emotional disturbances was also higher in the experimental group: distress ($\chi^2 = 18.7$; $p = 0.0000$), anxiety ($\chi^2 = 6.9$; $p = 0.0097$) and somatization ($\chi^2 = 14.99$; $p = 0.0001$). No significant side effects were registered in any of the groups.

Conclusions. Add-on of nutraceutical “SZ Gastro” to basic treatment is safe and significantly increases effectiveness of the therapy in the patients with IBS and IBS in combination with PD.

Keywords: irritable bowel syndrome, functional dyspepsia, dietary supplement, menthol, gingerol, limonene, treatment

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

For citation: Ivashkin V.T., Morozova M.A., Poluektova E.A., Shifrin O.S., Beniashvili A.G., Rupchev G.E., Alekseev A.A., Poluektov Yu.M., Mamieva Z.A., Kovaleva A.I., Ulyanin A.I., Trush E.A. The Effectiveness of Add-on Treatment with Nutraceutical “Standard Zdorovia: Gastro” in Patients with Irritable Bowel Syndrome. Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology. 2022;32(2):35–44. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2022-32-2-35-44>

Введение

Синдром раздраженного кишечника (СРК) относится к наиболее часто встречающимся функциональным заболеваниям желудочно-кишечного тракта (ЖКТ). Распространенность СРК в популяции составляет в среднем 10–13 % [1]. Заболевание значительно ухудшает качество жизни пациентов и ограничивает их социальную активность [2].

Важной особенностью СРК является его высокая сочетаемость как с другими функциональными расстройствами ЖКТ, так и с психоэмоциональными нарушениями [3–7]. В значительной части случаев (от 27 до 83 %) СРК сочетается с симптомами функциональной диспепсии (ФД) [3, 5]. У пациентов с СРК отмечается высокий (от 10 до 40 %) уровень коморбидности с тревожными расстройствами и депрессией, а также повышенный уровень психологического дистресса (негативной и патогенной формы стресса) [4, 6–8]. При этом психоэмоциональные нарушения при СРК зачастую обнаруживают однонаправлен-

ную динамику с выраженностью соматических симптомов, что позволяет рассматривать их как один из важных факторов, влияющих на течение заболевания [8, 9].

Несмотря на значительный объем усилий, прикладываемых к поиску способов лечения СРК, эффективность терапии данного заболевания по-прежнему остается недостаточной, а подходы к лечению сочетанных функциональных расстройств ЖКТ (например, СРК и ФД) — не разработаны. Вероятность купирования симптомов СРК при наблюдении в течение 12–20 месяцев составляет 38 % [10].

Назначение психотропных препаратов пациентам с функциональными заболеваниями ЖКТ приводит к увеличению продолжительности ремиссии. Однако их применение сопряжено с высокой частотой отказов от приема данных средств в связи с развитием побочных эффектов и предубеждениями [11].

Возможным способом повышения эффективности терапии СРК может стать включение

в схему лечения нутрицевтических препаратов (“nutrition” (питание) и “pharmaceutical” (фармацевтический препарат)) [12], содержащих натуральные активные вещества, которые обладают многонаправленными действиями, затрагивающими различные патогенетические механизмы формирования симптомов функциональных заболеваний. При этом назначение нутрицевтических препаратов чаще всего не вызывает возражений у пациентов ввиду незначительной частоты побочных эффектов, а также высокой лояльности больных к «натуральным, природным» веществам. Нутрицевтические препараты — пищевые продукты и их компоненты, оказывающие положительное влияние на здоровье человека, включая профилактику и лечение болезней, к ним могут быть отнесены здоровые и функциональные пищевые продукты, а также биологически активные пищевые добавки (БАД) [13].

«Стандарт Здоровья: Гастро» («СЗ Гастро») — нутрицевтический препарат на основе масел мяты перечной и имбиря, содержащий стандартизированные количества активных компонентов: ментола (80 мг), D-лимонена (5 мг) и гингерола (7 мг).

Масло мяты перечной включено в рекомендации по терапии СРК, разработанные Всемирной гастроэнтерологической организацией, а также в Римские критерии IV [1, 14]. Его эффективность в снижении выраженности симптомов СРК и, в особенности, абдоминальной боли показана в большом количестве исследований [15, 16].

Основным действующим компонентом мяты перечной является ментол. Ментол обладает противовоспалительным, анальгетическим и спазмолитическим эффектами [17, 18]. Кроме того, в исследовании Imai и соавт. показано, что ментол способствует восстановлению состава кишечной микробиоты [19]. С ментолом также связано противотревожное и антидепрессивное действие мяты [20].

Другой активный компонент мяты перечной — D-лимонен способствует восстановлению функции слизистого барьера ЖКТ и защите слизистой оболочки желудка от агрессивного воздействия соляной кислоты [21, 22].

Гингерол, действующий компонент экстракта имбиря, обладает антиоксидантными, противовоспалительными и противомикробными свойствами, а также нормализует моторику ЖКТ [23]. Так, в исследовании Ghayur и соавт. отмечен спазмолитический эффект гингерола [23, 24], в ряде работ приводятся доказательства его прокинетического действия [24, 25]. Известно также, что гингерол способствует увеличению продукции пищеварительных ферментов, таких как трипсин и панкреатическая липаза [26]. Гингерол путем пассивного транспорта способен проникать через гематоэнцефалический барьер (ГЭБ) [27], при этом за счет своего влияния на серотониновые рецепторы, ло-

кализованные в центральной нервной системе, оказывает противотревожное и антидепрессивное действие [28].

Таким образом, комплексное влияние активных компонентов «СЗ Гастро» способствует уменьшению соматических симптомов и психоэмоциональных нарушений у пациентов с СРК. Ранее нами были опубликованы результаты исследования, которые подтвердили, что включение в схему стандартной терапии нутрицевтического препарата «СЗ Гастро» приводит к увеличению эффективности стандартной терапии, возможно, за счет, в том числе, изменения кишечного микробиома и метаболома [29].

Целью настоящего исследования была оценка эффективности «СЗ Гастро», назначаемого в дополнение к стандартной схеме лечения пациентов с СРК и СРК, сочетающегося с ФД, в отношении соматических симптомов и психоэмоциональных нарушений.

Материалы и методы

В исследование планировалось включить не менее 50 пациентов с подтвержденным диагнозом СРК и СРК в сочетании с ФД. Набор больных осуществлялся в Клинике пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии им. В.Х. Василенко Первого Московского государственного медицинского университета имени И.М. Сеченова. Клинические диагнозы были установлены в полном соответствии с рекомендациями Российской гастроэнтерологической ассоциации (РГА) и Ассоциации колопроктологов России (АКР) по диагностике и лечению синдрома раздраженного кишечника и рекомендациями РГА по лечению пациентов с функциональной диспепсией [30, 31].

Все пациенты, которые были включены в исследование, подписывали информированное согласие и заполняли индивидуальную регистрационную карту. Исследование было одобрено в этическом комитете ФГБНУ НЦПЗ (№ 501 от 05.02.2019).

В исследование не включались пациенты младше 18 и старше 59 лет, больные с органическими заболеваниями кишечника, почечной, печеночной недостаточностью и психическими заболеваниями, значительно нарушающими самоотчет (шизофрения, биполярное расстройство, эпилепсия).

Дизайн исследования — двойное слепое плацебо-контролируемое исследование. В основной группе пациенты на протяжении 30 дней в дополнение к основной терапии принимали нутрицевтический препарат «СЗ Гастро» по 1 капсуле (730 мг) один раз в день во время завтрака. В контрольной группе пациентам помимо стандартной терапии назначалось плацебо (капсула

с оливковым маслом) с аналогичным режимом дозирования.

Стандартное медикаментозное лечение пациентов контрольной и основной групп проводилось в соответствии с опубликованными рекомендациями [30, 31].

Методы исследования

Обследование пациентов проводилось совместно гастроэнтерологами, психиатрами и клиническими психологами.

Оценка интенсивности функциональных гастроэнтерологических симптомов

Для определения интенсивности симптомов СРК и ФД применялся Опросник «7×7» [32]. В опросник включены семь основных симптомов, характерных для данных заболеваний: боль в эпигастрии, чувство жжения и переполнения в эпигастрии, раннее насыщение, боль в животе, вздутие живота, нарушения консистенции и/или частоты стула. Основным показателем наличия и интенсивности симптомов служит «Общий балл», представляющий собой сумму оценок всех симптомов исходно и на фоне проводимого лечения.

Оценка психоэмоциональных нарушений

Психологическое состояние пациентов оценивалось с помощью «Четырехмерного опросника Дистресса, Депрессии, Тревоги и Соматизации» (4DSQ) [33]. 4DSQ — самоопросник, включающий 50 вопросов. Итоговыми показателями служат суммы баллов по четырем субшкалам, отражающим четыре типа эмоциональных нарушений. Оценка дистресса является диагностически значимой при 10 баллах и более; депрессии — 2 баллах и более; тревожности — 8 баллах и более; соматизации — 10 баллах и более.

Статистическая обработка данных

Статистическая обработка данных проводилась в пакете статистических программ Statistica 10.0. Для определения достоверности различий между группами до начала терапии применялся непараметрический U -критерий Манна — Уитни. Для сравнения эффективности лечения в обеих группах между собой применялся критерий согласия Пирсона (χ^2). Различия оценивались как достоверные при уровне значимости $p < 0,05$.

Для оценки выраженности снижения соматических симптомов на основе результатов Опросника «7×7» рассчитывался показатель «процент улучшения». Процент улучшения — частное от деления разницы между средним показателем в начале и конце исследования на средний показатель в начале исследования, взятое в процентах.

Влияние «СЗ Гастро» на психоэмоциональное состояние больных определялось путем подсчета доли пациентов, у которых симптомы, выраженные в начале исследования, исчезли к его окончанию.

Результаты

Анализ показателей до начала терапии

Полностью завершили участие в исследовании 52 пациента. Пациенты контрольной и экспериментальной групп статистически значимо не различались ни по одному из параметров до начала терапии. Степень выраженности соматических симптомов в обеих группах в большинстве случаев соответствовала легкой или умеренной (табл. 1). Схема лечения была сходной в обеих группах. Пациенты с диарейным и смешанным вариантами СРК получали спазмолитики. Пациенты с СРК с запором получали спазмолитики в сочетании со слабительным препаратом одной из групп (слабительные, увеличивающие объем каловых масс, осмотические и стимулирующие

Таблица 1. Характеристика больных до начала терапии

	СЗ Гастро (N = 26)	Плацебо (N = 26)	p-level
Женщины	15	17	ns
Мужчины	11	9	ns
СРК	18	20	ns
СРК+ФД	8	6	ns
Возраст (годы)	34,65 ± 11,98	31,69 ± 9,34	0,51
Продолжительность СРК (месяцы)	73,58 ± 83,56	64,42 ± 68,13	0,98
7×7 «Общий балл»	11,73 ± 4,85	13,77 ± 5,80	0,10
4DSQ Дистресс	10,92 ± 7,28	11,00 ± 7,81	0,86
4DSQ Депрессия	1,65 ± 2,70	1,38 ± 2,02	0,79
4DSQ Тревога	4,27 ± 4,66	4,27 ± 4,68	0,73
4DSQ Соматизация	8,00 ± 3,35	10,04 ± 5,99	0,35

слабительные). При сочетании СРК с ФД назначалась терапия спазмолитиками и ингибиторами протонной помпы.

Оценка эффективности терапии: соматические симптомы

Проводимая терапия в обеих группах привела к уменьшению интенсивности симптомов. В контрольной группе по завершению лечения интенсивность симптомов снизилась у 18 пациентов (69 %). Средний показатель общего балла до начала терапии составлял 13,77, а в конце исследования достиг 10,69 балла, что соответствовало уровню легкого расстройства.

Эффективность стандартной терапии, дополненной «СЗ Гастро», оказалась большей. Снижение интенсивности симптомов было отмечено у 21 пациента (81 %) основной группы, а средняя интенсивность симптомов снизилась с уровня 11,73 до 5,96 балла, что соответствовало состоянию пограничного расстройства и было достоверно ниже тяжести симптомов СРК и ФД в контрольной группе.

Сравнение групп по показателю «процент улучшения» также выявило статистически достоверное превосходство «СЗ Гастро» над плацебо. Если в контрольной группе процент улучшения составлял 22,35 %, то у пациентов, принимавших «СЗ

Гастро», этот показатель равнялся 49,18 % ($\chi^2 = 15,9$; $p = 0,0001$).

Оценка эффективности терапии: психоэмоциональные нарушения

До начала терапии более чем у половины пациентов обеих групп отмечалось наличие психоэмоциональных нарушений. Хотя бы один вид нарушений наблюдался у 16 (62 %) пациентов в группе плацебо и у 15 (58 %) пациентов основной группы. Наиболее часто встречающимися нарушениями в обеих группах до начала исследования были дистресс (54 % в группе плацебо; 38 % в группе «СЗ Гастро») и соматизация (по 42 % пациентов в обеих группах).

К концу исследования наблюдалась положительная динамика психоэмоционального состояния пациентов обеих групп. Однако в основной группе («СЗ Гастро») улучшение эмоционального фона было более существенным. Так, к концу исследования в группе контроля только у 42 % отсутствовали какие-либо из оцениваемых психоэмоциональных расстройств, в то время как в основной группе доля таких пациентов составила 73 %. Преимущество включения в схему лечения «СЗ Гастро» в сравнении с плацебо было зафиксировано при статистическом анализе данных, выполненном в отношении отдельных видов психоэмоциональ-

Таблица 2. Сравнение интенсивности симптомов СРК и ФД в основной и контрольной группах исходно и на фоне проводимого лечения

	СЗ Гастро (N = 26)	Плацебо (N = 26)	p-level
7×7 «Общий балл» до начала терапии	11,73 ± 4,85	13,77 ± 5,80	0,10
7×7 «Общий балл» по завершении терапии	5,96 ± 4,72	10,69 ± 7,04	0,01
% улучшения*	49,18	22,35	$\chi^2 = 15,9$ $p = 0,0001$

Примечание: * «% улучшения» рассчитывается как частное от деления разницы между средним показателем в начале и конце исследования на средний показатель в начале исследования, взятое в процентах, и отражает значимость полученного эффекта.

Таблица 3. Сравнение эффективности купирования психоэмоциональных нарушений в экспериментальной и контрольной группах

	Плацебо	СЗ Гастро	p-level
Дистресс			
Количество пациентов с улучшением в конце терапии	3 (21 %)	7 (70 %)	$\chi^2 = 18,7$; $p = 0,0000$
Количество пациентов с нарушениями до начала терапии	14 (100 %)	10 (100 %)	
Депрессия			
Количество пациентов с улучшением в конце терапии	6 (60 %)	7 (88 %)	$\chi^2 = 3,06$; $p = 0,08$
Количество пациентов с нарушениями до начала терапии	10 (100 %)	8 (100 %)	
Тревога			
Количество пациентов с улучшением в конце терапии	4 (57 %)	7 (100 %)	$\chi^2 = 6,9$; $p = 0,0097$
Количество пациентов с нарушениями до начала терапии	7 (100 %)	7 (100 %)	
Соматизация			
Количество пациентов с улучшением в конце терапии	4 (36 %)	10 (91 %)	$\chi^2 = 14,99$; $p = 0,0001$
Количество пациентов с нарушениями до начала терапии	11 (100 %)	11 (100 %)	

ных расстройств. Примерно равная положительная динамика в обеих группах была отмечена только для показателя депрессии. Однако доли пациентов, где исчезли симптомы дистресса ($\chi^2 = 18,7$; $p = 0,0000$), тревоги ($\chi^2 = 6,9$; $p = 0,0097$) и соматизации ($\chi^2 = 14,99$; $p = 0,0001$) в группе пациентов, принимавших «СЗ Гастро» в схеме терапии, статистически значимо превосходили аналогичные в контрольной группе (см. табл. 3).

Безопасность

В ходе исследования продемонстрирован благоприятный профиль безопасности «СЗ Гастро». Препарат хорошо переносился пациентами и не вызывал клинически значимых побочных эффектов. При сравнении результатов клинического и биохимического анализов крови ни у одного пациента не выявлялись отклонения изучаемых показателей (АЛТ, АСТ, щелочной фосфатазы, амилазы, креатинина) от нормальных значений.

Обсуждение

Пациенты, страдающие СРК, достаточно сложны для терапии, в том числе и вследствие многоплановости этиопатогенетических механизмов, лежащих в основе данного заболевания. Подходы к лечению в настоящее время, хотя и дают положительный эффект, все же не удовлетворяют полностью ни пациентов, ни докторов. В связи с этим продолжается поиск новых вариантов решения проблемы лечения СРК.

Комбинация ментола, гингерола и лимонена оказалась удачным способом усилить эффекты существующих методов лечения. Включенные в состав «СЗ Гастро» ингредиенты влияют на спектр нарушений функции органов и систем, проявляющий себя клинически симптомами СРК. Это влияние осуществляется через регуляцию моторики, восстановление адекватной проницаемости слизисто-эпителиального барьера, влияние на состав кишечной микробиоты, а также снижение чувства тревоги и психического напряжения, связанного с симптомами со стороны ЖКТ.

Включение «СЗ Гастро» в схему стандартной терапии на протяжении месяца продемонстрировало достоверное увеличение ее эффективности, в том числе и за счет влияния на эмоциональное состояние пациентов. Гингерол, компонент «СЗ Гастро», обладает, в отличие от многих других растительных веществ, способностью проникать через ГЭБ [27]. По-видимому, следствием данной способности является его влияние на психоэмоциональные нарушения, такие как повышенная раздражительность, тревожность и симптомы дистресса, что, в свою очередь, облегчает курацию таких пациентов, сложности которой хорошо известны специалистам.

Отдельно стоит отметить, что назначение психофармакологических средств требует значительных

усилий по подбору индивидуальных схем лечения, титрования дозы, коррекции побочных эффектов и в большинстве случаев наблюдения у психиатра. Врач общей практики нередко сталкивается с недоверием пациентов в отношении психофармакотерапии, опасением приема таких препаратов. «СЗ Гастро» может являться компромиссным решением при необходимости терапии эмоционального дисбаланса у больных, страдающих СРК и СРК в сочетании с ФД.

Заключение

В результате проведенного исследования «СЗ Гастро» показал свою эффективность у пациентов с СРК и СРК в сочетании с ФД в качестве дополнения к стандартной терапии в отношении интенсивности соматических симптомов и психоэмоциональных нарушений. Можно предположить, что именно такая направленность действия «СЗ Гастро» позволила ему значительно усилить эффекты хорошо проверенных в клинических исследованиях и зарекомендовавших себя в клинической практике лекарственных средств. «СЗ Гастро» хорошо переносился пациентами и не вызывал клинически значимых побочных эффектов. К определенным ограничениям выполненного исследования можно отнести относительно небольшой объем выборки и относительно короткий срок наблюдения.

Полученные в ходе исследования результаты, а также имеющиеся в настоящее время данные о механизмах действия активных компонентов «СЗ Гастро» позволяют сделать вывод, что, включение «СЗ Гастро» в схему лечения пациентов, страдающих СРК и СРК в сочетании с ФД, клинически оправдано и патогенетически обосновано.

Литература / References

1. Mearin F., Lacy B.E., Chang L., Chey W.D., Lembo A.J., Simren M., et al. Bowel Disorders. *Gastroenterology*. 2016;S0016-5085(16)00222-5. DOI: 10.1053/j.gastro.2016.02.031
2. Black C.J., Ford A.C. Global burden of irritable bowel syndrome: trends, predictions and risk factors. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2020;17(8):473–86. DOI: 10.1038/s41575-020-0286-8
3. von Wulffen M., Talley N.J., Hammer J., McMaster J., Rich G., Shah A., et al. Overlap of Irritable Bowel Syndrome and Functional Dyspepsia in the Clinical Setting: Prevalence and Risk Factors. *Dig Dis Sci*. 2019;64(2):480–6. DOI: 10.1007/s10620-018-5343-6
4. Lee C., Doo E., Choi J.M., Jang S.H., Ryu H.S., Lee J.Y., et al. The Increased Level of Depression and Anxiety in Irritable Bowel Syndrome Patients Compared with Healthy Controls: Systematic Review and Meta-analysis. *J Neurogastroenterol Motil*. 2017;23(3):349–62. DOI: 10.5056/jnm16220
5. Perveen I., Rahman M.M., Saha M., Rahman M.M., Hasan M.Q. Prevalence of irritable bowel syndrome and functional dyspepsia, overlapping symptoms, and associated factors in a general population of Bangladesh. *Indian J Gastroenterol*. 2014;33(3):265–73. DOI: 10.1007/s12664-014-0447-1

6. Морозова М.А., Рупчев Г.Е., Алексеев А.А., Бениашвили А.Г., Маевская М.В., Полуэктова Е.А. и др. Дисфорический спектр эмоциональных расстройств у больных с синдромом раздраженного кишечника. Рос журн гастроэнтерол гепатол колопроктोल. 2017;27(1):12–22. [Morozova M.A., Rupchev G.Y., Alekseyev A.A., Beniashvili A.G., Mayevskaya M.V., Poluektova Y.A., et al. Dysphoric spectrum of emotional disorders at irritable bowel syndrome. Rus J Gastroenterol Hepatol Coloproctol. 2017;27(1):12–22 (In Russ.)]. DOI: 10.22416/1382-4376-2017-27-1-12-22
7. Морозова М.А., Рупчев Г.Е., Алексеев А.А., Ульянин А.И., Полуэктова Е.А., Ивашкин В.Т. Латентная дисфория в структуре эмоциональных расстройств у пациентов с функциональным запором. Клиническая и специальная психология. 2021;10(4):68–92. [Morozova M.A., Rupchev G.E., Alekseyev A.A., Ulyanin A.I., Poluektova E.A., Ivashkin V.T. Latent Dysphoria in the Structure of Emotional Disorders in Patients with Functional Constipation Clinical Psychology and Special Education. 2021;10(4):68–92 (In Russ.)]. DOI: 10.17759/cpse.2021100404
8. Полуэктова Е.А., Курбатова А.А., Рупчев Г.Е., Шептулин А.А., Ивашкин В.Т. Роль эмоциональных расстройств, личностных особенностей и нарушения интрацептивных ощущений в формировании соматических симптомов у больных с синдромом раздраженного кишечника. Рос журн гастроэнтерол гепатол колопроктोल. 2013;23(6):20–8. [Poluektova E.A., Kurbatova A.A., Rupchev G.E., Sheptulin A.A., Ivashkin V.T. Role of emotional disorders, personality features and disorders of intraceptive sensation in development of somatic symptoms at irritable bowel syndrome. Rus J Gastroenterol Hepatol Coloproctol. 2013;23(6):20–8 (In Russ.)].
9. 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
10. 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 колопроктोल. 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
11. Kleinstäuber M., Witthöft M., Steffanowski A., van Marwijk H., Hiller W., Lambert M.J. Pharmacological interventions for somatoform disorders in adults. Cochrane Database Syst Rev. 2014;(11):CD010628. DOI: 10.1002/14651858.CD010628.pub2
12. Sachdeva V., Roy A., Bharadvaja N. Current Prospects of Nutraceuticals: A Review. Curr Pharm Biotechnol. 2020;21(10):884–96. DOI: 10.2174/1389201021666200130113441
13. Полуэктова Е.А., Бениашвили А.Г., Масленников Р.В. Нутрицевтики и «фармацевтики». Рос журн гастроэнтерол гепатол колопроктोल. 2020;30(2):68–75. [Poluektova E.A., Beniashvili A.G., Maslennikov R.V. Nutraceuticals and Pharmaceuticals. Rus J Gastroenterol Hepatol Coloproctol. 2020;30(2):68–75 (In Russ.)]. DOI: 10.22416/1382-4376-2020-30-2-68-75
14. Quigley E.M., Fried M., Gwee K.A., Khalif I., Hungin A.P., Lindberg G., et al. World Gastroenterology Organisation Global Guidelines Irritable Bowel Syndrome: A Global Perspective Update September 2015. J Clin Gastroenterol. 2016;50(9):704–13. DOI: 10.1097/MCG.0000000000000653
15. Khanna R., MacDonald J.K., Levesque B.G. Peppermint oil for the treatment of irritable bowel syndrome: a systematic review and meta-analysis. J Clin Gastroenterol. 2014;48(6):505–12. DOI: 10.1097/MCG.0b013e3182a88357
16. Alammari N., Wang L., Saberi B., Nanavati J., Holtmann G., Shinohara R.T., et al. The impact of peppermint oil on the irritable bowel syndrome: a meta-analysis of the pooled clinical data. BMC Complement Altern Med. 2019;19(1):21. DOI: 10.1186/s12906-018-2409-0
17. Amato A., Liotta R., Mulè F. Effects of menthol on circular smooth muscle of human colon: analysis of the mechanism of action. Eur J Pharmacol. 2014;740:295–301. DOI: 10.1016/j.ejphar.2014.07.018
18. Oz M., El Nebrisi E.G., Yang K.H.S., Howarth F.C., Al Kury L.T. Cellular and Molecular Targets of Menthol Actions. Front Pharmacol. 2017;8:472. DOI: 10.3389/fphar.2017.00472
19. Luo L., Yan J., Chen B., Luo Y., Liu L., Sun Z., et al. The effect of menthol supplement diet on colitis-induced colon tumorigenesis and intestinal microbiota. Am J Transl Res. 2021;13(1):38–56.
20. Xue J., Li H., Deng X., Ma Z., Fu Q., Ma S. L-Menthone confers antidepressant-like effects in an unpredictable chronic mild stress mouse model via NLRP3 inflammasome-mediated inflammatory cytokines and central neurotransmitters. Pharmacol Biochem Behav. 2015;134:42–8. DOI: 10.1016/j.pbb.2015.04.014
21. d'Alessio P.A., Ostan R., Bisson J.F., Schulzke J.D., Ursini M.V., Béné M.C. Oral administration of d-limonene controls inflammation in rat colitis and displays anti-inflammatory properties as diet supplementation in humans. Life Sci. 2013;92(24–26):1151–6. DOI: 10.1016/j.lfs.2013.04.013
22. Rehman M.U., Tahir M., Khan A.Q., Khan R., Oday-O-Hamiza, Lateef A., et al. D-limonene suppresses doxorubicin-induced oxidative stress and inflammation via repression of COX-2, iNOS, and NF-κB in kidneys of Wistar rats. Exp Biol Med (Maywood). 2014;239(4):465–76. DOI: 10.1177/1535370213520112
23. Nikkha B., Bodagh M., Maleki I., Hekmatdoost A. Ginger in gastrointestinal disorders: A systematic review of clinical trials. Food Sci Nutr. 2019;7(1):96–108. DOI: 10.1002/fsn3.807
24. Ghayur M.N., Gilani A.H. Pharmacological basis for the medicinal use of ginger in gastrointestinal disorders. Dig Dis Sci. 2005;50(10):1889–97. DOI: 10.1007/s10620-005-2957-2
25. Giacosa A., Morazzoni P., Bombardelli E., Riva A., Bianchi Porro G., Rondanelli M. Can nausea and vomiting be treated with ginger extract? Eur Rev Med Pharmacol Sci. 2015;19(7):1291–6.
26. Mukonowenzou N.C., Adeshina K.A., Donaldson J., Ibrahim K.G., Usman D., Erkwanger K.H. Medicinal Plants, Phytochemicals, and Their Impacts on the Maturation of the Gastrointestinal Tract. Front Physiol. 2021;12:684464. DOI: 10.3389/fphys.2021.684464
27. Simon A., Darcsi A., Kéry Á., Riethmüller E. Blood-brain barrier permeability study of ginger constituents. J Pharm Biomed Anal. 2020;177:112820. DOI: 10.1016/j.jpba.2019.112820
28. Nievergelt A., Huonker P., Schoop R., Altmann K.H., Gertsch J. Identification of serotonin 5-HT1A receptor partial agonists in ginger. Bioorg Med Chem. 2010;18(9):3345–51. DOI: 10.1016/j.bmc.2010.02.062
29. Ivashkin V.T., Kudryavtseva A.V., Krasnov G.S., Poluektov Yu.M., Morozova M.A., Shifrin O.S., et al. Efficacy and safety of a food supplement with standardized menthol, limonene, and gingerol content in patients with irritable bowel syndrome: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. PLOS ONE. 2022;17(6):e0263880. doi: 10.1371/journal.pone.0263880.

30. *Ивашкин В.Т., Шелыгин Ю.А., Баранская Е.К., Белоусова 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
31. *Ивашкин В.Т., Маев И.В., Шентулин 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 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 Coloproctol. 2017;27(1):50–61 (In Russ.)]. DOI: 10.22416/1382-4376-2017-27-1-50-61
32. *Ивашкин В.Т., Шентулин А.А., Полуэктова Е.А., Рейхарт Д.В., Белостоцкий А.В., Дроздова А.А. и др.* Возможности применения Опросника «7×7» (7 симптомов за 7 дней) для оценки динамики симптомов функциональной диспепсии и синдрома раздраженного кишечника. Рос журн гастроэнтерол гепатол колопрокт. 2016;26(3):24–33. [Ivashkin V.T., Sheptulin A.A., Poluektova E.A., Reykhart D.V., Belostotsky A.V., et al. Potential of «7×7» (7 symptoms per 7 days) questionnaire assessment of symptom dynamics of functional dyspepsia and irritable bowel syndrome. Rus J Gastroenterol Hepatol Coloproctol. 2016;26(3):24–33 (In Russ.)]. DOI: 10.22416/1382-4376-2016-26-3-24-33
33. *Terluin B., van Marwijk H.W., Adèr H.J., de Vet H.C., Penninx B.W., Hermens M.L., et al.* The Four-Dimensional Symptom Questionnaire (4DSQ): a validation study of a multidimensional self-report questionnaire to assess distress, depression, anxiety and somatization. BMC Psychiatry. 2006;6:34. DOI: 10.1186/1471-244X-6-34

Сведения об авторах

Ивашкин Владимир Трофимович — доктор медицинских наук, профессор, академик РАН, заведующий кафедрой пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии лечебного факультета ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» (Сеченовский университет) Министерства здравоохранения Российской Федерации.; главный внештатный гастроэнтеролог 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>

Морозова Маргарита Алексеевна — доктор медицинских наук, профессор, руководитель лаборатории психофармакологии ФГБНУ «Научный центр психического здоровья».
Контактная информация: margmorozova@gmail.com; 115522, г. Москва, Каширское шоссе, д. 34.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7847-2716>

Полуэктова Елена Александровна — доктор медицинских наук, профессор кафедры пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» (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: <https://orcid.org/0000-0003-1312-120X>

Шифрин Олег Самуилович — доктор медицинских наук, профессор кафедры пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет)

Information about the authors

Vladimir T. Ivashkin — Dr. Sci. (Med.), Full Member of the Russian Academy of Sciences, Prof., Head of the Chair of Internal Disease Propaedeutics, Gastroenterology and Hepatology, Faculty of Medicine, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); Chief External Expert (gastroenterology), Ministry of Health of the Russian Federation.
Contact information: ivashkin_v_t@staff.sechenov.ru; 119435, Moscow, str. Pogodinskaya, 1, building 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6815-6015>

Margarita A. Morozova — Dr. Sci. (Med.), Prof., Head of the Laboratory of Psychopharmacology, Research Centre for Mental Health.
Contact information: margmorozova@gmail.com; 115522, Moscow, Kashirskoye Shosse, 34.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7847-2716>

Elena A. Poluektova — Dr. Sci. (Med.), Prof., Chair of Internal Disease Propaedeutics, Gastroenterology and Hepatology, Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine, 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, str. Pogodinskaya, 1, building 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1312-120X>

Oleg S. Shifrin — Dr. Sci. (Med.), Prof., Chair of Internal Disease Propaedeutics, Gastroenterology and Hepatology, Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); Head of the Department of Chronic Intestinal and Pancreatic Diseases, Vasilenko Clinic of Internal Disease Propaedeutics,

Министерства здравоохранения Российской Федерации; заведующий отделением 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: shifrin_o_s@staff.sechenov.ru;
119435, г. Москва, ул. Погодинская, д. 1, стр. 1.
ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-8148-2862>

Бениашвили Аллан Герович — кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник лаборатории психофармакологии ФГБНУ «Научный центр психического здоровья».

Контактная информация: beniashevilia@yandex.ru;
115522, г. Москва, Каширское шоссе, д. 34.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5149-3760>

Рупчев Георгий Евгеньевич — кандидат психологических наук, научный сотрудник лаборатории психофармакологии ФГБНУ «Научный центр психического здоровья».

Контактная информация: rupchevgeorg@mail.ru;
115522, г. Москва, Каширское шоссе, д. 34.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1948-6090>

Алексеев Андрей Андреевич — клинический психолог лаборатории психофармакологии ФГБНУ «Научный центр психического здоровья».

Контактная информация: alekseev.a.a@list.ru;
115522, г. Москва, Каширское шоссе, д. 34.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3690-8662>

Полуэктов Юрий Михайлович — ФГБНУ «Институт молекулярной биологии им. В.А. Энгельгардта Российской академии наук».

Контактная информация: yuripoul@gmail.com;
119334, г. Москва, ул. Вавилова, д. 32.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9710-7490>

Мамиева Зарина Ахсарбековна — аспирант кафедры пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» (Сеченовский университет) Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Контактная информация: mamieva_z_a@student.sechenov.ru;
119435, г. Москва, ул. Погодинская, д. 1, стр. 1.
ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-5673-7920>

Ковалева Александра Леонидовна — аспирант кафедры пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» (Сеченовский университет) Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Контактная информация: kovaleva_a_l@student.sechenov.ru;
119435, г. Москва, ул. Погодинская, д. 1, стр. 1.
ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-5965-2626>

Ульянин Анатолий Игоревич — аспирант 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

Gastroenterology and Hepatology, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).

Contact information: shifrin_o_s@staff.sechenov.ru;
119435, Moscow, Pogodinskaya str., 1, bld. 1.
ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-8148-2862>

Allan G. Beniashevili — Cand. Sci. (Med.), Senior Researcher, Laboratory of Psychopharmacology, Research Centre for Mental Health.

Contact information: beniashevilia@yandex.ru;
115522, Moscow, Kashirskoye Shosse, 34.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5149-3760>

Georgiy E. Rupchev — Cand. Sci. (Psychol.), Researcher, Laboratory of Psychopharmacology, Research Centre for Mental Health.

Contact information: rupchevgeorg@mail.ru;
115522, Moscow, Kashirskoye Shosse, 34.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1948-6090>

Andrey A. Alekseev — Physician (clinical psychology), Laboratory of Psychopharmacology, Research Centre for Mental Health.

Contact information: alekseev.a.a@list.ru;
115522, Moscow, Kashirskoye Shosse str., 34.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3690-8662>

Yuriy M. Poluektov — Engelhardt Institute of Molecular Biology, Russian Academy of Sciences.

Contact information: yuripoul@gmail.com;
119334, Moscow, Vavilova str., 32.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9710-7490>

Zarina A. Mamieva — Postgraduate Student, Chair of Internal Disease Propaedeutics, Gastroenterology and Hepatology, Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).

Contact information: mamieva_z_a@student.sechenov.ru;
119435, Moscow, Pogodinskaya str., 1, bld. 1.
ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-5673-7920>

Aleksandra L. Kovaleva — Postgraduate Student, Chair of Internal Disease Propaedeutics, Gastroenterology and Hepatology, Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).

Contact information: kovaleva_a_l@student.sechenov.ru;
119435, Moscow, Pogodinskaya, 1, building 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5965-2626>

Anatoliy I. Ulyanin — Postgraduate Student, 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

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: ulyanin_a_i@staff.sechenov.ru; 119435, г. Москва, ул. Погодинская, д. 1, стр. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5506-5555>

Труш Елизавета Александровна — аспирант кафедры пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» (Сеченовский университет) Министерства здравоохранения Российской Федерации.
Контактная информация: dr.gon-fly@mail.ru; 119435, г. Москва, ул. Погодинская, д. 1, стр. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2449-6912>

Hepatology, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).
Contact information: ulyanin_a_i@staff.sechenov.ru; 119435, Moscow, Pogodinskaya str., 1, bld. 1.

Elizaveta A. Trush — Postgraduate Student, Chair of Internal Disease Propaedeutics, Gastroenterology and Hepatology, Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).
Contact information: dr.gon-fly@mail.ru; 119435, Moscow, Pogodinskaya, 1 str., building 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5965-2626>

Submitted: 12.03.2022 Accepted: 20.04.2022 Published: 15.05.2022
Поступила: 12.03.2022 Принята: 20.04.2022 Опубликовано: 15.05.2022

* Corresponding author / Автор, ответственный за переписку



The Effectiveness of Add-on Treatment with Nutraceutical “Standard Zdorovia: Gastro” in Patients with Irritable Bowel Syndrome

Vladimir T. Ivashkin¹, Margarita A. Morozova², Elena A. Poluektova¹, Oleg S. Shifrin¹, Allan G. Beniashvili², Georgiy E. Rupchev², Andrey A. Alekseev², Yuriy M. Poluektov³, Zarina A. Mamieva¹, Aleksandra L. Kovaleva¹, Anatoliy I. Ulyanin¹, Elizaveta A. Trush¹

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

² The Mental Health Research Center, Moscow, Russian Federation

³ Engelhardt Institute of Molecular Biology, Russian Academy of Sciences, Moscow, Russian Federation

Aim: evaluation of the effectiveness of the nutraceutical “Standard Zdorovia: Gastro” (“SZ Gastro”) in the treatment of patients with irritable bowel syndrome (IBS).

Materials and methods. 52 patients (62 % women) diagnosed with IBS and IBS in combination with functional dyspepsia (FD) were included in the study and divided into two groups. Both groups received basic therapy according to the guidelines. The experimental group received as add-on the nutraceutical “SZ Gastro” (containing a standardized amount of menthol, gingerol and D-limonene); patients in the control group — placebo. The duration of the study was 30 days. The severity of somatic symptoms was assessed with the 7×7 questionnaire. Emotional state was assessed with the Four Dimensional Distress, Depression, Anxiety, and Somatization Questionnaire (4DSQ).

Results. Patients of the experimental and control groups did not differ from each other either in terms of demographics, basic treatment, or in the severity of symptoms at the beginning of the study.

The effectiveness of the treatment in the patients, who received add-on “SZ Gastro” was significantly higher than in the patients of the control group: in the control group the percentage of improvement of somatic symptoms was 22.35 %, in the experimental group it amounted to 49.18 % ($\chi^2 = 15.9$; $p = 0.0001$). The percentage of patients with significant decrease of emotional disturbances was also higher in the experimental group: distress ($\chi^2 = 18.7$; $p = 0.0000$), anxiety ($\chi^2 = 6.9$; $p = 0.0097$) and somatization ($\chi^2 = 14.99$; $p = 0.0001$). No significant side effects were registered in any of the groups.

Conclusions. Add-on of nutraceutical “SZ Gastro” to basic treatment is safe and significantly increases effectiveness of the therapy in the patients with IBS and IBS in combination with PD.

Keywords: irritable bowel syndrome, functional dyspepsia, dietary supplement, menthol, gingerol, limonene, treatment

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

For citation: Ivashkin V.T., Morozova M.A., Poluektova E.A., Shifrin O.S., Beniashvili A.G., Rupchev G.E., Alekseev A.A., Poluektov Yu.M., Mamieva Z.A., Kovaleva A.L., Ulyanin A.I., Trush E.A. The Effectiveness of Add-on Treatment with Nutraceutical “Standard Zdorovia: Gastro” in Patients with Irritable Bowel Syndrome. Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology. 2022;32(2):35–44. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2022-32-2-35-44>

Эффективность включения нутрицевтического препарата «Стандарт Здоровья: Гастро» в схему лечения пациентов с синдромом раздраженного кишечника

В.Т. Ивашкин¹, М.А. Морозова², Е.А. Полуэктова¹, О.С. Шифрин¹, А.Г. Бениашвили², Г.Е. Рупчев², А.А. Алексеев², Ю.М. Полуэктов³, З.А. Мамиева¹, А.Л. Ковалева¹, А.И. Ульянин¹, Е.А. Труш¹

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

² ФГБНУ «Научный центр психического здоровья», Москва, Российская Федерация

³ Институт молекулярной биологии им. В.А. Энгельгардта Российской академии наук (ИМБ РАН), Москва, Российская Федерация

Цель исследования. Оценка эффективности нутрицевтического препарата «Стандарт Здоровья: Гастро» («СЗ Гастро») в терапии пациентов с СРК.

Материалы и методы. 52 пациента (62 % женщины) с диагнозом СРК и СРК в сочетании с функциональной диспепсией (ФД) были включены в исследование и распределены в две группы. Пациенты основной группы в дополнение к стандартной терапии получали нутрицевтический препарат «СЗ Гастро» (содержащий стандартизированное количество ментола, гингерола и D-лимонена); пациенты контрольной группы — плацебо. Продолжительность исследования составила 30 дней. Оценка выраженности соматических симптомов проводилась с помощью опросника «7×7». Психозмоциональное состояние оценивалось при помощи «Четырехмерного опросника Дистресса, Депрессии, Тревоги и Соматизации» (4DSQ).

Результаты. Пациенты основной и контрольной групп статистически значимо не отличались друг от друга ни по демографическим показателям, ни по компонентам базовой терапевтической схемы, ни по выраженности симптомов функциональных нарушений и психозмоциональных расстройств перед началом терапии. Эффективность терапии у пациентов, получавших стандартную терапию и «СЗ Гастро», оказалась достоверно выше, чем в группе пациентов, получавших стандартную терапию в сочетании с плацебо: если в контрольной группе процент улучшения соматических симптомов составлял 22,35 %, то у пациентов, принимавших «СЗ Гастро», он составил 49,18 % ($\chi^2 = 15,9$; $p = 0,0001$). Процент пациентов, у которых на фоне терапии купировались признаки дистресса ($\chi^2 = 18,7$; $p = 0,0000$), тревоги ($\chi^2 = 6,9$; $p = 0,0097$) и соматизации ($\chi^2 = 14,99$; $p = 0,0001$), был также значимо выше в основной группе. Ни в одной из групп не было зарегистрировано выраженных побочных эффектов проводимого лечения.

Выводы. Включение в схему стандартной терапии пациентов с СРК и СРК в сочетании с ФД нутрицевтического препарата «СЗ Гастро» достоверно увеличивало эффективность проводимой терапии за счет уменьшения выраженности соматических симптомов и эмоциональных нарушений, а также не приводило к развитию побочных явлений.

Ключевые слова: синдром раздраженного кишечника, функциональная диспепсия, биологически активная добавка, ментол, гингерол, лимонен, лечение

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования: Ивашкин В.Т., Морозова М.А., Полуэктова Е.А., Шифрин О.С., Бениашвили А.Г., Рупчев Г.Е., Алексеев А.А., Полуэктов Ю.М., Мамиева З.А., Ковалева А.Л., Ульянин А.И., Труш Е.А. Эффективность включения нутрицевтического препарата «Стандарт Здоровья: Гастро» в схему лечения пациентов с синдромом раздраженного кишечника. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2022;32(2):35–44. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2022-32-2-35-44>

Introduction

Irritable bowel syndrome (IBS) is one of the most common functional diseases of the gastrointestinal tract (GIT). The prevalence of IBS in the population is 10–13 % [1]. The disease significantly impairs the quality of life and limits their social activity of such patients [2].

An important feature of IBS is its high frequency of joint presence of other variants of functional GIT disorders and emotional disturbances [3–7]. In a significant percentage of cases (from 27 to 83 %), IBS is combined with symptoms of functional dyspepsia (FD) [3, 5]. Patients with IBS have a high (10 to 40 %) level of comorbidity with

anxiety and depression, as well as the increased level of psychological distress (negative and pathogenic forms of stress) [4, 6–8]. At the same time, emotional disorders in IBS often show unidirectional dynamics with the severity of somatic symptoms, what allows us to consider them as one of the important factors of impact on the course of the disease [8, 9].

Despite the significant number of efforts, the effectiveness of therapy for IBS is still insufficient, and approaches to the treatment of combined functional disorders of the gastrointestinal tract (for example, IBS and FD) have not been developed. The chance of resolution of IBS symptoms at 12–20 months follow-up is only 38 % [10].

Administration of psychotropic drugs to patients with functional diseases of GIT can lead to an increase in the duration of remission. However, it is associated with a high withdrawal rate due to side effects and prejudices [11].

A possible way to improve the effectiveness of IBS therapy may be the inclusion in the treatment regimen of nutraceutical preparations (“nutrition” (nutrition) and “pharmaceutical” (pharmaceutical drug)) [12], containing natural active substances that have multidirectional activity, what means can address multidimensional pathogenetic mechanisms of this disease. At the same time, the nutraceutical drugs most often do not cause objections due to the high loyalty of patients to “natural, herbal” substances.

Nutraceuticals are food products and their components that have a positive effect on human health, including the prevention and treatment of diseases. Nutraceuticals include healthy and functional foods, as well as biologically active food supplements [13].

“Standard Zdorovia: Gastro” (“SZ Gastro”) is a nutraceutical preparation based on peppermint and ginger oils, containing standardized amounts of active ingredients: menthol (80mg), D-limonene (5mg) and gingerol (7mg).

Peppermint oil is included in the recommendations for the treatment of IBS developed by the World Gastroenterological Organization, as well as in the Rome IV criteria [1, 14]. Its effectiveness in reducing the symptoms of IBS and, in particular, abdominal pain has been shown in a large number of studies [15, 16].

The main active ingredient in peppermint is menthol. Menthol has anti-inflammatory, analgesic and antispasmodic effects [17, 18]. In addition, in a study by Imai et al. it has been shown that menthol helps to restore the composition of the intestinal microbiota [19]. Mint’s anti-anxiety and antidepressant effects have also been linked to menthol [20].

Another active component of peppermint, D-limonene, helps to restore the function of the mucosal barrier of the gastrointestinal tract and protect the gastric mucosa from the aggressive effects of hydrochloric acid [21, 22].

Gingerol, the active component of ginger extract, has antioxidant, anti-inflammatory, and antimicrobial properties, and also normalizes gastrointestinal motility [23]. For example, in a study by Ghayur et al. the antispasmodic effect of gingerol has been noted [23, 24]; a number of works provide evidence of its prokinetic action [24, 25]. Gingerol is also known to increase the production of digestive enzymes such as trypsin and pancreatic lipase [26]. Gingerol is able to penetrate the blood-brain barrier (BBB) through passive transport [27]. Due to its effect on serotonin receptors localized in the

central nervous system, it has an anti-anxiety and antidepressant effect [28].

Thus, the complex effect of the active components of “SZ Gastro” helps to reduce both somatic and emotional symptoms in patients with IBS. Previously, we published the results of a study that confirmed that the inclusion of the nutraceutical drug “SZ Gastro” in the regimen of standard therapy leads to an increase in the effectiveness of standard therapy, possibly due, among other things, to changes in the intestinal microbiome and metabolism [29].

Objective

The aim of this study was to evaluate the effectiveness add-on of the “SZ Gastro” to basic treatment scheme for patients with IBS and IBS combined with FD in relation to somatic and emotional symptoms.

Materials and methods

We planned to include at least 50 patients with a confirmed diagnosis of IBS and IBS in combination with FD. The recruitment of patients was carried out in the Clinic of propaedeutics of internal diseases, gastroenterology and hepatology. V.Kh. Vasilenko of the First Moscow State Medical University named after I.M. Sechenov. Clinical diagnoses were established in full accordance with the recommendations of the Russian Gastroenterological Association (RGA) and the Association of Coloproctologists of Russia (ARC) for the diagnosis and treatment of irritable bowel syndrome, and the recommendations of the RGA for the treatment of patients with functional dyspepsia [30, 31].

All patients who were included in the study signed the informed consent and filled out an individual registration card. The study was approved by the ethics committee of the Federal State Budgetary Scientific Institution NTSPZ (No. 501 dated February 05, 2019).

The study included adult patients from 18 and to 59 years of age, patients with organic bowel disease, renal, hepatic insufficiency and mental illness that significantly impairs self-report (schizophrenia, bipolar disorder, epilepsy).

The study design was a double-blind, placebo-controlled. In the experimental group, patients for 30 days in addition to their basic therapy received the nutraceutical “SZ Gastro” 1 capsule (730 mg) once a day during breakfast; in the control group, in addition to the basic therapy, — capsule with placebo (olive oil capsule) with a similar dosing regimen.

Basic pharmacological treatment for patients in the control and experimental groups was carried out in accordance with published recommendations [30, 31].

Research methods

Patients were examined by gastroenterologists, psychiatrists and clinical psychologists.

Evaluation of the intensity of functional gastroenterological symptoms

The 7×7 Questionnaire [32] was used to determine the intensity of IBS and FD symptoms. The questionnaire included seven main symptoms characteristic of these diseases: epigastric pain, epigastric burning and fullness, early satiety, abdominal pain, bloating, and disturbances in stool consistency and/or frequency. The main indicator of the presence and intensity of symptoms is the “Total score”, which is the sum of the scores of all symptoms at baseline and during treatment.

Assessment of emotional disturbances

The psychological state of the patients was assessed using the Four-Dimensional Distress, Depression, Anxiety, and Somatization Questionnaire (4DSQ) [33]. 4DSQ is a self-questionnaire that includes 50 questions. The final indicators are the sums of points on four subscales, reflecting four types of emotional disorders. The distress score is diagnostically significant at 10 points or more; depression — 2 points or more; anxiety — 8 points or more; somatization — 10 points or more.

Statistical data processing

Statistical data processing was carried out using the Statistica 10.0 statistical software package. The non-parametric Mann-Whitney *U*-test was used to determine the significance of differences between groups before the start of therapy. Pearson’s test of agreement (χ^2) was used to compare the effectiveness of treatment in both groups. Differences were

assessed as significant at a significance level of $p < 0.05$.

To assess the severity of the reduction in somatic symptoms, based on the results of the Questionnaire “7×7”, the indicator “percentage of improvement” was calculated. The percent improvement is the quotient of the difference between the mean at baseline and end of the study by the mean at baseline, taken as a percentage.

The effect of “SZ Gastro” on the psycho-emotional state of patients was determined by counting the proportion of patients whose symptoms, expressed at the beginning of the study, disappeared by the end of the study.

Results

52 patients were included and completed the study. Patients in the control and experimental groups did not statistically significantly differ in any of the parameters before the start of therapy. The severity of somatic symptoms in both groups in most cases corresponded to mild or moderate (Table 1).

The treatment scheme was similar in both groups. Patients with diarrheal and mixed variants of IBS received antispasmodics. IBS patients with constipation received antispasmodics in combination with a laxative of one of the groups (laxatives that increase the volume of feces, osmotic and stimulant laxatives).

When IBS was combined with FD, therapy with antispasmodics and proton pump inhibitors was prescribed.

Evaluation of the treatment effectiveness: somatic symptoms

The ongoing therapy in both groups led to a decrease in the intensity of symptoms. To the end of

Table 1. Characteristics of patients before the start of therapy

	SZ Gastro (N = 26)	Placebo (N = 26)	p-level
female	15	17	ns
male	11	9	ns
IBS	18	20	ns
IBS + FD	8	6	ns
Age (years)	34,65 ± 11,98	31,69 ± 9,34	0,51
Duration IBS (months)	73,58 ± 83,56	64,42 ± 68,13	0,98
7×7 “Total score”	11,73 ± 4,85	13,77 ± 5,80	0,10
4DSQ Distress	10,92 ± 7,28	11,00 ± 7,81	0,86
4DSQ Depression	1,65 ± 2,70	1,38 ± 2,02	0,79
4DSQ Anxiety	4,27 ± 4,66	4,27 ± 4,68	0,73
4DSQ Somatization	8,00 ± 3,35	10,04 ± 5,99	0,35

the study in the control group the intensity of symptoms decreased in 18 patients (69 %). The mean total score in the beginning of the study was 13.77, and at the end – 10.69 points (the level of mild disorder).

The effectiveness in the experimental group was greater. A decrease in the intensity of symptoms was noted in 21 patients (81 %) and the average intensity of symptoms decreased from 11.73 to 5.96 points (the borderline level). It was significantly lower than the severity of IBS and FD symptoms in the control group.

Comparison of groups in terms of “percentage improvement” also revealed a statistically significant superiority of “SZ Gastro” over placebo. If in the control group the percentage of improvement was 22.35 %, in patients in “SZ Gastro” it was 49.18 % ($\chi^2 = 15.9$; $p = 0.0001$).

Evaluation of the treatment effectiveness: emotional disturbances

In the beginning of the study more than half of the patients in both groups had emotional disorders. At least one type of disorder was observed in 16 (62 %) patients in the placebo group and in 15 (58 %) patients in the experimental group. The most common disturbances in both groups in the beginning of the study were distress (54 % in the placebo

group; 38 % in the SZ Gastro group) and somatization (42 % of patients in both groups).

By the end of the study, positive changes of the emotional state of patients in both groups was observed. However, in the experimental “SZ Gastro” group the improvement was greater. Thus, by the end of the study in the control group, only 42 % did not have any of the assessed emotional disorders, while in the experimental group – 73 %. The advantage of add-on “SZ Gastro” in comparison with placebo was seen in changes in severity of certain types of emotional disorders.

Approximately equal positive dynamics in both groups was noted only for depression. However, the number of patients where symptoms of distress ($\chi^2 = 18.7$; $p = 0.0000$), anxiety ($\chi^2 = 6.9$; $p = 0.0097$) and somatization ($\chi^2 = 14.99$; $p = 0.0001$) disappeared was significantly greater in experimental group (see Table 3).

Safety

The study demonstrated a favorable safety profile of “SZ Gastro” as add-on treatment. It was well tolerated by patients and did not cause clinically significant side effects. When comparing the results of clinical and biochemical blood tests, none of the

Table 2. Comparison of the intensity of symptoms of IBS and FD in the main and control groups at baseline and during treatment

	SZ Gastro (N = 26)	Placebo (N = 26)	p-level
7×7 “total score” in the beginning of the study	11,73 ± 4,85	13,77 ± 5,80	0,10
7×7 “total score” at the end of the study	5,96 ± 4,72	10,69 ± 7,04	0,01
% improvement*	49,18	22,35	$\chi^2 = 15,9$ $p = 0,0001$

Note: * “% improvement” is calculated as the quotient of the difference between the mean at baseline and the end of the study by the average at baseline, taken as a percentage and reflects the significance of the effect obtained.

Table 3. Comparison of the effectiveness of relief of emotional disorders in the experimental and control groups

	Placebo	SZ Gastro	p-level
Distress			
Number of patients with improvement	3 (21 %)	7 (70 %)	$\chi^2 = 18,7$; $p = 0,0000$
Number of patients with symptoms in the beginning of the study	14 (100 %)	10 (100 %)	
Depression			
Number of patients with improvement	6 (60 %)	7 (88 %)	$\chi^2 = 3,06$; $p = 0,08$
Number of patients with symptoms in the beginning of the study	10 (100 %)	8 (100 %)	
Anxiety			
Number of patients with improvement	4 (57 %)	7 (100 %)	$\chi^2 = 6,9$; $p = 0,0097$
Number of patients with symptoms in the beginning of the study	7 (100 %)	7 (100 %)	
Somatization			
Number of patients with improvement	4 (36 %)	10 (91 %)	$\chi^2 = 14,99$; $p = 0,0001$
Number of patients with symptoms in the beginning of the study	11 (100 %)	11 (100 %)	

patients showed deviations of the studied parameters (ALT, AST, alkaline phosphatase, amylase, creatinine) from normal values.

Discussion

IBS is a difficult to treat condition, including the diversity of the etiopathogenetic mechanisms underlying this disease. Current treatment approaches, although they give a positive effect, still do not fully satisfy either patients or doctors. In this regard, the search for new options for solving the problem of treating IBS continues.

The combination of menthol, gingerol and limonene proved to be a successful way to enhance the effects of existing treatment. Ingredients included in the composition of “SZ Gastro” address the spectrum of dysfunction of organs and systems, which clinically manifests as symptoms of IBS. This activity is carried out through the regulation of motility, restoration of adequate permeability of the muco-epithelial barrier, improving the composition of the intestinal microbiota.

The add-on of “SZ Gastro” to basic treatment for a month demonstrated a significant increase in overall effectiveness, due to its positive action on the emotional state of patients: decreasing anxiety and mental stress associated with symptoms from the gastrointestinal tract. Gingerol, a component of “SZ Gastro”, unlike many other plant substances, has the ability to penetrate the BBB [27]. Apparently, the consequence of this ability is its direct effect on emotional disorders, such as increased irritability, anxiety and distress symptoms, which breaks the vicious circle and in turn facilitates the management of such difficult in supervision patients.

It should be noted once more, that administration of psychopharmacological drugs to these patients requires significant efforts from the doctor: the selection of individual treatment regimens, dose titration, correction of side effects and, in most cases, observation by a psychiatrist. A general practitioner often encounters patients' distrust of psychopharmacotherapy, fear of taking such drugs. “SZ Gastro” may be a compromise solution if it is necessary to treat emotional imbalance in patients suffering from IBS and IBS in combination with FD.

Conclusion

As a result of the study, “SZ Gastro” showed its effectiveness in patients with IBS and IBS in combination with FD as an addition to standard therapy in terms of the intensity of somatic symptoms and emotional disorders. It can be assumed that it was precisely this direction of action of “SZ Gastro” that

allowed him to significantly enhance the effects of well-tested in clinical trials and proven in clinical practice medicines

“SZ Gastro” was well tolerated by patients and did not cause clinically significant side effects. Relatively small sample size and relatively short follow-up period can be attributed to certain limitations of the study.

The results obtained during the study, as well as currently available data on the mechanisms of action of the active components of “SZ Gastro” allow us to conclude that the inclusion of “SZ Gastro” in the treatment regimen for patients suffering from IBS and IBS in combination with FD is clinically justified and pathogenetically justified.

Reference / Литература

1. Mearin F., Lacy B.E., Chang L., Chey W.D., Lembo A.J., Simren M., et al. Bowel Disorders. *Gastroenterology*. 2016;S0016-5085(16)00222-5. DOI: 10.1053/j.gastro.2016.02.031
2. Black C.J., Ford A.C. Global burden of irritable bowel syndrome: trends, predictions and risk factors. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2020;17(8):473–86. DOI: 10.1038/s41575-020-0286-8
3. von Wulffen M., Talley N.J., Hammer J., McMaster J., Rich G., Shah A., et al. Overlap of Irritable Bowel Syndrome and Functional Dyspepsia in the Clinical Setting: Prevalence and Risk Factors. *Dig Dis Sci*. 2019;64(2):480–6. DOI: 10.1007/s10620-018-5343-6
4. Lee C., Doo E., Choi J.M., Jang S.H., Ryu H.S., Lee J.Y., et al. The Increased Level of Depression and Anxiety in Irritable Bowel Syndrome Patients Compared with Healthy Controls: Systematic Review and Meta-analysis. *J Neurogastroenterol Motil*. 2017;23(3):349–62. DOI: 10.5056/jnm16220
5. Perveen I., Rahman M.M., Saha M., Rahman M.M., Hasan M.Q. Prevalence of irritable bowel syndrome and functional dyspepsia, overlapping symptoms, and associated factors in a general population of Bangladesh. *Indian J Gastroenterol*. 2014;33(3):265–73. DOI: 10.1007/s12664-014-0447-1
6. Морозова М.А., Рупчев Г.Е., Алексеев А.А., Бениашвили А.Г., Маевская М.В., Полуэктова Е.А. и др. Дисфорический спектр эмоциональных расстройств у больных с синдромом раздраженного кишечника. *Рос журн гастроэнтерол гепатол колопроктол*. 2017;27(1):12–22. [Morozova M.A., Rupchev G.Y., Alekseyev A.A., Beniashvili A.G., Mayevskaya M.V., Poluektova Y.A., et al. Dysphoric spectrum of emotional disorders at irritable bowel syndrome. *Rus J Gastroenterol Hepatol Coloproctol*. 2017;27(1):12–22 (In Russ.)]. DOI: 10.22416/1382-4376-2017-27-1-12-22
7. Морозова М.А., Рупчев Г.Е., Алексеев А.А., Ульянин А.И., Полуэктова Е.А., Ивашкин В.Т. Латентная дисфория в структуре эмоциональных расстройств у пациенток с функциональным запором. *Клиническая и специальная психология*. 2021;10(4):68–92. [Morozova M.A., Rupchev G.E., Alekseyev A.A., Ulyanin A.I., Poluektova E.A., Ivashkin V.T. Latent Dysphoria in the Structure of Emotional Disorders in Patients with Functional Constipation Clinical Psychology and Special Education. 2021;10(4):68–92 (In Russ.)]. DOI: 10.17759/cpse.2021100404
8. Полуэктова Е.А., Курбатова А.А., Рупчев Г.Е., Шептулин А.А., Ивашкин В.Т. Роль эмоциональных

- расстройств, личностных особенностей и нарушения интрацептивных ощущений в формировании соматических симптомов у больных с синдромом раздраженного кишечника. Рос журн гастроэнтерол гепатол колопроктол. 2013;23(6):20–8. [Poluektova E.A., Kurbatova A.A., Rupchev G.E., Sheptulin A.A., Ivashkin V.T. Role of emotional disorders, personality features and disorders of intraceptive sensation in development of somatic symptoms at irritable bowel syndrome. Rus J Gastroenterol Hepatol Coloproctol. 2013;23(6):20–8 (In Russ.)].
9. 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
 10. 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 (Клинической 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
 11. Kleinstäuber M., Witthöft M., Steffanowski A., van Marwijk H., Hiller W., Lambert M.J. Pharmacological interventions for somatoform disorders in adults. Cochrane Database Syst Rev. 2014;(11):CD010628. DOI: 10.1002/14651858.CD010628.pub2
 12. Sachdeva V., Roy A., Bharadvaja N. Current Prospects of Nutraceuticals: A Review. Curr Pharm Biotechnol. 2020;21(10):884–96. DOI: :10.2174/1389201021666200130113441
 13. Полуэктова Е.А., Бениашвили А.Г., Масленников Р.В. Нутрицевтики и «фармацевтики». Рос журн гастроэнтерол гепатол колопроктол. 2020;30(2):68–75. [Poluektova E.A., Beniashvili A.G., Maslennikov R.V. Nutraceuticals and Pharmaceuticals. Rus J Gastroenterol Hepatol Coloproctol. 2020;30(2):68–75 (In Russ.)]. DOI: 10.22416/1382-4376-2020-30-2-68-75
 14. Quigley E.M., Fried M., Gwee K.A., Khalif I., Hungin A.P., Lindberg G., et al. World Gastroenterology Organisation Global Guidelines Irritable Bowel Syndrome: A Global Perspective Update September 2015. J Clin Gastroenterol. 2016;50(9):704–13. DOI: :10.1097/MCG.0000000000000653
 15. Khanna R., MacDonald J.K., Levesque B.G. Peppermint oil for the treatment of irritable bowel syndrome: a systematic review and meta-analysis. J Clin Gastroenterol. 2014;48(6):505–12. DOI: 10.1097/MCG.0b013e3182a88357
 16. Alammam N., Wang L., Saberi B., Nanavati J., Holtmann G., Shinohara R.T., et al. The impact of peppermint oil on the irritable bowel syndrome: a meta-analysis of the pooled clinical data. BMC Complement Altern Med. 2019;19(1):21. DOI: 10.1186/s12906-018-2409-0
 17. Amato A., Liotta R., Mulè F. Effects of menthol on circular smooth muscle of human colon: analysis of the mechanism of action. Eur J Pharmacol. 2014;740:295–301. DOI: 10.1016/j.ejphar.2014.07.018
 18. Oz M., El Nebrisi E.G., Yang K.H.S., Howarth F.C., Al Kury L.T. Cellular and Molecular Targets of Menthol Actions. Front Pharmacol. 2017;8:472. DOI: 10.3389/fphar.2017.00472
 19. Luo L., Yan J., Chen B., Luo Y., Liu L., Sun Z., et al. The effect of menthol supplement diet on colitis-induced colon tumorigenesis and intestinal microbiota. Am J Transl Res. 2021;13(1):38–56.
 20. Xue J., Li H., Deng X., Ma Z., Fu Q., Ma S. L-Menthone confers antidepressant-like effects in an unpredictable chronic mild stress mouse model via NLRP3 inflammasome-mediated inflammatory cytokines and central neurotransmitters. Pharmacol Biochem Behav. 2015;134:42–8. DOI: 10.1016/j.pbb.2015.04.014
 21. d'Alessio P.A., Ostan R., Bisson J.F., Schulzke J.D., Ursini M.V., Béné M.C. Oral administration of d-limonene controls inflammation in rat colitis and displays anti-inflammatory properties as diet supplementation in humans. Life Sci. 2013;92(24–26):1151–6. DOI: 10.1016/j.lfs.2013.04.013
 22. Rehman M.U., Tahir M., Khan A.Q., Khan R., Oday-O-Hamiza, Lateef A., et al. D-limonene suppresses doxorubicin-induced oxidative stress and inflammation via repression of COX-2, iNOS, and NF- κ B in kidneys of Wistar rats. Exp Biol Med (Maywood). 2014;239(4):465–76. DOI: 10.1177/1535370213520112
 23. Nikkha B., Bodagh M., Maleki I., Hekmatdoost A. Ginger in gastrointestinal disorders: A systematic review of clinical trials. Food Sci Nutr. 2019;7(1):96–108. DOI: 10.1002/fsn3.807
 24. Ghayur M.N., Gilani A.H. Pharmacological basis for the medicinal use of ginger in gastrointestinal disorders. Dig Dis Sci. 2005;50(10):1889–97. DOI: 10.1007/s10620-005-2957-2
 25. Giacosa A., Morazzoni P., Bombardelli E., Riva A., Bianchi Porro G., Rondanelli M. Can nausea and vomiting be treated with ginger extract? Eur Rev Med Pharmacol Sci. 2015;19(7):1291–6.
 26. Mukonowenzou N.C., Adeshina K.A., Donaldson J., Ibrahim K.G., Usman D., Erlwanger K.H. Medicinal Plants, Phytochemicals, and Their Impacts on the Maturation of the Gastrointestinal Tract. Front Physiol. 2021;12:684464. DOI: 10.3389/fphys.2021.684464
 27. Simon A., Darcsi A., Kéry Á., Riethmüller E. Blood-brain barrier permeability study of ginger constituents. J Pharm Biomed Anal. 2020;177:112820. DOI: 10.1016/j.jpba.2019.112820
 28. Nievergelt A., Huonker P., Schoop R., Altmann K.H., Gertsch J. Identification of serotonin 5-HT_{1A} receptor partial agonists in ginger. Bioorg Med Chem. 2010;18(9):3345–51. DOI: 10.1016/j.bmc.2010.02.062
 29. Ivashkin V.T., Kudryavtseva A.V., Krasnov G.S., Poluektov Yu.M., Morozova M.A., Shifrin O.S., et al. Efficacy and safety of a food supplement with standardized menthol, limonene, and gingerol content in patients with irritable bowel syndrome: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. PLOS ONE. 2022;17(6):e0263880. doi: 10.1371/journal.pone.0263880.
 30. Ивашкин В.Т., Шелыгин Ю.А., Баранская Е.К., Белоусова 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 колопроктол. 2017;27(5):76–93. [Ivashkin V.T., Shelygin Yu.A., Baranskaya E.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
31. *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., 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 Coloproctol. 2017;27(1):50–61 (In Russ.)]. DOI: 10.22416/1382-4376-2017-27-1-50-61
 32. *Ивашкин В.Т., Шептулин А.А., Полуэктова Е.А., Рейхарт Д.В., Белостоцкий А.В., Дроздова А.А. и др.* Возможности применения Опросника «7×7» (7 симптомов за 7 дней) для оценки динамики симптомов функциональной диспепсии и синдрома раздраженного кишечника. Рос журн гастроэнтерол гепатол колопроктол. 2016;26(3):24–33. [Ivashkin V.T., Sheptulin A.A., Poluektova E.A., Reykhart D.V., Belostotsky A.V., et al. Potential of «7×7» (7 symptoms per 7 days) questionnaire assessment of symptom dynamics of functional dyspepsia and irritable bowel syndrome. Rus J Gastroenterol Hepatol Coloproctol. 2016;26(3):24–33 (In Russ.)]. DOI: 10.22416/1382-4376-2016-26-3-24-33
 33. *Terluin B., van Marwijk H.W., Adèr H.J., de Vet H.C., Penninx B.W., Hermens M.L., et al.* The Four-Dimensional Symptom Questionnaire (4DSQ): a validation study of a multidimensional self-report questionnaire to assess distress, depression, anxiety and somatization. BMC Psychiatry. 2006;6:34. DOI: 10.1186/1471-244X-6-34

Information about the authors

Vladimir T. Ivashkin — Dr. Sci. (Med.), Full Member of the Russian Academy of Sciences, Prof., Head of the Chair of Internal Disease Propaedeutics, Gastroenterology and Hepatology, Faculty of Medicine, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); Chief External Expert (gastroenterology), Ministry of Health of the Russian Federation.

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

Margarita A. Morozova — Dr. Sci. (Med.), Prof., Head of the Laboratory of Psychopharmacology, Research Centre for Mental Health.

Contact information: margmorozova@gmail.com; 115522, Moscow, Kashirskoye Shosse, 34.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7847-2716>

Elena A. Poluektova — Dr. Sci. (Med.), Prof., Chair of Internal Disease Propaedeutics, Gastroenterology and Hepatology, Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine, 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, str. Pogodinskaya, 1, building 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1312-120X>

Oleg S. Shifrin — Dr. Sci. (Med.), Prof., Chair of Internal Disease Propaedeutics, Gastroenterology and Hepatology, Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); Head of the 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: shifrin_o_s@staff.sechenov.ru; 119435, Moscow, Pogodinskaya str., 1, bld. 1.
ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-8148-2862>

Сведения об авторах

Ивашкин Владимир Трофимович — доктор медицинских наук, профессор, академик РАН, заведующий кафедрой пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии лечебного факультета ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» (Сеченовский университет) Министерства здравоохранения Российской Федерации; главный внештатный гастроэнтеролог 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>

Морозова Маргарита Алексеевна — доктор медицинских наук, профессор, руководитель лаборатории психофармакологии ФГБНУ «Научный центр психического здоровья».

Контактная информация: margmorozova@gmail.com; 115522, г. Москва, Каширское шоссе, д. 34.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7847-2716>

Полуэктова Елена Александровна — доктор медицинских наук, профессор кафедры пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» (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: <https://orcid.org/0000-0003-1312-120X>

Шифрин Олег Самуилович — доктор медицинских наук, профессор кафедры пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет) Министерства здравоохранения Российской Федерации; заведующий отделением хронических заболеваний кишечника и поджелудочной железы Клиники пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии имени В.Х. Василенко ФГАОУ ВО «Первый Московский

Allan G. Beniashvili — Cand. Sci. (Med.), Senior Researcher, Laboratory of Psychopharmacology, Research Centre for Mental Health.

Contact information: beniashvilia@yandex.ru;

115522, Moscow, Kashirskoye Shosse, 34.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5149-3760>

Georgiy E. Rupchev — Cand. Sci. (Psychol.), Researcher, Laboratory of Psychopharmacology, Research Centre for Mental Health.

Contact information: rupchevgeorg@mail.ru;

115522, Moscow, Kashirskoye Shosse, 34.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1948-6090>

Andrey A. Alekseev — Physician (clinical psychology), Laboratory of Psychopharmacology, Research Centre for Mental Health.

Contact information: alekseev.a.a@list.ru;

115522, Moscow, Kashirskoye Shosse, 34.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3690-8662>

Yuriy M. Poluektov — Engelhardt Institute of Molecular Biology, Russian Academy of Sciences.

Contact information: yuripoul@gmail.com;

119334, Moscow, Vavilova str., 32.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9710-7490>

Zarina A. Mamieva — Postgraduate Student, Chair of Internal Disease Propaedeutics, Gastroenterology and Hepatology, Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).

Contact information: mamieva_z_a@student.sechenov.ru;

119435, Moscow, Pogodinskaya str., 1, bld. 1.

ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-5673-7920>

Aleksandra L. Kovaleva — Postgraduate Student, Chair of Internal Disease Propaedeutics, Gastroenterology and Hepatology, Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).

Contact information: kovaleva_a_l@student.sechenov.ru;

119435, Moscow, Pogodinskaya str., 1, building 1.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5965-2626>

Anatoliy I. Ulyanin — Postgraduate Student, 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: ulyanin_a_i@staff.sechenov.ru;

119435, Moscow, Pogodinskaya str., 1, bld. 1.

государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» (Сеченовский университет) Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Контактная информация: shifrin_o_s@staff.sechenov.ru;

119435, г. Москва, ул. Погодинская, д. 1, стр. 1.

ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-8148-2862>

Бенишвили Аллан Герович — кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник лаборатории психофармакологии ФГБНУ «Научный центр психического здоровья».

Контактная информация: beniashvilia@yandex.ru;

115522, г. Москва, Каширское шоссе, д. 34.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5149-3760>

Рупчев Георгий Евгеньевич — кандидат психологических наук, научный сотрудник лаборатории психофармакологии ФГБНУ «Научный центр психического здоровья».

Контактная информация: rupchevgeorg@mail.ru;

115522, г. Москва, Каширское шоссе, д. 34.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1948-6090>

Алексеев Андрей Андреевич — клинический психолог лаборатории психофармакологии ФГБНУ «Научный центр психического здоровья».

Контактная информация: alekseev.a.a@list.ru;

115522, г. Москва, Каширское шоссе, д. 34.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3690-8662>

Полуэктов Юрий Михайлович — ФГБНУ «Институт молекулярной биологии им. В.А. Энгельгардта Российской академии наук».

Контактная информация: yuripoul@gmail.com;

119334, г. Москва, ул. Вавилова, д. 32.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9710-7490>

Мамиева Зарина Ахсарбековна — аспирант кафедры пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» (Сеченовский университет) Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Контактная информация: mamieva_z_a@student.sechenov.ru;

119435, г. Москва, ул. Погодинская, д. 1, стр. 1.

ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-5673-7920>

Ковалева Александра Леонидовна — аспирант кафедры пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» (Сеченовский университет) Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Контактная информация: kovaleva_a_l@student.sechenov.ru;

119435, г. Москва, ул. Погодинская, д. 1, стр. 1.

ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-5965-2626>

Ульянин Анатолий Игоревич — аспирант 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: ulyanin_a_i@staff.sechenov.ru;
119435, г. Москва, ул. Погодинская, д. 1, стр. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5506-5555>

Elizaveta A. Trush — Postgraduate Student, Chair of Internal Disease Propaedeutics, Gastroenterology and Hepatology, Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).
Contact information: dr.gon-fly@mail.ru;
119435, Moscow, Pogodinskaya, 1 str., building 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5965-2626>

Труш Елизавета Александровна — аспирант кафедры пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» (Сеченовский университет) Министерства здравоохранения Российской Федерации.
Контактная информация: dr.gon-fly@mail.ru;
119435, г. Москва, ул. Погодинская, д. 1, стр. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2449-6912>

Submitted: 12.03.2022 Accepted: 20.04.2022 Published: 15.05.2022
Поступила: 12.03.2022 Принята: 20.04.2022 Опубликовано: 15.05.2022

* Corresponding author / Автор, ответственный за переписку



Антеградная эндобилиарная щипцовая биопсия улучшает диагностику опухоли Клацкина по сравнению с браш-биопсией

А.В. Козлов^{1,*}, П.Г. Таразов¹, А.А. Поликарпов¹, А.В. Моисеенко¹, А.И. Урбанский¹, М.В. Юткин¹, Г.М. Якшиева², Д.А. Гранов^{1,2}

¹ ФГБУ «Российский научный центр радиологии и хирургических технологий имени академика А.М. Гранова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Российская Федерация

² ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Российская Федерация

Цель. Сравнить безопасность и морфологическую информативность щипцовой и браш-биопсии у пациентов с опухолью Клацкина.

Материалы и методы. За период 2013–2020 гг. чрескожное чреспеченочное холангиодренирование выполнено у 52 пациентов с опухолью Клацкина (27 женщин, 25 мужчин; средний возраст 59 лет). После этого антеградным доступом проведена верификация диагноза (74 процедуры): с 2013 по 2017 г. браш-биопсия ($n = 36$; 48,6 %) и с 2017 по 2020 г. щипцовая биопсия ($n = 38$; 51,4 %). Результаты биопсии были подтверждены последующим исследованием послеоперационного материала или клинико-рентгенологическими данными наблюдения пациентов.

Результаты. Нежелательных явлений, связанных с браш-биопсией, не было. Отмечены осложнения у пациентов, связанные со щипцовой биопсией: в трех случаях (7,9 %) развилась гемобилия, которая была купирована консервативными методами в течение 1 сут. После выполнения 74 процедур биопсий у 52 больных злокачественное поражение желчевыводящих путей было выявлено при щипцовой биопсии в 79,0 %, а при браш-биопсии в 66,7 % случаев. Степень дифференцировки опухоли была определена у 60,0 % ($n = 18$) против 12,5 % ($n = 3$) ($p < 0,01$) соответственно. Чувствительность и специфичность при щипцовой биопсии были выше, чем при браш-биопсии: 82,4 и 75,0 % против 73,3 и 66,7 % ($p > 0,05$).

Выводы. Эндобилиарная биопсия антеградным доступом является безопасной методикой как при браш-, так и при щипцовой методике. Однако при заборе материала щипцами увеличивается чувствительность и специфичность диагностики, возможность определения степени дифференцировки опухоли.

Ключевые слова: внепеченочная холангиокарцинома, опухоль Клацкина, браш-биопсия, щипцовая биопсия, холангиодренирование

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликтов интересов.

Для цитирования: Козлов А.В., Таразов П.Г., Поликарпов А.А., Моисеенко А.В., Урбанский А.И., Юткин М.В., Якшиева Г.М., Гранов Д.А. Антеградная эндобилиарная щипцовая биопсия улучшает диагностику опухоли Клацкина по сравнению с браш-биопсией. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2022;32(2):45–54. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2022-32-2-45-54>

Antegrade Endobiliary Forceps Biopsy Improves Diagnosis of Klatskin Tumor Compared to Brush Biopsy

Aleksey V. Kozlov^{1,*}, Pavel G. Tarazov¹, Aleksey A. Polikarpov¹, Andrey V. Moiseenko¹, Aleksandr I. Urbanskiy¹, Maksim V. Jutkin¹, Gezel' M. Jakshieva², Dmitriy A. Granov^{1,2}

¹ Russian Scientific Center of Radiology and Surgical Technologies named after academician A.M. Granov, Saint Petersburg, Russian Federation

² First St. Petersburg State Medical University named after Academician I.P. Pavlov, Saint Petersburg, Russian Federation

Aim. To evaluate the safety and accuracy of percutaneous transhepatic biliary biopsy in patients with suspected Klatskin tumor.

Materials and methods. Between 2013–2020, percutaneous transhepatic biliary drainage (PTBD) was performed in 52 patients with Klatskin tumor, complicated by obstructive jaundice. After successful PTBD, the diagnosis was verified by antegrade access. 74 procedures were performed: brush ($n = 36$; 48.6 %) or forceps biopsies ($n = 38$; 51.4 %).

Results. There were no adverse events associated with a brush biopsy. Only grade I complications were after the forceps technique: 3 patients (7.9 %) developed hemobilia, which was corrected conservatively. Malignant lesions of the biliary tract were detected by forceps technique in 79.0 %, brush biopsy in 66.7 % ($p > 0,05$). The degree of tumor differentiation was determined in 60.0 % ($n = 18$) vs 12.5 % ($n = 3$) ($p < 0,01$), respectively.

Sensitivity and specificity of forceps biopsy were slightly higher than in brush: 82.4 % and 75.0 % vs 73.3 % and 66.7 % ($p > 0,05$).

Conclusions. Antegrade percutaneous transhepatic biliary biopsy is safe for both brush and forceps techniques. However, forceps biopsy has higher sensitivity and specificity in the diagnosis Klatskin tumor and better possibility of determining the degree of malignancy differentiation.

Keywords: cholangiocarcinoma, Klatskin tumor, brush biopsy, forceps biopsy, percutaneous transhepatic biliary drainage

Conflict of Interest: The authors have no conflicts of interest.

For citation: Kozlov A.V., Tarazov P.G., Polikarpov A.A., Moiseenko A.V., Urbanskiy A.I., Jutkin M.V., Jakshieva G.M., Granov D.A. Antegrade Endobiliary Forceps Biopsy Improves Diagnosis of Klatskin Tumor Compared to Brush Biopsy. Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology. 2022;32(2):45–54. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2022-32-2-45-54>

Введение

Холангиоцеллюлярный рак составляет 3 % случаев всех злокачественных новообразований органов пищеварения и занимает второе место по частоте среди больных первичными опухолями печени [1, 2]. Холангиокарциномы делятся по анатомическому расположению на внутри- и внепеченочные, причем последние выявляются значительно чаще, и в 50 % случаев они локализируются в зоне ворот печени (опухоли Клацкина). Аденокарцинома средней и низкой степени дифференцировки составляет 90–95 % случаев холангиоцеллюлярного рака [3–5].

Резекция и трансплантация печени позволяют достичь наилучшего результата лечения. Однако операбельность находится в пределах 20–27 % [6, 7], медиана выживаемости составляет 25–40 мес., а показатель 5-летней выживаемости — около 25 % [2, 8, 9]. Медиана выживаемости пациентов при паллиативном лечении местнораспространенной опухоли — 13,8–16,7 мес., а при наличии отдаленных метастазов — 7–9 мес. [10].

Морфологическая верификация опухоли Клацкина затруднена анатомической локализацией образования и, как правило, тяжелым состоянием больных. Согласно клиническим рекомендациям [3] биопсия не обязательна перед хирургическим вмешательством, но необходима для назначения противоопухолевых методов лечения.

Существует несколько методик взятия гистологического материала из желчных протоков: чрескожная, аспирационная, эндобилиарная щипцовая, пункционная под эндоскопическим ультразвуковым контролем, браш-биопсия. По данным большинства авторов, специфичность при внутрипротоковой биопсии составляет 100 %. В то же время показатели чувствительности браш- и щип-

цовой биопсии находятся в широком диапазоне: 0–87 и 0–94 % соответственно [11, 12]. В отечественной литературе публикации, посвященные этому вопросу, отсутствуют. Учитывая неоднозначные данные, полученные разными авторами, необходимо улучшение методов верификации внепеченочного холангиоцеллюлярного рака.

Целью настоящего исследования являлось сравнение безопасности и морфологической информативности щипцовой и браш-биопсии у больных опухолью Клацкина.

Материал и методы

За период 2013–2020 гг. в Российский научный центр радиологии и хирургических технологий имени академика А.М. Гранова (РНЦРХТ им. ак. А.М. Гранова) поступили для дообследования и лечения 128 больных с предварительным диагнозом «внепеченочная холангиокарцинома». Чрескожное чреспеченочное холангиодренирование до поступления в наш центр было выполнено у 114 (89,0 %), в РНЦРХТ у 7 (5,5 %). Еще у 7 пациентов (5,5 %) была выявлена опухоль желчных протоков с их расширением без гипербилирубинемии.

Гистологическая верификация осуществлена в других клиниках у 35 пациентов. Степень дифференцировки аденокарциномы была низкой у трех (8,6 %) пациентов, умеренной — у 7 (20,0 %), высокой — у одного (2,8 %). Недифференцированный рак желчных протоков выявлен у 24 (68,6 %).

Гистологическое исследование отсутствовало у 93 больных. Послеоперационное морфологическое заключение было получено у 24 пациентов, гистологическую верификацию не выполняли из-за тяжести состояния у 17, а остальные 52 пациента нуждались в биопсии для начала специфической терапии.

Забор материала осуществляли антеградным чрескожным чреспеченочным доступом у 52 пациентов (27 женщин, 25 мужчин; средний возраст 59 лет) с наружно-внутренними холангиодренажами. Выполнили 74 процедуры: с 2013 по 2017 г. браш-биопсию ($n = 36$; 48,6 %), а с 2017 по 2020 г. щипцовую биопсию ($n = 38$; 51,4 %). С целью профилактики осложнений, связанных с травматизацией пункционного канала, взятие гистологического материала осуществляли не ранее чем через 5–7 суток после первичного холангиодренирования. Изучали безопасность, чувствительность и специфичность обеих методик. Результаты биопсии опухоли Клацкина подтверждали последующим исследованием послеоперационного материала или клиничко-рентгенологическими данными наблюдения пациентов.

Методика биопсии

Биопсию выполняли под местной анестезией. Первым этапом удаляли холангиодренаж на проводнике. Интродюсер 7–10 F проводили в желчные протоки проксимальнее места обструкции и выполняли холангиографию с введением разбавленного 76 % контрастного вещества («Ультравист», «Оминипак», «Оптирей»). Оценивали локализацию, протяженность и распространенность опухолевой стриктуры по классификации Bismuth-Corlette.

Для браш-биопсии применяли одноразовую эндоскопическую билиарную цитологическую щетку BC-202D-2010 (Olympus, США) диаметром 3,0 мм и длиной 10,0 мм. Через интродюсер, параллельно проводнику, щетку устанавливали к месту обструкции желчных протоков и два-три раза проводили ей по всей стриктуре. Материал фиксировали

в пробирке с формалином. Процедуру повторяли три раза, после чего материал отправляли на цитологическое исследование (рис. 1).

Для щипцовой биопсии использовали рентгеноконтрастные изгибаемые/вращающиеся биопсийные щипцы Cordis BI-PAL 7 F (2,33 мм) длиной 50 см. По инструкции производителя, основным показанием для их применения является биопсия эндомиокарда, однако указано, что допустимо видоизменение процедуры. После ознакомления с характеристиками щипцов (длиной, диаметром, жесткостью, возможностью изменения угла между сопрягаемыми частями, наличия режущих браншей) мы сочли возможным их применение для биопсии желчных протоков.

Последовательность манипуляций была следующей. После диагностической холангиографии удаляли проводник, так как он не позволял оптимально забирать материал по всей окружности стриктуры. Через интродюсер устанавливали щипцы в зону обструкции и раскрытыми браншами упирались в стенку желчного протока, пораженного опухолью. Щипцы плотно смыкали и одновременно подтягивали их наружу. Материал забирали четыре раза из разных участков стриктуры: три фрагмента для гистологического исследования и один для цитологического (рис. 2).

Процедуры заканчивали установкой билиарного дренажа в первоначальное положение для адекватного оттока желчи. После выполнения биопсии материал отправляли на цитологическое и гистологическое исследование.

Проводимые методики были одобрены (повторно) локальным этическим комитетом ФГБУ «РНЦРХТ им. ак. А.М. Гранова» Минздрава

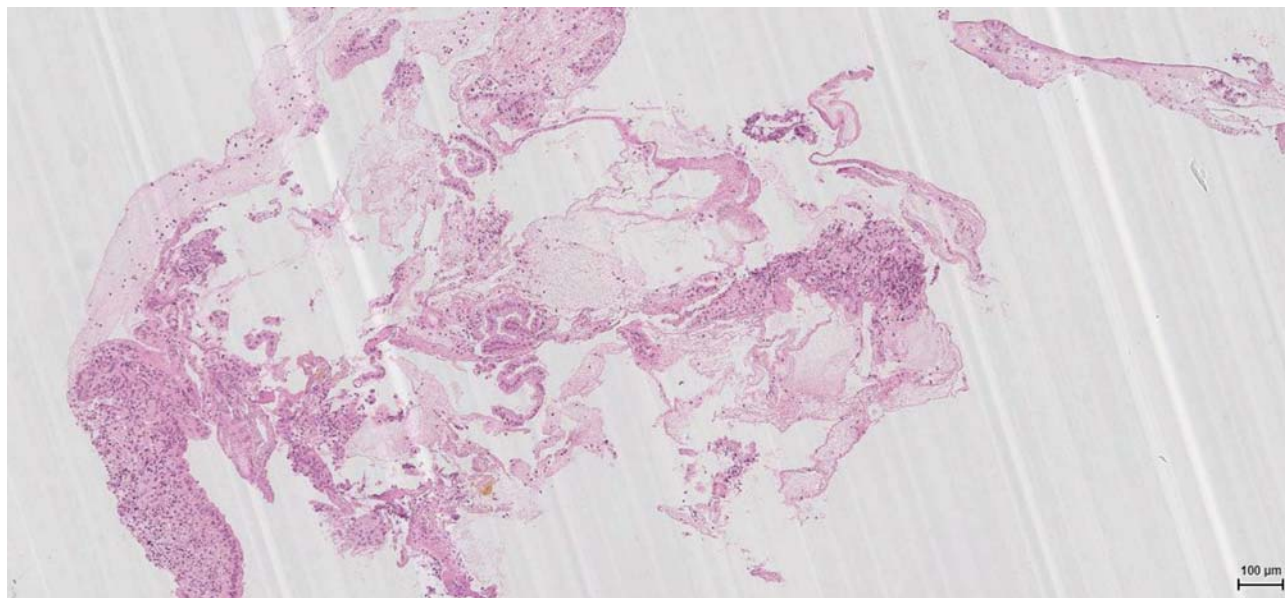
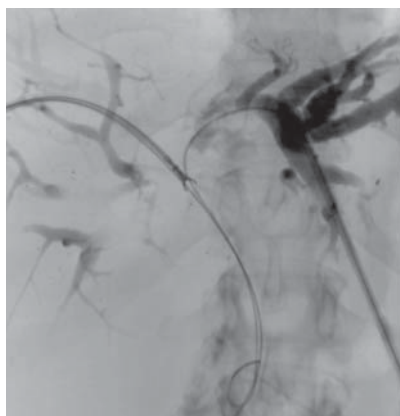
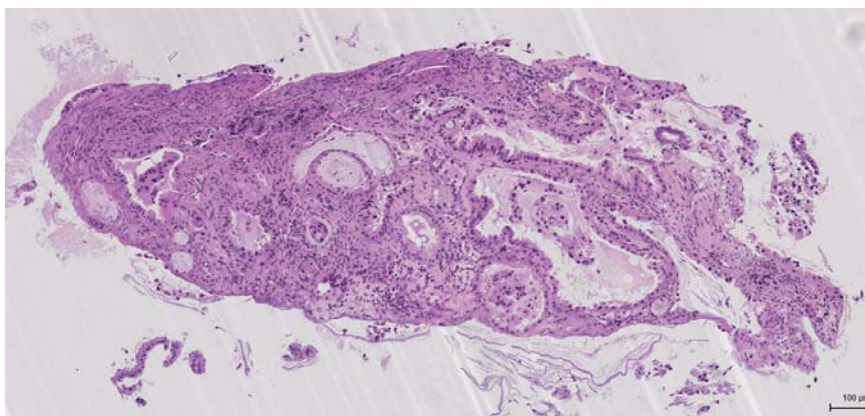


Рис. 1. Гистологический материал, полученный при браш-биопсии у пациента с опухолью Клацкина, Bismuth IIIa. Фрагмент слизистой оболочки желчного протока, скарифицированные пласты покровного эпителия оболочки желчного протока типичного строения (гематоксилин и эозин, $\times 4$)



А



В

Рис. 2. Щипцовая биопсия у пациентки с опухолью Клацкина, Bismuth IV. А — холангиография с последующей щипцовой биопсией опухоли общего желчного протока из правого доступа. Видны раскрытые бранши щипцов; В — биопсийный материал. Фрагмент стенки желчного протока с разрастанием высокодифференцированной аденокарциномы (гематоксилин и эозин, $\times 6$)

России (протокол № 03–04/2022 от 28.04.2022). Диагностические и лечебные процедуры, сбор данных и материала, а также опрос проводили после получения от больных добровольного письменного согласия. Для оценки достоверности разности показателей применяли *t*-критерий Стьюдента. В качестве исследуемых показателей использованы выборочные доли (относительные частоты). Доверительные интервалы для них строились по методу Фишера. Для особых случаев (0 и 100 %) применялась формула вероятности биномиального распределения для событий, которые не происходят. Все вычисления проводились в программе Microsoft Excel 2019.

Результаты исследования

После выполнения 74 биопсий у 52 больных злокачественное поражение желчевыводящих путей было выявлено: при щипцовой методике в 79,0 %, при браш-биопсии в 66,7 % случаях. Степень дифференцировки опухоли была определена у 60,0 % ($n = 18$) против 12,5 % ($n = 3$) ($p < 0,01$) соответственно (табл. 1).

Диагноз внепеченочной холангиокарциномы не подтвердился у 6 (11,5 %) пациентов с подозрением на опухоль Клацкина. В этих случаях было выполнено 7 процедур биопсии: три с помощью щетки и четыре с помощью щипцов (у одного больного выполнили забор материала два раза). При гистологическом исследовании опухолевые клетки не были обнаружены. После определения маркеров аутоиммунного поражения печени, выполнения магнитно-резонансной и компьютерной томографии в динамике был установлен диагноз склерозирующего холангита у 5 пациентов, еще в одном наблюдении после исследования операционного материала выявлена гемангиоэпителиома печени. Таким образом, чувствительность и специ-

фичность щипцовой биопсии и браш-биопсии составили 82,4 и 75,0 % против 73,3 и 66,7 % ($p > 0,05$), но разница не достигла статистической значимости (табл. 2).

Нежелательных явлений, связанных с браш-биопсией, не было. Отмечены только осложнения I степени по классификации CIRSE (2017) [13] у пациентов со щипцовой методикой, которые не увеличили сроки обычного послеоперационного периода. В трех случаях (7,9 %) развилась гемобилия, которая была купирована консервативными методами в течение 1 сут.

Обсуждение

Сложность диагностики опухоли Клацкина на ранних стадиях связана с отсутствием патогномоничных симптомов заболевания. Неспецифические жалобы, характерные для большинства онкологических пациентов (усталость, анорексия и потеря веса), отмечаются в 56 % наблюдений. Первым проявлением у 90 % пациентов является желтуха, сопровождающаяся в 10 % острым холангитом [4]. Таким образом, осложнения основного заболевания манифестируют при большом объеме опухоли, способном перекрыть просвет желчного протока [14].

По характеру роста выделяют три подтипа опухоли Клацкина: склерозирующий (≥ 70 %), узловой (20 %) и папиллярный (5–10 %). Первые два, как правило, плотной структуры располагаются в области ворот печени. Узловой и особенно склерозирующий подтип характеризуются развитием десмопластической реакции: опухоль стимулирует радиальное или продольное разрастание соединительной ткани с циркулярным утолщением желчного протока. Строма разъединяет раковые клетки между собой и приводит к «малоклеточности» опухолевого компонента. Это уменьшает вероятность

Таблица 1. Гистологические результаты 74 процедур антеградной внутрипротоковой биопсии у 52 больных с подозрением на опухоль Клацкина

Гистологическое заключение	Браш-биопсия (n = 36)	Щипцовая биопсия (n = 38)	Hazard Ratio (95 % confidence interval)	p-value
Степень дифференцировки				
G1	1	5	0,176 (0,119–0,723)	0,4
G2	2	8		
G3	0	5		
Недифференцированный рак	21	12	1,847 (0,774–5,028)	0,01
Без опухолевых элементов	12	8	1,583 (0,614–4,169)	0,24

Таблица 2. Сравнение щипцовой и браш-биопсии

Показатель	Браш-биопсия	Щипцовая биопсия
Число процедур	36	38
Определение степени дифференцировки	12,5 %	60,0 %
Чувствительность	73,3 %	82,4 %
Специфичность	66,7 %	75,0 %
Положительная прогностическая ценность	91,7	96,6 %
Отрицательная прогностическая ценность	33,3	33,3 %
Точность	72,2	81,6 %
Осложнения I степени	0	7,9 %

обнаружения аденокарциномы в биопсийном материале и увеличивает число ложноотрицательных морфологических заключений [14].

С другой стороны, склерозирующие и узловые формы характеризуются ранней инвазией в перидуктальные нервные и сосудистые сплетения, что приводит к воспалению в этой зоне. Изменения в эпителиоцитах еще больше усиливаются при наличии билиарной инфекции или сопутствующем первичном склерозирующем холангите. Это тоже усложняет морфологическое исследование биопсийного материала и приводит к ложноположительным заключениям, так как реактивные клетки часто имитируют раковые [15].

На момент установки диагноза опухоль этих двух подтипов уже врастает в окружающую паренхиму печени в 90–95 % случаев. Поэтому практически у всех операбельных больных необходимо выполнение «большой» резекции в объеме гемигепатэктомии. Третий, папиллярный подтип внепеченочного холангиоцеллюлярного рака развивается преимущественно в дистальном отделе холедоха. Структура новообразований мягкая, рыхлая, часто в виде подвижной полиповидной массы на выраженном основании, которая расширяет, а не сжимает желчный проток. Поэтому папиллярный подтип редко распространяется на соседние анатомические зоны, что в большинстве случаев позволяет хирургам ограничиться только резекцией холедоха с благоприятным прогнозом выживаемости [9, 14, 16].

Дифференциальный диагноз опухоли Клацкина следует проводить с доброкачественными стриктурами, другими первичными и метастатическими новообразованиями. В удаленных на операции фрагментах в 10–15 % наблюдений обнаруживаются доброкачественные заболевания [4, 16, 17]. В нашем исследовании диагноз холангиокарциномы не подтвердился у 6 больных (11,5 %): у 5 имел место склерозирующий холангит, у одного гемангиоэпителиома печени.

При опухоли Клацкина возможности чрескожной биопсии ограничены удаленным анатомическим расположением, множеством магистральных сосудов по ходу предполагаемой пункции, «стелющимся» ростом опухоли. В связи с этим основными методами забора ткани являются внутрипротоковые манипуляции.

Данные о применении эндоскопической ультрасонографии с биопсией противоречивы. Так, по результатам исследования D. Dondossola и соавт. (2020), использование этой методики невозможно у пациентов после наложения билиодигестивных анастомозов, а чувствительность напрямую зависит от анатомического расположения опухоли [2]. Этот показатель уменьшается со 100 % в случае поражения дистальных желчных протоков до 83 % при проксимальном распространении, при общей специфичности 92–100 %. Стоит подчеркнуть, что браш-биопсия и тонкоигльная аспирация сопровождаются повышенным риском имплантационно-

го метастазирования. Это касается в первую очередь аспирационной техники, так как биопсийная игла проникает в опухоль через стенку луковицы двенадцатиперстной кишки и брюшную полость. По этой же причине не рекомендуется выполнять чрескожную и лапароскопическую биопсию гиллюсной холангиокарциномы и ее регионарных лимфатических узлов [9]. Все эти методики противопоказаны перед трансплантацией печени [2].

По данным большинства авторов, специфичность при внутривнутрипротоковой биопсии составляет 100 %. Это объясняется тем, что обнаружение опухолевых клеток в биопсийном материале (особенно при использовании щипцов, позволяющих получить достаточное количество ткани) свидетельствует о наличии злокачественного, а не воспалительного процесса. В то же время чувствительность браш- и щипцовой биопсии находится в широком диапазоне от 0 до 94 % [11, 12]. В нашем исследовании чувствительность в этих группах составила 73,3 и 82,4 %, что соответствует данным большинства авторов (табл. 3). При этом показатели специфичности оказались 67 и 75 % соответственно. Мы связываем три ложноположительных результата (два при браш-биопсии и один при щипцовой биопсии) с длительным рецидивирующим холангитом и развитием склерозирующих изменений желчных протоков. Полученный материал был недостаточно информативен и трактовался в пользу злокачественного процесса.

Браш-биопсия обладает меньшей чувствительностью и показателем точности. При цитологическом исследовании у большинства пациентов невозможно оценить дифференцировку опухолевого процесса из-за забора небольшого объема ткани [18–20]. В нашем центре после браш-биопсии высокодифференцированная аденокарцинома обнаружена в одном, умеренно дифференцированная — в двух случаях, что составило

лишь 12,5 %. В то же время это простая, безопасная и дешевая методика, позволяющая получить материал с поверхности опухолевой стриктуры — места наибольшего скопления раковых клеток, которые легко забираются щеточкой. Таким образом, истинно положительный результат может быть достаточно высоким и достигать 76 % [21]. Однако браш-биопсия сопровождается большим числом ложноотрицательных диагнозов. Отрицательная прогностическая ценность составляет около 20 % [22]. В нашем исследовании этот показатель составил 33,3 %.

Большинство авторов утверждает, что чрескожная чреспеченочная щипцовая биопсия служит одним из лучших методов верификации опухолей проксимальных желчных протоков. Так, по данным Z. Li et al. (2016) [21], частота истинных положительных результатов составила 88 %. Авторы пришли к выводу, что инвазия опухоли в стенку желчного протока позволяет щипцами легко взять патологический материал из опухоли, а значительная дилатация протока улучшает техническую возможность из-за большого пространства над стриктурой, позволяющего выполнять манипуляции в полном объеме. Наше исследование подтверждает эти данные. Мы не столкнулись с техническими сложностями выполнения процедуры, а прогностичность положительного результата составила 91,7 %.

В то же время J. Boos et al. (2017) получили одинаковую чувствительность щипцовой и браш-биопсии при холангиокарциноме — 34,5 и 37,9 % соответственно; этот показатель был значительно выше при сочетании двух методик (58,3 %) [12]. По результатам других авторов, оба метода имеют низкие значения отрицательной прогностической ценности (12,5–15,6 %) при высоком показателе точности диагностики холангиокарциномы [22, 23].

Таблица 3. Данные литературы о чувствительности антеградной внутривнутрипротоковой биопсии при злокачественных опухолях желчных протоков

Автор (год)	Число больных	Браш-биопсия, %	Щипцовая биопсия, %	Комбинация, %
Tapping (2012) [22]	31	87	94	-
Boots (2017) [12]	129	40,6	42,7	55,8
Tibana (2019) [19]	18	-	94,4	-
Augustin (2020) [18]	13	-	88,9	-
Chang (2020) [20]	79 — антеградный 38 — ретроградный 41	— —	— —	86,7 77,1
РНЦПХТ (2021) own data	52 (74 биопсии) 74 biopsies	73,3	82,4	-

Метод щипцовой биопсии не является совершенным. Так, например, при неизменной внутренней стенке протока необходимо выполнять биопсию через слизистую оболочку, что ухудшает результаты морфологического исследования [21]. Наличие стента в желчных протоках мешает четко определить зону опухоли и взять достаточное количество гистологического материала [24]. Также не рекомендуют делать баллонную дилатацию перед биопсией и последующим эндопротезированием, так как расправленная стриктура не позволяет щипцами зацепиться за патологическую ткань (происходит соскальзывание) и материал удастся собрать только в дистальной части холангиокарциномы [19, 21].

Мы осторожно относимся к стентированию желчных протоков у больных опухолью Клацкина. Во-первых, холангиокарцинома довольно быстро распространяется на сегментарные протоки, что приводит к неадекватной функции стента и возникновению рецидива желтухи и холангита. Во-вторых, наличие наружно-внутренних холангиодренажей позволяет проводить иногда единственный возможный метод противоопухолевого лечения больных с гипербилирубинемией — внутрипротоковую фотодинамическую терапию.

Еще одним недостатком щипцовой биопсии является возникновение «артефактов раздавливания», которые возникают в 8–9 % случаев из-за повреждения браншами образцов ткани, что делает технически невозможной гистологическую оценку материала [12, 18, 22].

Для полноценного гистологического анализа необходимо получить 4–5 фрагментов биопсийного материала. Большое число проб увеличивает риск развития осложнений, из которых наиболее частыми являются гемобилия и образование биомы [19, 21]. Мы придерживались этого правила и выполняли щипцовую биопсию четыре раза: три фрагмента для гистологического и один для цитологического исследования.

Внутрипротоковый забор гистологического материала является относительно безопасной процедурой. Н.-У. Chang et al. (2020) сравнивали результаты браш- и щипцовой биопсии при транспеченочном ($n = 38$) и эндоскопическом доступах ($n = 41$). Осложнения средней степени тяжести в виде транзиторной гемобилии и подтекания желчи были отмечены у 18 и 17 % пациентов соответственно, не требовали хирургического вмешательства и купировались на 3–5-е сутки [20]. J. Voos et al. (2017) не отметили серьезных осложнений при 232 процедурах биопсии у 129 больных. Через 1 неделю после вмешательства выполнены различные манипуляции с холангиодренажами (кор-

рекция, смена, дополнительное дренирование или стентирование) в 73 (32 %) случаях [12].

Z. Li et al. (2016) анализировали эффективность и безопасность транспеченочной внутрипротоковой биопсии у 826 больных механической желтухой различной этиологии. В проведенном исследовании также не отмечено тяжелых осложнений. Транзиторная билиемия, подтекание желчи и гемобилия легкой степени отмечены у 5,7, 1,3 и 3,4 % соответственно [21]. А.М. Augustin et al. (2020) сообщили об осложнениях у 2 из 13 больных: одно в виде холангита, успешно купированного консервативно, другое тяжелой степени, в виде субкапсулярной гематомы, потребовавшей гемотрансфузии [18]. В исследовании Т.К. Tibana et al. (2019) осложнения отмечались у 2 пациентов из 18: в одном случае развилась гемобилия, в другом — холангит [19].

В нашем исследовании браш-биопсия не сопровождалась осложнениями. Это было ожидаемо, так как манипуляции, связанные с забором материала щеточкой из желчных протоков, являются малотравматичными и их можно сравнить с рутинной заменой наружно-внутреннего холангиодренажа на проводнике. В то же время использование щипцовой методики приводит к непосредственной травматизации опухоли с риском развития перфорации и кровотечения. При достаточно большом числе наблюдений (38) и четырехкратном взятии ткани желчных протоков мы отметили только три эпизода гемобилии (7,9 %), которые были купированы консервативно в течение суток.

Выводы

Эндобилиарная биопсия антеградным доступом является безопасной методикой как при браш-, так и при щипцовой методике. Однако при заборе материала щипцами увеличивается чувствительность и специфичность диагностики, возможность определения степени дифференцировки опухоли.

Настоящая работа представляет отдельный фрагмент исследования, ранее нигде не публиковавшийся, и рассматривает диагностику опухоли Клацкина в оригинальном аспекте изучения методики внутрипротоковой биопсии. Результаты применения оптической когерентной томографии для навигации перед щипцовой биопсией представлены в другой нашей работе [25].

Статья написана в рамках государственного задания № 056-00102-21 «Разработка методики внутрипротоковой фотодинамической терапии и внутриартериальной регионарной химиотерапии для лечения пациентов с нерезектабельными опухолями Клацкина».

Литература / References

1. Состояние онкологической помощи населению России в 2019 году. Под ред. Каприна А.Д., Старинского В.В., Шахзадовой А.О. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена филиал ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России, 2020. [The state of oncological care for the population of Russia in 2020. Ed. Caprin A.D., Starinsky V.V., Shahzadova A.O. Moscow: MNIIOI named after P.A. Herzen branch of FGBU "NMIIRTs" of the Ministry of Health of Russia, 2020. (In Russ.)].
2. Dondossola D., Ghidini M., Grossi F., Rossi G., Foschi D. Practical review for diagnosis and clinical management of perihilar cholangiocarcinoma. *World J Gastroenterol.* 2020;26(25):3542–61. DOI: 10.3748/wjg.v26.i25.3542
3. Алиева С.Б., Базин И.С., Бредер В.В., Борисов В.И., Виршке Э.Р., Долгушин Б.И. и др. Клинические рекомендации: Рак желчевыводящей системы. М., 2020. 51 с. [Alieva S.B., Bazin I.S., Breder V.V., Borisov V.I., Virshke E.R., Dolgushin B.I., et al. Clinical guidelines: Cancer of the biliary system. Moscow; 2020. 51 p. (In Russ.)].
4. Blehacz B. Cholangiocarcinoma: Current knowledge and new developments. *Gut Liver.* 2017;11(1):13–26. DOI: 10.5009/gnl15568
5. Zhang X., Liu H. Klatskin tumor: A population-based study of incidence and survival. *Med Sci Monit.* 2019;25:4503–12. DOI: 10.12659/MSM.914987
6. van Vugt J.L.A., Gaspersz M.P., Coelen R.J.S., Vugts J., Labeur T.A., de Jonge J., et al. The prognostic value of portal vein and hepatic artery involvement in patients with perihilar cholangiocarcinoma. *HPB (Oxford).* 2018;20:83–92. DOI: 10.1016/j.hpb.2017.08.025
7. Sharma P., Yadav S. Demographics, tumor characteristics, treatment, and survival of patients with Klatskin tumors. *Ann Gastroenterol.* 2018;31(2):231–6. DOI: 10.20524/aog.2018.0233
8. Rizvi S., Eaton J., Yang J.D., Chandrasekhara V., Gores G.J. Emerging technologies for the diagnosis of perihilar cholangiocarcinoma. *Semin Liver Dis.* 2018;38:160–9. DOI: 10.1055/s-0038-1655775
9. Khan A.S., Dageforde L.A. Cholangiocarcinoma. *Surg Clin North Am.* 2019;99(2):315–35. DOI: 10.1016/j.suc.2018.12.004
10. Bisello S., Buwenge M., Palloni A., Autorino R., Cellini F., Macchia G., et al. Radiotherapy or chemoradiation in unresectable biliary cancer: a retrospective study. *Anticancer Res.* 2019;39(6):3095–100. DOI: 10.21873/anticancer.13445
11. Кащенко В.А., Солоницын Е.Г., Титов А.К., Воробьев С.Л., Тамазян Н.В., Степанов Д.А. Эндоскопические методики получения материала для морфологического обследования при стриктурах желчных протоков. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2017;140(4):34–40. [Kashenko V.A., Solonitsyn E.G., Titov A.K., Vorobev S.L., Tamazyan N.V., Stepanov D.A. Endoscopic techniques of obtaining material for morphological examination for bile ducts strictures. Experimental and Clinical Gastroenterology. 2017;140(4):34–40 (In Russ.)].
12. Boos J., Yoo R., Steinkeler J., Ayata G., Ahmed M., Sarwar A., et al. Fluoroscopic percutaneous brush cytology, forceps biopsy and both in tandem for diagnosis of malignant biliary obstruction. *Eur Radiol.* 2017;28(2):522–9. DOI: 10.1007/s00330-017-4987-5
13. Filippiadis D.K., Binkert C., Pellerin O., Hoffmann R.T., Krajina A., Pereira P.L. CIRSE quality assurance document and standards for classification of complications: the CIRSE classification system. *Cardiovasc Intervent Radiol.* 2017;40(8):1141–6. DOI: 10.1007/s00270-017-1703-4
14. Poruk K.E., Pawlik T.M., Weiss M.J. Perioperative management of hilar cholangiocarcinoma. *J Gastrointest Surg.* 2015;19(10):1889–99. DOI: 10.1007/s11605-015-2854-8
15. Rizvi S., Eaton J., Yang J.D., Chandrasekhara V., Gores G.J. Emerging technologies for the diagnosis of perihilar cholangiocarcinoma. *Semin Liver Dis.* 2018;38(2):160–9. DOI: 10.1055/s-0038-1655775
16. Mansour J.C., Aloia T.A., Crane C.H., Heimbach J.K., Nagino M., Vauthey J.-N. Hilar cholangiocarcinoma: expert consensus statement. *HPB (Oxford).* 2015;17(8):691–9. DOI: 10.1111/hpb.12450
17. Tsalis K., Parpoudi S., Kyziridis D., Ioannidis O., Savvala N., Antoniou N., et al. Klatskin tumors and "Klatskin-mimicking lesions": our 22-year experience. *Rev Esp Enferm Dig.* 2019;111(2):121–8. DOI: 10.17235/reed.2018.5749/2018
18. Augustin A., Steingrüber M., Fluck F., Goetze O., Bley T., Kickuth R. Percutaneous endobiliary forceps biopsy of biliary strictures for histopathologic examination. *Diagn Interv Radiol.* 2020;26(4):339–44. DOI: 10.5152/dir.2020.19329
19. Tibana T., Grubert R., Fornazari V., Barbosa F., Baccalar B., Oliveira A., et al. The role of percutaneous transhepatic biliary biopsy in the diagnosis of patients with obstructive jaundice: an initial experience. *Radiologia Brasileira.* 2019;52(4):222–8.
20. Chang H., Liu B., Wang Y., Wang W., Wang W., Li D., et al. Percutaneous transhepatic cholangiography versus endoscopic retrograde cholangiography for the pathological diagnosis of suspected malignant bile duct strictures. *Medicine.* 2020;99(11):e19545. DOI: 10.1097/MD.00000000000019545
21. Li Z., Li T., Ren J., Li W., Ren J., Shui S., et al. Value of percutaneous transhepatic cholangiography for pathologic diagnosis of obstructive jaundice: analysis of 826 cases. *Acta Radiol.* 2016;58(1):3–9. DOI: 10.1177/0284185116632386
22. Tapping C., Byass O., Cast J. Cytological sampling versus forceps biopsy during percutaneous transhepatic biliary drainage and analysis of factors predicting success. *Cardiovasc Intervent Radiol.* 2011;35(4):883–9. DOI: 10.1007/s00270-011-0193-z
23. Xing G.-S., Geng J.-C., Han X.-W., Dai J.-H., Wu C.-Y. Endobiliary brush cytology during percutaneous transhepatic cholangiodrainage in patients with obstructive jaundice. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int.* 2005;4(1):98–103.
24. Кулезнева Ю.В., Мелехина О.В., Мусатов А.Б., Ефанов М.Г., Цвиркун В.В., Недолужко И.Ю. и др. Спорные вопросы стентирования желчных протоков при проксимальном опухолевом билиарном блоке. Анналы хирургической гепатологии. 2021;26(3):79–88. [Kulezneva Yu.V., Melekhina O.V., Musatov A.B., Efanov M.G., Tsvirkun V.V., Nedoluzhko I.Yu., et al. Controversial issues of biliary stenting in patients with proximal biliary obstruction. *Annals of HPB surgery.* 2021;26(3):79–88 (In Russ.)]. DOI: 10.16931/1995-5464.2021-3-79-88
25. Козлов А.В., Поликарпов А.А., Моисеенко А.В., Таразов П.Г., Урбанский А.И., Латкин О.Е., Гранов Д.А. Антеградная эндобилиарная щипковая биопсия под контролем оптической когерентной томографии в диагностике опухоли Клацкина: предварительные результаты. Альманах клинической медицины. 2022;50. [Kozlov A.V., Polikarpov A.A., Moiseenko A.V., Tarazov P.G., Urbanskiy A.I., Latkin O.E., Granov D.A. Antegrade endobiliary forceps biopsy under the optical coherence tomography control in the diagnosis of Klatskin tumor: preliminary results. *Almanac of Clinical Medicine.* 2022;50 (In Russ.)].

Сведения об авторах

Козлов Алексей Владимирович* — доктор медицинских наук, врач отделения ангиографии ФГБУ «Российский научный центр радиологии и хирургических технологий имени академика А.М. Гранова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Контактная информация: av_kozlov@mail.ru;

197758, Санкт-Петербург, поселок Песочный, ул. Ленинградская, д. 70.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6878-6762>

Таразов Павел Гадельгараевич — доктор медицинских наук, профессор, зав. отделением ангиографии, главный научный сотрудник отдела интервенционной радиологии и оперативной хирургии ФГБУ «Российский научный центр радиологии и хирургических технологий имени академика А.М. Гранова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Контактная информация: tarazovp@mail.ru;

197758, Санкт-Петербург, поселок Песочный, ул. Ленинградская, д. 70.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9190-116X>

Поликарпов Алексей Александрович — доктор медицинских наук, профессор кафедры радиологии, хирургии и онкологии, врач отделения ангиографии ФГБУ «Российский научный центр радиологии и хирургических технологий имени академика А.М. Гранова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Контактная информация: pol1110@mail.ru;

197758, Санкт-Петербург, поселок Песочный, ул. Ленинградская, д. 70.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7683-5042>

Моисеенко Андрей Викторович — врач, ФГБУ «Российский научный центр радиологии и хирургических технологий имени академика А.М. Гранова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Контактная информация: med_moiseenko@mail.ru;

197758, Санкт-Петербург, поселок Песочный, ул. Ленинградская, д. 70.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1011-4533>

Урбанский Александр Иванович — кандидат медицинских наук, заведующий отделением патологической анатомии ФГБУ «Российский научный центр радиологии и хирургических технологий имени академика А.М. Гранова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Контактная информация: aurban1@mail.ru;

197758, Санкт-Петербург, поселок Песочный, ул. Ленинградская, д. 70.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7241-0736>

Юткин Максим Викторович — врач, ФГБУ «Российский научный центр радиологии и хирургических технологий имени академика А.М. Гранова» Министерства здравоохранения Российской Федерации,

Контактная информация: megamax80@mail.ru;

197758, Санкт-Петербург, поселок Песочный, ул. Ленинградская, д. 70.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4566-1190>

Якшиева Гезель Маратовна — клинический ординатор кафедры радиологии и хирургических технологий ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Контактная информация: g.yakshieva955@gmail.com;

197022, г. Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6–8.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5566-630X>

Information about the authors

Alexey V. Kozlov* — Dr. Sci. (Med.), Doctor of the Department of Angiography of the Russian Scientific Center of Radiology and Surgical Technologies named after academician A.M. Granov.

Contact information: av_kozlov@mail.ru;

197758, St. Petersburg, Pesochny village, Leningradskaya str., 70.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6878-6762>

Pavel G. Tarazov — Dr. Sci. (Med.), Prof., Head of the Department of Angiography, chief researcher of the Department of Interventional Radiology and Operative Surgery of the Russian Scientific Center of Radiology and Surgical Technologies named after academician A.M. Granov.

Contact information: tarazovp@mail.ru;

197758, St. Petersburg, Pesochny village, Leningradskaya str., 70.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9190-116X>

Alexey A. Polikarpov — Dr. Sci. (Med.), Prof. of the Department of Radiology, Surgery and Oncology, Doctor of the Department of Angiography of the Russian Scientific Center of Radiology and Surgical Technologies named after academician A.M. Granov.

Contact information: pol1110@mail.ru;

197758, St. Petersburg, Pesochny settlement, Leningradskaya str., 70.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7683-5042>

Andrey V. Moiseenko — doctor, Russian Scientific Center of Radiology and Surgical Technologies named after academician A.M. Granov.

Contact information: med_moiseenko@mail.ru;

197758, St. Petersburg, Pesochny settlement, Leningradskaya str., 70.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1011-4533>

Alexander I. Urbansky — Cand. Sci. (Med.), head of the Pathology department, Russian Scientific Center of Radiology and Surgical Technologies named after academician A.M. Granov.

Contact information: aurban1@mail.ru;

197758, St. Petersburg, Pesochny settlement, Leningradskaya str., 70.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7241-0736>

Maksim V. Yutkin — doctor, Russian Scientific Center of Radiology and Surgical Technologies named after academician A.M. Granov.

Contact information: megamax80@mail.ru;

197758, St. Petersburg, Pesochny settlement, Leningradskaya str., 70.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4566-1190>

Yakshieva Gezel Maratovna — clinical resident of the Department of Radiology and Surgical Technologies of the First St. Petersburg State Medical University.

Contact information: g.yakshieva955@gmail.com;

197022, St. Petersburg, Lva Tolstogo str., 6–8.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5566-630X>

Гранов Дмитрий Анатольевич — доктор медицинских наук, профессор, академик РАН, научный руководитель ФГБУ «Российский научный центр радиологии и хирургических технологий имени академика А.М. Гранова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; заведующий кафедрой радиологии и хирургических технологий ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.
Контактная информация: dmitriigranov@gmail.com;
197758, Санкт-Петербург, поселок Песочный, ул. Ленинградская, д. 70.
197022, г. Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6–8.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8746-8452>

Dmitry A. Granov — Dr. Sci. (Med.), Prof., Academician of the Russian Academy of Sciences, Scientific Director of the Russian Scientific Center of Radiology and Surgical Technologies named after academician A.M. Granov; Head of the Department of Radiology and Surgical Technologies of the First St. Petersburg State Medical University.
Contact information: dmitriigranov@gmail.com;
197758, St. Petersburg, Pesochny settlement, Leningradskaya str., 70.
197022, St. Petersburg, Lva Tolstogo str., 6–8.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8746-8452>

Поступила: 08.11.2021 Поступила после доработки: 01.03.2022 Принята: 25.04.2022

Опубликована: 15.05.2022

Submitted: 08.11.2021 Revision received: 01.03.2022 Accepted: 25.04.2022 Published: 15.05.2022

* Автор, ответственный / за переписку Corresponding author



Antegrade Endobiliary Forceps Biopsy Improves Diagnosis of Klatskin Tumor Compared to Brush Biopsy

Aleksey V. Kozlov^{1,*}, Pavel G. Tarazov¹, Aleksey A. Polikarpov¹, Andrey V. Moiseenko¹, Aleksandr I. Urbanskiy¹, Maksim V. Jutkin¹, Gezel' M. Jakshieva², Dmitriy A. Granov^{1,2}

¹ Russian Scientific Center of Radiology and Surgical Technologies named after academician A.M. Granov, Saint Petersburg, Russian Federation

² First St. Petersburg State Medical University named after Academician I.P. Pavlov, Saint Petersburg, Russian Federation

Aim. To evaluate the safety and accuracy of percutaneous transhepatic biliary biopsy in patients with suspected Klatskin tumor.

Materials and methods. Between 2013–2020, percutaneous transhepatic biliary drainage (PTBD) was performed in 52 patients with Klatskin tumor, complicated by obstructive jaundice. After successful PTBD, the diagnosis was verified by antegrade access. 74 procedures were performed: brush ($n = 36$; 48.6 %) or forceps biopsies ($n = 38$; 51.4 %).

Results. There were no adverse events associated with a brush biopsy. Only grade I complications were after the forceps technique: 3 patients (7.9 %) developed hemobilia, which was corrected conservatively. Malignant lesions of the biliary tract were detected by forceps technique in 79.0 %, brush biopsy in 66.7 % ($p > 0.05$). The degree of tumor differentiation was determined in 60.0 % ($n = 18$) vs 12.5 % ($n = 3$) ($p < 0.01$), respectively.

Sensitivity and specificity of forceps biopsy were slightly higher than in brush: 82.4 % and 75.0 % vs 73.3 % and 66.7 % ($p > 0.05$).

Conclusions. Antegrade percutaneous transhepatic biliary biopsy is safe for both brush and forceps techniques. However, forceps biopsy has higher sensitivity and specificity in the diagnosis Klatskin tumor and better possibility of determining the degree of malignancy differentiation.

Keywords: cholangiocarcinoma, Klatskin tumor, brush biopsy, forceps biopsy, percutaneous transhepatic biliary drainage

Conflict of Interest: The authors have no conflicts of interest.

For citation: Kozlov A.V., Tarazov P.G., Polikarpov A.A., Moiseenko A.V., Urbanskiy A.I., Jutkin M.V., Jakshieva G.M., Granov D.A. Antegrade Endobiliary Forceps Biopsy Improves Diagnosis of Klatskin Tumor Compared to Brush Biopsy. Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology. 2022;32(2):45–54. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2022-32-2-45-54>

Антеградная эндобилиарная щипцовая биопсия улучшает диагностику опухолей Клацкина по сравнению с браш-биопсией

А.В. Козлов^{1,*}, П.Г. Таразов¹, А.А. Поликарпов¹, А.В. Моисеенко¹, А.И. Урбанский¹, М.В. Юткин¹, Г.М. Якшиева², Д.А. Гранов^{1,2}

¹ ФГБУ «Российский научный центр радиологии и хирургических технологий имени академика А.М. Гранова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Российская Федерация

² ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Российская Федерация

Цель. Сравнить безопасность и морфологическую информативность щипцовой и браш-биопсии у пациентов с опухолью Клацкина.

Материалы и методы. За период 2013–2020 гг. чрескожное чреспеченочное холангиодренирование выполнено у 52 пациентов с опухолью Клацкина (27 женщин, 25 мужчин; средний возраст 59 лет). После этого антеградным доступом проведена верификация диагноза (74 процедуры): с 2013 по 2017 г. браш-биопсия ($n =$

36; 48,6 %) и с 2017 по 2020 г. щипцовая биопсия ($n = 38$; 51,4 %). Результаты биопсии были подтверждены последующим исследованием послеоперационного материала или клинко-рентгенологическими данными наблюдения пациентов.

Результаты. Нежелательных явлений, связанных с браш-биопсией, не было. Отмечены осложнения у пациентов, связанные со щипцовой биопсией: в трех случаях (7,9 %) развилась гемобилия, которая была купирована консервативными методами в течение 1 сут. После выполнения 74 процедур биопсий у 52 больных злокачественное поражение желчевыводящих путей было выявлено при щипцовой биопсии в 79,0 %, а при браш-биопсии в 66,7 % случаев. Степень дифференцировки опухоли была определена у 60,0 % ($n = 18$) против 12,5 % ($n = 3$) ($p < 0,01$) соответственно. Чувствительность и специфичность при щипцовой биопсии были выше, чем при браш-биопсии: 82,4 и 75,0 % против 73,3 и 66,7 % ($p > 0,05$).

Выводы. Эндобилиарная биопсия антеградным доступом является безопасной методикой как при браш-, так и при щипцовой методике. Однако при заборе материала щипцами увеличивается чувствительность и специфичность диагностики, возможность определения степени дифференцировки опухоли.

Ключевые слова: внепеченочная холангиокарцинома, опухоль Клацкина, браш-биопсия, щипцовая биопсия, холангиодренирование

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликтов интересов.

Для цитирования: Козлов А.В., Таразов П.Г., Поликарпов А.А., Моисеенко А.В., Урбанский А.И., Юткин М.В., Якшиева Г.М., Гранов Д.А. Антеградная эндобилиарная щипцовая биопсия улучшает диагностику опухоли Клацкина по сравнению с браш-биопсией. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2022;32(2):45–54. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2022-32-2-45-54>

The publication was prepared within the framework of the State Task No. 056-00102-21 “Development of a technique for intraductal photodynamic therapy and intraarterial regional chemotherapy for the treatment of patients with unresectable Klatskin tumors”.

Introduction

Cholangiocellular cancer accounts for 3 % of cases of all malignant neoplasms of the digestive system and ranks second in frequency among patients with primary liver tumors [1, 2]. Cholangiocarcinomas are divided by anatomical location into intra- and extrahepatic, and the latter are detected much more often and in 50 % of cases localized in the area of the *porta hepatis* (Klatskin tumor). Moderate to low differentiation adenocarcinoma accounts for 90–95 % of cholangiocellular cancer cases [3–5].

Resection and liver transplantation allow to achieve the best result of treatment. About the bottom, operability is in the range of 20–27 % [6, 7], the median survival rate is 25–40 months, and the 5-year survival rate is about 25 % [2, 8, 9]. The median survival of patients with palliative treatment of a locally advanced tumor is 14–17 months, and in the presence of distant metastases 7–9 months [10].

Morphological verification of Klatskin tumor is complicated by the anatomical localization of the formation and, as a rule, the serious condition of patients. According to clinical guidelines [3], a biopsy is not necessary before surgery, but is necessary for the appointment of antitumor methods of treatment.

There are several methods of taking histological material from the bile ducts: percutaneous, aspira-

tion, endobiliary forceps, puncture under endoscopic ultrasound guidance, brush biopsy. According to most authors, the specificity of intraductal biopsy is 100 %. At the same time, the sensitivity of brush and pinch biopsies are in a wide range: 0–87 % and 0–94 %, respectively [11, 12]. In the domestic literature, there are no publications devoted to this issue.

Given the ambiguous data obtained by different authors, it is necessary to improve the verification methods of extrahepatic cholangiocellular cancer.

The aim of the present study was to compare the safety and morphological information content of plucking and brush biopsy in patients with Klatskin's tumor.

Materials and methods

For the period 2013–2020 in the Russian Scientific Center of Radiology and Surgical Technologies (RSCRST) named after academician A.M. Granov was admitted for additional examination and treatment of 128 patients with a preliminary diagnosis of extrahepatic cholangiocarcinoma. Percutaneous transhepatic cholangiodrainage was performed in 114 (89.0 %) before admission to our center, in 7 (5.5 %) in the RSCRST. Another 7 patients (5.5 %) had a tumor of the bile ducts with their expansion without hyperbilirubinemia.

Histological verification was carried out in other clinics in 35 patients. The degree of differentiation of adenocarcinoma was low in three (8.6 %) patients, moderate — in 7 (20.0 %), high — in one (2.8 %). Undifferentiated bile duct cancer was detected in 24 (68.6 %).

Histological examination was absent in 93 patients. Postoperative morphological conclusion was

obtained in 24 patients, histological verification was not performed due to the severity of the condition in 17, and the remaining 52 patients needed a biopsy to start specific therapy.

Material sampling was carried out by antegrade percutaneous percutaneous access in 52 patients (27 women, 25 men; mean age 59 years) with external-internal cholangiodrainages. 74 procedures were performed: from 2013 to 2017, a brush biopsy ($n = 36$; 48.6 %), and from 2017 to 2020, a pinch biopsy ($n = 38$; 51.4 %). In order to prevent complications associated with traumatization of the puncture canal, histological material was taken no earlier than in 5–7 days after primary cholangiodrainage placement. The safety, sensitivity and specificity of both methods were studied. The results of the Klatskin tumor biopsy were confirmed by a subsequent study of postoperative material or clinical and radiological data from patient observation.

Biopsy technique

The biopsy was performed under local anesthesia. The first step was to remove cholangiodrainage on the guidewire. Introducer 7–10 F was carried out in the bile ducts proximal to the site of obstruction and performed cholangiography with the introduction of a diluted 76 % contrast agent (“Ultravist”, “Omnipaque”, “Optiray”). The localization, extent and prevalence of tumor stricture were evaluated according to the Bismuth-Corlette classification.

For brush biopsy, a single endoscopic biliary cytological brush BC-202 D-2010 (Olympus, USA) with

a diameter of 3.0 mm and a length of 10.0 mm was used. Through the introducer, parallel to the guidewire, the brush was installed to the site of obstruction of the bile ducts and two to three times it was carried throughout the stricture. The material was fixed in a test tube with formalin. The procedure was repeated three times, after which the material was installed sent for cytological examination (Fig. 1).

For forceps biopsy, radiopaque bending / rotating biopsy forceps Cordis BI-PAL 7 F (2.33 mm) with a length of 50 cm were used. According to the manufacturer's instructions, the main indication for their use is an endomyocardial biopsy, but it is indicated that it is permissible modification of the procedure. After getting acquainted with the characteristics of the forceps (length, diameter, stiffness, the possibility of changing the angle between the mating parts, the presence of cutting branches), we considered it possible to use them for biopsy of the bile ducts.

The sequence of manipulations was as follows. After diagnostic cholangiography, the guidewire was removed, since it did not allow the material to be optimally taken along the entire circumference of the stricture. Through the introducer, forceps were placed in the obstruction zone and the open branches rested on the wall of the bile duct affected by the tumor. The tongs closed tightly and pulled them outward at once. The material was taken four times from different sections of the stricture: three fragments for histological examination and one for cytological examination (Fig. 2).

The procedures ended with the installation of biliary drainage in the original position for adequate

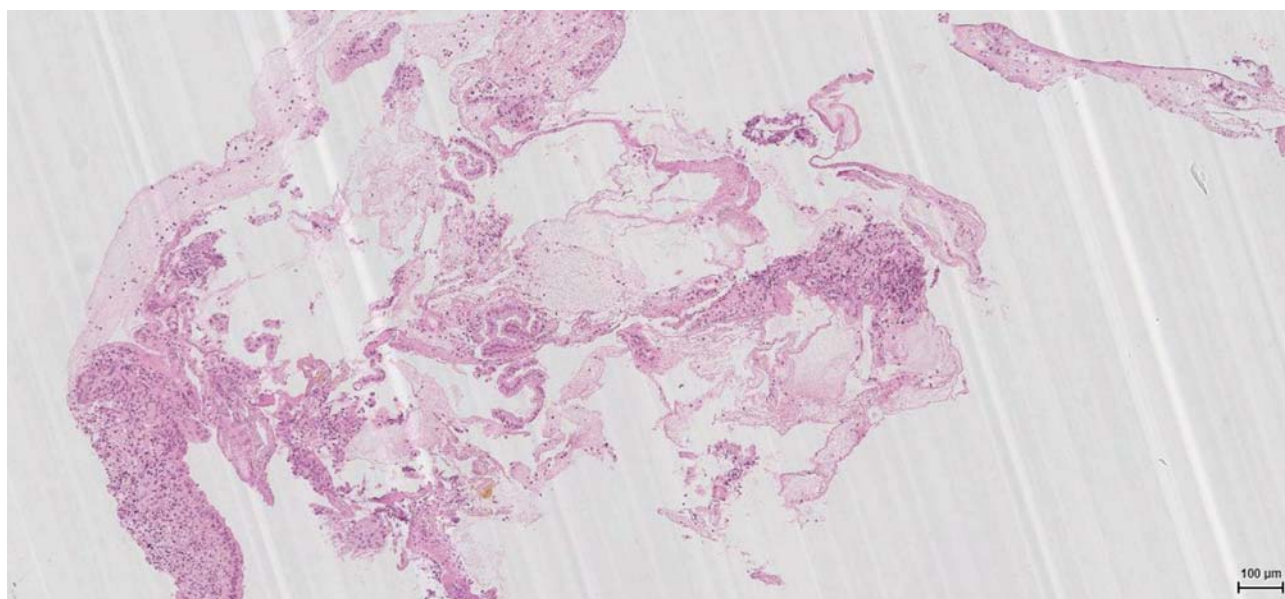


Fig. 1. Patient with Klatskin tumor, Bismuth III A. Fragment of the bile duct mucosa, scarified layers of the integumentary epithelium of the bile duct mucosa of typical structure (hematoxylin and eosin, $\times 4$)

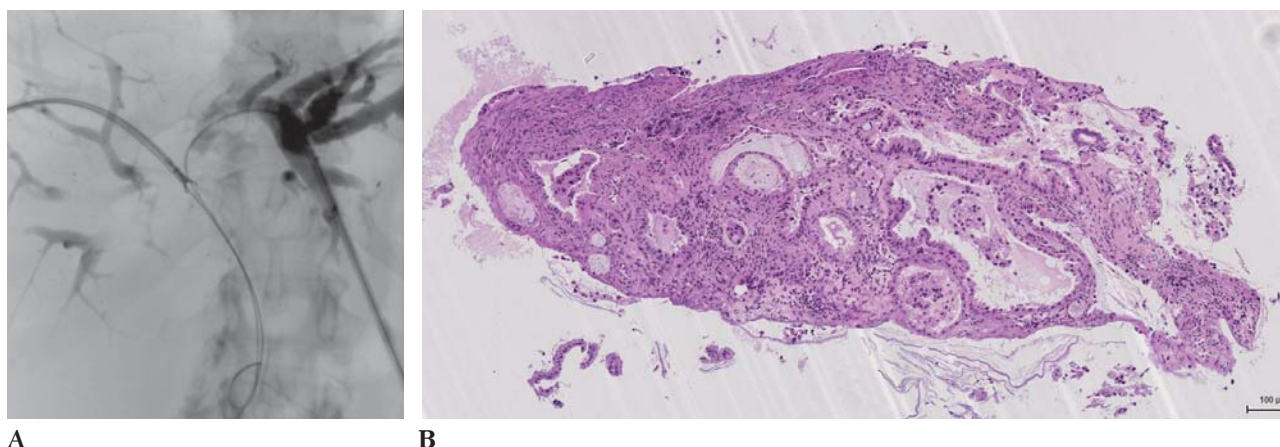


Fig. 2. A patient with a Klatskin tumor, Bismuth IV. A — cholangiography followed by a pinch biopsy of a tumor of the common bile duct from the right access. The open branches of the forceps are visible; B — biopsy material. Fragment of the wall of the bile duct with the growth of highly differentiated adenocarcinoma (hematoxylin and eosin, $\times 6$)

outflow of bile. After performing a biopsy, the material was sent for cytological and histological examination.

The conducted methods were approved (repeatedly) by the local ethical committee of the RSCRS (Minutes No. 03-04 / 2022 of 28.04.2022). Diagnostic and therapeutic procedures, data and material collection, as well as a survey were carried out after receiving voluntary written consent from patients.

To assess the reliability of the difference in indicators, Student's *t*-criterion was used. Sample fractions (relative frequencies) were used as the studied indicators. Confidence intervals for them were built according to the Fisher method. For special cases (0 and 100 %), the formula for the probability of the binomial distribution for events that do not occur was applied. All calculations were carried out in Microsoft Excel 2019.

Results

After performing 74 biopsies in 52 patients, malignant lesions of the biliary tract were detected: with a forceps technique in 79.0 %, with a brush biopsy in 66.7 % of cases. The degree of tumor differentiation was determined in 60.0 % ($n = 18$) versus 12.5 % ($n = 3$) ($p < 0.01$), respectively (Table 1).

The diagnosis of extrahepatic cholangiocarcinoma was not confirmed in 6 (11.5 %) patients with suspected Klatskin tumor. In these cases, 7 biopsy procedures were performed: three with a brush and four with forceps (in one patient, material was taken twice). During histological examination, tumor cells were not detected. After determining markers

of autoimmune liver damage, performing magnetic resonance and computed tomography in dynamics, a diagnosis of sclerosing cholangitis was established in 5 patients, in another observation after studies of the surgical material revealed hemangioepithelioma of the liver. Thus, the sensitivity and specificity of forceps biopsy and brush biopsy were 82.4 % and 75.0 % versus 73.3 % and 66.7 % ($p > 0.05$), the difference did not reach statistical significance (Table 2).

There were no adverse events associated with brush biopsy. Only complications of the degree I according to the CIRSE classification (2017) [13] were noted in patients with a pinching technique that did not increase the duration of the usual post-operative period. In three cases (7.9 %), hemobilia developed, which was stopped by conservative methods within 1 day.

Discussion

The complexity of diagnosing Klatskin tumor in the early stages is associated with the absence of pathognomonic symptoms of the disease. Non-specific complaints characteristic of most cancer patients (fatigue, anorexia and weight loss) are noted in 56 % of observations. The first manifestation in 90 % of patients is jaundice, accompanied in 10 % by acute cholangitis [4]. Thus, complications of the underlying disease manifest themselves with a large tumor volume that can block the lumen of the bile duct [14].

According to the nature of growth, three subtypes of Klatskin's tumor are distinguished: sclerosing (≥ 70 %), nodular (20 %) and papillary (5–10 %). The first two, as a rule, dense structures are located in the area of the liver gate. The nodular and es-

Table 1. Histological results of 74 antegrade biopsy procedures in 52 patients with suspected Klatskin tumor

Histology	Brush biopsy (<i>n</i> = 36)	Forceps biopsy (<i>n</i> = 38)	Hazard Ratio (95 % confidence interval)	<i>p</i> -value
Degree of differentiation				
G1	1	5	0,176	0,4
G2	2	8	(0,119–0,723)	
G3	0	5		
Non differentiated cancer	21	12	1,847 (0,774–5,028)	0,01
No cancer	12	8	1,583 (0,614–4,169)	0,24

Table 2. Comparison brush and forceps biopsies

Parameter	Brush biopsy	Forceps biopsy
Procedures	36	38
Differentiation	12,5 %	60,0 %
Sensitivity	73,3 %	82,4 %
Specificity	66,7 %	75,0 %
Positive predictive value	91,7	96,6 %
Negative predictive value	33,3	33,3 %
Accuracy	72,2	81,6 %
Complications I degree	0	7,9 %

pecially sclerosing subtype are characterized by the development of a desmoplastic reaction: the tumor stimulates the radial or longitudinal proliferation of connective tissue with circular thickening of the bile duct. Stroma separates cancer cells from each other and leads to “low cellularity” of the tumor component. This reduces the likelihood of detecting adenocarcinoma in the biopsy material and increases the number of false-negative morphological conclusions [14].

On the other hand, sclerosing and nodular forms are characterized by early invasion of the periductal nerve and choroid plexuses, which leads to inflammation in this zone. Changes in epithelial cells are further exacerbated in the presence of biliary infection or concomitant primary sclerosing cholangitis. This also complicates the morphological examination of biopsy material and leads to false-positive conclusions, since reactive cells often mimic cancer cells [15].

At the time of diagnosis, the tumor of these two subtypes already grows into the surrounding liver parenchyma in 90–95 % of cases. Therefore, in almost all operable patients, it is necessary to perform a “extensive” resection such as hemihepatectomy. The third, papillary subtype of extrahepatic cholan-

giocellular cancer develops mainly in the distal part of the common biliary duct. The structure of neoplasms is soft, loose, often in the form of a mobile polypoid mass on a pronounced base, which expands, rather than compresses, the bile duct. Therefore, the papillary subtype rarely spreads to neighboring anatomical zones, which in most cases allows surgeons to limit themselves only to resection of the common biliary duct with a favorable prognosis of survival [9, 14, 16].

Klatskin tumor should be differentiated from benign strictures, other primary and metastatic neoplasms. In fragments resected during surgery, benign diseases are detected in 10–15 % of observations [4, 16, 17]. In our study, the diagnosis of cholangiocarcinoma was not confirmed in 6 patients (11.5 %): 5 had sclerosing cholangitis, one hemangioepithelioma of the liver.

With Klatskin tumor, the possibilities of percutaneous biopsy are limited to a remote anatomical location, many great vessels along the course of the alleged puncture, “creeping” tumor growth. In this regard, the main methods of tissue sampling are intraluminal manipulations.

Data on the use of endoscopic ultrasonography with biopsy are contradictory. Thus, according to

Table 3. Data on the sensitivity of antegrade biopsy in malignant tumors of the bile ducts

Author (year)	Patients	Brush biopsy, %	Forceps biopsy, %	Tandem procedure, %
Tapping (2012) [22]	31	87	94	-
Boots (2017) [12]	129	40,6	42,7	55,8
Tibana (2019) [19]	18	-	94,4	-
Augustin (2020) [18]	13	-	88,9	-
Chang (2020) [20]	79 - antegrade 38 - retrograde 41	- - -	- - -	86,7 77,1
PHCPXT (2021) own data	52 (74 biopsies)	73,3	82,4	-

the results of study D. Dondossola et al. (2020), the use of this technique is impossible in patients with surgical biliodigestive anastomoses, and the sensitivity directly depends on the anatomical location of the tumor [2]. This indicator decreases from 100 % in the case of damage to the distal bile ducts to 83 % with proximal spread, with a total specificity of 92–100 %. It is worth emphasizing that brush biopsy and fine-needle aspiration are accompanied by an increased risk of implantation metastasis. This applies primarily to the aspiration technique, since the biopsy needle penetrates the tumor through the wall of the duodenal bulb and the abdominal cavity. For the same reason, it is not recommended to perform percutaneous and laparoscopic biopsy of the hilar cholangiocarcinoma and its regional lymph nodes [9]. All these techniques are contraindicated before liver transplantation [2].

According to most authors, the specificity of intraductal biopsy is 100 %. This is explained by the fact that the detection of tumor cells in the biopsy material (especially when using forceps, which allows you to get a sufficient amount of tissue) indicates the presence of a malignant, not inflammatory process. At the same time, the sensitivity of brush and pinch biopsy is in the wide range from 0 % to 94 % [11, 12]. In our study, the sensitivity in these groups was 73.3 % and 82.4 %, which corresponds to the data of most authors (Table 3). At the same time, the specificity indicators were 67 % and 75 %, respectively. We associate three false positives (two with a brush biopsy and one with a pinch biopsy) with long-term recurrent cholangitis and the development of sclerosing changes in the bile ducts. The obtained material was not sufficiently informative and was interpreted in favor of a malignant process.

Brush biopsy has less sensitivity and accuracy. In cytological examination in most patients, it is impossible to assess the differentiation of the tumor process due to the collection of a small volume of tissue [18–20]. In our center, after brush biopsy, highly differentiated adenocarcinoma was found in one, moderately differentiated — in two cases, which was only 12.5 %. At the same time, this is a simple, safe and cheap technique that allows you to obtain material from the surface of the tumor stricture: the places of the greatest accumulation of cancer cells, which are easily picked up by the brush. Thus, a truly positive results can be quite high and reach 76 % [21]. However, brush biopsy is accompanied by a large number of false negative diagnoses: negative predictive value is about 20 % [22]. In our study, it was 33.3 %.

Most authors argue that percutaneous transhepatic pinching is one of the best methods for verifying tumors of the proximal bile ducts. So, according to Z. Li et al. (2016) [21], the frequency of true positive results was 88 %. The authors concluded that the invasion of the tumor into the wall of the bile duct allows forceps to easily take pathological material from the tumor, and significant dilation of the duct improves the technical possibility due to the large space above the stricture, allowing manipulation to be performed in full. Our study confirms these data. We did not face technical difficulties in performing the procedure, and the prognostication of a positive result was 91.7 %.

At the same time, J. Boots et al. (2017) obtained the same sensitivity of plucking and brush biopsy in cholangiocarcinoma: 34.5 % and 37.9 %, respectively; this figure was significantly higher with a combination of two methods (58.3 %) [12]. According to

the results of other authors, both methods have low values of negative predictive value (12.5–15.6 %) with a high rate of accuracy in the diagnosis of cholangiocarcinoma [22, 23].

The method of pinch biopsy is not perfect. For example, with the unchanged inner wall of the duct, it is necessary to perform a biopsy through the mucous membrane, which worsens the results of morphological examination [21]. The presence of a stent in the bile ducts makes it difficult to clearly identify the tumor zone and take a sufficient amount of histological material [24]. It is also not recommended to do balloon dilatation before biopsy and subsequent stenting, since the straightened stricture does not allow the forceps to cling to the pathological tissue (slippage occurs) and the material can be collected only in the distal part of the cholangiocarcinoma [19, 21].

We are cautious about stenting the bile ducts in patients with Klatskin's tumor. First, cholangiocarcinoma spreads quite quickly to the segmental ducts, which leads to inadequate stent function and the occurrence of a relapse of jaundice and cholangitis. Secondly, the presence of external-internal cholangiodrainages sometimes allows for the only possible method of antitumor treatment of patients with hyperbilirubinemia — intraductal photodynamic therapy.

Another disadvantage of plucking biopsy is the occurrence of “crushing artifacts”, which occur in 8–9 % of cases due to damage to tissue samples by branches, which makes it technically impossible to histologically evaluate the material [12, 18, 22].

For a full histological analysis, it is necessary to obtain 4–5 fragments of biopsy material. A greater number of tests increases the risk of complications, of which the most frequent are hemobilia and biloma formation [19, 21]. We adhered to this rule and performed a pinch biopsy four times: three fragments for histological and one for cytological examination.

Intraductal sampling of histological material is a relatively safe procedure. H.-Y. Chang et al. (2020) compared the results of brush and pinch biopsy with transhepatic ($n = 38$) and endoscopic accesses ($n = 41$). Complications of moderate severity in the form of transient hemobilia and bile leakage were noted in 18 % and 17 % of patients, respectively, did not require surgical intervention

and were cured for 3–5 days [20]. J. Boos et al. (2017) did not report serious complications in 232 biopsy procedures in 129 patients. One week after the intervention, various manipulations with cholangiodrainages (correction, exchange, additional drainage or stenting) were performed in 73 (32 %) cases [12]. Z. Li et al. (2016) analyzed the efficacy and safety of transient intraductal biopsy in 826 patients with mechanical jaundice of various etiologies. The study also did not show serious complications. Transient bilemia, bile leakage and mild hemobilia were noted in 5.7 %, 1.3 % and 3.4 %, respectively [21]. A. M. Augustin et al. (2020) reported complications in 2 out of 13 patients: one cholangitis, successfully managed conservatively, and one subcapsular hematoma requiring blood transfusion [18]. In study T. K. Tibana et al. (2019) complications were noted in 2 patients out of 18: in one case, hemobilia developed, in the other cholangitis [19].

In our study, the brush biopsy was not accompanied by complications. This was expected, since the manipulations associated with the collection of material with a brush from the bile ducts are low-traumatic and can be compared with the routine replacement of external-internal cholangiodrainage over the guidewire. At the same time, the use of the pinching technique leads to direct traumatization of the tumor with the risk of perforation and bleeding. With a sufficiently large number of observations (38) and four times taking the tissue of the bile ducts, we noted only three episodes of hemobilia (7.9 %), which were stopped during the day.

Conclusion

Endobiliary biopsy with antegrade access is a safe technique for both brush and pinching techniques. However, when taking material with forceps, the sensitivity and specificity of diagnosis increases, the ability to determine the degree of tumor differentiation increases.

The present work presents a separate fragment of the study, previously unpublished anywhere, and considers the diagnosis of Klatskin tumor in the original aspect of the study of the technique of intraductal biopsy. The results of the use of optical coherence tomography for navigation before a forceps biopsy are presented in another our publication [25].

Reference / Литература

1. Состояние онкологической помощи населению России в 2019 году. Под ред. Каприна А.Д., Старинского В.В., Шахзадовой А.О. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена филиал ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России, 2020. [The state of oncological care for the population of Russia in 2020. Ed. Caprin A.D., Starinsky V.V., Shahzadova A.O. Moscow: MNIOI named after P.A. Herzen branch of FGBU "NIIRTs" of the Ministry of Health of Russia, 2020. (In Russ.)].
2. Dondossola D., Ghidini M., Grossi F., Rossi G., Foschi D. Practical review for diagnosis and clinical management of perihilar cholangiocarcinoma. *World J Gastroenterol.* 2020;26(25):3542–61. DOI: 10.3748/wjg.v26.i25.3542
3. Алиева С.Б., Базин И.С., Бредер В.В., Борисов В.И., Виршке Э.Р., Долгушин Б.И. и др. Клинические рекомендации: Рак желчевыводящей системы. М., 2020. 51 с. [Alieva S.B., Bazin I.S., Breder V.V., Borisov V.I., Virshke Je.R., Dolgushin B.I., et al. Clinical guidelines: Cancer of the biliary system. Moscow; 2020. 51 p. (In Russ.)].
4. Blechacz B. Cholangiocarcinoma: Current knowledge and new developments. *Gut Liver.* 2017;11(1):13–26. DOI: 10.5009/gnl15568
5. Zhang X., Liu H. Klatskin tumor: A population-based study of incidence and survival. *Med Sci Monit.* 2019;25:4503–12. DOI: 10.12659/MSM.914987
6. van Vugt J.L.A., Gaspersz M.P., Coelen R.J.S., Vugts J., Labeur T.A., de Jonge J., et al. The prognostic value of portal vein and hepatic artery involvement in patients with perihilar cholangiocarcinoma. *HPB (Oxford).* 2018;20:83–92. DOI: 10.1016/j.hpb.2017.08.025
7. Sharma P., Yadav S. Demographics, tumor characteristics, treatment, and survival of patients with Klatskin tumors. *Ann Gastroenterol.* 2018;31(2):231–6. DOI: 10.20524/aog.2018.0233
8. Rizvi S., Eaton J., Yang J.D., Chandrasekhara V., Gores G.J. Emerging technologies for the diagnosis of perihilar cholangiocarcinoma. *Semin Liver Dis.* 2018;38:160–9. DOI: 10.1055/s-0038-1655775
9. Khan A.S., Dageforde L.A. Cholangiocarcinoma. *Surg Clin North Am.* 2019;99(2):315–35. DOI: 10.1016/j.suc.2018.12.004
10. Bisello S., Buwenge M., Palloni A., Autorino R., Cellini F., Macchia G., et al. Radiotherapy or chemoradiation in unresectable biliary cancer: a retrospective study. *Anticancer Res.* 2019;39(6):3095–100. DOI: 10.21873/anticancer.13445
11. Кащенко В.А., Солоницын Е.Г., Титов А.К., Воробьев С.Л., Тамазан Н.В., Степанов Д.А. Эндоскопические методики получения материала для морфологического обследования при стриктурах желчных протоков. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2017;140(4):34–40. [Kashenko V.A., Solonitsyn E.G., Titov A.K., Vorobev S.L., Tamazyan N.V., Stepanov D.A. Endoscopic techniques of obtaining material for morphological examination for bile ducts strictures. *Experimental and Clinical Gastroenterology.* 2017;140(4):34–40 (In Russ.)].
12. Boos J., Yoo R., Steinkeler J., Ayata G., Ahmed M., Sarwar A., et al. Fluoroscopic percutaneous brush cytology, forceps biopsy and both in tandem for diagnosis of malignant biliary obstruction. *Eur Radiol.* 2017;28(2):522–9. DOI: 10.1007/s00330-017-4987-5
13. Filippiadis D.K., Binkert C., Pellerin O., Hoffmann R.T., Krajina A., Pereira P.L. CIRSE quality assurance document and standards for classification of complications: the CIRSE classification system. *Cardiovasc Intervent Radiol.* 2017;40(8):1141–6. DOI: 10.1007/s00270-017-1703-4
14. Poruk K.E., Pawlik T.M., Weiss M.J. Perioperative management of hilar cholangiocarcinoma. *J Gastrointest Surg.* 2015;19(10):1889–99. DOI: 10.1007/s11605-015-2854-8
15. Rizvi S., Eaton J., Yang J.D., Chandrasekhara V., Gores G.J. Emerging technologies for the diagnosis of perihilar cholangiocarcinoma. *Semin Liver Dis.* 2018;38(2):160–9. DOI: 10.1055/s-0038-1655775
16. Mansour J.C., Aloia T.A., Crane C.H., Heimbach J.K., Nagino M., Vauthey J.-N. Hilar cholangiocarcinoma: expert consensus statement. *HPB (Oxford).* 2015;17(8):691–9. DOI: 10.1111/hpb.12450
17. Tsalis K., Parpoudi S., Kyziridis D., Ioannidis O., Savvala N., Antoniou N., et al. Klatskin tumors and "Klatskin-mimicking lesions": our 22-year experience. *Rev Esp Enferm Dig.* 2019;111(2):121–8. DOI: 10.17235/reed.2018.5749/2018
18. Augustin A., Steingrüber M., Fluck F., Goetze O., Bley T., Kickuth R. Percutaneous endobiliary forceps biopsy of biliary strictures for histopathologic examination. *Diagn Interv Radiol.* 2020;26(4):339–44. DOI: 10.5152/dir.2020.19329
19. Tibana T., Grubert R., Fornazari V., Barbosa F., Baccalar B., Oliveira A., et al. The role of percutaneous transhepatic biliary biopsy in the diagnosis of patients with obstructive jaundice: an initial experience. *Radiologia Brasileira.* 2019;52(4):222–8.
20. Chang H., Liu B., Wang Y., Wang W., Li D., et al. Percutaneous transhepatic cholangiography versus endoscopic retrograde cholangiography for the pathological diagnosis of suspected malignant bile duct strictures. *Medicine.* 2020;99(11):e19545. DOI: 10.1097/MD.00000000000019545
21. Li Z., Li T., Ren J., Li W., Ren J., Shui S., et al. Value of percutaneous transhepatic cholangiobiopsy for pathologic diagnosis of obstructive jaundice: analysis of 826 cases. *Acta Radiol.* 2016;58(1):3–9. DOI: 10.1177/0284185116632386
22. Tapping C., Byass O., Cast J. Cytological sampling versus forceps biopsy during percutaneous transhepatic biliary drainage and analysis of factors predicting success. *Cardiovasc Intervent Radiol.* 2011;35(4):883–9. DOI: 10.1007/s00270-011-0193-z
23. Xing G.-S., Geng J.-C., Han X.-W., Dai J.-H., Wu C.-Y. Endobiliary brush cytology during percutaneous transhepatic cholangiodrainage in patients with obstructive jaundice. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int.* 2005;4(1):98–103.
24. Кулезнева Ю.В., Мелехина О.В., Мусатов А.Б., Ефанов М.Г., Цвиркун В.В., Недолужко И.Ю. и др. Спорные вопросы стентирования желчных протоков при проксимальном опухолевом билиарном блоке. *Анналы хирургической гепатологии.* 2021;26(3):79–88. [Kulezneva Yu.V., Melekhina O.V., Musatov A.B., Efanov M.G., Tsvirkun V.V., Nedoluzhko I.Yu., et al. Controversial issues of biliary stenting in patients with proximal biliary obstruction. *Annals of HPB surgery.*

2021;26(3):79–88 (In Russ.)). DOI: 10.16931/1995-5464.2021-3-79-88

25. Козлов А.В., Поликарпов А.А., Моисеенко А.В., Таразов П.Г., Урбанский А.И., Латкин О.Е., Гранов Д.А. Антеградная эндобилиарная щипковая биопсия под контролем оптической когерентной томографии в диагностике опухоли Клацкина: предварительные ре-

зультаты. Альманах клинической медицины. 2022;50. [Kozlov A.V., Polikarpov A.A., Moiseenko A.V., Tarazov P.G., Urbanskiy A.I., Latkin O.E., Granov D.A. Antegrade endobiliary forceps biopsy under the optical coherence tomography control in the diagnosis of Klatskin tumor: preliminary results. Almanac of Clinical Medicine. 2022;50 (In Russ.)].

Information about the authors

Alexey V. Kozlov* — Dr. Sci. (Med.), Doctor of the Department of Angiography of the Russian Scientific Center of Radiology and Surgical Technologies named after academician A.M. Granov.

Contact information: av_kozlov@mail.ru;

197758, St. Petersburg, Pesochny village, Leningradska-ya str., 70.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6878-6762>

Pavel G. Tarazov — Dr. Sci. (Med.), Prof., Head of the Department of Angiography, chief researcher of the Department of Interventional Radiology and Operative Surgery of the Russian Scientific Center of Radiology and Surgical Technologies named after academician A.M. Granov.

Contact information: tarazovp@mail.ru;

197758, St. Petersburg, Pesochny village, Leningradska-ya str., 70.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9190-116X>

Alexey A. Polikarpov — Dr. Sci. (Med.), Prof. of the Department of Radiology, Surgery and Oncology, Doctor of the Department of Angiography of the Russian Scientific Center of Radiology and Surgical Technologies named after academician A.M. Granov.

Contact information: pol1110@mail.ru;

197758, St. Petersburg, Pesochny settlement, Leningradska-ya str., 70.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7683-5042>

Andrey V. Moiseenko — doctor, Russian Scientific Center of Radiology and Surgical Technologies named after academician A.M. Granov.

Contact information: med_moiseenko@mail.ru;

197758, St. Petersburg, Pesochny settlement, Leningradska-ya str., 70.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1011-4533>

Alexander I. Urbansky — Cand. Sci. (Med.), head of the Pathology department, Russian Scientific Center of Radiology and Surgical Technologies named after academician A.M. Granov.

Contact information: aurban1@mail.ru;

197758, St. Petersburg, Pesochny settlement, Leningradska-ya str., 70.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7241-0736>

Maksim V. Yutkin — doctor, Russian Scientific Center of Radiology and Surgical Technologies named after academician A.M. Granov.

Contact information: megamax80@mail.ru;

197758, St. Petersburg, Pesochny settlement, Leningradska-ya str., 70.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4566-1190>

Сведения об авторах

Козлов Алексей Владимирович* — доктор медицинских наук, врач отделения ангиографии ФГБУ «Российский научный центр радиологии и хирургических технологий имени академика А.М. Гранова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Контактная информация: av_kozlov@mail.ru;

197758, Санкт-Петербург, поселок Песочный, ул. Ленинградская, д. 70.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6878-6762>

Таразов Павел Гадельгараевич — доктор медицинских наук, профессор, зав. отделением ангиографии, главный научный сотрудник отдела интервенционной радиологии и оперативной хирургии ФГБУ «Российский научный центр радиологии и хирургических технологий имени академика А.М. Гранова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Контактная информация: tarazovp@mail.ru;

197758, Санкт-Петербург, поселок Песочный, ул. Ленинградская, д. 70.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9190-116X>

Поликарпов Алексей Александрович — доктор медицинских наук, профессор кафедры радиологии, хирургии и онкологии, врач отделения ангиографии ФГБУ «Российский научный центр радиологии и хирургических технологий имени академика А.М. Гранова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Контактная информация: pol1110@mail.ru;

197758, Санкт-Петербург, поселок Песочный, ул. Ленинградская, д. 70.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7683-5042>

Моисеенко Андрей Викторович — врач, ФГБУ «Российский научный центр радиологии и хирургических технологий имени академика А.М. Гранова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Контактная информация: med_moiseenko@mail.ru;

197758, Санкт-Петербург, поселок Песочный, ул. Ленинградская, д. 70.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1011-4533>

Урбанский Александр Иванович — кандидат медицинских наук, заведующий отделением патологической анатомии ФГБУ «Российский научный центр радиологии и хирургических технологий имени академика А.М. Гранова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Контактная информация: aurban1@mail.ru;

197758, Санкт-Петербург, поселок Песочный, ул. Ленинградская, д. 70.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7241-0736>

Юткин Максим Викторович — врач, ФГБУ «Российский научный центр радиологии и хирургических технологий имени академика А.М. Гранова» Министерства здравоохранения Российской Федерации,

Контактная информация: megamax80@mail.ru;

197758, Санкт-Петербург, поселок Песочный, ул. Ленинградская, д. 70.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4566-1190>

Yakshieva Gezel Maratovna — clinical resident of the Department of Radiology and Surgical Technologies of the First St. Petersburg State Medical University.
Contact information: g.yakshieva955@gmail.com;
197022, St. Petersburg, Lva Tolstogo str., 6–8.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5566-630X>

Dmitry A. Granov — Dr. Sci. (Med.), Prof., Academician of the Russian Academy of Sciences, Scientific Director of the Russian Scientific Center of Radiology and Surgical Technologies named after academician A.M. Granov; Head of the Department of Radiology and Surgical Technologies of the First St. Petersburg State Medical University.
Contact information: dmitriigranov@gmail.com;
197758, St. Petersburg, Pesochny settlement, Leningradskaya str., 70.
197022, St. Petersburg, Lva Tolstogo str., 6–8.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8746-8452>

Якшиева Гезель Маратовна — клинический ординатор кафедры радиологии и хирургических технологий ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.
Контактная информация: g.yakshieva955@gmail.com;
197022, г. Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6–8.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5566-630X>

Гранов Дмитрий Анатольевич — доктор медицинских наук, профессор, академик РАН, научный руководитель ФГБУ «Российский научный центр радиологии и хирургических технологий имени академика А.М. Гранова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; заведующий кафедрой радиологии и хирургических технологий ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.
Контактная информация: dmitriigranov@gmail.com;
197758, Санкт-Петербург, поселок Песочный, ул. Ленинградская, д. 70.
197022, г. Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6–8.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8746-8452>

Submitted: 08.11.2021 Revision received: 01.03.2022 Accepted: 25.04.2022 Published: 15.05.2022
Поступила: 08.11.2021 Поступила после доработки: 01.03.2022 Принята: 25.04.2022
Опубликована: 15.05.2022

* Corresponding author / Автор, ответственный за переписку



Antitoxic Effects of Chicory Herb Extract Fractions in Rats with Toxic Hepatitis

Irina A. Lupanova*, Olga L. Saybel, Elena N. Kurmanova, Ekaterina V. Ferubko, Irina A. Martynchik, Praskovia G. Mizina

All-Russian Research Institute of Medicinal and Aromatic Plants, Moscow, Russian Federation

Aim. To evaluate the antitoxic activity of chicory herb extract fractions in rats with toxic hepatitis.

Materials and methods. There were 64 male rats were divided into groups of 6 animals that received the whole chicory herb extract, its fractions, or the reference drug (RD) and 2 groups did not receive any drug. The Silimar substance (a dry purified extract obtained from the fruits of milk thistle [*Silybum marianum*]) was chosen as RD. Animals from one of the groups that did not receive the drug (control group) and the groups that received drugs were injected with CCl₄ to simulate toxic liver damage. The last group of animals received neither drugs nor CCl₄ (intact animals). The changes in the activity of biotransformation enzymes (cytochrome P₄₅₀ [cytP₄₅₀] and glutathione transferase [GT]) in hepatocytes and serum liver enzymes (AST, ALT and AP) were assessed.

Results. There was a decrease in cytP₄₅₀ and GT activity in the liver microsomes of control rats (having CCl₄ hepatitis without treatment) compared with intact animals. These parameters were more in the animals that were administrated with chicory herb extract, its fractions, and RD than in control animals. The administration of the whole extract, aqueous fraction, and RD led to an increase in the activity of cytP₄₅₀ and GT enzymes almost to the level of the same indicators in intact animals. Pronounced grown in the activity of serum liver enzymes (ALT, AST and AP) were found after CCl₄ injection. Administration of common chicory herb fractions before toxic liver damage caused a decrease in the grown of the activity of these enzymes. The greatest inhibitory effect on the grown of the activity of these liver enzymes had RD, aqueous and butanolic fractions of chicory herb. Despite a significant decrease in hyperfermentemia found in groups of animals treated with fractions of chicory herb, AST, ALT and AP activities did not reach the level that was in the intact animal group.

Conclusion. The aqueous and butanolic fractions of the chicory herb extract had the highest antitoxic activity in experimental animal toxic liver injury.

Keywords: *Cichorium intybus*; chicory herb extract; fractions; antitoxic activity; toxic hepatitis model

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

For citation: Lupanova I.A., Saybel O.L., Kurmanova E.N., Ferubko E.V., Martynchik I.A., Mizina P.G. Antitoxic Effects of Chicory Herb Extract Fractions in Rats with Toxic Hepatitis. Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology. 2022;32(2):55–62. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2022-32-2-55-62>

Сравнительное изучение антитоксических свойств фракций экстракта травы цикория обыкновенного у крыс с токсическим гепатитом

И.А. Лупанова*, О.Л. Сайбель, Е.Н. Курманова, Е.В. Ферубко, И.А. Мартынчик, П.Г. Мизина

ФГБНУ «Всероссийский научно-исследовательский институт лекарственных и ароматических растений», Москва, Российская Федерация

Цель. Оценить антитоксическую активность фракций веществ различной полярности экстракта травы цикория обыкновенного (*Cichorium intybus* L.) у крыс с токсическим гепатитом.

Материалы и методы. 64 крысы-самцы были разделены на группы по 6 животных, получавших экстракт травы цикория целиком, его фракции или препарат сравнения, и 2 группы не получали никакого препарата. В качестве препарата сравнения была выбрана субстанция силимара (сухой очищенный экстракт, полученный из плодов расторопши пятнистой (*Silybum marianum*)). Животным одной из групп, не получавших препарат (контрольная группа), и групп, получавших препараты, вводили CCl₄ для имитации токсического поражения печени. Последняя группа животных не получала ни препаратов, ни CCl₄ (интактные животные). Оценивали изменения активности ферментов биотрансформации (цитохрома P450 (цит P450) и глутатионтрансферазы (ГТ)) в гепатоцитах и сывороточных ферментов печени (АСТ, АЛТ и ЩФ).

Результаты. Выявлено снижение активности цит Р450 и ГТ в микросомах печени крыс контрольной группы (с гепатитом, индуцированным CCl_4 , без лечения) по сравнению с интактными животными. Эти показатели были больше у животных, которым вводили экстракт травы цикория, его фракции и препарат сравнения, чем у контрольных животных. Введение цельного экстракта, водной фракции и контрольного препарата привело к повышению активности ферментов цит Р450 и ГТ практически до уровня аналогичных показателей у интактных животных. Выраженное повышение активности сывороточных ферментов печени (АЛТ, АСТ и ЩФ) обнаруживалось после введения CCl_4 . Введение фракций травы цикория обыкновенного до токсического поражения печени вызывало снижение роста активности этих ферментов. Наибольшее нивелирующее действие на рост активности этих печеночных ферментов оказали препарат сравнения, водная и бутанольная фракции травы цикория. Несмотря на достоверное снижение гиперферментемии, выявленное в группах животных, получавших фракции травы цикория, активность АСТ, АЛТ и ЩФ не достигла уровня, который был в группе интактных животных.

Вывод. Водная и бутанольная фракции экстракта травы цикория обладали наибольшей антитоксической активностью при токсическом поражении печени экспериментальных животных.

Ключевые слова: *Cichorium intybus*, экстракт травы цикория, фракции веществ различной полярности, антитоксическая активность, модель токсического гепатита

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования: Лупанова И.А., Сайбель О.Л., Курманова Е.Н., Ферубко Е.В., Мартынич И.А., Мизина П.Г. Сравнительное изучение антитоксических свойств фракций экстракта травы цикория обыкновенного у крыс с токсическим гепатитом. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2022;32(2):55–62. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2022-32-2-55-62>

Introduction

To date, some progress has been achieved in the diagnosis and treatment of liver pathology of various origins. First of all, the successes are associated with the treatment of chronic hepatitis B and C, as well as with the active introduction of orthotopic liver transplantation into clinical practice. However, despite these facts, there is an increase in morbidity and mortality from chronic liver diseases. Damage that occurs during pathological processes in liver can lead to serious disorders of metabolism, immune response, detoxification and antimicrobial functions [1]. The pathogenesis of toxic and drug-induced liver injuries is based on the direct effect of the toxicant on liver cells and its indirect effects on intracellular metabolism. Metabolic exposure to chemical agents leads to mitochondrial dysfunction, tissue hypoxia along with progressing adenosine triphosphate (ATP) deficiency, activation of free radical oxidation and consequently development of membrane and cytotoxicity.

Xenobiotics in the liver undergo biotransformation with the formation of less toxic metabolites, which are further transferred by transport proteins and eliminated from the body. Thus, the liver is involved in maintaining the biochemical homeostasis of the body, which directly depends on the state of the liver enzyme systems. A change in liver enzyme activity leads to a decrease in the liver detoxification function, as well as intensity in phospholipid biosynthesis in cell membranes, which leads to violation of liver function [2]. Hepatoprotectors used currently are often not effective enough, they can contribute to the increment of cholestasis and enzymatic hyperactivity of liver cells [3].

In this regard, the development of new hepatoprotective drugs for the correction of metabolic disorders in liver failure is relevant.

Several groups can be distinguished among the preventive and therapeutic agents that have a hepatoprotective effect and increase the resistance of hepatocytes to pathological influences:

- agents of animal origin (the detoxifying effect is due to the presence in the composition of hydrolyzed amino acids, low molecular weight metabolites and fragments of liver growth factors, due to which the functional activity of hepatocytes is restored);
- agents of plant origin (inhibit lipid peroxidation, having antihypoxic activity);
- essential phospholipids (phospholipids are directly integrated into the phospholipid bilayer of the damaged liver cell membranes, which leads to the restoration of the barrier function of this bilayer);
- bile acids (enhance the elimination of free radicals and other toxic metabolites from cells, stimulate the regeneration processes there);
- biologically active food supplements and homeopathic preparations (made based on raw materials of plant, animal and mineral origin and therefore have a complex effect on hepatocytes) [4].

The use of medicinal plants for the prevention and treatment of such lesions has a long history and has several advantages over other pharmacotherapy kinds, because herbal medicines have sufficient efficacy, a wide action spectrum, low toxicity, and therefore possibility of their long-term use.

Common chicory (*Cichorium intybus* L.), a representative of the *Asteraceae* family, is a promising source of hepatoprotective agents. This wild plant as

Table 1. BAS contents in the fractions of common chicory herb extract

Таблица 1. Содержание БАВ во фракциях экстракта травы цикория обыкновенного

	Total extract Суммарный экстракт	Ethyl acetate fraction Этилацетатная фракция	Butanolic fraction Бутанольная фракция	Alcoholic fraction Спиртовая фракция	Aqueous fraction Водная фракция
Mass fraction, % Массовая доля, %	100	11.24	15.25	20.0	53.21
Esculetin, % Эскулетин, %	0.40 ± 0.01	4.38 ± 0.15	0.83 ± 0.03	0.88 ± 0.04	0.00
Chicoryin, % Цикориин, %	1.40 ± 0.06	4.05 ± 0.14	5.25 ± 0.19	0.26 ± 0.01	0.00
Chicoric acid, % Цикориевая кислота, %	2.52 ± 0.08	1.24 ± 0.05	3.74 ± 0.15	0.53 ± 0.02	3.98 ± 0.16
Cafftaric acid, % Кафтаровая кислота, %	0.18 ± 0.007	0.08 ± 0.003	0.17 ± 0.008	0.09 ± 0.004	0.56 ± 0.02
Chlorogenic acid, % Хлорогеновая кислота, %	0.17 ± 0.008	5.88 ± 0.23	4.92 ± 0.17	0.53 ± 0.02	0.40 ± 0.02

a weed is widely distributed in Russia excluding the north regions [5].

Dried and roasted roots of cultivated common chicory are used to make healthy drinks and as a coffee substitute, young leaves are added to salads and vegetable dishes. In folk medicine in different countries, the herb and roots of the plant are used to alleviate violations of the functions of the liver and kidneys, in diabetes mellitus, as a choleric, antispasmodic, anti-inflammatory and hypoglycemic agent [6].

Based on the results of phytochemical studies and biological screening, the scientists of All-Russian Research Institute of Medicinal and Aromatic Plants (ARIMAP) have developed a method for obtaining a substance that is a dry common chicory herb extract. *In vivo* experiments confirmed hepatoprotective activity of this substance [7, 8].

Phenolic metabolites, namely oxycoumarins (esculetin and its chicoryin glycoside), hydroxycinnamic acids (chicory, chlorogenic, cafftaric acids and other derivatives of caffeic, coumaric, ferulic and shikimic acid) and flavonoids (glycosides of quercetin, kaempferol and luteolin) were identified in the obtained extract by high-performance liquid chromatography with tandem mass spectrometry detection (HPLC-MS/MS).

To identify a group of biologically active substances (BAS) that determine the antitoxic activity of a dry extract of common chicory herb, we fractionated this substance and obtained fractions of the substances of different polarity.

The aim of this study was to evaluate the antitoxic activity of chicory herb extract fractions through their effect on the activity of biotransformation enzymes (cytochrome P₄₅₀ and glutathione transferase) and enzymes marking of the morphofunctional state of hepatocytes in rats with toxic hepatitis.

Materials and methods

Common chicory herb stocked at flowering stage in Rybnovsky district of the Ryazan region in 2019 has been used as raw material.

The crushed raw materials were extracted triply with ethyl alcohol 70 % in a ratio of 1:10 at a temperature of 60 ± 5 °C. The combined extract was concentrated on a rotary evaporator to an aqueous residue and treated sequentially with ethyl acetate, then with n-butanol. The resulting extracts were concentrated and dried until the solvent was completely removed obtaining ethyl acetate (EA) and butanolic (BU) fractions, respectively. After that, the aqueous residue was poured into a threefold volume of ethyl alcohol 96 % and left for 24 hours. The formed precipitate was separated by filtration and dried obtaining aqueous fraction (AQ). The supernatant solution was concentrated to dry residue formation and dried, it was alcohol fraction (AL).

According to our previous studies, it was found that the dominant components of common chicory herb dry extract are esculetin and chicoryin, as well as chicoric, chlorogenic, cafftaric acids. The content of these compounds was also determined in the studied fractions (table 1).

The Silimar substance, which is a dry purified extract obtained from the fruits of milk thistle (*Silybum marianum* (L.) Gaerth of the *Asteraceae* family) was chosen as the reference drug (RD).

Pharmacological studies were carried out in accordance with the Decision of the EAEC Council dated November 3, 2016 No. 81 "On Approval of the Rules for Good Laboratory Practice of the EAEU", the National Standard of the Russian Federation GOST 33044-2014 "Principles of Good Laboratory Practice", "Guidelines for preclinical studies of drugs" [9]. The research design was approved by the

Bioethical Commission of the FSBSI ARIMAP, protocol No. 42 dated 05.02.2021.

To study the antitoxic properties of common chicory herb fractions, we used a model of experimental toxic hepatitis in rats simulated by tetrachloromethane (CCl_4) injection [9]. The experimental animals were kept in the vivarium of the FSBSI ARIMAP on a standard diet. Before the start of the experiment, the animals were quarantined for 14 days. In the experiments, 64 outbred male rats weighing 200–250 grams each were used. All the animals were the same age. The use of animals in the experiment was carried out in accordance with the recommendations of the European Convention for the Protection of Vertebrate Animals used for Experiments for Scientific or Other Purposes (1986). The experimental animals were divided into eight groups of 8 animals each. The animals of first (I) group were intact (healthy) rats, which were used to determine the initial background of liver functional state; the second (II) group – control animals, which before the injection of CCl_4 for five days were injected intragastrically with an equivalent amount of purified water in a regimen similar to the experimental groups; groups from third to seventh (III–VII) were experimental ones, the rats received the test substances, namely the common chicory herb extract and different fractions of it for five days at a dose of 100 mg/kg; the eighth (VIII) group includes animals that received for five days the Silimar substance (reference drug) at a dose of 100 mg/kg, suspended in 1 % starch gel.

Liver toxic damage was caused by a single subcutaneous injection of a 50 % CCl_4 oil solution (produced by Component-Reaktiv LLC, Russia) at a dose of 0.4 ml per 100 g of body weight, one hour after the last injection of the test substances. 48 hours after CCl_4 injection, blood samples were taken from the tail vein of rats. On the eighth day of the experiment, the rats were euthanized in a CO_2 chamber.

Biochemical studies were performed by conventional methods using CS-T240 biochemical analyzer (Dirui, China). Liver functional state was characterized by the enzymatic activity of alanine aminotransferase (ALT), aspartate aminotransferase (AST), alkaline phosphatase (AP), as well as the contents of total bilirubin, glucose and cholesterol in the blood serum of rats.

Microsomes were isolated from the livers of intact animals, as well as of animals with experimental toxic hepatitis, which did not receive (control) and received samples of the chicory herb extract, fractions of it, and the reference drug. The liver samples were frozen at -80°C for subsequent isolation of enzymes. The microsomal fraction from frozen liver samples was isolated by differential centrifugation method [10]. The protein content in the microsome suspension was determined by Lowry method [11] in presence of 0.1 % sodium deoxycholate. The content of cytP_{450} was determined by spectrophotometry, according to the method of Omura and Sato [12],

by recording the differential absorption spectra of the CO complex reduced by sodium dithionite using Shimadzu MPS-2000 spectrophotometer (Japan). The rates of demethylase and hydroxylase reactions of cytP_{450} were determined by spectrophotometry, in the kinetic mode, by a decrease in absorption at 340 nm due to the oxidation of NADPH in the presence of cytP_{450} substrates, namely aniline, 3 μM . The concentration of microsomes in the sample was 1 mg protein/mL. As a buffer solution, 0.1 M K-phosphate (pH 7.4) was used.

The activity of glutathione transferase was calculated by measuring the increase in the optical density of conjugation products at the wavelength of 340 nm [13].

As a result of the first detoxification phase, cytochrome P_{450} (cytP_{450}) increases solubility of a hydrophobic substances, and these molecules may lose biological activity or becomes more active [14]. The conjugation of molecules with glutathione by glutathione transferase (GT) may lead to a decrease these toxic potential but may increase it [15].

The contents of biologically active substances in the obtained fractions were determined by HPLC-UV using LC-2030C 3D chromatograph (Shimadzu, Japan) equipped with a diode array detector. Chromatography was carried out on a Luna 5 μm C18 100 Å column (250×4.6 mm), at a column thermostatting temperature of 30°C , a mobile phase flow rate of 1 ml/min, and an injection volume of the test solution of 10 μl . As a mobile phase, solvent systems of 0.2 % formic acid solution (A) and acetonitrile (B) were used in a gradient elution mode: (0–20 min – 10 % B, 20–30 min – 10–25 % B, 30–40 min – 40 % B, 40–44 min – 60 % B, 44–48 min – 80 % B, 48–60 min – 10 % B).

Statistical data processing was carried out using the licensed software package for statistical analysis Statistica 13 (StatSoft, USA). To assess the significance of differences between samples having a normal distribution, the parametric Student's t-test, and for other distributions, the Mann-Whitney U-test were used. The mean value (M) and the standard error of the mean (m) were calculated. Differences between the compared values were considered significant at a probability level of 95 % or more ($p < 0.05$).

Results

Table 2 showed a decrease in cytP_{450} aniline hydroxylase and GT activity and cytP_{450} content in the liver microsomes of control rats (having CCl_4 hepatitis without treatment) compared with intact animals. However, these parameters were more in the animals that were administrated with chicory herb extract, its fractions, and RD than in control animals. It indicates that the tested substances possess significant detoxifying activity. The degree of GT activation increased in the following order: EA fraction < BU fraction < AL fraction < RD < whole

extract < AQ fraction. It should be noted that the administration of the whole extract, AQ fraction, and RD led to an increase in the content of cytP_{450} and the activity of cytP_{450} and GT enzymes almost to the level of the same indicators in intact animals. This proves a property of this plant to activate the detoxifying liver function [15].

Pronounced changes in the activity of liver enzymes and significant ($p < 0.05$) violations of metabolic processes (decrease in glucose and cholesterol blood levels) were found after CCl_4 injection (Table 3). Administration of common chicory herb fractions in rats before toxic liver damage caused a decrease in the growth of the activity of AST, ALT and AP. The greatest inhibitory effect on growth of the activity of liver enzymes had RD (AST by 15 %, ALT by 33 % and AP by 14 %, $p < 0.05$), AQ (by 20.5 %, 40.9 % and 11.8 %, respectively; $p < 0.05$) and BU (by 18.2 %, 33.2 % and 17.1 %, respectively; $p < 0.05$) fractions. Despite a significant decrease in hyperfermentemia found in groups of animals treated with fractions of common chicory herb, AST, ALT and AP activities did not reach the level that was in the intact animal group. The revealed effect of fractions on the activity of liver enzymes is consistent

with the previously results obtained for the common chicory herb extract [7].

Hypoglycemia in rats with CCl_4 intoxication may be probably associated with impaired processes of glycogenolysis and gluconeogenesis in the liver [2]. In rats with CCl_4 intoxication treated with fractions of the common chicory herb extract, an increase in the concentration of glucose and cholesterol was noted. The greatest influence comparable to the effect of the RD, had AQ (glucose content increased by 10.2 %, cholesterol increased by 28.8 %; $p < 0.05$), and BU (by 16.2 % and 16.7 %, respectively; $p < 0.05$) fractions.

Discussion

From the data presented above, it can be seen that the AQ and BU fractions (that contain predominantly chicory and chlorogenic acids) of common chicory herb had the maximum hepatoprotective effect in this model.

According to the literature data, the hepatoprotective effect of many herbal drugs is associated with antioxidant activity [16]. The role of hydroxycinnamic acids in the manifestation of the antioxidant

Table 2. The results of studying the effect of common chicory herb fractions on the content of cytP_{450} and on the activity of key biotransformation enzymes in a CCl_4 hepatitis model in rats ($M \pm m$)

Таблица 2. Результаты изучения влияния фракций травы цикория обыкновенного на содержание цитP_{450} и на активность ключевых ферментов биотрансформации в условиях модели CCl_4 гепатита у крыс ($M \pm m$)

Test variant, $n = 8$ Вариант опыта, $n = 8$	cytP_{450} content (nM/mg protein) Содержание цитP_{450} (нмоль/мг белка)	Hydroxylation of aniline, nm NADPH/nmol цитP_{450} Гидроксирование анилина, нмоль НАДФН/нмоль цитP_{450}	GT activity, nm of product/mg/min Активность ГТФ, нмоль продукта/мг/мин
Intact Интakтные	26.25 ± 1.22	14.60 ± 0.65	351.4 ± 26.7
Control (CCl_4 hepatitis) Контрольные (CCl_4 гепатит)	13.30 ± 0.62	4.90 ± 0.43	153.4 ± 15.2
Extract, 100 mg/kg Экстракт, 100 мг/кг	$22.13 \pm 1.05^*$	$9.11 \pm 0.44^*$	$450.5 \pm 21.9^*$
AL, 100 mg/kg СП, 100 мг/кг	13.92 ± 0.50	$7.90 \pm 0.87^*$	$335.0 \pm 26.5^*$
EA, 100 mg/kg ЭА, 100 мг/кг	$16.24 \pm 0.60^*$	$6.90 \pm 0.50^*$	$231.5 \pm 19.5^*$
BU, 100 mg/kg БУ, 100 мг/кг	$18.36 \pm 0.60^*$	$8.70 \pm 0.80^*$	$320.9 \pm 27.6^*$
AQ, 100 mg/kg ВО, 100 мг/кг	$20.71 \pm 1.34^*$	$8.90 \pm 0.65^*$	$473.5 \pm 28.5^*$
Silimar, 100 mg/kg Силимар, 100 мг/кг	$23.62 \pm 1.25^*$	$12.00 \pm 1.43^*$	$381.2 \pm 22.9^*$

Note: Hereinafter $\pm$ statistical significance of differences in comparison with intact control, $p < 0.05$, * in comparison to the hepatitis model, $p < 0.05$

Примечание: Далее и везде $\pm$ статистическая значимость различий в сравнении с интактным контролем, $p < 0,05$, * относительно модели гепатита, $p < 0,05$.

Table 3. The results of studying the effect of common chicory herb fractions on the activity of liver enzymes and the serum level of glucose and cholesterol in rats with CCl_4 intoxication ($M \pm m$)

Таблица 3. Результаты изучения влияния фракций травы цикория обыкновенного на активность ферментов-маркеров морфофункционального состояния гепатоцитов и содержание глюкозы и холестерина в сыворотке крови крыс с интоксикацией CCl_4 ($M \pm m$)

Rat groups, $n = 8$ Группы крыс, $n = 8$	AST, U/L АСТ, U/л	ALT, U/L АЛТ, U/л	AP, U/L ЩФ, U/л	Bilirubin total, $\mu\text{M/L}$ Билирубин общ., мкмоль/л	Glucose, mm/L Глюкоза, ммоль/л	Cholesterol, mm/L Холестерин, ммоль/л
Intact Интakтные	96.8 ± 6.5	55.9 ± 5.0	393.2 ± 3.5	2.4 ± 0.26	5.3 ± 0.46	1.9 ± 0.14
Control (CCl_4 hepatitis) Контрольные (CCl_4 гепатит)	143.9 ± 12.0	111.0 ± 6.4	545.6 ± 8.1	2.8 ± 0.04	4.4 ± 0.08	0.66 ± 0.07
AL, 100 mg/kg СП, 100 мг/кг	$134.8 \pm 2.1^*$	$84.2 \pm 2.9^*$	$543.2 \pm 4.8^*$	$2.46 \pm 0.08^*$	4.5 ± 0.36	$0.74 \pm 0.07^*$
EA, 100 mg/kg ЭА, 100 мг/кг	$129.2 \pm 3.1^*$	$93.1 \pm 1.7^*$	$484.0 \pm 6.9^*$	$2.4 \pm 0.4^*$	$4.6 \pm 0.08^*$	$0.79 \pm 0.08^*$
BU, 100 mg/kg БУ, 100 мг/кг	$117.8 \pm 2.4^*$	$74.1 \pm 1.7^*$	$452.0 \pm 6.8^*$	$2.5 \pm 0.06^*$	$5.1 \pm 0.13^*$	$0.77 \pm 0.02^*$
AQ, 100 mg/kg ВО, 100 мг/кг	$114.5 \pm 4.5^*$	$65.6 \pm 3.1^*$	$481.0 \pm 16.2^*$	$2.4 \pm 0.03^*$	$4.8 \pm 0.08^*$	$0.85 \pm 0.02^*$
Silimar, 100 mg/kg Силимар, 100 мг/кг	$113.70 \pm 3.94^*$	$65.56 \pm 1.23^*$	$479.00 \pm 8.80^*$	$2.34 \pm 0.08^*$	$4.88 \pm 0.03^*$	$0.92 \pm 0.04^*$

Note: * $p < 0.05$ (compared to control).

Примечание: * относительно модели гепатита, $p < 0,05$.

effect of chicory extracts is also described by other researchers.

A. Epure et al. (2021) showed that antioxidant activity of chicory extract is determined by presence of flavonoids and phenolic acids, substantially by chicory acid. At the same time, it was noted that activity of phenolic compounds *in vivo* is more than *in vitro* [17].

The lyophilized extract of chicory seeds that was studied by J. Milala et al. (2009) showed the highest antioxidant properties among the extracts of various parts of this plant; the content of polyphenolic compounds in it was 10 % including 71 % dicaffeoylquinic acids [18].

O.E. Hussein et al. (2020) found that the protective effect of chicory acid in liver injury after administration of methotrexate to animals is associated with attenuation of oxidative stress and inflammation and up-regulation of Peroxisome Proliferators'-Activated Receptor γ (PPAR γ) and Nrf2/HO-1 signaling [19].

The different scientific studies demonstrates that chlorogenic acid has very valuable effects including anti-inflammation and antioxidant [20]. For example, Naveed et al. (2018) reported that chlorogenic acid in mice fed a high-fat diet and obese mice highly decreased the expression of macrophage

biomarker genes in adipose tissue (such as Cd11c, Cd11b, Cd68, and F4/80) and pro-inflammatory mediator genes (such as MCP-1 and TNF- α) in macrophages. Furthermore, the researchers found that chlorogenic acid inhibited the hepatic PPAR γ , which promotes the fatty acids uptake into liver cells [21]. Hence, it was proposed that chlorogenic acids contribute scavenging reactive oxygen species generated in cells as a result of a high-fat diet, and this suppresses the expression of inflammation, resulting in the reduction of insulin resistance, fat accumulation, and body weight, while inhibition of PPAR γ prevents the liver steatosis [19].

Conclusion

The aqueous and butanolic fractions of chicory herb extract showed maximal antitoxic properties in the experimental model of toxic liver injury. It manifested in a significant trend towards the normalization the disorders of proteins, carbohydrates and lipids metabolisms. These fractions contain predominantly chicoric and chlorogenic acids; most probably, these compounds play dominant role in the antitoxic effect of the fractions, as well as the total extract as a whole.

This work was carried out in accordance with the research plan of the FGBNU VILAR on the topics: “Directed screening, assessment of pharmacological activity and safety of biologically active substances and pharmaceutical compositions based on them” (FGUU-2022-0010) and “Phytochemical justification of resource-saving technologies for processing medicinal plant materials and rational use of biologically active substances of plant origin” (FGUU-2022-0011).

Reference / Литература

1. *Матвеев А.В.* Гепатопротекторы. Анализ международных исследований по препаратам группы лекарств для печени. Симферополь: ИТ «АРИАЛ», 2013. [Matveev A.V. Hepatoprotectors. Analysis of international studies on preparations of a group of drugs for the liver. Simferopol: Arial, 2013 (In Russ.).]
2. *Есауленко Е.Е.* Метаболические эффекты льняного масла у крыс с интоксикацией тетрахлорметаном. Фундаментальные исследования. 2014;1:59–63 [Esaulevko E.E. Metabolic effects of linseed oil in rats with carbon tetrachloride intoxication. Fundamental research. 2014;1:59–63 (In Russ.).]
3. *Суханов Д.Н., Петров А.Ю., Коваленко А.Л., Романцов М.Г.* Индукция эндогенного S-аденозил-L-метионина в гепатоцитах при фармакотерапии токсических и лекарственных поражений печени в эксперименте. Экспериментальная и клиническая фармакология. 2011;74(10):34–8. [Sukhanov D.N., Petrov A.Y., Kovalenko A.L., Romantsov M.G. Induction of Endogenous S-Adenosyl-L-Methionine in Hepatocytes during Pharmacological Correction of Experimental Acute Toxic and Chronic Drug-Induced Liver Injury. Experimental and Clinical Pharmacology. 2011;74(10):34–8 (in Russ.).]
4. *Джавахян М.А., Канунникова Ю.С.* Анализ рынка современных средств гепатопротекторного действия. Вопросы биологической, медицинской и фармацевтической химии. 2012;11:63–5. [Dzhavakhyan M.A., Kanunnikova Yu.S. Analysis of the market of modern hepatoprotective agents. Problems of biological, medical and pharmaceutical chemistry. 2012;11:63–5 (In Russ.).]
5. *Cichorium intybus L.* Plantarium. Plants and lichens of Russia and neighboring countries: open online galleries and plant identification guide. 2007–2021. Available at: <https://www.plantarium.ru/page/view/item/10463.html>
6. *Al-Snafi A.* Medical importance of Cichorium intybus — A review. IOSR Journal of Pharmacy. 2016;6:41–56.
7. *Сайбель О.Л., Радимич А.И., Даргаева Т.Д., Лупанова И.А., Ферубко Е.В., Курманова Е.Н. и др.* Фенольные соединения и фармакологический скрининг экстракта травы цикория обыкновенного. Разработка и регистрация лекарственных средств. 2021;10(4):36–45. [Saybel O.L., Radimich A.I., Dargaeva T.D., Lupanova I.A., Ferubko E.V., Kurmanova E.N., et al. Phenolic Compounds and Hepatoprotective Activity of Chicory Herb Extract. Drug development & registration, 2021;10(4):36–45 (In Russ.).] DOI: 10.33380/2305-2066-2021-10-4-36-45
8. *Bortnikova V.V., Krepkova L.V., Babenko A.N., Saybel O.L., Borovkova M.V., Kuzina O.S., et al.* A perspective botanical drug: Hepatoprotective activity of dry extract prepared from the aerial part of chicory plant (*Cichorium intybus L.*). Clinical pharmacology in drug development. 2021;10(S1):100–1. DOI: 10.1002/cpdd.1004
9. *Миронов А.Н. (ред.)* Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств. М.: Гриф и К, 2013. [Mironov A.N. (ed.) Guidelines for preclinical studies of drugs. Moscow: Grif i K, 2013 (in Russ.).]
10. *Карузина И.И., Бачманова Г.И., Менгазетдинов Д.Э., Мясоедова К.Н., Жухарева В.О., Кузнецова Г.И. и др.* Выделение и свойства цитохрома P450 из микросом печени кроликов. Биохимия. 1979;6:1049–57. [Karuzina I.I., Bachmanova G.I., Mengazetdinov D.E., Myasoedova K.N., Zhikhareva V.O., Kuznetsova G.I., et al. Isolation and properties of cytochrome P450 from rabbit liver microsomes. Biochemistry. 1979;6:1049–57 (In Russ.).]
11. *Lowry O.H., Rosenberg N.Y., Farr A.J.* Protein measurement with the Folin phenol reagent. J. Biol. Chem. 1951;193(1):265–75.
12. *Omura T., Sato R.* The carbon monoxide-binding pigment. J. Biol. Chem. 1964;7:2370–8. DOI: 10.1016/S0021-9258(20)82245-5
13. *Habig W.H., Pabst M.J., Jakoby W.B.* Glutathione S-Transferases: the first enzymatic step in mercapturic acid formation. J. Biol. Chem. 1974;249(22): 7130–9. DOI: 10.1016/S0021-9258(19)42083-8
14. *Pflugmacher S., Sandermann H.* Cytochrome P₄₅₀ monooxygenases for fatty acid and xenobiotics in marine macroalgae. Plant Physiol. 1998;117:123–8.
15. *Быков В.А., Колхир В.К., Минеева М.Ф., Ребров Л.Б., Стрелкова Л.Б.* Способ выявления антиоксидантных свойств биологически активных веществ. Патент РФ № 2316597. [Bykov V.A., Kolkhir V.K., mineeva M.F., Rebrov L.B., Strelkova L.B. Method for detecting antitoxic properties of biologically active substances. Patent No. 2316597 Russian Federation (In Russ.).] Available at: <https://patentdb.ru/patent/2316597>
16. *Кулагин О.Л., Куркин В.А., Додонов Н.С., Царева А.А., Авдеева Е.В., Куркина Е.В. и др.* Антиоксидантная активность некоторых фитопрепаратов, содержащих флавоноиды и фенилпропаноиды. Фармация. 2007;2:30–2. [Kulagin O.L., Kurkin V.A., Dodonov N.S., Tsareva A.A., Avdeeva E.V., Kurkina E.V., et al. Antioxidant activity of some phytopreparations containing flavonoids and phenylpropanoids. Pharmacy. 2007;2:30–2 (In Russ.).]
17. *Epure A., Pârva A.E., Vlase L., Benedec D., Hanganu D., Gheldiu A.-M., et al.* Phytochemical Profile, Antioxidant, Cardioprotective and Nephroprotective Activity of Romanian Chicory Extract. Plants. 2021;10(1):64. DOI: 10.3390/plants10010064
18. *Milala J., Grzelak K., Król B., Juśkiewicz J., Zdunczyk Z.* Composition and properties of chicory extracts rich in fructans and polyphenols. Polish J Food Nutr Sci. 2009;59:35–43.
19. *Hussein O.E., Hozayen W.G., Bin-Jumah M.N., Germoush M.O., Abd El-Twab S.M., Mahmoud A.M.* Chicoric acid prevents methotrexate hepatotoxicity via attenuation of oxidative stress and inflammation and up-regulation of PPAR γ and Nrf2/HO-1 signaling. Environ Sci Pollut Res. 2020;27(17):20725–35 DOI: 10.1007/s11356-020-08557-y
20. *Yun N., Kang J.W., Lee S.M.* Protective effects of chlorogenic acid against ischemia/reperfusion injury in rat liver: molecular evidence of its antioxidant and anti-inflammatory properties. J Nutr Biochem. 2012;23(10):1249–55. DOI: 10.1016/j.jnutbio.2011.06.018
21. *Naveed M., Hejazi V., Abbas M., Kamboh A.A., Khan G.J., Shumzaid M., et al.* Chlorogenic acid (CGA): A pharmacological review and call for further research. Biomed Pharmacother. 2018;97:67–74. DOI: 10.1016/j.biopha.2017.10.064

Information about the authors

Irina A. Lupanova — Cand. Sci. (Biol.), Head of pre-clinical studies center, All-Russian Research Institute of Medicinal and Aromatic Plants.

Contact information: lupanova@vilarnii.ru;

117216, Moscow, Grin str., 7–1.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8183-2877>

Olga L. Saybel — Cand. Sci. (Pharm.), Head of the center for Chemistry and Pharmaceutical Technology All-Russian Research Institute of Medicinal and Aromatic Plants.

Contact information: saybel@vilarnii.ru;

117216, Moscow, Grin str., 7–1.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8059-5064>

Elena N. Kurmanova — research scientist of experimental pharmacology department, All-Russian Research Institute of Medicinal and Aromatic Plants

Contact information: kurmanova@vilarnii.ru;

117216, Moscow, Grin str., 7–1.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9243-5268>

Ekaterina V. Ferubko — Dr. Sci. (Med.), head of experimental pharmacology department All-Russian Research Institute of Medicinal and Aromatic Plants.

Contact information: ferubko@vilarnii.ru;

117216, Moscow, Grin str., 7–1.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1949-2597>

Irina A. Martynchik — research scientist of experimental pharmacology department, All-Russian Research Institute of Medicinal and Aromatic Plants.

Contact information: martynchik@vilarnii.ru;

117216, Moscow, Grin str., 7–1.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7081-5545>

Praskovia G. Mizina — Dr. Sci. (Pharm.), Prof., deputy director, All-Russian Research Institute of Medicinal and Aromatic Plants.

Contact information: pg-mizina@vilarnii.ru;

117216, Moscow, Grin str., 7–1.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7494-2365>

Сведения об авторах

Лупанова Ирина Александровна* — кандидат биологических наук, руководитель Центра доклинических исследований ФГБНУ «Всероссийский научно-исследовательский институт лекарственных и ароматических растений».

Контактная информация: lupanova@vilarnii.ru;

117216, Москва, ул. Грина, д. 7, стр. 1.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8183-2877>

Сайбель Ольга Леонидовна — кандидат фармацевтических наук, руководитель Центра химии и фармацевтической технологии ФГБНУ «Всероссийский научно-исследовательский институт лекарственных и ароматических растений».

Контактная информация: saybel@vilarnii.ru;

117216, Москва, ул. Грина, д. 7, стр. 1.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8059-5064>

Курманова Елена Николаевна — научный сотрудник отдела экспериментальной фармакологии ФГБНУ «Всероссийский научно-исследовательский институт лекарственных и ароматических растений».

Контактная информация: kurmanova@vilarnii.ru;

117216, Москва, ул. Грина, д. 7, стр. 1.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9243-5268>

Ферубко Екатерина Владимировна — доктор медицинских наук, заведующая отделом экспериментальной фармакологии ФГБНУ «Всероссийский научно-исследовательский институт лекарственных и ароматических растений».

Контактная информация: ferubko@vilarnii.ru;

117216, Москва, ул. Грина, д. 7, стр. 1.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1949-2597>

Мартыничик Ирина Анатольевна — старший научный сотрудник отдела экспериментальной фармакологии ФГБНУ «Всероссийский научно-исследовательский институт лекарственных и ароматических растений».

Контактная информация: martynchik@vilarnii.ru;

117216, Москва, ул. Грина, д. 7, стр. 1.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7081-5545>

Мизина Прасковья Георгиевна — доктор фармацевтических наук, профессор, заместитель директора по научной работе ФГБНУ «Всероссийский научно-исследовательский институт лекарственных и ароматических растений».

Контактная информация: pg-mizina@vilarnii.ru;

117216, Москва, ул. Грина, д. 7, стр. 1.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7494-2365>

Submitted: 11.03.2022 Accepted: 21.04.2022 Published: 15.05.2022
Поступила: 11.03.2022 Принята: 21.04.2022 Опубликовано: 15.05.2022

* Corresponding author / Автор, ответственный за переписку



Возможность применения диодного лазера с длиной волны 1940 нм в лечении геморроя

С.А. Фролов, А.М. Кузьминов, Д.В. Вышегородцев, О.А. Майновская, Ю.Л. Трубачева, О.Ю. Фоменко, В.Ю. Королик*, И.С. Богормистров, И.А. Мухин, А.М. Батталова, Е.М. Богданова

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр колопроктологии имени А.Н. Рыжих»
Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Российская Федерация

Цель: улучшение результатов лечения пациентов с геморроидальной болезнью 2-й и 3-й стадии с помощью применения диодного лазера с длиной волны 1940 нм.

Материалы и методы. В исследование включены 28 пациентов с геморроем второй или третьей стадии. Всем пациентам был применен новый метод лечения, основанный на использовании диодного лазера с длиной волны 1940 нм. Данная методика (лазерная геморроидопластика) предусматривает термическое воздействие лазерного излучения на кавернозную ткань внутреннего геморроидального узла и конечные ветви верхней прямокишечной артерии. Проведена оценка интенсивности послеоперационного болевого синдрома по визуально-аналоговой шкале (ВАШ) и изучение клинической симптоматики проявлений геморроидальной болезни до и после операции. Для изучения эффективности предложенного метода и оценки глубины термического воздействия лазерного излучения выполнены трансректальное ультразвуковое исследование с доплерографией в импульсно-волновом и энергетическом режимах и патоморфологическое исследование. Функциональное состояние запирающего аппарата прямой кишки оценивали при помощи сфинктерометрии до операции и в послеоперационном периоде. Проведено изучение качества жизни пациентов, перенесших лазерную геморроидопластику, согласно опроснику SF 36.

Результаты: хирургическое вмешательство выполняли как под местной, так и под спинальной анестезией. Интраоперационные осложнения в виде кровотечения из геморроидального узла отмечены у 3 больных. В раннем послеоперационном периоде у 4 пациентов диагностирован воспалительный отек наружных геморроидальных узлов. Интенсивность болевого синдрома по ВАШ уже к 7-му дню у 93 % пациентов не превышала 1 балл. В сроки от 1 до 6 месяцев после операции прослежены все 28 пациентов. У всех отсутствовали жалобы, характерные для геморроидальной болезни, ни в одном наблюдении не было выявлено рецидива заболевания. Трансректальное ультразвуковое исследование с доплерографией в импульсно-волновом и энергетическом режимах установило снижение скоростных показателей кровотока по конечным ветвям верхней прямокишечной артерии в 2–3 раза, а внутренние геморроидальные узлы, определяемые до операции, не визуализировались уже через 1 месяц после ее проведения. По данным сфинктерометрии не выявлено нарушений функции анального держания у всех 28 пациентов.

Заключение: хирургическое лечение геморроя 2-й и 3-й стадии с применением диодного лазера с длиной волны 1940 нм при правильном техническом выполнении и выборе оптимальной энергии позволяет добиться хорошего клинического эффекта. Предложенный метод вмешательства обеспечивает отсутствие выраженного болевого синдрома, поддержание качества жизни уже в раннем послеоперационном периоде и позволяет сократить период трудовой реабилитации. Лазерная геморроидопластика является высокоэффективным методом лечения геморроя при 2-й и 3-й стадии заболевания и открывает возможности проведения лечения в амбулаторных условиях.

Ключевые слова: геморрой, лазерная геморроидопластика, лазер

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования: Фролов С.А., Кузьминов А.М., Вышегородцев Д.В., Майновская О.А., Трубачева Ю.Л., Фоменко О.Ю., Королик В.Ю., Богормистров И.С., Мухин И.А., Батталова А.М., Богданова Е.М. Возможность применения диодного лазера с длиной волны 1940 нм в лечении геморроя. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2022;32(2):63–72. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2022-32-2-63-72>

The Opportunity of Using Diode Laser with the Length of 1940 nm in the Treatment of Hemorrhoids

Sergey A. Frolov, Alexander M. Kuzminov, Dmitry V. Vyshegorodtsev, Olga A. Mainovskaya, Yulia L. Trubacheva, Oksana Yu. Fomenko, Vyacheslav Yu. Korolik*, Ilya S. Bogormistrov, Ivan A. Mukhin, Arina M. Battalova, Evgeniya M. Bogdanova

Ryzhikh National Medical Research Center of Coloproctology, Moscow, Russia

Aim: to improve the results of treatment of patients with hemorrhoidal disease of the 2nd and 3rd stages by using a diode laser with a wavelength of 1940 nm.

Materials and methods. The study included 28 patients with hemorrhoids of the second or third stage. A new treatment method based on the use of a diode laser with a wavelength of 1940 nm was applied to all patients. This technique (laser hemorrhoidoplasty) provides for the thermal effect of laser radiation on the cavernous tissue of the internal hemorrhoid node and the terminal branches of the upper rectal artery. The intensity of postoperative pain syndrome was assessed and the clinical symptoms of hemorrhoidal disease manifestations were studied before and after surgery. To study the effectiveness of the proposed method and to assess the depth of thermal exposure to laser radiation, transrectal ultrasound with Dopplerography and pathomorphological examination were performed. The functional state of the rectal locking apparatus before surgery and in the postoperative period was assessed using sphincterometry. The quality of life of patients who underwent laser hemorrhoidoplasty was studied according to the SF 36 questionnaire.

Results. Surgical intervention was performed under both local and spinal anesthesia. Intraoperative complications in the form of hemorrhoidal node bleeding were noted in 3 patients. In the early postoperative period, inflammatory edema of external hemorrhoids was diagnosed in 4 patients. The intensity of the pain syndrome was assessed on the VAS scale and by day 7 in 93 % of patients it did not exceed 1 point. All 28 patients were followed up within 1 to 6 months after the operation. All had no complaints characteristic of hemorrhoidal disease, no relapse of the disease was detected in any observation. Transrectal ultrasound with Dopplerography was performed, which made it possible to diagnose a 2–3-fold decrease in blood flow along the terminal branches of the upper rectal artery, and internal hemorrhoids determined earlier, before surgery, were not visualized already 1 month after surgery. According to sphincterometry, no violations of anal retention function were detected in all 28 patients.

Conclusion. Surgical treatment of hemorrhoids of the 2nd and 3rd stages with the use of a diode laser with a wavelength of 1940 nm. with proper technical performance and the choice of optimal energy, it allows to achieve a good clinical effect. The proposed method of intervention ensures the absence of a pronounced pain syndrome, which does not lead to a significant decrease in the quality of life already in the early postoperative period and allows to shorten the period of labor rehabilitation. Laser hemorrhoidoplasty is a highly effective method of treating hemorrhoids at stages 2 and 3 of the disease and opens up the possibility of treatment on an outpatient basis.

Keywords: hemorrhoids, hemorrhoidal LASER procedure, laser

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

For citation: Frolov S.A., Kuzminov A.M., Vyshegorodtsev D.V., Mainovskaya O.A., Trubacheva Yu.L., Fomenko O.Yu., Korolik V.Yu., Bogormistrov I.S., Mukhin I.A., Battalova A.M., Bogdanova E.M. The Opportunity of Using Diode Laser with the Length of 1940 nm in the Treatment of Hemorrhoids. Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology. 2022;32(2):63–72. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2022-32-2-63-72>

Введение

До настоящего времени наиболее распространенным методом лечения 3-й стадии геморроя служит геморроидэктомия, которая является радикальным методом лечения. К недостаткам данного вмешательства относят выраженный послеоперационный болевой синдром, длительные сроки заживления послеоперационных ран и длительный период нетрудоспособности. В отдаленном периоде встречаются такие серьезные осложнения, как стриктура анального канала (2–9 %), недостаточность анального сфинктера (4–52 %) и длительно незаживающие раны (2–18 %) [1–8]. В последнее время актуальными в лечении 2–3-й стадии гемор-

роидальной болезни являются малоинвазивные методики (склерозирование внутренних геморроидальных узлов, дезартеризация геморроидальных узлов и мукопексия), позволяющие снизить интенсивность послеоперационного болевого синдрома, сократить реабилитацию пациента. Их эффективность порой достигает высоких значений. Так, при 2-й стадии геморроидальной болезни эффективность склеротерапии составляет от 69,8 до 81,8 %, а при 3-й стадии — от 31,3 до 76,2 % [9–12], эффективность дезартеризации при 3-й стадии составляет 85 %, а в комбинации с мукопексией — от 61,4 до 93,6 % [13–20].

Сегодня развитие высоких технологий, внедрение лазеров нашло успешное применение в раз-

личных областях хирургии, в том числе в лечении геморроидальной болезни. Применение диодного лазера с длиной волны 980 нм у пациентов с 3-й стадией геморроидальной болезни позволяет у 82,3 % пациентов купировать ее клинические проявления. С увеличением длины волны используемого лазера отмечается большая эффективность и уменьшение количества осложнений. Использование диодного лазера с длиной волны 1470 нм у пациентов с 3-й стадией геморроидальной болезни в сроки до 8,6 месяца позволяет добиться отсутствия рецидивов заболевания [21]. Использование лазеров с длиной волны 810 нм в лечении геморроя эффективно у 60,4 % пациентов, но достаточно частыми осложнениями были ожоговые поражения в зоне операции (у 26,6 %) и отек наружных геморроидальных узлов (у 33,3 %), что связано с травматичным характером гемоглобинового лазера [22].

Тем не менее до настоящего времени нет единой методики применения лазерной энергии при лечении этого заболевания, отсутствуют четкие данные об оптимальной мощности применяемой энергии и продолжительности импульса воздействия на кавернозную ткань внутреннего геморроидального узла.

Цель исследования: изучить возможность лечения пациентов с геморроидальной болезнью 2–3-й стадии с помощью лазерного воздействия на кавернозную ткань внутреннего геморроидального узла и конечные ветви верхней прямокишечной артерии.

Материалы и методы исследования

С февраля 2021 года по настоящее время в ФГБУ «НМИЦ колопроктологии им. А. Н. Рыжих» Минздрава России проводится исследование, основанное на применении лазера для лечения геморроя. В нашем исследовании применялся волоконный лазер с диодной накачкой, легированный ионами тулия с длиной волны 1940 нм, отечественного производства ООО НТО «ИРЭ-Полус», с торцевым световодом.

Геморроидопластика осуществляется за счет термического воздействия лазерного излучения с длиной волны 1940 нм на кавернозную ткань внутреннего геморроидального узла и на конечные ветви верхней прямокишечной артерии. Основным оцениваемый показатель — частота рецидивов геморроидальной болезни.

В исследование включены 28 пациентов; 10 (35,7 %) со 2-й стадией и 18 (64,3 %) с 3-й стадией геморроидальной болезни, ранее не оперированных на анальном канале. Все пациенты подписали добровольное информированное согласие. Большинство пациентов были лица мужского пола 23 (82,1 %), женщин было 5 (17,9 %). Медиана возраста больных составила 37 (25–59) лет. Продолжительность заболевания у 21 (75 %) пациента составила от 2 до 10 лет. Критериями не включения служили острый геморрой, наличие у пациента воспалительных заболеваний кишечника, сопутствующих заболеваний прямой кишки и анального канала, наличие тяжелых соматиче-

Таблица. Распределение симптомов хронического геморроя по баллам

Симптом	Частота появления	Баллы
Чувство влажности		1
Зуд, жжение, дискомфорт		2
Чувство инородного тела		3
Кровь на туалетной бумаге	А) 1–3 раза в неделю	4
	Б) Более 3 раз в неделю	5
Кровь выделяется каплями	А) 1–3 раза в неделю	6
	Б) Более 3 раз в неделю	7
Выпадающие узлы вправляются при помощи ручного пособия		8
Выпадающие узлы, вправляющиеся самостоятельно		9
Кровь выделяется струйкой	А) 1–3 раза в неделю	10
	Б) Более 3 раз в неделю	11

ских заболеваний в стадии декомпенсации и психических заболеваний.

Техника вмешательства. Под местной или спинальной анестезией выполняют введение окончательного аноскопа, который располагают так, чтобы внутренний геморроидальный узел определялся в просвете аноскопа, затем с помощью специальной линейки измеряют внутренние геморроидальные узлы для определения подаваемой лазерной энергии и дальнейшего анализа возможных осложнений. После этого последовательно с помощью лазерного инструмента в проекции внутренних геморроидальных узлов на расстоянии 1 см от края ануса выполняют прокол периаанальной кожи длиной 1–2 мм, проводя через него торцевой световод во внутренний геморроидальный узел до его проксимальной границы: его правильное расположение оценивают по пилотному лучу на конце световода. После чего подают лазерную энергию в импульсном режиме мощностью 7 ватт, продолжительность импульса составляет 500 мс, время паузы 700 мс. При анализе воздействия лазерного излучения на кавернозную ткань внутреннего геморроидального узла медиана переданной энергии составила 55,7 (48,1; 82,8) Дж на 1 см кавернозной ткани.

В послеоперационном периоде в сроки с 1-го по 7-й день у пациентов был оценен болевой синдром по ВАШ, качество жизни — по опроснику SF 36 на 7-й и 30-й день. Оценка клинических проявлений геморроидальной болезни проведена по балльной системе для удобства анализа эффективности лечения и статистической обработки полученных данных в виде цифровых значений (табл. 1) [9].

Аноскопия выполнена всем пациентам через 1, 3 и 6 месяцев.

С целью оценки кровотока по конечным ветвям верхней прямокишечной артерии и площади внутренних геморроидальных узлов до и после операции в сроки через 1, 3 и 6 месяцев пациентам выполнено трансректальное ультразвуковое исследование с доплерографией в импульсно-волновом и энергетическом режимах с помощью бипланового ректального датчика с частотой 5–10 МГц на приборе Hi Vision Preirus (Hitachi, Япония). При этом оценивали скоростные показатели кровотока: V_p — пиковая систолическая скорость; V_d — конечная диастолическая скорость; V_m — средняя скорость; RI — индекс резистентности $(V_p - V_d)/V_p$; PI — пульсационный индекс $(V_p - V_d)/V_m$.

С целью оценки состояния запирающего аппарата прямой кишки и возможного воздействия на него лазерного излучения до и через 1 месяц после операции выполняли сфинктерометрию.

Результаты исследования

У 3 (10,7 %) пациентов возникли интраоперационные кровотечения, когда режим используемой энергии составил 300–370 Дж, что потребовало выполнения геморроидэктомии с исключением пациентов из исследования. Все кровотечения возникли на этапе освоения методики, 2 кровотечения развились из-за нарушения целостности внутреннего геморроидального узла лазерным инструментом, а у 1 пациента мы связываем развитие этого осложнения с недостаточным объемом переданной энергии.

В 8 (28,6 %) случаях используемая энергия составила 371–500 Дж; ни у одного пациента в этой группе интраоперационных и ранних осложнений выявлено не было.

У 4 (14,3 %) пациентов в раннем послеоперационном периоде возникли воспалительные изменения наружных геморроидальных узлов, во всех случаях переданная энергия составила 501–600 Дж. У 3 (10,7 %) из этих больных развился отек наружных геморроидальных узлов, а у 1 (3,6 %) — тромбоз наружного геморроидального узла, что потребовало проведения консервативной терапии с положительным эффектом. Развитие этих осложнений мы связываем с большим объемом переданной энергии.

В раннем послеоперационном периоде в сроки с 1-го по 7-й день проведена оценка интенсивности болевого синдрома по шкале ВАШ, при этом к 1–2-му дню после операции у 24 (85,7 %) пациентов болевой синдром составлял 1–3 балла, а уже к 5-му дню у 23 (82,1 %) больных болевой синдром соответствовал 0–1 баллу. Анализ выраженности болевого синдрома был проведен на фоне акта дефекации, при этом нами отмечено, что уже на 3-и сутки после операции у всех пациентов был стул, при этом у 23 (82,1 %) больных болевой синдром по ВАШ соответствовал 0–3 баллам.

При оценке клинических проявлений геморроидальной болезни по балльной системе в дооперационном периоде медиана составила 18 баллов, в то время как на 7-й день после операции это величина соответствовала 2 баллам, а к 30-му дню 0 баллам, что говорит о высокой эффективности применяемой методики.

При аноскопии, выполненной до операции, визуализированы увеличенные внутренние геморроидальные узлы, а после операции в сроки через 1, 3 и 6 месяцев они не выявлены, слизистая оболочка в этой области не изменена.

Трансректальное ультразвуковое исследование с доплерографией в импульсно-волновом и энергетическом режимах дало возможность оценить эф-

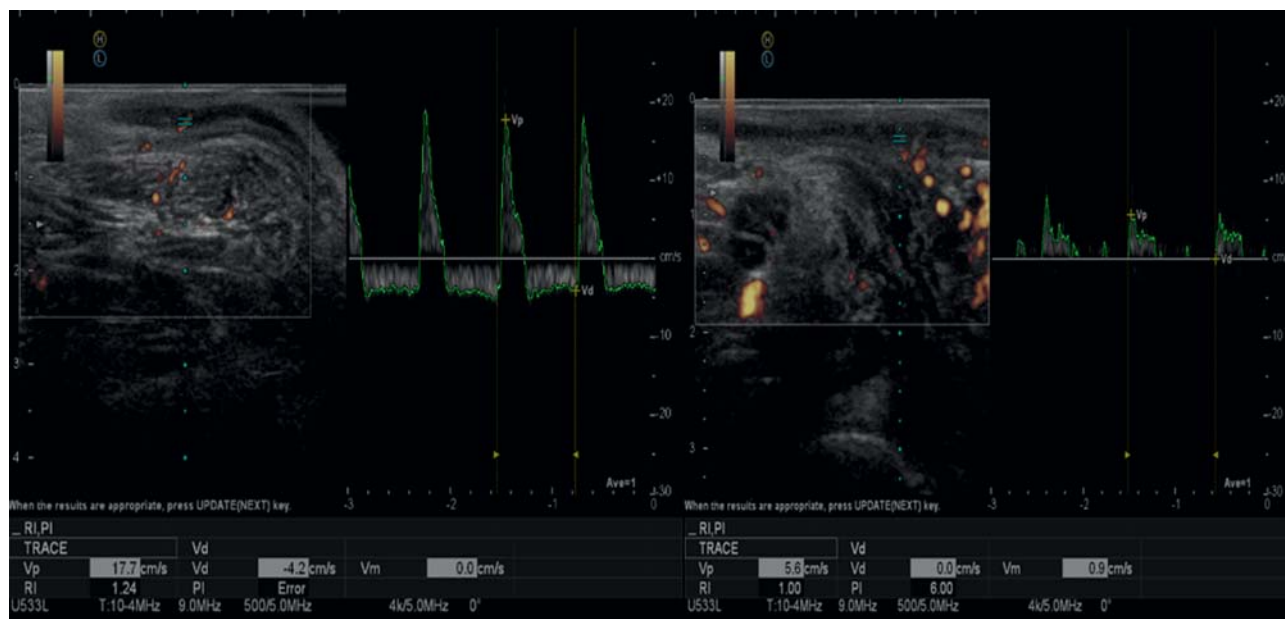
**A****B**

Рис. 1. Трансректальное ультразвуковое исследование с доплерографией. А — до операции, В — через 1 месяц после операции (снижение скоростных показателей кровотока Vp, Vd и Vm)

Fig. 1. Transrectal doppler ultrasound. A — before surgery, B — after surgery in a month (decrease of blood flow velocity indicators Vp, Vd and Vm)

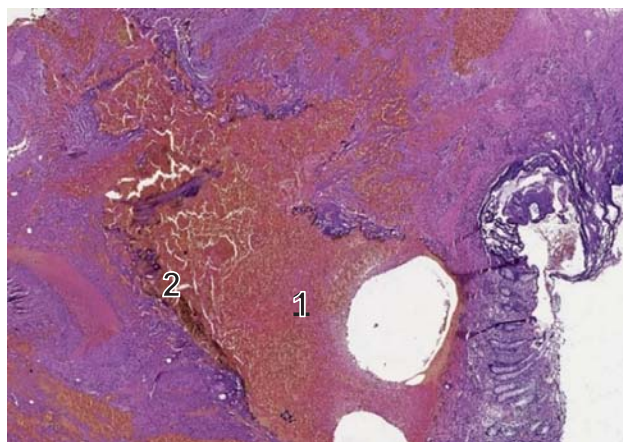
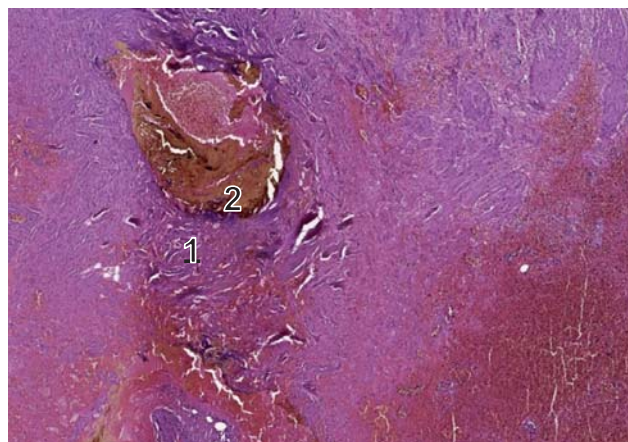
**A****B**

Рис. 2. Удаленный внутренний геморроидальный узел. Микропрепарат, $\times 40$, окраска гематоксилином и эозином. А — улитковая вена (1) с частичным коагуляционным воздействием (2), В — стенка сосуда (1) с пристеночным тромбом (2)

Fig. 2. Remote internal hemorrhoidal node. $\times 40$, stained with hematoxylin and eosin. A — cochlear vein (1) with partial coagulation effect (2), B — vessel wall (1) with vessel wall thrombosis (2)

фективность воздействия лазерной энергии на кровоток по конечным ветвям верхней прямокишечной артерии (рис. 1).

Проведенный анализ скоростных показателей в проекции 3, 7 и 11 часов показал снижение параметров в 2–3 раза, а определяемые до операции увеличенные внутренние геморроидальные

узлы после операции не визуализированы. Данный метод продемонстрировал эффективное воздействие применяемой методики не только на кавернозную ткань внутреннего геморроидального узла, но и на его кровоснабжение, осуществляемое по конечным ветвям верхней прямокишечной артерии.

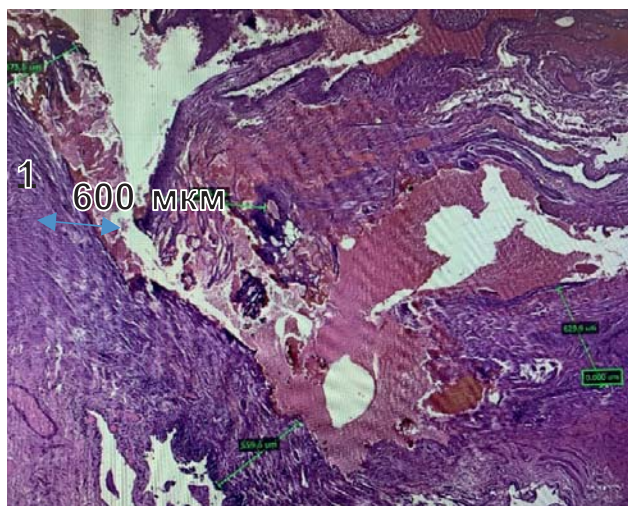


Рис. 3. Удаленный внутренний геморроидальный узел. Микропрепарат, $\times 40$, окраска гематоксилином и эозином. Раневой канал (1), глубина термического воздействия (600 мкм)

Fig. 3. Remote internal hemorrhoidal node. $\times 40$, stained with hematoxylin and eosin. Wound canal (1), depth of thermal effect (600 mcm)

Морфологическое исследование показало улитковые вены с частичным коагуляционным воздействием, сосуды меньших калибров с пристеночными тромбами (рис. 2).

Перед нами стоял вопрос оценки глубины термовоздействия применяемого нами лазера с длиной волны 1940 нм. Морфологическое исследование показало наличие раневого канала в кавернозной ткани, при этом распространенность воздействия составила около 600 мкм (рис. 3).

Всем пациентам была выполнена сфинктерометрия. При анализе среднего давления в анальном канале в покое и максимального давления при волевом сокращении не было получено статистически достоверных различий, соответственно, $p = 0,6$ и $p = 0,09$ как в до-, так и в послеоперационном периоде, что говорит об отсутствии воздействия лазерной энергии на структуры анального жома.

Качество жизни пациентов согласно опроснику SF 36 уже через 7 дней после операции показывает, что медиана физического функционирования составила 90 баллов, а психологического здоровья — 72 балла, что говорит об отсутствии отрицательного воздействия на основные аспекты качества жизни пациентов.

До настоящего времени нами в сроки от 1 до 6 месяцев прослежены 28 пациентов, которым была выполнена лазерная геморроидопластика, ни у одного пациента рецидивов заболевания не выявлено.

Обсуждение

Анализ данных литературы говорит о возрастающем интересе к применению в качестве малоинвазивных технологий лазерных методик в лечении геморроя. Практически все исследователи отмечают, что использование лазера достаточно легко переносится пациентами. В настоящее время наиболее распространена методика, оказывающая воздействие на кавернозную ткань внутреннего геморроидального узла и на конечные ветви верхней прямокишечной артерии, которая возможна в двух вариантах: непосредственном трансанальном воздействии через просвет прямой кишки и трансдермальном проникновении во внутренний геморроидальный узел. Однако нет единого мнения о преимуществах того или иного пути проникновения во внутренний геморроидальный узел.

При использовании лазера с длиной волны 1940 нм послеоперационный болевой синдром к 1 дню у 85,7 % пациентов равен 1–3 балла по ВАШ, ранние послеоперационные осложнения в виде тромбоза наружных геморроидальных узлов, которые были купированы консервативными методами, диагностированы у 14,3 %. При оценке отдаленных результатов в сроки до 6 месяцев рецидивов заболевания выявлено не было.

Н. Plapler et al. провели исследование 15 пациентов с геморроем 2-й и 3-й стадии, которым была проведена трансанальная лазерная геморроидопластика. Для операции использовался лазер с длиной волны 810 нм, мощностью 5 Вт, частотой 5 Гц, плотность энергии 19 Дж на 1 кв. см. Автор отмечает низкий уровень интенсивности болевого синдрома на протяжении всего периода исследования. Клинические обследования, проведенные через 7, 14, 21 и 28 дней после операции, показали полное исчезновение геморроидальных узлов у 60,4 % пациентов, уменьшение в размерах у 33,3 % пациентов, у 1 пациента (6,6 %) лечение не принесло эффекта [22].

Наибольший опыт лечения геморроя диодным лазером мощностью 30 Вт и длиной волны 980 нм представлен в исследовании 341 пациента с геморроем 2, 3, 4-й стадий, проведенном А. Jahanshahi et al. [23]. Среднее время операции составило 10 минут. Длительность госпитализации после операции составила около 18 часов. Последующее наблюдение проводилось на 1, 7, 14, 30, 90 и 360-й день после операции. Потребность в обезболивании в раннем послеоперационном периоде была низкой. Осложнения отмечены у 12 (3,5 %) пациентов: у 8 пациентов (2,3 %) — отек наружных геморроидальных узлов, у 2 (0,58 %) — кровотечение и у 2

(0,58 %) — абсцесс. Повторная госпитализация потребовалась двум пациентам (0,58 %) в связи с развитием кровотечения, купированного прошиванием кровоточащих участков. В отдаленном периоде стриктур и рецидивов заболевания отмечено не было. К сожалению, автор не указывает среднюю энергию, необходимую для одного геморроидального узла.

S. Faes et al. оценили ближайшие (на 1, 30, 60-й день) и отдаленные результаты (до 5 лет) лазерной геморроидопластики у 50 пациентов со 2–3 стадией геморроидальной болезни с применением диодного лазера с длиной волны 1470 нм [24]. Средняя энергия, используемая для хирургического лечения, составила 486 и 154 Дж на внутренний геморроидальный узел. Интраоперационных осложнений не наблюдалось. Послеоперационная боль была слабой. Однако послеоперационные осложнения возникли достаточно часто — у 18 % (9/50) пациентов: 2 — свищ прямой кишки, 1 — недержание мочи, 2 — тромбоз наружного геморроидального узла, 2 — перианальные ожоги, 1 — кровотечение, 1 — анальная трещина. Хорошие ближайшие результаты лечения были достигнуты у 92 % пациентов, но в отдаленные сроки констатирована высокая частота рецидива заболевания (34 %). Средний период наблюдения составил 5,4 года, а время до рецидива — 21 месяц (от 0,2 до 6 лет).

T. Poskus et al. сравнили результаты лазерной геморроидопластики, геморроидэктомии и шовной мукопексии [25]. Это было рандомизированное двойное слепое одноцентровое проспективное исследование в параллельных группах, в которое были включены пациенты с геморроем 2-й или 3-й стадии. Лазерную геморроидопластику выполняли с использованием диодного лазера с длиной волны 1470 нм. На 1 геморроидальный узел приходилось до 250 Дж энергии. По результатам исследования сделан вывод, что лазерная геморроидопластика — безопасный, малоинвазивный метод лечения геморроя, более эффективный, чем мукопексия, и менее эффективный, чем геморроидэктомия. По сравнению с геморроидэктомией лазерная геморроидопластика и мукопексия привели к значительному снижению уровня послеоперационной боли в течение первой недели. Пациенты после лазерной геморроидопластики вернулись к обычной активности через 15 дней. Стриктуры не развились ни у одного пациента в течение периода наблюдения. Однако в группе лазерной геморроидопластики рецидив симптомов геморроя в виде кровотечения наблюдался у 12,5 %, а рецидивный пролапс геморроидальных узлов произошел у 15 %.

Выводы

Таким образом, применение лазерных технологий в лечении геморроидальной болезни носит малоинвазивный характер, может выполняться под местной анестезией, сопровождается минимальным послеоперационным болевым синдромом и позволяет достичь хорошего лечебного эффекта. Однако в настоящее время недостаточно изучен оптимальный объем передаваемой энергии, необходимый для достижения эффективного воздействия на кавернозную ткань внутреннего геморроидального узла. Отсутствуют исследования, свидетельствующие о возможности применения диодного лазера с длиной волны 1940 нм. Эти обстоятельства диктуют необходимость проведения дальнейших исследований.

Литература / References

1. Хмылов Л.М. Геморроидэктомия ультразвуковым скальпелем: автореф. ... дис. канд. мед. наук. М., 2006. [Chmylov L.M. Hemorrhoidectomy with an ultrasound scalpel. Abstract of the dissertation of the Candidate of medical Sciences. Moscow, 2006 (In Russ.).]
2. Bessa S.S. Ligasure vs. conventional diathermy in excisional hemorrhoidectomy: a prospective, randomized study. *Dis Colon Rectum*. 2008;51(6):940–4. DOI: 10.1007/s10350-008-9214-7
3. Chen J.S., You J.F. Current status of surgical treatment for hemorrhoids — systematic review and meta-analysis. *Chang Gung Med J*. 2010;33(5):488–500. PMID: 20979699
4. Johannsson H.O., Pahlman L., Graf W. Randomized clinical trial of the effects on anal function of Milligan–Morgan vs. Ferguson haemorrhoidectomy. *Br J Surg*. 2006;93(1):1208–14. DOI: 10.1002/bjs.5745
5. Khanna R., Khanna S., Bhadani S., Singh S., Khanna K.A., et al. Comparison of ligasure hemorrhoidectomy with conventional Ferguson's hemorrhoidectomy. *Indian J Surg*. 2010;72(4):294–7. DOI: 10.1007/s12262-010-0192-3
6. Kwok S.Y., Chung C.C., Tsui K.K., Li M.K. A double blind randomized trial comparing Ligasure and Harmonic Scalpel hemorrhoidectomy. *Dis Colon Rectum*. 2005;48(2):344–8. DOI: 10.1007/s10350-004-0845-z
7. Milito G., Cadeddu F., Muzi M.G., Nigro C., Farinon A.M., et al. Haemorrhoidectomy with LigaSure vs. conventional excisional techniques: meta-analysis of randomized controlled trials. *Colorectal Dis*. 2010;12(2):85–93. DOI: 10.1111/j.1463-1318.2009.01807.x
8. Ommer A., Hinrichs J., Mollenberg H., Marla B., Walz M.K., et al. Long-term results after stapled hemorrhoidopexy: a prospective study with a 6 year follow-up. *Dis Colon Rectum*. 2011;54(5):601–18. DOI: 10.1007/DCR.0b013e3182098df2
9. Костарев И.В. Склерозирующее лечение геморроя в сочетании с ультразвуковой кавитацией: дисс. ... канд. мед. наук. М., 2008. [Kostarev I.V. Sclerosing treatment of hemorrhoids in combination with ultrasound cavitation. Diss. of the candidate of medical sciences. Moscow, 2008 (In Russ.).]
10. Moser K.H., Mosch C., Walgenbach M., Bussen D.G., Kirsch J., Joos A.K., et al. Efficacy and safety of sclerotherapy with polidocanol foam in comparison with fluid sclerosant in the treatment of first-grade haemorrhoidal disease: a randomised, controlled, single-blind, multicen-

- tre trial. *Int J Colorectal Dis.* 2013 Oct;28(10):1439–47. DOI: 10.1007/s00384-013-1729-2
11. Choi J., Freeman J.B., Touchette J. Long-term follow-up of concomitant band ligation and sclerotherapy for internal hemorrhoids. *Surg.* 1985 Nov;28(6):523–4. PMID: 4063892
 12. Dodi G., Pirone E., Cavallari F. Sclerotherapy and elastic ligation of hemorrhoids. *Ann Ital Chir.* 1995 Nov-Dec;66(6):769–73. PMID: 8712588
 13. Абрицова М.В. Допплерконтролируемая дезартеризация геморроидальных узлов с мукопексией при 3–4а стадии геморроя: дисс. ... канд. мед. наук. М., 2016. [Abritsova M.V. Doppler controlled dearterization of hemorrhoids with mucopexia at stage 3–4a hemorrhoids. Diss. of the candidate of medical sciences. Moscow, 2016 (In Russ.).]
 14. Sobrado C.W., Klajner S., Hora J.A.B., Mello A., Luciano da Silva F.M., Frugis M.O., et al. Transanal haemorrhoidal dearterialization with mucopexy (THD-M) for treatment of hemorrhoids: is it applicable in all grades? Brazilian multicenter study. *Arq Bras Cir Dig.* 2020;33(2):e1504. DOI: 10.1590/0102-672020190001e1504
 15. Ferrandis C., De Faucal D., Fabreguette J.M., Borie F. Efficacy of Doppler-guided hemorrhoidal artery ligation with mucopexy, in the short and long terms for patients with hemorrhoidal disease. *Tech Coloproctol.* 2020 Feb;24(2):165–71. DOI: 10.1007/s10151-019-02136-1
 16. Ratto C., de Parades V. Doppler-guided ligation of hemorrhoidal arteries with mucopexy: A technique for the future. *J Visc Surg.* 2015 Apr;152(2 Suppl):S15–21. DOI: 10.1016/j.jvisurg.2014.08.003
 17. Ul Ain Q., Bashir Y., Eguare E. Evaluation of the effectiveness and patients' contentment with transanal haemorrhoidal artery dearterialisation and mucopexy (THD) for treatment of haemorrhoidal disease: a 6-year study. *Ir J Med Sci.* 2018 Aug;187(3):647–55. DOI: 10.1007/s11845-017-1715-8
 18. Sobrado C.W., Bacchi Hora J.A., Sobrado L.F., Frugis M.O., Nahas S.C., Cecconello I., et al. Transanal hemorrhoidal dearterialization: Lessons learned from a personal series of 200 consecutive cases and a proposal for a tailor-made procedure. *Ann Med Surg (Lond).* 2020 May 29;55:207–11. DOI: 10.1016/j.amsu.2020.05.036
 19. Giordano P., Tomasi I., Pascariello A., Mills E., Elahi S., et al. Transanal dearterialization with targeted mucopexy is effective for advanced haemorrhoids. *Colorectal Dis.* 2014 May;16(5):373–6. DOI: 10.1111/codi.12574
 20. Ratto C. Early Postoperative Outcomes of a Novel Non-excisional Technique Using Aluminum Potassium Sulfate and Tannic Acid Sclerotherapy With Mucopexy on Patients With Grade III Hemorrhoids. *Tech Coloproctol.* 2014 Mar;18(3):291–8. DOI: 10.1007/s10151-013-1062-3
 21. Bruscianno L., Gambardella C., Terracciano G., Gualtieri G., Schiano di Visconte M., Tolone S., et al. Postoperative discomfort and pain in the management of hemorrhoidal disease: laser hemorrhoidoplasty, a minimal invasive treatment of symptomatic hemorrhoids. *Updates Surg.* 2020 Sep;72(3):851–7 DOI: 10.1007/s13304-019-00694-5
 22. Plapler H., Hage R., Duarte J., Lopes N., Masson I., Cazarini C., et al. A new method for hemorrhoid surgery: Intrahemorrhoidal diode laser, does it work? *Photomedicine and Laser Surgery.* 2009;27(5):819–23. DOI: 10.1089/pho.2008.2368
 23. Jahanshahi A., Mashhadizadeh E., Sarmast M.H. Diode laser for treatment of symptomatic hemorrhoid: a short term clinical result of a mini invasive treatment, and one year follow up. *Polski przegląd chirurgiczny.* 2012;84(7):329–32. DOI: 10.2478/v10035-012-0055-7
 24. Faes S., Pratsinis M., Hasler-Gehrer S., Keerl A., Nocito A., et al. Short- and long-term outcomes of laser haemorrhoidoplasty for grade II-III haemorrhoidal disease. *Colorectal Dis.* 2019;21(6):689–96. DOI: 10.1111/codi.14572
 25. Poskus T., Danys D., Makunaite G., Mainelis A., Mikalauska S., Poskus E., et al. Results of the double-blind randomized controlled trial comparing laser hemorrhoidoplasty with sutured mucopexy and excisional hemorrhoidectomy. *Int J Colorectal Dis.* 2020;35(3):481–90. DOI: 10.1007/s00384-019-03460-6

Сведения об авторах

Фролов Сергей Алексеевич — доктор медицинских наук, заместитель директора по научно-образовательной работе ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр колопроктологии им. А.Н. Рыжих» Министерства здравоохранения Российской Федерации. Контактная информация: info@gnck.ru; 123423, г. Москва, ул. Салыма Адилья, д. 2. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4697-2839>

Кузьминов Александр Михайлович — доктор медицинских наук, профессор, руководитель отдела малоинвазивной колопроктологии и стационарозамещающих технологий ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр колопроктологии им. А.Н. Рыжих» Министерства здравоохранения Российской Федерации. Контактная информация: 9249591@mail.ru; 123423, г. Москва, ул. Салыма Адилья, д. 2. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8571-7462>

Вышегородцев Дмитрий Вячеславович — доктор медицинских наук, заведующий отделом малоинвазивной колопроктологии и стационарозамещающих технологий ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр ко-

Information about the authors

Sergey A. Frolov — Dr. Sci. (Med.), Prof., Deputy Director for Scientific and Educational work of the National Medical Research Center of Coloproctology named after A.N. Ryzhikh. Contact information: info@gnck.ru; 123423, Moscow, Salyama Adilya str., 2. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4697-2839>

Alexander M. Kuzminov — Dr. Sci. (Med.), Prof., Head of the Department of Minimally Invasive Coloproctology and Inpatient Replacement Technologies of the National Medical Research Center of Coloproctology named after A.N. Ryzhikh. Contact information: 9249591@mail.ru; 123423, Moscow, Salyama Adilya str., 2. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8571-7462>

Dmitry V. Vyshegorodtsev — Dr. Sci. (Med.), Prof., Chief of the Department of Minimally Invasive Coloproctology and Inpatient Replacement Technologies of the National Medical Research Center of Coloproctology named after A.N. Ryzhikh.

лопроктологии им. А.Н. Рыжих» Министерства здравоохранения Российской Федерации.
Контактная информация: info@gnck.ru;
123423, г. Москва, ул. Салыма Адилья, д. 2.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6679-1843>

Майновская Ольга Александровна — кандидат медицинских наук, руководитель отдела патоморфологических и иммуногистохимических исследований ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр колопроктологии им. А.Н. Рыжих» Министерства здравоохранения Российской Федерации.
Контактная информация: 123423, г. Москва, ул. Салыма Адилья, д. 2.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8189-3071X>

Трубачева Юлия Леонидовна — доктор медицинских наук, руководитель отдела ультразвуковой диагностики ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр колопроктологии им. А.Н. Рыжих» Министерства здравоохранения Российской Федерации.
Контактная информация: 123423, г. Москва, ул. Салыма Адилья, д. 2.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8403-195X>

Фоменко Оксана Юрьевна — доктор медицинских наук, руководитель лаборатории клинической патофизиологии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр колопроктологии им. А.Н. Рыжих» Министерства здравоохранения Российской Федерации.
Контактная информация: fov@gnck.ru;
123423, г. Москва, ул. Салыма Адилья, д. 2.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9603-6988>

Королик Вячеслав Юрьевич* — кандидат медицинских наук, научный сотрудник отдела малоинвазивной колопроктологии и стационарозамещающих технологий ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр колопроктологии им. А.Н. Рыжих» Министерства здравоохранения Российской Федерации.
Контактная информация: v.korolik@mail.ru;
123423, г. Москва, ул. Салыма Адилья, д. 2.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2619-5929>

Богормистров Илья Сергеевич — кандидат медицинских наук, врач-колопроктолог ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр колопроктологии им. А.Н. Рыжих» Министерства здравоохранения Российской Федерации.
Контактная информация: dr.bogormistrov@ya.ru;
123423, г. Москва, ул. Салыма Адилья, д. 2.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9970-052X>

Мухин Иван Анатольевич — врач-колопроктолог ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр колопроктологии им. А.Н. Рыжих» Министерства здравоохранения Российской Федерации.
Контактная информация: 123423, г. Москва, ул. Салыма Адилья, д. 2.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9219-6976X>

Батталова Арина Маратовна — ординатор кафедры колопроктологии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр колопроктологии им. А.Н. Рыжих» Министерства здравоохранения Российской Федерации.
Контактная информация: 123423, г. Москва, ул. Салыма Адилья, д. 2.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2465-491X>

Contact information: info@gnck.ru;
123423, Moscow, Salyama Adilya str., 2.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6679-1843>

Olga A. Mainovskaya — Cand. Sci. (Med.), Head of the Department of Pathomorphological and Immunohistochemical Studies of the National Medical Research Center of Coloproctology named after A.N. Ryzhikh.
Contact information: info@gnck.ru;
123423, Moscow, Salyama Adilya str., 2.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8189-3071X>

Yulia L. Trubacheva — Dr. Sci. (Med.), Head of the Ultrasound Diagnostics Department of the National Medical Research Center of Coloproctology named after A.N. Ryzhikh.
Contact information: info@gnck.ru;
123423, Moscow, Salyama Adilya str., 2.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8403-195X>

Oksana Yu. Fomenko — Dr. Sci. (Med.), Head of the Laboratory of Clinical Pathophysiology of the National Medical Research Center of Coloproctology named after A.N. Ryzhikh.
Contact information: fov@gnck.ru;
123423, Moscow, Salyama Adilya str., 2.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9603-6988>

Vyacheslav Yu. Korolik* — Cand. Sci. (Med.), researcher of the Department of Minimally Invasive Coloproctology and Inpatient Replacement Technologies of the National Medical Research Center of Coloproctology named after A.N. Ryzhikh.
Contact information: v.korolik@mail.ru;
123423, Moscow, Salyama Adilya str., 2.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2619-5929>

Ilya S. Bogormistrov — Cand. Sci. (Med.), coloproctologist of National Medical Research Center of Coloproctology named after A.N. Ryzhikh.
Contact information: dr.bogormistrov@ya.ru;
123423, Moscow, Salyama Adilya str., 2.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9970-052X>

Ivan A. Mukhin — coloproctologist of National Medical Research Center of Coloproctology named after A.N. Ryzhikh.
Contact information: dr.bogormistrov@ya.ru;
123423, Moscow, Salyama Adilya str., 2.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9219-6976X>

Arina M. Battalova — resident of the Department of Coloproctology of the National Medical Research Center of Coloproctology named after A.N. Ryzhikh.
Contact information: 123423, Moscow, Salyama Adilya str., 2.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2465-491X>

Богданова Евгения Михайловна — младший научный сотрудник отдела ультразвуковой диагностики ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр колопроктологии им. А.Н. Рыжих» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Контактная информация: 123423, г. Москва, ул. Салыма Адиля, 2.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7734-3069>

Evgeniya M. Bogdanova — Junior Researcher of the Ultrasound Diagnostics Department of the National Medical Research Center of Coloproctology named after A.N. Ryzhikh of the Ministry of Health of the Russian Federation.

Contact information: 123423, Moscow, Salyama Adilya str., 2.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7734-3069>

Поступила: 24.01.2022 Поступила после доработки: 05.03.2022

Принята: 16.03.2022 Опубликована: 15.05.2022

Submitted: 24.01.2022 Revision received: 05.03.2022 Accepted: 16.03.2022 Published: 15.05.2022

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author



The Opportunity of Using Diode Laser with the Length of 1940 nm in the Treatment of Hemorrhoids

Sergey A. Frolov, Alexander M. Kuzminov, Dmitry V. Vyshegorodtsev, Olga A. Mainovskaya, Yulia L. Trubacheva, Oksana Yu. Fomenko, Vyacheslav Yu. Korolik*, Ilya S. Bogormistrov, Ivan A. Mukhin, Arina M. Battalova, Evgeniya M. Bogdanova

Ryzhikh National Medical Research Center of Coloproctology, Moscow, Russia

Aim: to improve the results of treatment of patients with hemorrhoidal disease of the 2nd and 3rd stages by using a diode laser with a wavelength of 1940 nm.

Materials and methods. The study included 28 patients with hemorrhoids of the second or third stage. A new treatment method based on the use of a diode laser with a wavelength of 1940 nm was applied to all patients. This technique (laser hemorrhoidoplasty) provides for the thermal effect of laser radiation on the cavernous tissue of the internal hemorrhoid node and the terminal branches of the upper rectal artery. The intensity of postoperative pain syndrome was assessed and the clinical symptoms of hemorrhoidal disease manifestations were studied before and after surgery. To study the effectiveness of the proposed method and to assess the depth of thermal exposure to laser radiation, transrectal ultrasound with Dopplerography and pathomorphological examination were performed. The functional state of the rectal locking apparatus before surgery and in the postoperative period was assessed using sphincterometry. The quality of life of patients who underwent laser hemorrhoidoplasty was studied according to the SF 36 questionnaire.

Results. Surgical intervention was performed under both local and spinal anesthesia. Intraoperative complications in the form of hemorrhoidal node bleeding were noted in 3 patients. In the early postoperative period, inflammatory edema of external hemorrhoids was diagnosed in 4 patients. The intensity of the pain syndrome was assessed on the VAS scale and by day 7 in 93 % of patients it did not exceed 1 point. All 28 patients were followed up within 1 to 6 months after the operation. All had no complaints characteristic of hemorrhoidal disease, no relapse of the disease was detected in any observation. Transrectal ultrasound with Dopplerography was performed, which made it possible to diagnose a 2–3-fold decrease in blood flow along the terminal branches of the upper rectal artery, and internal hemorrhoids determined earlier, before surgery, were not visualized already 1 month after surgery. According to sphincterometry, no violations of anal retention function were detected in all 28 patients.

Conclusion. Surgical treatment of hemorrhoids of the 2nd and 3rd stages with the use of a diode laser with a wavelength of 1940 nm. with proper technical performance and the choice of optimal energy, it allows to achieve a good clinical effect. The proposed method of intervention ensures the absence of a pronounced pain syndrome, which does not lead to a significant decrease in the quality of life already in the early postoperative period and allows to shorten the period of labor rehabilitation. Laser hemorrhoidoplasty is a highly effective method of treating hemorrhoids at stages 2 and 3 of the disease and opens up the possibility of treatment on an outpatient basis.

Keywords: hemorrhoids, hemorrhoidal LASER procedure, laser

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

For citation: Frolov S.A., Kuzminov A.M., Vyshegorodtsev D.V., Mainovskaya O.A., Trubacheva Yu.L., Fomenko O.Yu., Korolik V.Yu., Bogormistrov I.S., Mukhin I.A., Battalova A.M., Bogdanova E.M. The Opportunity of Using Diode Laser with the Length of 1940 nm in the Treatment of Hemorrhoids. Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology. 2022;32(2):63–72. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2022-32-2-63-72>

Возможность применения диодного лазера с длиной волны 1940 нм в лечении геморроя

С.А. Фролов, А.М. Кузьминов, Д.В. Вышегородцев, О.А. Майновская, Ю.Л. Трубачева, О.Ю. Фоменко, В.Ю. Королик*, И.С. Богормистров, И.А. Мухин, А.М. Батталова, Е.М. Богданова

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр колопроктологии имени А.Н. Рыжих»
Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Российская Федерация

Цель: улучшение результатов лечения пациентов с геморроидальной болезнью 2-й и 3-й стадии с помощью применения диодного лазера с длиной волны 1940 нм.

Материалы и методы. В исследование включены 28 пациентов с геморроем второй или третьей стадии. Всем пациентам был применен новый метод лечения, основанный на использовании диодного лазера с длиной волны 1940 нм. Данная методика (лазерная геморроидопластика) предусматривает термическое воздействие лазерного излучения на кавернозную ткань внутреннего геморроидального узла и конечные ветви верхней прямокишечной артерии. Проведена оценка интенсивности послеоперационного болевого синдрома по визуально-аналоговой шкале (ВАШ) и изучение клинической симптоматики проявлений геморроидальной болезни до и после операции. Для изучения эффективности предложенного метода и оценки глубины термического воздействия лазерного излучения выполнены трансректальное ультразвуковое исследование с доплерографией в импульсно-волновом и энергетическом режимах и патоморфологическое исследование. Функциональное состояние запирающего аппарата прямой кишки оценивали при помощи сфинктерометрии до операции и в послеоперационном периоде. Проведено изучение качества жизни пациентов, перенесших лазерную геморроидопластику, согласно опроснику SF 36.

Результаты: хирургическое вмешательство выполняли как под местной, так и под спинальной анестезией. Интраоперационные осложнения в виде кровотечения из геморроидального узла отмечены у 3 больных. В раннем послеоперационном периоде у 4 пациентов диагностирован воспалительный отек наружных геморроидальных узлов. Интенсивность болевого синдрома по ВАШ уже к 7-му дню у 93 % пациентов не превышала 1 балл. В сроки от 1 до 6 месяцев после операции прослежены все 28 пациентов. У всех отсутствовали жалобы, характерные для геморроидальной болезни, ни в одном наблюдении не было выявлено рецидива заболевания. Трансректальное ультразвуковое исследование с доплерографией в импульсно-волновом и энергетическом режимах установило снижение скоростных показателей кровотока по конечным ветвям верхней прямокишечной артерии в 2–3 раза, а внутренние геморроидальные узлы, определяемые до операции, не визуализировались уже через 1 месяц после ее проведения. По данным сфинктерометрии не выявлено нарушений функции анального держания у всех 28 пациентов.

Заключение: хирургическое лечение геморроя 2-й и 3-й стадии с применением диодного лазера с длиной волны 1940 нм при правильном техническом выполнении и выборе оптимальной энергии позволяет добиться хорошего клинического эффекта. Предложенный метод вмешательства обеспечивает отсутствие выраженного болевого синдрома, поддержание качества жизни уже в раннем послеоперационном периоде и позволяет сократить период трудовой реабилитации. Лазерная геморроидопластика является высокоэффективным методом лечения геморроя при 2-й и 3-й стадии заболевания и открывает возможности проведения лечения в амбулаторных условиях.

Ключевые слова: геморрой, лазерная геморроидопластика, лазер

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования: Фролов С.А., Кузьминов А.М., Вышегородцев Д.В., Майновская О.А., Трубачева Ю.Л., Фоменко О.Ю., Королик В.Ю., Богормистров И.С., Мухин И.А., Батталова А.М., Богданова Е.М. Возможность применения диодного лазера с длиной волны 1940 нм в лечении геморроя. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2022;32(2):63–72. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2022-32-2-63-72>

Introduction

Until the present time, the most common method of treating stage 3rd hemorrhoids is hemorrhoidectomy, which is a radical method of treatment. The disadvantages of this intervention include severe postoperative pain syndrome, long healing periods of postoperative wounds and a long period of disability. In the long-term period, there are such serious complications as stricture of the anal canal (2–9 %), insufficiency of the anal sphincter (4–52 %) and long-term non-healing wounds (2–18 %) [1–8]. Recently, minimally invasive techniques (sclerosing of internal hemorrhoids, desarterization of hemorrhoids, and mucopexy) have been relevant in the treatment of the 2nd – 3rd stages of hemorrhoidal disease, allowing to reduce the intensity of pain syndrome, reduce the rehabilitation of the patient. Their effectiveness sometimes reaches high values, so at stage 2nd of hemorrhoidal disease, the effectiveness of sclerotherapy ranges from 69.8 % to 81.8 %, and at stage 3 from 31.3 % to 76.2 % [9–12], the effectiveness of desarterization at stage 3rd is 85 %, and in combination with mucopexy from 61.4 % to 93.6 % [13–20].

Currently, the development of high technologies for the introduction of lasers has found its successful application in various fields of surgery, including in the treatment of hemorrhoidal disease. The application of a diode laser with a wavelength of 980 nm in patients with stage 3rd hemorrhoidal disease allows 82.3 % of patients to stop its clinical manifestations. With an increase in the wavelength of the laser used, greater efficiency and a decrease in the number of undesirable complications are noted. The application of a diode laser with a wavelength of 1470 nm in patients with stage 3rd hemorrhoidal disease for up to 8.6 months makes

it possible to achieve the absence of relapses of the disease [21]. The application of lasers with a wavelength of 810 nm in the treatment of hemorrhoids is effective in 60.4 % of patients, but burn lesions in the surgical area (in 26.6 %) and edema of external hemorrhoids (in 33.3 %) were quite frequent complications, which is associated with the traumatic nature of the hemoglobin laser [22].

Nevertheless, to date there is no single method of using laser energy in the treatment of this disease, there is no clear data on the optimal power of the applied energy and the duration of the pulse of exposure to the cavernous tissue of the internal hemorrhoid node.

Purpose of research: to study the possibility of treating patients with hemorrhoidal disease of stage 2nd–3rd applying laser exposure to the cavernous tissue of the internal hemorrhoidal node and the terminal branches of the upper rectal artery.

Materials and methods of research

From February 2021 to present, a study based on the use of a laser for the treatment of hemorrhoids is being conducted at the Federal State Budgetary Institution “NMRC of Coloproctology named after A.N. Ryzhikh” of the Ministry of Health of the Russian Federation. In our study, a diode-pumped fiber laser doped with thulium ions with a wavelength of 1940 nm of domestic production by NTO IRE-Polyus LLC with an end light guide was used.

Hemorrhoidoplasty is performed due to the thermal effect of laser radiation with a wavelength of 1940 nm on the cavernous tissue of the internal hemorrhoidal node and on the terminal branches of the upper rectal artery. The main estimated indicator is the frequency of recurrence of hemorrhoidal disease.

Table. Distribution of chronic hemorrhoid symptoms by points

Symptom	Frequency of occurrence	Points
Feeling of humidity		1
Itching, burning, discomfort		2
Feeling of a foreign body		3
Blood on toilet paper	A) 1–3 times a week	4
	B) More than 3 times a week	5
Blood is released in drops	A) 1–3 times a week	6
	B) More than 3 times a week	7
The drop-down nodes are adjusted manually		8
The drop-down nodes are adjusted independently		9
Blood is released in a trickle	A) 1–3 times a week	10
	B) More than 3 times a week	11

The study included 28 patients; 10 (35.7 %) with the stage 2nd and 18 (64.3 %) with the stage 3rd hemorrhoidal disease who had not previously operated on the anal canal. All patients signed a voluntary informed consent. The majority of patients were males 23 (82.1 %), women were 5 (17.9 %), the median age of patients was 37 (25-59) years. The duration of the disease in 21 (75 %) patients ranged from 2 to 10 years. The criteria for non-inclusion were acute hemorrhoids, the presence of inflammatory bowel diseases in the patient, concomitant diseases of the rectum and anal canal, the presence of severe somatic diseases in the decompensation stage and mental illnesses.

Intervention technique. Under local or spinal anesthesia, the final anoscope is inserted, which is positioned so that the internal hemorrhoid node is determined in the lumen of the anoscope, then internal hemorrhoids are measured using a special ruler to determine the laser energy supplied and further analyze possible complications. After that, sequentially using a laser tool in the projection of internal hemorrhoids at a distance of 1 cm from the edge of the anus, a puncture of the perianal skin 1–2 mm long is performed, passing through it an end light guide into the internal hemorrhoid node to its proximal border: its correct location is evaluated by a pilot beam at the end of the light guide. After that, laser energy is supplied in a pulsed mode with a power of 7 Watts, the pulse duration is 500 ms, the pause time is 700 ms. When analyzing the effect of laser radiation on the cavernous tissue of the internal hemorrhoidal node, the median of the transmitted energy was 55.7 (48.1;82.8) J per 1 cm of cavernous tissue.

In the postoperative period, in the period from day 1st to day 7th, patients had pain syndrome assessed according to VAS, quality of life – according to the SF 36 questionnaire on day 7th and 30th. The assessment of clinical manifestations of hemorrhoidal disease was carried out according to a point system for the convenience of analyzing the effectiveness of treatment and statistical processing of the data obtained in the form of numerical values (Table 1) [9].

Anoscopy was performed in all patients after 1st, 3rd and 6th months.

In order to assess the blood flow along the terminal branches of the upper rectal artery and the area of internal hemorrhoids before and after surgery in terms of 1st, 3rd and 6th months, patients underwent transrectal ultrasound with Dopplerography in pulse-wave and energy modes using a biplane rectal sensor with a frequency of 5–10 MHz on a Hi Vision Preirus device (Hitachi, Japan). At the same time, the velocity parameters of blood flow were evaluated: Vp – peak systolic velocity; Vd – final

diastolic velocity; Vm – average velocity; RI – resistance index $(Vp - Vd)/Vp$; PI – pulsation index $(Vp - Vd)/Vm$.

In order to assess the condition of the rectal locking apparatus and the possible effect of laser radiation on it, sphincterometry was performed before and 1 month after the operation.

Research results

3 patients (10.7 %) had intraoperative bleeding when the energy used was 300–370 J, which required hemorrhoidectomy with the exclusion of patients from the study. All the bleeding occurred at the stage of mastering the technique, 2 bleeding developed due to a violation of the integrity of the internal hemorrhoid node with a laser instrument, and in 1 patient we associate the development of this complication with an insufficient amount of transmitted energy.

In 8 cases (28.6 %), the energy used was 371-500 J. None of the patients in this group had intraoperative and early complications.

In 4 patients (14.3 %), inflammatory changes of external hemorrhoids occurred in the early postoperative period, in all cases the transferred energy was 501–600 J. 3 (10.7 %) of these patients developed edema of the external hemorrhoids, and 1 (3.6 %) – thrombosis of the external hemorrhoid, which required conservative therapy with a positive effect. We associate the development of these complications with a large amount of transferred energy.

In the early postoperative period, in the period from day 1st to day 7th, the intensity of the pain syndrome was assessed according to the VAS scale, while by 1-2 days after surgery in 24 (85.7 %) patients, the pain syndrome was 1–3 points, and by day 5th in 23 (82.1 %) patients, the pain syndrome corresponded to 0–1 point. The analysis of the severity of the pain syndrome was carried out on the background of the act of defecation, while we noted that already on the 3rd day after the operation, all patients had stools, while 23 (82.1 %) patients had pain syndrome according to VAS corresponded to 0–3 points.

When assessing the clinical manifestations of hemorrhoidal disease according to the point system in the preoperative period, the median was 18 points, while on the 7th day after surgery this value corresponded to 2 points, and by the 30th day 0 points, which indicates the high effectiveness of the technique used.

During anoscopy performed before the operation, enlarged internal hemorrhoids are visualized, and after the operation in terms of 1st, 3rd, 6th months they were not detected, the mucous membrane in this area is not changed.

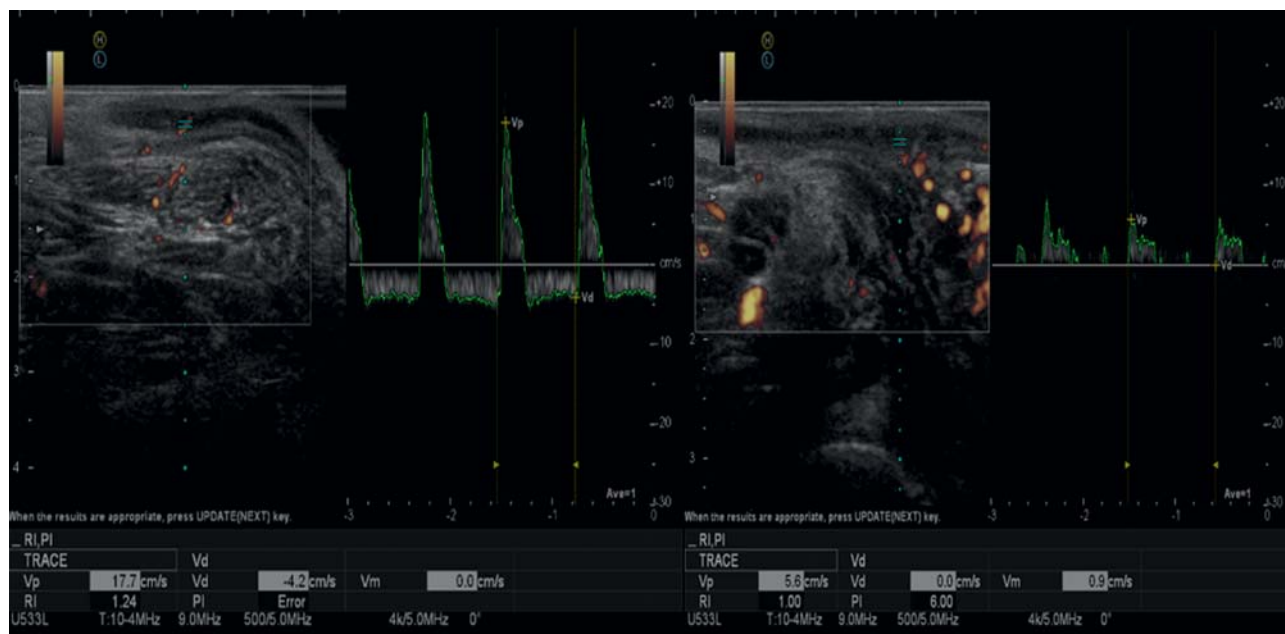
**A****B**

Fig. 1. Transrectal doppler ultrasound. A — before surgery, B — after surgery in a month (decrease of blood flow velocity indicators Vp, Vd and Vm)

Рис. 1. Трансректальное ультразвуковое исследование с доплерографией. А — до операции, В — через 1 месяц после операции (снижение скоростных показателей кровотока Vp, Vd и Vm)

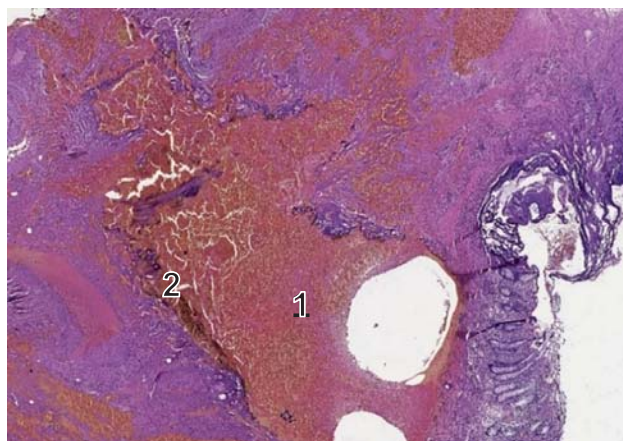
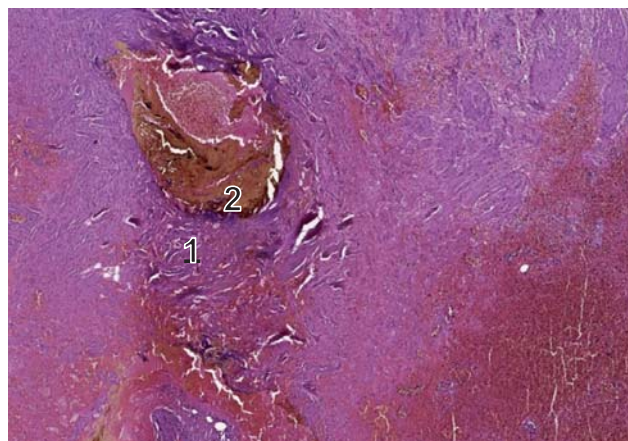
**A****B**

Fig. 2. Remote internal hemorrhoidal node. $\times 40$, stained with hematoxylin and eosin. A — cochlear vein (1) with partial coagulation effect (2), B — vessel wall (1) with vessel wall thrombosis (2)

Рис. 2. Удаленный внутренний геморроидальный узел. Микропрепарат, $\times 40$, окраска гематоксилином и эозином. А — улитковая вена (1) с частичным коагуляционным воздействием (2), В — стенка сосуда (1) с пристеночным тромбом (2)

Transrectal ultrasound examination with Dopplerography in pulse-wave and energy modes made it possible to evaluate the effectiveness of laser energy on blood flow along the terminal branches of the upper rectal artery (Fig. 1).

The analysis of speed indicators in the projection of 3rd, 7th and 11th hours showed a decrease in param-

eters by 2–3 times, and the enlarged internal hemorrhoids determined before the operation were not visualized after the operation. This method demonstrated the efficient effect of the applied technique not only on the cavernous tissue of the internal hemorrhoidal node, but also on its blood supply carried out along the terminal branches of the upper rectal artery.

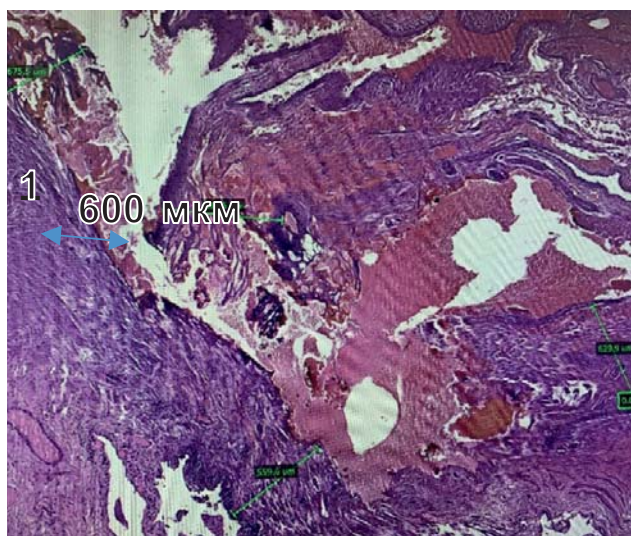


Fig. 3. Remote internal hemorrhoidal node. $\times 40$, stained with hematoxylin and eosin. Wound canal (1), depth of thermal effect (600 mcm)

Рис. 3. Удаленный внутренний геморроидальный узел. Микропрепарат, $\times 40$, окраска гематоксилином и эозином. Раневой канал (1), глубина термического воздействия (600 мкм)

Morphological examination showed cochlear veins with partial coagulation effect, vessels of smaller calibers with parietal thrombi (Fig. 2).

We were faced with the question of assessing the depth of thermal action of the laser we used with a wavelength of 1940 nm. Morphological examination showed the presence of a wound channel in the cavernous tissue, while the prevalence of exposure was about 600 microns. (Fig. 3).

All patients underwent sphincterometry. When analyzing the average pressure in the anal canal at rest and the maximum pressure during voluntary contraction, no statistically significant differences were obtained, respectively, $p = 0.6$ and $p = 0.09$, both before and in the postoperative period, which indicates the absence of laser energy effects on the structures of the anal pulp.

The quality of life of patients according to the SF 36 questionnaire already 7 days after surgery shows that the median of physical functioning was 90 points, and psychological health 72 points, which indicates that there is no negative impact on the main aspects of the quality of life of patients.

Up to date, we have tracked 28 patients who underwent laser hemorrhoidoplasty within a period of 1 to 6 months, no relapses of the disease have been detected in any patient.

Discussion

Analysis of the literature data indicates an ever-growing interest in the application of laser

technologies in the treatment of hemorrhoids. Almost all researchers note that the usage of a laser is quite easily tolerated by patients and continues the onset of minimally invasive technologies in the treatment of this disease. Currently, the most common technique that affects the cavernous tissue of the internal hemorrhoid node and the terminal branches of the upper rectal artery, which is possible in two variants: direct transnodal exposure through the lumen of the rectum and transdermal penetration into the internal hemorrhoid node. However, there is no consensus on the advantages of one or another way of penetration into the internal hemorrhoidal node.

When applying a laser with a wavelength of 1940 nm, postoperative pain syndrome by day 1st in 85.7 % of patients is 1–3 points on the VAS scale, early postoperative complications in the form of thrombosis of external hemorrhoids were diagnosed in 14.3 % who were stopped with conservative therapy. When assessing long-term results, no relapses of the disease were diagnosed in terms of up to 6 months.

H. Palmer et al. conducted a study with 15 patients with hemorrhoids of stages 2nd and 3rd who underwent transnodal laser hemorrhoidoplasty. A laser with a wavelength of 810 nm, a power of 5 Watts, a frequency of 5 Hz, an energy density of 19 J per 1 cm² was used for the operation. The author notes a low level of pain intensity throughout the entire study period. Clinical examinations conducted 7th, 14th, 21st and 28th days after surgery showed the complete disappearance of hemorrhoids in 60.4 % of patients, a decrease in size in 33.3 % of patients, in 1 patient (6.6 %) treatment did not bring effect [22].

The greatest experience in the treatment of hemorrhoids with a diode laser with a power of 30 W and a wavelength of 980 nm is presented in a study of 341 patients with hemorrhoids of stages 2nd, 3rd, 4th, conducted by A. Jahanshahi et al. [23]. The average operation time was 10 minutes. The duration of hospitalization after surgery was about 18 hours. Follow-up was carried out on the 1st, 7th, 14th, 30th, 90th and 360th day after surgery. The need for anesthesia in the early postoperative period was low. Complications were noted in 12 (3.5 %) patients: in 8 patients (2.3 %) – edema of external hemorrhoids, in two (0.58 %) – bleeding and in two (0.58 %) – abscess. Two patients (0.58 %) required re-hospitalization due to the development of bleeding stopped by stitching bleeding areas. In the long-term period, strictures and relapses of the disease were not noted. Unfortunately, the author does not indicate the average energy required for one hemorrhoidal node.

S. Faes et al. evaluated the immediate (on day 1st, 30th, 60th) and long-term results (up to 5 years)

of laser hemorrhoidoplasty were evaluated in 50 patients with stage 2nd – 3rd hemorrhoidal disease applying a diode laser with a wavelength of 1470 nm [24]. The average energy used for surgical treatment was 486 J and 154 J per internal hemorrhoidal node. No intraoperative complications were observed. Postoperative pain was mild. However, postoperative complications occurred quite often – in 18 % (9/50) of patients: 2 – rectal fistula, 1 – urinary incontinence, 2 – external hemorrhoid thrombosis, 2 – perianal burns, 1 – bleeding, 1 – anal fissure. Good immediate results of treatment were achieved in 92 % of patients, but in the long term, a high frequency of relapse of the disease was found (34 %). The average follow-up period was 5.4 years, and the time to relapse was 21 months (from 0.2 to 6 years).

T. Poskus et al. compared the results of laser hemorrhoidoplasty, hemorrhoidectomy and suture mucopexy [25]. This was a randomized, double-blind, single-center prospective study in parallel groups, which included patients with the stage 2nd or stage 3rd hemorrhoids. Laser hemorrhoidoplasty was performed applying a diode laser with a wavelength of 1470 nm. Up to 250 J of energy per 1 hemorrhoid node. According to the results of the study, it was concluded that laser hemorrhoidoplasty is a safe, minimally invasive method of treating hemorrhoids, more effective than mucopexy and less effective than hemorrhoidectomy. Compared with hemorrhoidectomy, laser hemorrhoidoplasty and mucopexy resulted in a significant reduction in the level of postoperative pain during the first week. Patients after laser hemorrhoidoplasty returned to normal activity after 15 days. Strictures did not develop in any patient during the follow-up period. However, in the laser hemorrhoidoplasty group, recurrence of hemorrhoid symptoms in the form of bleeding was observed in 12.5 %, and recurrent prolapse of hemorrhoids occurred in 15 %.

Conclusions

Thus, the use of laser technologies in the treatment of hemorrhoidal disease is minimally invasive, can be performed under local anesthesia, is accompanied by minimal postoperative pain syndrome and allows achieving a good therapeutic effect. However, at present, the optimal amount of transmitted energy necessary to achieve an effective effect on the cavernous tissue of the internal hemorrhoid node has not been sufficiently studied. There are no studies indicating the possibility of using a diode laser with a wavelength of 1940 nm. These circumstances dictate the need for further research.

Reference / Литература

1. Хмылов Л.М. Геморроидэктомия ультразвуковым скальпелем: автореф. ... дис. канд. мед. наук. М., 2006. [Chmylov L.M. Hemorrhoidectomy with an ultrasound scalpel. Abstract of the dissertation of the Candidate of medical Sciences. Moscow, 2006 (In Russ.).]
2. Bessa S.S. Ligasure vs. conventional diathermy in excisional hemorrhoidectomy: a prospective, randomized study. *Dis Colon Rectum*. 2008;51(6):940–4. DOI: 10.1007/s10350-008-9214-7
3. Chen J.S., You J.F. Current status of surgical treatment for hemorrhoids – systematic review and meta-analysis. *Chang Gung Med J*. 2010;33(5):488–500. PMID: 20979699
4. Johansson H.O., Pahlman L., Graf W. Randomized clinical trial of the effects on anal function of Milligan–Morgan vs. Ferguson haemorrhoidectomy. *Br J Surg*. 2006;93(1):1208–14. DOI: 10.1002/bjs.5745
5. Khanna R., Khanna S., Bhadani S., Singh S., Khanna K.A., et al. Comparison of ligasure hemorrhoidectomy with conventional Ferguson's hemorrhoidectomy. *Indian J Surg*. 2010;72(4):294–7. DOI: 10.1007/s12262-010-0192-3
6. Kwok S.Y., Chung C.C., Tsui K.K., Li M.K. A double blind randomized trial comparing Ligasure and Harmonic Scalpel hemorrhoidectomy. *Dis Colon Rectum*. 2005;48(2):344–8. DOI: 10.1007/s10350-004-0845-z
7. Milito G., Caddeu F., Muzi M.G., Nigro C., Farinon A.M., et al. Haemorrhoidectomy with LigaSure vs. conventional excisional techniques: meta-analysis of randomized controlled trials. *Colorectal Dis*. 2010;12(2):85–93. DOI: 10.1111/j.1463-1318.2009.01807.x
8. Ommer A., Hinrichs J., Mollenberg H., Marla B., Walz M.K., et al. Long-term results after stapled hemorrhoidopexy: a prospective study with a 6 year follow-up. *Dis Colon Rectum*. 2011;54(5):601–18. DOI: 10.1007/DCR.0b013e3182098df2
9. Костарев И.В. Склерозирующее лечение геморроя в сочетании с ультразвуковой кавитацией: дисс. ... канд. мед. наук. М., 2008. [Kostarev I.V. Sclerosing treatment of hemorrhoids in combination with ultrasound cavitation. Diss. of the candidate of medical sciences. Moscow, 2008 (In Russ.).]
10. Moser K.H., Mosch C., Walgenbach M., Bussen D.G., Kirsch J., Joos A.K., et al. Efficacy and safety of sclerotherapy with polidocanol foam in comparison with fluid sclerosant in the treatment of first-grade haemorrhoidal disease: a randomised, controlled, single-blind, multicentre trial. *Int J Colorectal Dis*. 2013 Oct;28(10):1439–47. DOI: 10.1007/s00384-013-1729-2
11. Choi J., Freeman J.B., Touchette J. Long-term follow-up of concomitant band ligation and sclerotherapy for internal hemorrhoids. *Surg*. 1985 Nov;28(6):523–4. PMID: 4063892
12. Dodi G., Pirone E., Cavallari F. Sclerotherapy and elastic ligation of hemorrhoids. *Ann Ital Chir*. 1995 Nov-Dec;66(6):769–73. PMID: 8712588
13. Абрицова М.В. Допплерконтролируемая дезартеризация геморроидальных узлов с мукопексией при 3–4а стадии геморроя: дисс. ... канд. мед. наук. М., 2016. [Abritsova M.V. Doppler controlled dearterization of hemorrhoids with mucopexia at stage 3–4a hemorrhoids. Diss. of the candidate of medical sciences. Moscow, 2016 (In Russ.).]

14. *Sobrado C.W., Klajner S., Hora J.A.B., Mello A., Luciano da Silva F.M., Frugis M.O., et al.* Transanal haemorrhoidal dearterialization with mucopexy (THD-M) for treatment of hemorrhoids: is it applicable in all grades? Brazilian multicenter study. *Arq Bras Cir Dig.* 2020;33(2):e1504. DOI: 10.1590/0102-672020190001e1504
15. *Ferrandis C., De Faucal D., Fabreguette J.M., Borrie F.* Efficacy of Doppler-guided hemorrhoidal artery ligation with mucopexy, in the short and long terms for patients with hemorrhoidal disease. *Tech Coloproctol.* 2020 Feb;24(2):165–71. DOI: 10.1007/s10151-019-02136-1
16. *Ratto C., de Parades V.* Doppler-guided ligation of hemorrhoidal arteries with mucopexy: A technique for the future. *J Visc Surg.* 2015 Apr;152(2 Suppl):S15–21. DOI: 10.1016/j.jvisurg.2014.08.003
17. *Ul Ain Q., Bashir Y., Eguare E.* Evaluation of the effectiveness and patients' contentment with transanal haemorrhoidal artery dearterialisation and mucopexy (THD) for treatment of haemorrhoidal disease: a 6-year study. *Ir J Med Sci.* 2018 Aug;187(3):647–55. DOI: 10.1007/s11845-017-1715-8
18. *Sobrado C.W., Bacchi Hora J.A., Sobrado L.F., Frugis M.O., Nahas S.C., Cecconello I., et al.* Transanal hemorrhoidal dearterialization: Lessons learned from a personal series of 200 consecutive cases and a proposal for a tailor-made procedure. *Ann Med Surg (Lond).* 2020 May 29;55:207–11. DOI: 10.1016/j.amsu.2020.05.036
19. *Giordano P., Tomasi I., Pascariello A., Mills E., Elahi S., et al.* Transanal dearterialization with targeted mucopexy is effective for advanced haemorrhoids. *Colorectal Dis.* 2014 May;16(5):373–6. DOI: 10.1111/codi.12574
20. *Ratto C.* Early Postoperative Outcomes of a Novel Non-excisional Technique Using Aluminum Potassium Sulfate and Tannic Acid Sclerotherapy With Mucopexy on Patients With Grade III Hemorrhoids. *Tech Coloproctol.* 2014 Mar;18(3):291–8. DOI: 10.1007/s10151-013-1062-3
21. *Brusciano L., Gambardella C., Terracciano G., Gualtieri G., Schiano di Visconte M., Tolone S., et al.* Postoperative discomfort and pain in the management of hemorrhoidal disease: laser hemorrhoidoplasty, a minimal invasive treatment of symptomatic hemorrhoids. *Updates Surg.* 2020 Sep;72(3):851–7 DOI: 10.1007/s13304-019-00694-5
22. *Plapler H., Hage R., Duarte J., Lopes N., Masson I., Cazarini C., et al.* A new method for hemorrhoid surgery: Intrahemorrhoidal diode laser, does it work? *Photomedicine and Laser Surgery.* 2009;27(5):819–23. DOI: 10.1089/pho.2008.2368
23. *Jahanshahi A., Mashhadizadeh E., Sarmast M.H.* Diode laser for treatment of symptomatic hemorrhoid: a short term clinical result of a mini invasive treatment, and one year follow up. *Polski przegląd chirurgiczny.* 2012;84(7):329–32. DOI: 10.2478/v10035-012-0055-7
24. *Faes S., Pratsinis M., Hasler-Gehrer S., Keerl A., Nocito A., et al.* Short- and long-term outcomes of laser haemorrhoidoplasty for grade II-III haemorrhoidal disease. *Colorectal Dis.* 2019;21(6):689–96. DOI: 10.1111/codi.14572
25. *Poskus T., Danys D., Makunaite G., Mainelis A., Mikalauskas S., Poskus E., et al.* Results of the double-blind randomized controlled trial comparing laser hemorrhoidoplasty with sutured mucopexy and excisional hemorrhoidectomy. *Int J Colorectal Dis.* 2020;35(3):481–90. DOI: 10.1007/s00384-019-03460-6

Information about the authors

Sergey A. Frolov — Dr. Sci. (Med.), Prof., Deputy Director for Scientific and Educational work of the National Medical Research Center of Coloproctology named after A.N. Ryzhikh. Contact information: info@gnck.ru; 123423, Moscow, Salyama Adilya str., 2. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4697-2839>

Alexander M. Kuzminov — Dr. Sci. (Med.), Prof., Head of the Department of Minimally Invasive Coloproctology and Inpatient Replacement Technologies of the National Medical Research Center of Coloproctology named after A.N. Ryzhikh. Contact information: 9249591@mail.ru; 123423, Moscow, Salyama Adilya str., 2. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8571-7462>

Dmitry V. Vyshegorodtsev — Dr. Sci. (Med.), Prof., Chief of the Department of Minimally Invasive Coloproctology and Inpatient Replacement Technologies of the National Medical Research Center of Coloproctology named after A.N. Ryzhikh.

Сведения об авторах

Фролов Сергей Алексеевич — доктор медицинских наук, заместитель директора по научно-образовательной работе ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр колопроктологии им. А.Н. Рыжих» Министерства здравоохранения Российской Федерации. Контактная информация: info@gnck.ru; 123423, г. Москва, ул. Салыма Адилы, д. 2. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4697-2839>

Кузьминов Александр Михайлович — доктор медицинских наук, профессор, руководитель отдела малоинвазивной колопроктологии и стационарозамещающих технологий ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр колопроктологии им. А.Н. Рыжих» Министерства здравоохранения Российской Федерации. Контактная информация: 9249591@mail.ru; 123423, г. Москва, ул. Салыма Адилы, д. 2. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8571-7462>

Вышегородцев Дмитрий Вячеславович — доктор медицинских наук, заведующий отделом малоинвазивной колопроктологии и стационарозамещающих технологий ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр ко-

Contact information: info@gnck.ru;
123423, Moscow, Salyama Adilya str., 2.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6679-1843>

Olga A. Mainovskaya — Cand. Sci. (Med.), Head of the Department of Pathomorphological and Immunohistochemical Studies of the National Medical Research Center of Coloproctology named after A.N. Ryzhikh.
Contact information: info@gnck.ru;
123423, Moscow, Salyama Adilya str., 2.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8189-3071X>

Yulia L. Trubacheva — Dr. Sci. (Med.), Head of the Ultrasound Diagnostics Department of the National Medical Research Center of Coloproctology named after A.N. Ryzhikh.
Contact information: info@gnck.ru;
123423, Moscow, Salyama Adilya str., 2.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8403-195X>

Oksana Yu. Fomenko — Dr. Sci. (Med.), Head of the Laboratory of Clinical Pathophysiology of the National Medical Research Center of Coloproctology named after A.N. Ryzhikh.
Contact information: fov@gnck.ru;
123423, Moscow, Salyama Adilya str., 2.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9603-6988>

Vyacheslav Yu. Korolik* — Cand. Sci. (Med.), researcher of the Department of Minimally Invasive Coloproctology and Inpatient Replacement Technologies of the National Medical Research Center of Coloproctology named after A.N. Ryzhikh.
Contact information: v.korolik@mail.ru;
123423, Moscow, Salyama Adilya str., 2.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2619-5929>

Ilya S. Bogormistrov — Cand. Sci. (Med.), coloproctologist of National Medical Research Center of Coloproctology named after A.N. Ryzhikh.
Contact information: dr.bogormistrov@ya.ru;
123423, Moscow, Salyama Adilya str., 2.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9970-052X>

Ivan A. Mukhin — coloproctologist of National Medical Research Center of Coloproctology named after A.N. Ryzhikh.
Contact information: dr.bogormistrov@ya.ru;
123423, Moscow, Salyama Adilya str., 2.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9219-6976X>

лопроктологии им. А.Н. Рыжих» Министерства здравоохранения Российской Федерации.
Контактная информация: info@gnck.ru;
123423, г. Москва, ул. Салыма Адилья, д. 2.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6679-1843>

Майновская Ольга Александровна — кандидат медицинских наук, руководитель отдела патоморфологических и иммуногистохимических исследований ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр колопроктологии им. А.Н. Рыжих» Министерства здравоохранения Российской Федерации.
Контактная информация: 123423, г. Москва, ул. Салыма Адилья, д. 2.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8189-3071X>

Трубачева Юлия Леонидовна — доктор медицинских наук, руководитель отдела ультразвуковой диагностики ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр колопроктологии им. А.Н. Рыжих» Министерства здравоохранения Российской Федерации.
Контактная информация: 123423, г. Москва, ул. Салыма Адилья, д. 2.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8403-195X>

Фоменко Оксана Юрьевна — доктор медицинских наук, руководитель лаборатории клинической патофизиологии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр колопроктологии им. А.Н. Рыжих» Министерства здравоохранения Российской Федерации.
Контактная информация: fov@gnck.ru;
123423, г. Москва, ул. Салыма Адилья, д. 2.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9603-6988>

Королик Вячеслав Юрьевич* — кандидат медицинских наук, научный сотрудник отдела малоинвазивной колопроктологии и стационарозамещающих технологий ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр колопроктологии им. А.Н. Рыжих» Министерства здравоохранения Российской Федерации.
Контактная информация: v.korolik@mail.ru;
123423, г. Москва, ул. Салыма Адилья, д. 2.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2619-5929>

Богормистров Илья Сергеевич — кандидат медицинских наук, врач-колопроктолог ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр колопроктологии им. А.Н. Рыжих» Министерства здравоохранения Российской Федерации.
Контактная информация: dr.bogormistrov@ya.ru;
123423, г. Москва, ул. Салыма Адилья, д. 2.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9970-052X>

Мухин Иван Анатольевич — врач-колопроктолог ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр колопроктологии им. А.Н. Рыжих» Министерства здравоохранения Российской Федерации.
Контактная информация: 123423, г. Москва, ул. Салыма Адилья, д. 2.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9219-6976X>

Arina M. Battalova — resident of the Department of Coloproctology of the National Medical Research Center of Coloproctology named after A.N. Ryzhikh.

Contact information: 123423, Moscow, Salyama Adilya str., 2.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2465-491X>

Батталова Арина Маратовна — ординатор кафедры колопроктологии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр колопроктологии им. А.Н. Рыжих» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Контактная информация: 123423, г. Москва, ул. Саляма Адилья, 2.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2465-491X>

Evgeniya M. Bogdanova — Junior Researcher of the Ultrasound Diagnostics Department of the National Medical Research Center of Coloproctology named after A.N. Ryzhikh of the Ministry of Health of the Russian Federation.

Contact information: 123423, Moscow, Salyama Adilya str., 2.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7734-3069>

Богданова Евгения Михайловна — младший научный сотрудник отдела ультразвуковой диагностики ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр колопроктологии им. А.Н. Рыжих» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Контактная информация: 123423, г. Москва, ул. Саляма Адилья, 2.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7734-3069>

Submitted: 24.01.12.2022 Revision received: 05.03.2022 Accepted: 16.03.2022 Published: 15.05.2022

Поступила: 24.01.2022 Поступила после доработки: 05.03.2022

Принята: 16.03.2022 Опубликована: 15.05.2022

* Corresponding author / Автор, ответственный за переписку



Современные подходы в морфологической диагностике воспалительных заболеваний кишечника

А.С. Тертычный^{1*}, Х.М. Ахриева², Е.А. Коган¹, О.В. Зайратьянц³, Л.С. Селиванова⁴

¹ ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова»

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

² ФГБОУ ВО «Ингушский государственный университет» Министерства науки и высшего образования

Российской Федерации, Магас, Российская Федерация

³ ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова»

Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Российская Федерация

⁴ ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии»

Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Российская Федерация

Цель обзора: обобщить основные данные литературы и собственный накопленный практический опыт ежедневной патолого-анатомической диагностики воспалительных заболеваний кишечника (ВЗК) для лучшего представления морфологических особенностей и гистологических заключений.

Основные положения. Микроскопическая картина ВЗК часто представлена сочетанием базовых гистологических характеристик, которые могут обнаруживаться при других заболеваниях и лишь в редких случаях могут считаться патогномичными. Ни один отдельный гистологический признак нельзя использовать изолированно для постановки диагноза язвенного колита или болезни Крона. Диагностическая точность повышается, если учитываются сразу несколько признаков, если анализируются изменения в пределах одного или нескольких отделов кишки, обязательно сопоставление выявленных изменений с клинической картиной заболевания.

Заключение. Представленные этапы морфологического изучения биоптатов у больных с ВЗК и точная характеристика обнаруживаемых изменений помогут увеличить диагностическую ценность изучения илео- и колонобиоптатов, а также улучшить взаимопонимание между гастроэнтерологами и патологоанатомами и как результат межколлегального взаимодействия — повысят точность постановки диагноза.

Ключевые слова: воспалительные заболевания кишечника, язвенный колит, болезнь Крона, патолого-анатомическая диагностика

Для цитирования: Тертычный А.С., Ахриева Х.М., Коган Е.А., Зайратьянц О.В., Селиванова Л.С. Современные подходы в морфологической диагностике воспалительных заболеваний кишечника. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2022;32(2):73–84. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2022-32-2-73-84>

Modern Approach in Morphological Diagnosis of Inflammatory Bowel Diseases

Aleksandr S. Tertychnyy^{1,*}, Khava M. Akhrieva², Evgenia A. Kogan¹, Oleg V. Zayratyants³, Liliya S. Selivanova⁴

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

² Ingush State University, Magas, Russian Federation

³ A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Moscow, Russian Federation

⁴ National Medical Research Center for Endocrinology, Moscow, Russian Federation

The purpose of the review: to summarize the main data of the literature and our own accumulated practical experience of everyday diagnosis of inflammatory bowel diseases (IBD) to better represent the morphological features and histological conclusions.

Key points. The microscopic picture of IBD is often represented by a combination of basic histological characteristics that can be detected in other diseases and only in rare cases can be considered pathognomonic. No single histological feature can be used in isolation to diagnose ulcerative colitis or Crohn's disease. Diagnostic accuracy

is improved if several signs are taken into account at once, if changes within one or more parts of the intestine are analyzed, it is necessary to compare the identified changes with the clinical picture of the disease.

Conclusion. The presented stages of the morphological study of biopsy specimens in patients with IBD and the exact characteristics of the detected changes will help to increase the diagnostic value of the study of ileo- and colonobiopsies, as well as improve mutual understanding between gastroenterologists and pathologists and, as a result of interaction between specialists, will increase the accuracy of the diagnosis.

Keywords: inflammatory bowel disease, ulcerative colitis, Crohn's disease, pathological diagnostics

For citation: Tertychnyi A.S., Akhrieva H.M., Kogan E.A., Zayratyants O.V., Selivanova L.S. Modern Approach in Morphological Diagnosis of Inflammatory Bowel Diseases. Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology. 2022;32(2):73–84. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2022-32-2-73-84>

Введение

Заболеваемость хроническими идиопатическими воспалительными заболеваниями кишечника (ВЗК) неуклонно растет во всем мире, и Россия в этом отношении не является исключением [1–3]. Такая ситуация делает гистологическую диагностику ВЗК актуальной для патологоанатомов, проводящих оценку биопсий желудочно-кишечного тракта (ЖКТ). Обзоры литературы убедительно свидетельствуют о том, что такой диагноз не может быть поставлен только на основании результатов гистологического исследования и требует клинко-патоморфологического подхода [1–5]. На сегодняшний день существуют расхождения в обозначении и трактовке обнаруживаемых в биоптатах изменений. Целью настоящей работы является обобщение основных данных литературы и собственного накопленного практического опыта каждодневной диагностики ВЗК. Особое внимание уделено требуемому минимальному объему клинической информации и точному определению и обозначению обнаруживаемых патологических процессов. Предложены диагностические категории, которые следует использовать в повседневной практике.

Диагностика хронических идиопатических воспалительных заболеваний кишечника (ВЗК) основана на тесной корреляции между морфологическими изменениями, клиническими особенностями, эндоскопической картиной, результатами визуальных методов диагностики и лабораторными данными [1–5].

Микроскопическая картина на самом деле часто состоит из сочетания базовых гистологических характеристик, которые также могут обнаруживаться при других заболеваниях и лишь в редких случаях могут считаться патогномичными [6–10]. Патолого-анатомический диагноз имеет первостепенное значение в определении выбора лечения, прогноза и последующего наблюдения [1–5].

Цель патолого-анатомической диагностики состоит в том, чтобы:

1. Отличить ВЗК от других колитов.
2. Провести дифференциальный диагноз между язвенным колитом (ЯК) и болезнью Крона (БК).
3. Выявить/исключить очаги дисплазии.

Клинические показания к биопсии

«Золотой стандарт» диагностики ВЗК до сих пор не определен. Фактически диагностика ВЗК основана на сочетании анамнестических данных, клинической оценки и типичных эндоскопических и гистопатологических особенностей [6–10].

Главной причиной направления пациента на эндоскопическое исследование служат следующие симптомы: хроническая диарея (жидкий стул, длящийся более 4–6 недель), гематохезия (кровь в стуле), боли внизу живота, слизистые выделения из прямой кишки, формирование свищей, а также необъяснимые системные проявления, такие как лихорадка и потеря веса или наличие клинических признаков, которые могут отражать внекишечные проявления ВЗК (суставные, кожные, глазные и т. д.).

Во время колоноскопии важно оценить состояние терминальных отделов подвздошной кишки и провести взятие биоптатов как из неизмененных, так и патологически измененных участков. Гистологическое исследование является обязательным для постановки диагноза ВЗК [1–5]. При хронической водянистой диарее с нормальной эндоскопической картиной рекомендуется проведение биопсий для диагностики микроскопического колита (лимфоцитарного или коллагенового): по два биоптата из восходящей ободочной и сигмовидной кишки.

Клинические данные

Как уже упоминалось ранее, клинические данные имеют решающее значение для правильной интерпретации гистопатологических особенностей. Эти данные всегда должны быть представлены в направлении на патолого-анатомическое исследование или в виде отдельной выписки.

Отправка копии результатов эндоскопического исследования может быть полезной, но она никоим образом не заменяет правильного и полного составления направления на патолого-анатомическое исследование, которое должно включать заключение эндоскописта и гастроэнтеролога по каждому конкретному случаю. Для подтверждения микро-

скопической картины и постановки окончательного диагноза патологоанатому необходимо получить подробные клинические и эндоскопические данные, особенно в случаях впервые выявленного ВЗК. Если подробная клиническая информация отсутствует, диагноз может быть только описательным.

Необходимую сопроводительную информацию можно разделить на следующие категории:

1. Клинический анамнез.

- Симптомы (особенности и продолжительность): диарея, гематохезия, лихорадка и т. д.
- Наличие внекишечных проявлений.
- Текущая или ранее проводимая терапия, с особым акцентом на препараты, которые могут оказывать влияние на слизистую оболочку кишечника, включая специфическую терапию ВЗК.

При всех случаях направления биопсийного материала следует сообщить о принимаемых пациентом лекарственных препаратах. В последнее время в медицинской литературе появляется все больше публикаций о лекарственном колите и все расширяющиеся списки лекарственных препаратов, которые служат причиной его развития или поражения слизистой оболочки толстой кишки.

Крайне важен временной критерий. Обязательно следует указать длительность заболевания. Достоверно установлено, что для возникновения диагностических морфологических проявлений ВЗК должно пройти минимум 4–6 недель, в некоторых случаях для этого может потребоваться один-два месяца [11].

2. Лабораторные данные.

Целесообразно представить результаты текущих исследований на кишечные инфекции и на паразитов, результаты неспецифических воспалительных серологических маркеров (уровень СОЭ и С-реактивный белок), результаты тестов на наличие антинейтрофильных цитоплазматических антител (ANCA) и антител к сахарамидетам сервизе (*Saccharomyces cerevisiae* (ASCAs)).

3. Эндоскопическая картина.

Необходимо описание основных наблюдаемых изменений с акцентом на непрерывное или сегментарное поражение.

Если эндоскопически не видны изменения, то шанс обнаружить их морфологически стремится к нулю. Исключение составляют случаи микроскопического колита (лимфоцитарного или коллагенового). При подозрении на микроскопический колит следует обязательно отразить это в направлении на патолого-анатомическое исследование и сообщить о наличии у пациента водянистой диареи, принимаемых лекарственных препаратах и др.

4. Данные других методов диагностики.

Нужно представить информацию о других значимых изменениях ЖКТ, обнаруженных, например, при ультразвуковом исследовании органов брюшной полости, КТ-энтерографии.

Правила взятия биоптатов

Было показано, что диагностическая точность патолого-анатомического исследования улучшается с увеличением количества выполненных биопсий, в том числе за счет взятия биоптатов из различных отделов кишечника [12]. Получение множественных биоптатов важно особенно в случае впервые диагностированного ВЗК, тогда как количество биопсий может быть сокращено при последующих обследованиях.

Следует также отметить, что БК является трансмуральным заболеванием, и поэтому диагностика по эндоскопическим биопсиям имеет ограничения и представляется более трудной задачей [13].

Оптимальное количество биоптатов для первичной диагностики ВЗК

По два биоптата должны быть взяты в терминальном отделе подвздошной кишки, в слепой, восходящей, поперечной, нисходящей, сигмовидной и прямой кишке, даже если слизистая оболочка эндоскопически не изменена.

Минимальное количество биоптатов во время последующего наблюдения

По два биоптата должны быть взяты из пораженных отделов толстой кишки и два биоптата из прямой кишки. В случае несоответствия между исходным гистологическим диагнозом и клиническим течением во время последующего наблюдения обязательно повторяют полный забор материала (см. выше) для уточнения диагноза. Кроме того, настоятельно рекомендуется провести пересмотр результатов предыдущего гистологического исследования.

Отбор проб для выявления дисплазии при длительном течении заболевания (более 8–10 лет)

Это весьма спорный вопрос, так как приведенные в литературе требования по количеству взятия биопсии высокие и их часто игнорируют в повседневной практике. Протокол, по сути, рекомендует проводить две биопсии через каждые 10 см толстой кишки, а также биопсии из любых подозрительных участков слизистой оболочки.

Обработка биоптатов

Образцы из каждого анатомического участка должны быть адекватны по размеру (наличие в биоптате мышечной пластинки слизистой оболочки), тщательно обработаны во избежание артефактов, немедленно зафиксированы в 10 % нейтральном забуференном формалине и правильно маркированы.

Диагноз ВЗК может быть поставлен в большинстве случаев с помощью срезов, окрашенных гематоксилином и эозином. Не существует золотого стандартного правила относительно количества ги-

стологических срезов, подлежащих исследованию, хотя было продемонстрировано, что диагностическая точность увеличивается с последовательным увеличением количества изготавливаемых срезов, особенно в отношении идентификации гранул при БК.

Особое внимание следует уделять отличию «истинных поражений» от изменений, вызванных подготовкой кишечника к эндоскопическому исследованию и/или травмой при взятии биопсии (табл. 1) и от «минимальных изменений», которые попадают в нормальный диапазон гистологической вариабельности слизистой оболочки толстой кишки. Их точная и недвусмысленная идентификация необходима для того, чтобы избежать диагностических ошибок.

Нормальная слизистая оболочка толстой кишки

Нормальная слизистая оболочка толстой кишки характеризуется ровной поверхностью, параллельными прямыми криптами одинакового размера, равномерно распределенными, менее 10 % из которых могут быть незначительно ветвящимися (рис. 1) и дно которых достигает мышечной пластинки слизистой оболочки.

Таблица 1. Изменения, вызванные подготовкой кишечника к эндоскопическому исследованию и/или травмой при взятии биопсии

- Десквамация эпителия
- Острые геморрагические очаги
- Отек
- Псевдолипматоз
- Уменьшение содержания внутриклеточной слизи
- Увеличение количества митозов
- Наличие единичных нейтрофилов в поверхностном эпителии, особенно над лимфоидными фолликулами, и в криптах (менее 1–2 нейтрофилов на крипту)

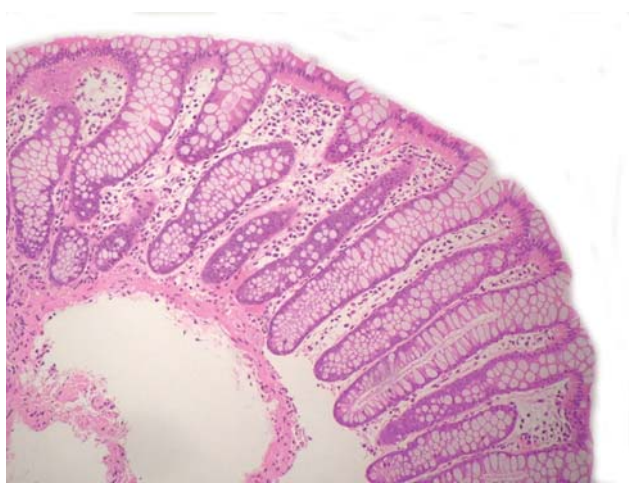


Рис. 1. Нормальная морфологическая характеристика слизистой оболочки толстой кишки. Увеличение $\times 100$. Окраска гематоксилином и эозином

Среднее нормальное число крипт составляет 7–8 на миллиметр длины слизистой оболочки, хотя это значение может уменьшаться в слепой кишке и дистальном отделе прямой кишки.

Нерегулярная архитектура наблюдается в области расположения лимфоидных фолликулов, на илеоцекальном клапане и вблизи аппендикулярного отверстия.

Эпителий состоит из абсорбтивных и бокаловидных клеток в верхней-средней трети, где можно наблюдать отдельные апоптозные тельца, и из незрелых клеток в нижней трети, где можно обнаружить фигуры митозов.

Клетки Панета в основании крипт можно наблюдать по всей правой ободочной кишке (вплоть до печеночного изгиба). Лимфоциты и плазматические клетки обычно присутствуют в собственной пластинке слизистой оболочки. Они более многочисленны в слепой кишке и демонстрируют уменьшение плотности от поверхности к основанию.

В собственной пластинке в норме присутствуют эозинофильные гранулоциты, их больше в правых отделах толстой кишки. Внутриэпителиальные Т-лимфоциты присутствуют в покровном эпителии, нормальным считают из количество до 20 лимфоцитов на 100 энтероцитов.

Можно наблюдать также лимфоидные фолликулы, имеющие зародышевые центры и иногда простирающиеся до подслизистой основы.

Основные диагностические гистологические признаки

Диагноз ВЗК основывается на выявлении сочетания базовых гистологических характеристик (табл. 2). Они были описаны достаточно давно, однако их чувствительность и специфичность до сих пор не установлены [6–10, 14].

1. Изменения архитектуры слизистой оболочки.

1.1. Изменения поверхности слизистой оболочки. Потеря ровной поверхности, проявляющаяся незначительной неровностью или даже псевдворсинчатой поверхностью (рис. 2).

1.2. Деформация крипт.

Потеря параллельности крипт, имеющих переменный диаметр и форму, а также нерегулярное ветвление с дилатацией вплоть до кистозного расширения (рис. 3).

1.3. Атрофия.

Уменьшение размера (рис. 4) и количества крипт (расстояние между криптами больше диаметра одной крипты) и/или укорочение с увеличением расстояния между дном крипт и мышечной пластинкой слизистой. Этот параметр следует оценивать при отсутствии умеренного/тяжелого воспаления в собственной пластинке, чтобы избежать переоценки.

2. Воспалительная инфильтрация.

2.1. Нейтрофильная.

Наличие нейтрофильных лейкоцитов в собственной пластинке, поверхностном эпителии, эпи-

Таблица 2. Основные гистологические поражения при ВЗК

1. Изменения архитектуры слизистой оболочки
1.1. Изменения поверхности слизистой оболочки
1.2. Деформация крипт
1.3. Атрофия
2. Воспалительная инфильтрация
2.1. Нейтрофильная
2.2. Лимфоплазмочитарная
2.3. Базальный плазматоз
2.4. Эпителиоидные гранулемы
2.5. Увеличение содержания лимфоидных фолликулов
3. Деструктивные изменения
3.1. Эрозии
3.2. Язвы
3.3. Афтозные язвы
4. Повреждения эпителия
4.1. Снижение содержания муцина
4.2. Метаплазия клеток Панета
4.3. Псевдопилорическая метаплазия
4.4. Дисплазия/Интраэпителиальная неоплазия

тели крипт (криптит) и просвете крипт (крипт-абсцесс) определяет активность заболевания (рис. 5 и 6). Были предложены различные схемы в оценке степени активности, однако их плохая воспроизводимость ограничивает их применение в клинической практике [15–19].

2.2. Лимфоплазмочитарная.

Увеличивается количество плазматических клеток и лимфоцитов в собственной пластинке, которые могут быть расположены очагово или диффузно. Это крайне важный параметр, поскольку численный диапазон лимфоидных клеток в нормальной слизистой оболочке еще не был четко установлен в литературе. Поэтому его идентификация представляется достоверной только тогда, когда речь идет о заметном увеличении.

2.3. Базальный плазматоз.

Наличие большого количества плазматических клеток между дном крипт и мышечной пластинкой слизистой оболочки (рис. 7).

2.4. Эпителиоидные гранулемы.

Скопления эпителиоидных клеток (более 5 гистиоцитов с хорошо выраженной эозинофильной цитоплазмой) иногда в сочетании с многоядерными гигантскими клетками, локализующимися в собственной пластинке и/или в подслизистой основе (рис. 8). Их не следует путать с изолированными гигантскими многоядерными клетками (рис. 9) и криптолитическими гранулемами, которые могут обнаруживаться вокруг разрушенных крипт (рис. 10).

3.5. Увеличение количества лимфоидных фолликулов.

Количество лимфоидных фолликулов в пределах нормы, когда их число не превышает два фолликула на один миллиметр слизистой оболочки.

4. Деструктивные изменения.

4.1. Эрозии.

Небольшая потеря поверхностного эпителия при слабом воспалении при отсутствии под ним

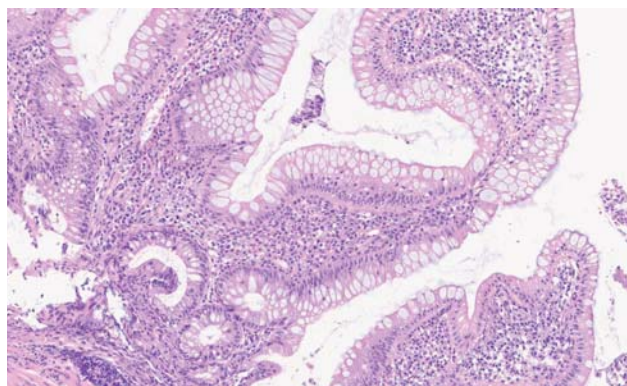


Рис. 2. Псевдоворсинчатая поверхность биоптата. Увеличение ×100. Окраска гематоксилином и эозином

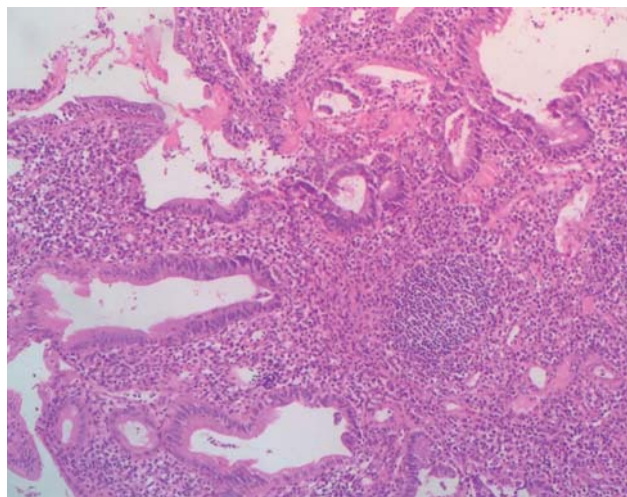


Рис. 3. Структурные нарушения крипт. Увеличение ×100. Окраска гематоксилином и эозином

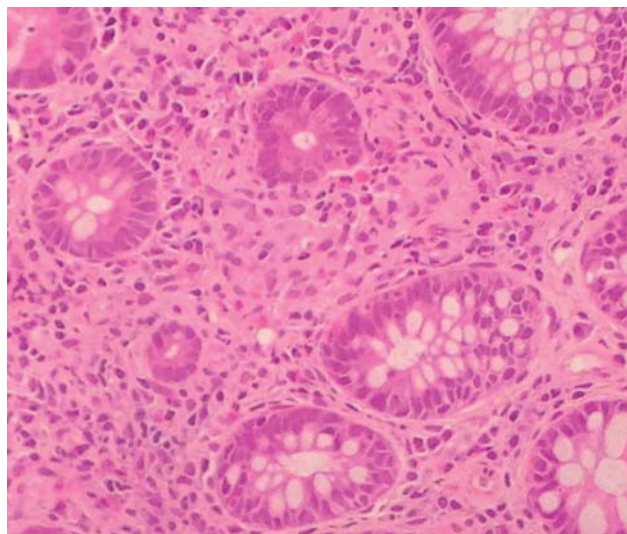


Рис. 4. Атрофия крипт. Увеличение ×200. Окраска гематоксилином и эозином

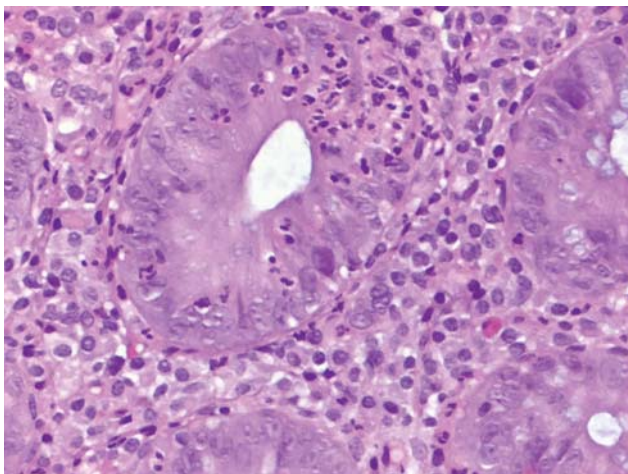


Рис. 5. Крипитит. Увеличение $\times 600$. Окраска гематоксилином и эозином

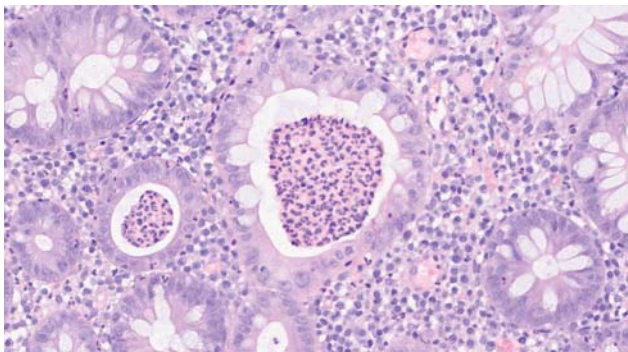


Рис. 6. Крипт-абсцесс. Увеличение $\times 400$. Окраска гематоксилином и эозином

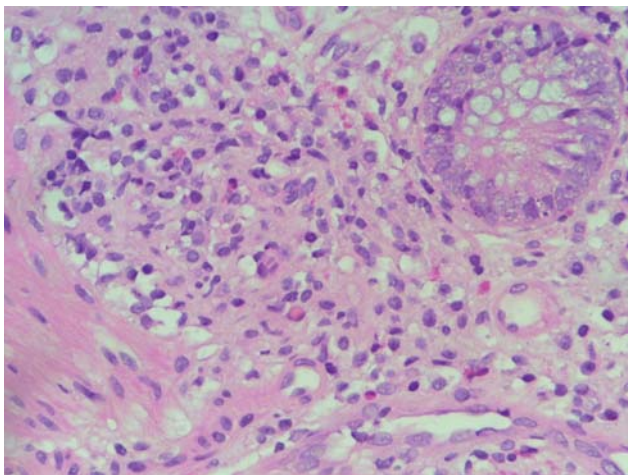


Рис. 7. Базальный плазмацитоз. Увеличение $\times 400$. Окраска гематоксилином и эозином

грануляционной ткани. Они могут быть покрыты экссудатом, состоящим из полиморфно-ядерных лейкоцитов, некротизированных клеток и фибрина (псевдомембраны).

4.2. Язвы.

Поражение захватывает всю толщину слизистой оболочки с наличием в основании грануляционной ткани.

4.3. Афтозные язвы.

Потеря поверхностного эпителия в проекции нижележащего лимфоидного фолликула.

5. Повреждения эпителия.

5.1. Снижение содержания муцина.

Снижение количества бокаловидных клеток и/или содержания в них слизи либо в криптах, либо в поверхностном эпителии.

5.2. Метаплазия клеток Панета.

Состоит из легко узнаваемых зрелых клеток Панета в основании крипт и/или незрелых энтероцитов, содержащих типичные супрануклеарные эозинофильные гранулы.

5.3. Псевдопилорическая метаплазия.

Замещение эпителия крипт железистым эпителием, напоминающим антральные железы желудка.

5.4. Дисплазия/интраэпителиальная неоплазия.

Термин «дисплазия» является синонимом интраэпителиальной неоплазии в соответствии с рекомендациями Всемирной организации здравоохранения. Этот термин не следует использовать в случае репаративных и/или реактивных изменений.

Дисплазия классифицируется на дисплазию низкой и высокой степени, как и в других отделах желудочно-кишечного тракта, в соответствии со *структурными изменениями*, такими как слияние желез с криброзными и ворсинчатыми структурами и *цитологическими характеристиками*, такими как ядерная стратификация, потеря полярности клеток, плеоморфизм, anomальное ядерно-цитоплазматическое соотношение, ядерный гиперхроматизм, увеличение числа и anomальное распределение митозов (верхняя треть крипт) и наличие атипичных митозов. Дисплазия может возникать из плоской слизистой оболочки или в полиповидных образованиях.

Полиповидные поражения при ВЗК характеризуются разным клиническим значением. В соответствии с эндоскопическим описанием при наблюдении за пациентами с ВЗК выделяют:

— дисплазия-ассоциированное поражение или образование (английский — mass) (DALM): обнаруживаемое при колоноскопии приподнятое поражение с дисплазией. Как правило, связано с повышенным риском развития или уже имеющимся колоректальным раком;

— похожее на аденому образование (ALM): диспластическое поражение, окруженное недиспластичной слизистой оболочкой, характеризуется риском развития рака как при спорадических аденомах.

Нет абсолютных гистологических диагностических признаков ВЗК или какого-либо типа ВЗК. Все диагностические признаки могут лишь быть более характерны для ЯК или для БК.

Диагностическая точность повышается, если наблюдается несколько признаков, а не один, а также если выявленные морфологические изменения соотносят с клинической картиной заболевания. Например, сочетание диффузного нарушения структуры крипт, ворсинчатой поверхности слизистой оболочки, атрофии крипт и базального плазматоза, особенно если эти изменения носят непрерывный характер и нарастают в дистальных отделах, высоко вероятны для ЯК, в то время как сегментарный характер воспаления и очаговые изменения структуры крипт в сочетании с некриптолитическими гранулемами позволяют предположить БК.

Если вышеперечисленные диагностические признаки не позволяют провести дифференциальный диагноз между ЯК и БК, диагноз формулируется как неклассифицируемое ВЗК [20, 21].

Важной может оказаться выраженность патологического процесса. Так, тяжелые структурные изменения крипт более характерны для ЯК, чем для БК, в то время как очаговое и не столь значительное поражение крипт не имеет дифференциально-диагностического значения.

Признаки, обычно используемые для дифференцирования ВЗК от инфекционных колитов или других «не-ВЗК» колитов и для дифференцирования ЯК от БК, суммированы в таблицах 3, 4 и 5.

Исследование биоптатов из подвздошной кишки и верхних отделов ЖКТ

Исследование биоптатов из подвздошной кишки при ВЗК

У большинства пациентов с БК имеются патологические изменения слизистой оболочки терминальных отделов подвздошной кишки. Наблюдается нарушение архитектуры ворсинок и крипт, очаговое или фокальное воспаление, эрозии и пилорическая метаплазия. Гранулемы и гигантские клетки встречаются редко, но они важны в проведении дифференциального диагноза между БК и ЯК [22].

В некоторых случаях ЯК наблюдается воспаление дистальных отделов подвздошной кишки. Несмотря на то что это рассматривается как ретроградный илеит, вовлечение слепой кишки наблюдается не всегда.

Основные рекомендации по итогам оценки биоптатов подвздошной кишки при ВЗК:

- при ВЗК воспаление подвздошной кишки является существенным аргументом против язвенного колита и свидетельствует в пользу БК;

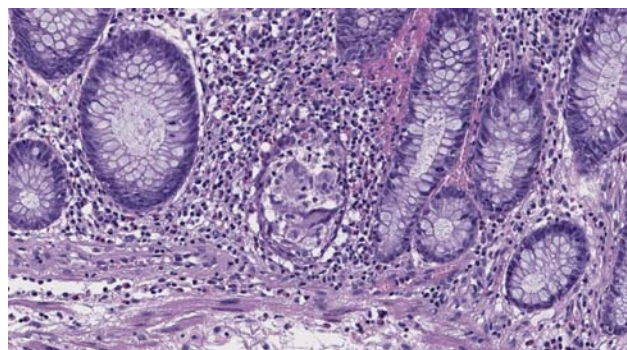


Рис. 8. Эпителиоидно-клеточная гранулема. Увеличение $\times 200$. Окраска гематоксилином и эозином

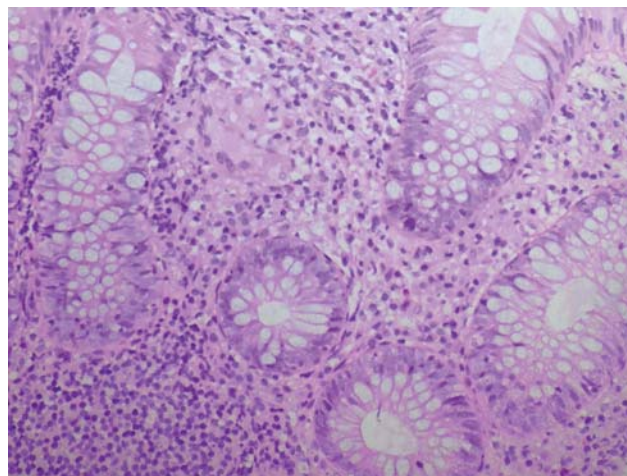


Рис. 9. Гигантская многоядерная клетка. Увеличение $\times 400$. Окраска гематоксилином и эозином

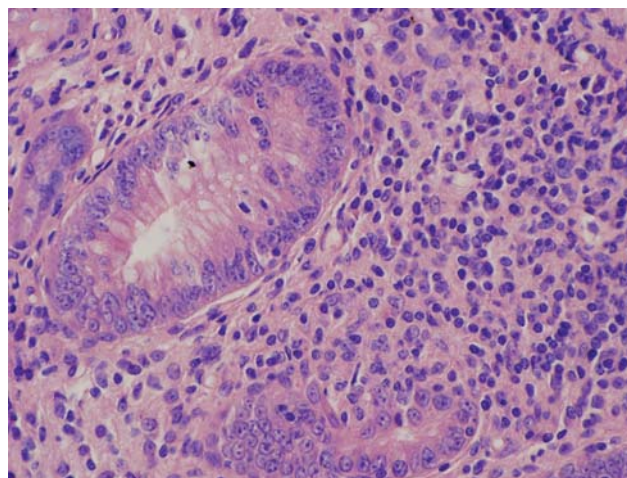


Рис. 10. Криптолитическая гранулема. Увеличение $\times 400$. Окраска гематоксилином и эозином

Таблица 3. Морфологические характеристики, которые используются для постановки диагноза и классификации ВЗК

Характеристика	ВЗК > инфекционный колит	Инфекционный колит > ВЗК	ЯК > БК	БК > ЯК
Структурные характеристики				
Сохранение нормальной структуры архитектура		+++		+
Деформация крипт	+++		++	
Атрофия крипт	+++		++	
Диффузный характер изменения крипт			+++	
Очаговые изменения крипт				+
Неровная поверхность слизистой оболочки	+++		++	
Воспаление				
Базальный плазматитоз		+++		
Лимфоидные скопления		++		
Диффузное хроническое воспаление			+++	
Очаговое хроническое воспаление				++
Воспаление в верхних отделах слизистой оболочки		+		
Гранулемы (не криптолитические)	++			++++
Острое воспаление		+		
Распространенный криптит			+	
Другие изменения				
Снижение содержания слизи			++	
Появление клеток Панета	+			
Илеит				++

Примечание: БК — болезнь Крона; ЯК — язвенный колит. + слабоотличительный признак; ++ умеренно отличительный; +++ резко отличительный; ++++ максимально отличительный.

Таблица 4. Морфологические характеристики, свидетельствующие в пользу язвенного колита

Достоверность	Морфологические характеристики
Наиболее значимые	Диффузные структурные нарушения крипт как в пределах одного отдела кишки, так и между отделами
	Диффузные аномалии крипт внутри отдела кишки
	Атрофия крипт
	Аномальная архитектура крипт
	Ворсинчатая или неровная поверхность слизистой оболочки
	Снижение содержания слизи в эпителии
	Отсутствие воспаления подвздошной кишки
Менее надежные	Распространенный криптит
	Нарастание изменений в дистальных отделах: диффузный характер воспалительного инфильтрата; диффузные структурные изменения крипт

Таблица 5. Морфологические характеристики, свидетельствующие в пользу болезни Крона

Достоверность	Особенность
Наиболее значимые	Гранулема (некриптолитическая)
	Очаговое или фокальное хроническое воспаление
	Очаговая или сегментарная деформация крипт
	Поражение подвздошной кишки
Достаточно надежные	Отсутствие проксимально-дистального градиента изменений
Не очень надежные*	Диспропорциональное воспаление в подслизистой основе
	Отдельные крипт-абсцессы
	Очаговый криптит

Примечание: * Доказательства противоречивы или малочисленные. Очаговый криптит, в частности, можно обнаружить во многих ситуациях, в том числе при язвенном колите и инфекционном колите.

• некриптолитические гранулемы в биоптатах из пораженной слизистой оболочки подвздошной кишки позволяют отличить БК от ЯК.

Исследование биоптатов из верхних отделов ЖКТ при ВЗК

Воспаление верхних отделов ЖКТ характерно для БК и довольно редко встречается при ЯК. Вовлечение верхних отделов ЖКТ в патологический процесс более характерно для детей, чем для взрослых [23].

Гранулемы в биоптатах желудка могут наблюдаться в 0–83 % случаев БК в различных результатах исследований [24]. Гранулемы из любого отдела ЖКТ являются убедительным доказательством в пользу БК и против ЯК. Однако сами по себе они не позволяют поставить диагноз БК, так как могут встречаться при других клинических ситуациях.

При БК нередко вовлекается в процесс двенадцатиперстная кишка, однако это явление изредка может наблюдаться и при ЯК [25]. В этой ситуации могут наблюдаться диффузное хроническое воспаление и изменения крипт, сходные с таковыми в толстой кишке.

Фокальный активный гастрит, который характеризуется очаговым смешанным перифовеолярным или перигландулярным воспалительным инфильтратом с повреждением эпителия, известен как признак БК (рис. 11) [23–25]. Даже если известно, что пациент страдает ВЗК, всегда следует исключить инфекцию *Helicobacter pylori*.

Вовлечение пищевода в патологический процесс может быть установлено, если обнаружены гранулемы. При БК описан также лимфоцитарный эзофагит.

Основные рекомендации по итогам оценки биоптатов из верхних отделов ЖКТ при ВЗК:

- вовлечение верхних отделов ЖКТ при БК встречается значительно чаще, чем при ЯК;
- перед тем как при ВЗК включать в диагноз вовлечение верхних отделов ЖКТ в патологический процесс, следует исключить другие распространенные причины, в частности ГЭРБ и хеликобактерный гастрит;
- обнаружение гранул в биоптатах из верхних отделов ЖКТ повышает вероятность диагноза БК.

Практический диагностический алгоритм

Патолого-анатомическая диагностика ВЗК — крайне сложная задача, и, к сожалению, в большинстве случаев она не может быть выполнена быстро и легко, а, наоборот, требует терпения, времени и умения распознавать ошибки [26–28].

Последовательность процесса диагностики можно резюмировать следующим образом:

- Идентификация биоптатов кишки с нормальными характеристиками слизистой оболочки.

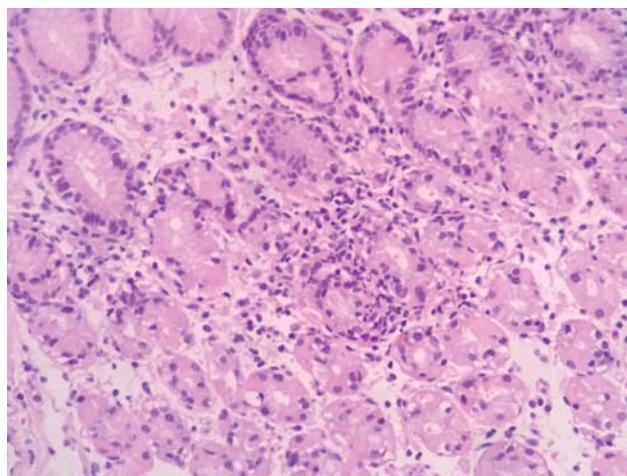


Рис. 11. Фокальный активный гастрит. Увеличение ×200. Окраска гематоксилином и эозином

- Выявление различных по своим характеристикам морфологических изменений в отдельно взятом пораженном отделе кишки.
- Определение заболевания как очагового или диффузного (в конкретной отдельно взятой биопсии и в пределах одного и того же анатомического отдела кишки).
- Определение заболевания как непрерывного или сегментарного (наличие сохраненных участков).
- Определение болезни с преобладающим поражением левой или правой половины толстой кишки.
- Оценка подвздошной кишки и биоптатов из верхних отделов ЖКТ.
- Формулировка диагностической гипотезы.
- Оценка соответствия между этой гипотезой и клиническими данными.
- Возможное получение дополнительных клинических данных.
- Возможен пересмотр предыдущих биопсий.
- Окончательное диагностическое заключение.

Диагностические категории

1. Диагностическая.

Эту категорию следует использовать только в отношении адекватного забора биопсий, полных клинических данных, типичной гистологической картины и ее соответствия клиническим данным. Фактически важно подчеркнуть, что ошибочный положительный диагноз может привести к длительному неоправданному лечению и требованиям приверженности пациентов к строгим протоколам последующего наблюдения с высокими социально-экономическими затратами. И наоборот, ошибочный отрицательный диагноз приводит к сохранению симптомов или их быстрому повторному появлению, что приводит к необходимости повторного обследования пациента. Как правило, правильный диагноз ставится позже, и у пациента повышается риск возможных осложнений.

2. Крайне подозрительный в отношении ЯК или БК.

Эту категорию следует использовать, когда типичные гистологические признаки сочетаются с неправильным и/или неполным забором биопсии, и/или недостаточными клиническими данными, и/или клинико-патологическим несоответствием.

3. ВЗК без дополнительных указаний (БДУ)/БДУ неклассифицируемое.

Этот термин следует использовать только в случае неполного забора биоптатов и небольшого количества клинических данных или их полного отсутствия. Этот диагноз основан на гистопатологической картине, которая не позволяет провести дифференциальный диагноз между ЯК и БК. Его следует использовать в ограниченном количестве случаев. В большинстве из них это должен быть временный диагноз, который будет уточнен путем последующих гистологических исследований с правильным взятием и достаточным количеством биопсий и с детальной подтверждающей диагноз сопроводительной клинической информацией.

4. ВЗК в стадии ремиссии.

Этот термин никогда не должен использоваться как диагностический и всегда должен сопровождаться утверждением «крайне вероятно». Гистологическая картина, по сути, не является специфической и может наблюдаться и при других заболеваниях: поэтому этот диагноз следует ставить только при наличии предыдущих диагностических гистологических биопсий с подтвержденным активным заболеванием.

Категории диагностики, которых следует избегать

1. Неопределенный колит.

Первоначально термин был предложен для хирургического материала, показывающего гистологическую картину, типичную как для ЯК, так и БК, а позже он был некорректно использован в том же смысле для диагностики биопсийного материала. В случаях биопсийной диагностики, напротив, следует использовать термин «хроническое идиопатическое воспалительное заболевание кишечника БДУ» (ВЗК неклассифицируемое).

2. Хронический колит.

Этот термин не имеет диагностического значения, поскольку он не идентифицирует какую-либо клинико-патологическую нозологию и, следовательно, полностью лишен какой-либо клинической ценности. Его использование в исследовании биопсийного и операционного материала должно быть полностью исключено.

Формулировка заключения

В зависимости от достигнутого уровня диагностической достоверности можно выделить три различных варианта заключений и его составляющих.

1. Окончательный морфологический диагноз:

- гистопатологическое описание (хотя гистопатологическое описание может показаться излишним, оно может быть полезно в последующих исследованиях для оценки «уровня достоверности», даже если препараты недоступны, поэтому оно настоятельно рекомендуется, особенно в случаях, когда диагноз не окончательный);

- вариант ВЗК: ЯК, БК или хроническое идиопатическое воспалительное заболевание кишечника БДУ (ВЗК неклассифицируемое);

- оценка активности болезни;

- оценка дисплазии.

2. Диагноз предположительный (наиболее вероятен):

- гистопатологическое описание;

- утверждение, оценивающее субъективную степень вероятности подтверждения диагноза: подозрителен, более или менее вероятен ЯК, БК или хроническое идиопатическое воспалительное заболевание кишечника БДУ (ВЗК неклассифицируемое);

- оценка активности;

- оценка дисплазии;

- комментарии, разъясняющие причины, препятствующие постановке окончательного диагноза (объем и характер биоптатов и/или недостаточные клинические данные).

3. Описательный диагноз.

Простое описание гистологической картины следует использовать только для случаев, демонстрирующих явные патологические изменения, которые, однако, не соответствуют какой-либо конкретной нозологии. Использование такого подхода в виде описательного заключения должно быть ограничено случаями, когда патологоанатом хочет сообщить о наличии патологии, которая требует дальнейшего диагностического поиска.

Литература / Reference

1. Ивашкин В.Т., Шельгин Ю.А., Абдулганиева Д.И., Абдулхаков Р.А., Алексеева О.А., Ачкасов С.И. и др. Рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации и Ассоциации колопроктологов России по диагностике и лечению взрослых больных язвенным колитом. Рос журн гастроэнт гепатол колопрокт. 2015;25(1):48–65. [Ivashkin V.T., Shelygin Yu.A., Abdulganiyeva D.I., Abdulkhakov R.A., Alekseyeva O.P., Achkasov S.I., et al. Guidelines of the Russian gastroenterological association and Russian Association of Coloproctology on diagnostics and treatment of ulcerative colitis in adults. Rus J Gastroenterol Hepatol Coloproctol. 2015;25(1):48–65 (In Russ.).]
2. Ивашкин В.Т., Шельгин Ю.А., Халиф И.Л., Белоусова Е.А., Шифрин О.С., Абдулганиева Д.И. и др. Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации и ассоциации колопроктологов России по диагностике и лечению болезни Крона. Колопроктология. 2017;2(60):7–29. [Ivashkin V.T., Shelygin Yu.A., Khalif I.L., Belousova E.A., Shifrin O.S., Abdulganiyeva D.I., et al. Clinical recommendations of the Russian Gastroenterological Association and the Association of Coloproctologists of Russia for the diagnosis and treatment of Crohn's disease. Coloproctology. 2017;2(60):7–29 (In Russ.).]

3. GBD 2017 Inflammatory Bowel Disease Collaborators (2020). The global, regional, and national burden of inflammatory bowel disease in 195 countries and territories, 1990–2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet Gastroenterol Hepatol.* 2020;5(1):17–30. DOI: 10.1016/S2468-1253(19)30333-4
4. *Stange E.F., Travis S.P.L., Vermeire S., Reinisch W., Geboes K., Barakauskiene A., et al.* European evidence-based consensus on the diagnosis and management of ulcerative colitis: definitions and diagnosis. *European Crohn's and Colitis Organisation (ECCO).* 2008;2(1):1–23. DOI: 10.1016/j.crohns.2007.11.001
5. *Stange E.F., Travis S.P.L., Vermeire S., Beglinger C., Kupcinkas L., Geboes K., et al.* European Crohn's and Colitis Organisation (2006). European evidence based consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease: definitions and diagnosis. *Gut.* 2006;55 (suppl 1):1–15. DOI: 10.1136/gut.2005.081950a
6. *Magro F., Langner C., Driessen A., Ensari A., Geboes K., Mantzaris G.J., et al.* European Society of Pathology (ESP). European Crohn's and Colitis Organisation (ECCO) (2013). European consensus on the histopathology of inflammatory bowel disease. *J Crohns Colitis.* 2013;7(10):827–51. DOI: 10.1016/j.crohns.2013.06.001
7. *Langner C., Magro F., Driessen A., Ensari A., Mantzaris G.J., Villanacci V., et al.* The histopathological approach to inflammatory bowel disease: a practice guide. *Virchows Arch.* 2014;464(5):511–27. DOI: 10.1007/s00428-014-1543-4
8. *Magro F., Doherty G., Peyrin-Biroulet L. et al.* ECCO position paper: harmonization of the approach to ulcerative colitis histopathology. *J Crohns Colitis.* 2020;14(11):1503–11. DOI: 10.1093/ecco-jcc/jjaa110. [Published Online ahead of print].
9. *Feakins R.M.* British Society of Gastroenterology. Inflammatory bowel disease biopsies: updated British Society of Gastroenterology reporting guidelines. *J Clin Pathol.* 2013;66(12):1005–26. DOI: 10.1136/jclinpath-2013-201885
10. *Villanacci V., Reggiani-Bonetti L., Caprioli F., Saragoni L., Salviato T., Mescoli C., et al.* Histopathology of inflammatory bowel disease – Position statement of the Pathologists of the Italian Group for the Study of Inflammatory Bowel Disease (IG-IBD) and Italian Group of Gastrointestinal Pathologists (GIPAD-SIAPEC). *Dig Liver Dis.* 2020; 52(3):262–7. DOI: 10.1016/j.dld.2019.11.005
11. *Geboes K.* Pathology of inflammatory bowel diseases (IBD): variability with time and treatment. *Color Dis.* 2001;3(1):2–12. DOI: 10.1046/j.1463-1318.2001.00187.x
12. *Odze R.* Diagnostic problems and advances in inflammatory bowel disease. *Mod Pathol.* 2003;16(4):347–58. DOI: 10.1097/01.MP.0000064746.82024.D1
13. *Yantiss R.K., Odze R.D.* Optimal Approach to Obtaining Mucosal Biopsies for Assessment of Inflammatory Disorders of the Gastrointestinal Tract. *Am J Gastroenterol.* 2009;104(3):774–83. DOI: 10.1038/ajg.2008.108
14. *Bentley E., Jenkins D., Campbell F., Warren B.* How could pathologists improve the initial diagnosis of colitis? Evidence from an international workshop. *J Clin Pathol.* 2002;55(12):955–60. DOI: 10.1136/jcp.55.12.955
15. *Park S., Abdi T., Gentry M., Laine L.* Histological disease activity as a predictor of clinical relapse among patients with ulcerative colitis: systematic review and meta-analysis. *Am J Gastroenterol.* 2016;111(12):1692–701. DOI: 10.1038/ajg.2016.418
16. *Mosli M.H., Feagan B.G., Sandborn W.J., D'Haens G., Behling C., Kaplan K., et al.* Histologic evaluation of ulcerative colitis: a systematic review of disease activity indices. *Inflamm Bowel Dis.* 2014;20(3):564–75. DOI: 10.1097/01.MIB.0000437986.00190.71
17. *Novak G., Parker C.E., Pai R.K., MacDonald J.K., Feagan B.G., Sandborn W.J., et al.* Histologic scoring indices for evaluation of disease activity in Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017;7(7):CD012351. DOI: 10.1002/14651858.CD012351.pub2
18. *Mosli M.H., Feagan B.G., Zou G., Sandborn W.J., D'Haens G., Khanna R., et al.* Reproducibility of histological assessment of disease activity in UC. *Gut.* 2015; 64(11):1765–73. doi:10.1136/gutjnl-2014-307536
19. *Mosli M.H., Parker C.E., Nelson S.A., Baker K.A., MacDonald J.K., Zou G.Y. et al.* Histologic scoring indices for evaluation of disease activity in ulcerative colitis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017;5(5):CD011256. DOI: 10.1002/14651858.CD011256.pub2
20. *Geboes K., Colombel J.F., Greenstein A., Jewell D.P., Sandborn W.J., Vatn M.H., et al.* Pathology Task Force of the International Organization of Inflammatory Bowel Diseases (2008). Indeterminate colitis: a review of the concept – what's in a name? *InflammBowelDis.* 2008;14(6):850–7. DOI: 10.1002/ibd.20361
21. *Geboes K., Van Eyken P.* Inflammatory bowel disease unclassified and indeterminate colitis: the role of the pathologist. *J Clin Pathol.* 2009;62(3):201–5. DOI: 10.1136/jcp.2008.059311
22. *Geboes K.* The Strategy for Biopsies of the Terminal Ileum Should Be Evidence Based. *Am J Gastroenterol.* 2007;102(5):1090–2. DOI: 10.1111/j.1572-0241.2007.01190.x
23. *Magro F., Doherty G., Peyrin-Biroulet L., Svrcek M., Borralho P., Walsh A., et al.* Upper gastrointestinal mucosal disease in pediatric Crohn disease and ulcerative colitis: a blinded, controlled study. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2001;32(4):443–8. DOI: 10.1097/00005176-200104000-00010
24. *Loughrey M.B., Shepherd N.A.* Diagnostic dilemmas in chronic inflammatory bowel disease. *Virchows Arch.* 2018;472(1):81–97. DOI: 10.1007/s00428-017-2235-7
25. *Lin J., McKenna B.J., Appelman H.D.* Morphologic findings in upper gastrointestinal biopsies of patients with ulcerative colitis: a controlled study. *Am J Surg Pathol.* 2010;34(11):1672–7. DOI: 10.1097/PAS.0b013e3181f3de93
26. *Loddenkemper C.* Diagnostic standards in the pathology of inflammatory bowel disease. *Dig Dis.* 2009;27(4):576–83. DOI: 10.1159/000233301
27. *Magro F., Doherty G., Peyrin-Biroulet L., Svrcek M., Borralho P., Walsh A., et al.* ECCO position paper: harmonisation of the approach to ulcerative colitis histopathology. *J Crohns Colitis.* 2020;14(11):1503–11. DOI: 10.1093/ecco-jcc/jjaa110
28. *Farmer M., Petras R.E., Hunt L.E., Janosky J.E., Galandiuk S.* The importance of diagnostic accuracy in colonic inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol.* 2020;95(11):3184–8. DOI: 10.1111/j.1572-0241.2000.03199.x

Сведения об авторах

Тертычный Александр Семенович* — доктор медицинских наук, профессор кафедры патологической анатомии имени академика А.И. Струкова ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет).
Контактная информация: tertychnyy_a_s@staff.sechenov.ru; 119048, г. Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5635-6100>

Ахриева Хава Мусаевна — кандидат медицинских наук, заведующая кафедрой факультетской терапии медицинского факультета ФГБОУ ВО «Ингушский государственный университет».
Контактная информация: 386001, Республика Ингушетия, г. Магас, пр. Зязикова, 7.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4683-1953>

Коган Евгения Алтаровна — доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой имени академика А.И. Струкова ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет).
Контактная информация: kogan_e_a@staff.sechenov.ru; 119048, г. Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1775-3060>

Зайратьянц Олег Вадимович — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой патологической анатомии ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова».
Контактная информация: 127473, г. Москва, ул. Делегатская, д. 20, стр. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3606-3823>

Селиванова Лилия Сергеевна — кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник отдела фундаментальной патоморфологии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии».
Контактная информация: 115478, г. Москва, ул. Дмитрия Ульянова, д. 11.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6891-0009>

Information about the authors

Aleksandr S. Tertychnyy* — Dr. Sci. (Med.), Prof., Chair of Pathology named after Acad. A.I. Strukov, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).
Contact information: tertychnyy_a_s@staff.sechenov.ru; 119048, Moscow, Trubetskaya str., 8, bld. 2.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5635-6100>

Khava M. Akhrieva — Cand. Sci. (Med.), Head of the Chair of Intermediate Therapy, Faculty of Medicine, Ingush State University.
Contact information: 386001, Magas, Zyazikova Ave., 7.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4683-1953>

Evgenia A. Kogan — Dr. Sci. (Med.), Prof., Head of A.I. Strukov Chair, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).
Contact information: kogan_e_a@staff.sechenov.ru; 119048, Moscow, Trubetskaya str., 8, bld. 2.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1775-3060>

Oleg V. Zayratyants — Dr. Sci. (Med.), Prof., Head of the Pathology Department, A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry.
Contact information: 127473, Moscow, Delegatskaya str., 20, build. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3606-3823>

Liliya S. Selivanova — Cand. Sci. (Med.), Senior Researcher, Department of Basic Pathomorphology, National Medical Research Centre for Endocrinology.
Contact information: 115478, Moscow, Dmitriya Ulyanova str., 11.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6891-0009>

Поступила: 06.01.2022 Принята: 14.03.2022 Опубликовано: 15.05.2022
Submitted: 06.01.2022 Accepted: 14.03.2022 Published: 15.05.2022

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author



СТАНДАРТ
ЗДОРОВЬЯ



**СОСТАВ
СТАНДАРТИЗОВАН
ПО ДЕЙСТВУЮЩИМ ВЕЩЕСТВАМ:**

- ☒ ГИНГЕРОЛ
- ☒ D ЛИМОНЕН
- ☒ МЕНТОЛ

**В ПОМОЩЬ
ПРИ ФУНКЦИОНАЛЬНЫХ
РАССТРОЙСТВАХ ЖКТ:**

ФУНКЦИОНАЛЬНАЯ
ДИСПЕПСИЯ

СИНДРОМ
РАЗДРАЖЁННОГО
КИШЕЧНИКА

Результаты исследования опубликованы:
IVASHKIN VT, ET AL. PLOS ONE. 2022 JUN 15;17(6):E0263880.

ООО РМЛ-Инвест

+7(4872) 41-04-73



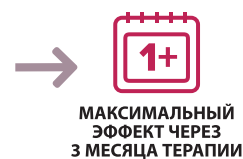
ШАГ ЗА ШАГОМ КОЛОФОРТ ВОЗВРАЩАЕТ В ЖИЗНЬ КОМФОРТ

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



Modern Approaches in the Morphological Diagnosis of Inflammatory Bowel Diseases

Aleksandr S. Tertychnyy^{1,*}, Khava M. Akhriyeva², Evgeniya A. Kogan¹,
Oleg V. Zayratyants³, Liliya S. Selivanova⁴

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

² Ingush State University, Magas, Russian Federation

³ A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Moscow, Russian Federation

⁴ National Medical Research Center for Endocrinology, Moscow, Russian Federation

The purpose of the review: to summarize the main data of the literature and our own accumulated practical experience of everyday diagnosis of inflammatory bowel diseases (IBD) to better represent the morphological features and histological conclusions.

Key points. The microscopic picture of IBD is often represented by a combination of basic histological characteristics that can be detected in other diseases and only in rare cases can be considered pathognomonic. No single histological feature can be used in isolation to diagnose ulcerative colitis or Crohn's disease. Diagnostic accuracy is improved if several signs are taken into account at once, if changes within one or more parts of the intestine are analyzed, it is necessary to compare the identified changes with the clinical picture of the disease.

Conclusion. The presented stages of the morphological study of biopsy specimens in patients with IBD and the exact characteristics of the detected changes will help to increase the diagnostic value of the study of ileo- and colonobiopsies, as well as improve mutual understanding between gastroenterologists and pathologists and, as a result of interaction between specialists, will increase the accuracy of the diagnosis.

Keywords: inflammatory bowel disease, ulcerative colitis, Crohn's disease, pathological diagnostics

For citation: Tertychnyi A.S., Akhrieva H.M., Kogan E.A., Zayratyants O.V., Selivanova L.S. Modern Approach in Morphological Diagnosis of Inflammatory Bowel Diseases. Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology. 2022;32(2):73–84. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2022-32-2-73-84>

Современные подходы в морфологической диагностике воспалительных заболеваний кишечника

А.С. Тертычный^{1,*}, Х.М. Ахриева², Е.А. Коган¹, О.В. Зайратьянц³, Л.С. Селиванова⁴

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

² ФГБОУ ВО «Ингушский государственный университет» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации, Магас, Российская Федерация

³ ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Российская Федерация

⁴ ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Российская Федерация

Цель обзора: обобщить основные данные литературы и собственный накопленный практический опыт ежедневной патолого-анатомической диагностики воспалительных заболеваний кишечника (ВЗК) для лучшего представления морфологических особенностей и гистологических заключений.

Основные положения. Микроскопическая картина ВЗК часто представлена сочетанием базовых гистологических характеристик, которые могут обнаруживаться при других заболеваниях и лишь в редких случаях могут считаться патогномоничными. Ни один отдельный гистологический признак нельзя использовать изолированно для постановки диагноза язвенного колита или болезни Крона. Диагностическая точность повышается, если учитываются сразу несколько признаков, если анализируются изменения в пределах одного или нескольких отделов кишки, обязательно сопоставление выявленных изменений с клинической картиной заболевания.

Заключение. Представленные этапы морфологического изучения биоптатов у больных с ВЗК и точная характеристика обнаруживаемых изменений помогут увеличить диагностическую ценность изучения илео-

и колонобиоптатов, а также улучшить взаимопонимание между гастроэнтерологами и патологоанатомами и как результат межколлегийного взаимодействия — повысят точность постановки диагноза.

Ключевые слова: воспалительные заболевания кишечника, язвенный колит, болезнь Крона, патолого-анатомическая диагностика

Для цитирования: Тертычный А.С., Ахриева Х.М., Коган Е.А., Зайратьянц О.В., Селиванова Л.С. Современные подходы в морфологической диагностике воспалительных заболеваний кишечника. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2022;32(2):73–84. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2022-32-2-73-84>

Introduction

The incidence of chronic idiopathic inflammatory bowel disease (IBD) is steadily increasing worldwide and Russia is no exception in this trend [1–3]. This situation makes the histological diagnosis of IBD relevant for pathologists evaluating gastrointestinal (GI) biopsies. Reviews of the literature convincingly indicate that such a diagnosis cannot be made only on the basis of the results of histological examination and requires a clinical-pathomorphological approach [1–5]. To date, there are discrepancies in the designation and interpretation of changes detected in biopsy specimens. The purpose of this work is to summarize basic data of the literature and our own accumulated practical experience in the routine diagnosis of IBD. Particular attention is paid to the required minimum amount of clinical information and the accurate definition and designation of detectable pathological processes. Diagnostic categories that should be used in everyday practice are given.

Diagnosis of chronic idiopathic inflammatory bowel disease (IBD) is based on a close correlation between morphological changes, clinical features, endoscopic picture, results of visual diagnostic methods and laboratory data [1–5].

The microscopic picture, in fact, often consists of a combination of basic histological characteristics that can also be found in other diseases and can only rarely be considered pathognomonic [6–10]. Pathology diagnosis is of paramount importance in determining the choice of treatment, prognosis and follow-up [1–5].

The purpose of morphological diagnostics is to:

1. Distinguish IBD from other colitis.
2. Make a differential diagnosis between ulcerative colitis (UC) and Crohn's disease (CD).
3. Identify / exclude foci of dysplasia.

Clinical indications for biopsy

The “gold standard” for diagnosing IBD has not yet been determined. In fact, the diagnosis of IBD is based on a combination of anamnestic data, clinical evaluation, and typical endoscopic and histopathological features [6–10].

The main reason for referring the patient for endoscopic examination are the following symptoms:

chronic diarrhea (loose stools lasting more than 4–6 weeks), hematochesia (blood in the stool), pain in the lower abdomen, mucous discharge from the rectum, the formation of fistulas, as well as unexplained systemic manifestations, such as fever and weight loss, or the presence of clinical signs that may reflect extraintestinal manifestations of IBD (joint, skin, eye, and others).

During a colonoscopy, it is important to assess the condition of the terminal parts of the ileum and take biopsy specimens from both unchanged and pathologically altered areas. Histological examination is mandatory for the diagnosis of IBD [1–5]. In chronic watery diarrhea with a normal endoscopic picture, biopsies are recommended for the diagnosis of microscopic colitis (lymphocytic or collagenous): two biopsy specimens from the ascending colon and sigmoid colon.

Clinical data

As mentioned earlier, clinical data are crucial for the correct interpretation of histopathological features. These data should always be submitted in the requisition form or in the form of a separate document with clinical data.

Sending a copy of the results of an endoscopic examination may be useful, but it in no way replaces the correct and complete preparation of a requisition form for pathology examination, which should include the conclusion of the endoscopist and gastroenterologist on a case-by-case basis. To confirm the microscopic picture and make a definitive pathology diagnosis, the pathologist needs to obtain detailed clinical and endoscopic data, especially in cases of newly diagnosed IBD. If detailed clinical information is not available, the diagnosis can only be descriptive.

The necessary accompanying information can be divided into the following categories:

1. Clinical history.

- Symptoms (features and duration): diarrhea, hematochesia, fever, etc.

- The presence of extraintestinal manifestations.

Current or previous therapy, with particular emphasis on drugs that may affect the intestinal mucosa, including specific therapy for IBD.

In all cases of referral of biopsy material, the medications taken by the patient should be reported. Recently, in the medical literature, there are more and more publications about drug associated colitis and an ever-expanding list of drugs that cause damage to the colon mucosa.

The time of the onset of the disease is extremely important. It is necessary to indicate the duration of the disease. It is reliably established that for the occurrence of diagnostic morphological manifestations of IBD, at least 4–6 weeks should pass, in some cases it may take one to two months [11].

2. Laboratory data.

It is advisable to present the results of current studies on intestinal infections and on parasites, the results of nonspecific inflammatory serological markers (ESR level and C-reactive protein), the results of tests for the presence of antineutrophil cytoplasmic antibodies (ANCA) and antibodies to *the Saccharomyces cerevisiae* (ASCAs)).

3. Endoscopic picture.

It is necessary to describe the main observed changes with an emphasis on continuous or segmental lesions.

If the changes are not visible endoscopically, then the chance of detecting them morphologically tends to zero. The exception is cases of microscopic colitis (lymphocytic or collagenous). If microscopic colitis is suspected, it is necessary to reflect this in the direction of a pathology examination and report the presence of watery diarrhea in the patient, medications taken, etc.

4. Data from other diagnostic methods.

It is necessary to provide information on other significant changes in the gastrointestinal tract, detected, for example, by ultrasound examination of the abdominal organs, CT enterography, and other methods.

Rules for taking biopsies

It has been shown that the diagnostic accuracy of pathology examination improves with an increase in the number of biopsies performed, including by taking biopsy specimens from various parts of the intestine [12]. Obtaining multiple biopsy specimens is important especially in the case of newly diagnosed IBD, whereas the number of biopsies may be reduced in subsequent examinations.

It should also be noted that CD is a transmural disease and therefore diagnosis by endoscopic biopsies has limitations and appears to be more difficult [13].

The optimal number of biopsy specimens for the primary diagnosis of IBD

Two biopsy specimens should be taken in the terminal part of the ileum, in the cecum, ascend-

ing, transverse and descending colon, sigmoid and rectum, even if the mucosa is not endoscopically changed.

Minimum number of biopsy specimens during follow-up

Two biopsy specimens should be taken from the affected parts of the colon and two biopsy specimens from the rectum. In the event of a discrepancy between the initial histological diagnosis and the clinical course during follow-up, be sure to repeat the complete sampling of the material (see earlier) to clarify the diagnosis. In addition, it is strongly recommended to revise the results of the previous histological examination.

Sampling to detect dysplasia in the long course of the disease (lasting more than 8–10 years)

This is a very controversial issue, since the requirements for the number of biopsy taken in the literature are high and are often ignored in everyday practice. The protocol essentially recommends two biopsies every 10 cm of colon, as well as biopsies from any suspicious areas of the colon mucosa.

Processing of biopsy specimens

Samples from each anatomical site should be adequate in size (the presence of a muscularis mucosa in the biopsy), carefully processed to avoid artifacts, immediately fixed in 10 % neutral buffered formalin and correctly labeled.

The diagnosis of IBD can be made in most cases using sections stained with hematoxylin and eosin. There is no gold standard rule regarding the number of histological sections on the slide to be examined, although it has been demonstrated that diagnostic accuracy increases with successive increases in the number of sections on the slide, especially with respect to the identification of granulomas in CD.

Particular attention should be paid to distinguishing “true lesions” from changes caused by preparation of the intestine for endoscopic examination and / or damage when taking a biopsy (Table 1) and from “minimal changes” that fall within the normal range of histological variability of the colon mucosa. Their accurate and unambiguous identification is necessary in order to avoid diagnostic errors.

Normal colon mucosa

The normal colon mucosa is characterized by a flat surface, parallel straight crypts of the same size, evenly distributed, less than 10 % of which may be slightly branching (Fig. 1), and the bottom of which reaches the muscularis mucosa.

The average normal number of crypts is 7–8 per millimeter of mucosal length, although this value may decrease in the cecum and distal rectum.

Irregular architecture is observed in the area of the location of lymphoid follicles, on the ileocecal valve and near the appendicular orifice.

The epithelium consists of absorptive and goblet cells in the upper to middle third, where individual apoptotic bodies can be observed, and immature cells in the lower third, where mitotic figures can be found.

Paneth cells at the base of the crypts can be observed throughout the right colon (up to the hepatic flexure). Lymphocytes and plasma cells are usually present in the colon mucosa. They are more numerous in the cecum and show a decrease in density from the surface to the base.

Eosinophilic granulocytes are normally present in the colon mucosa, there are more of them in the right parts of the colon. Intraepithelial T-lymphocytes are present in the surface epithelium, normal is considered from the number of up to 20 lymphocytes / 100 enterocytes.

Lymphoid follicles can also be observed, having germinal centers and sometimes extending to the submucosa.

The main diagnostic histological signs

The diagnosis of IBD is based on the identification of a combination of basic histological character-

Table 1. Changes caused by preparation of the intestine for endoscopic examination and / or trauma when taking a biopsy

- Desquamation of the epithelium
- Acute hemorrhagic foci
- Edema
- Pseudolipomatosis
- Reduction of intracellular mucus content
- Increase in the number of mitoses
- The presence of single neutrophils in the superficial epithelium, especially over lymphoid follicles, and in crypts (less than 1–2 neutrophils per crypt)

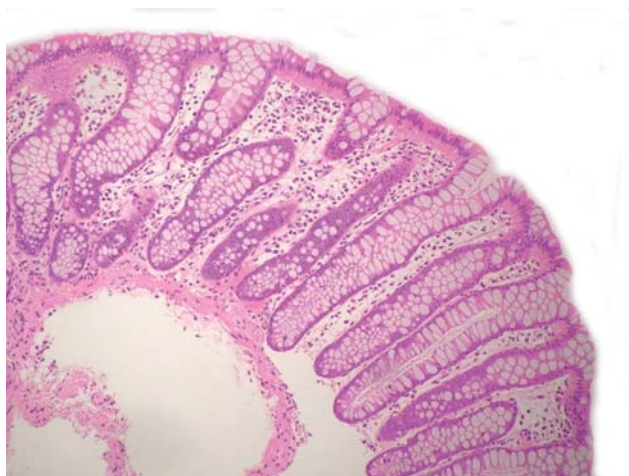


Fig. 1. Normal morphological characteristics of the colon mucosa. Magnification $\times 100$. Staining H&E

istics (Table 2). They were described for a long time, but their sensitivity and specificity have not yet been established [6–10, 14].

1. Changes in the architecture of the colon mucosa.

1.1. Changes in the surface of the colon mucosa.

Loss of flat surface, manifested by slight unevenness or even pseudovilli surface (Fig. 2).

1.2. Deformation of crypts.

Loss of parallelism of crypts having variable diameter and shape, as well as irregular branching with dilatation up to cystic formation (Fig. 3).

1.3. Atrophy.

Reducing the size (Fig. 4) and the number of crypts (the distance between the crypts is greater than the diameter of one crypt) and / or shortening with an increase in the distance between the bottom of the crypt and the muscularis mucosa. This parameter should be evaluated in the absence of moderate / severe inflammation in the mucosa to avoid overestimation.

2. Inflammatory infiltration.

2.1. Neutrophilic.

The presence of neutrophilic leukocytes in the mucosa, superficial epithelium, epithelium of crypts (cryptitis) and lumen of crypts (crypt abscess) determines the activity of the disease (Figs. 5 and 6). Various schemes have been proposed in assessing the degree of activity, but their poor reproducibility limits their use in clinical practice [15–19].

2.2. Lymphoplasmocytic.

The increase number of plasma cells and lymphocytes in the mucosa that can be located focally or diffusely. This is an extremely important parameter, since the numerical range of lymphoid cells in the normal mucosa has not yet been clearly established in the literature. Therefore, its identification is reliable only when it comes to a noticeable increase.

2.3. Basal plasmacytosis.

The presence of a large number of plasma cells between the bottom of the crypts and the muscularis mucosa (Fig. 7).

2.4. Epithelioid granulomas.

Clusters of epithelioid cells (more than 5 histiocytes with a well-defined eosinophilic cytoplasm) sometimes in combination with multinucleated giant cells localized in the mucosa and / or in the submucosa (Fig. 8). They should not be confused with isolated giant multinucleated cells. 9) and cryptolytic granulomas, which can be detected around the destroyed crypts (Fig. 10).

3. 5. Increase in the number of lymphoid follicles.

The number of lymphoid follicles is within normal limits, when their number does not exceed two follicles per one millimeter of the colon mucosa.

4. Destructive changes.

4.1. Erosion.

Table 2. The main histological lesions in IBD

1. Changes in the architecture of the colon mucosa
 - 1.1. Changes in the surface of the colon mucosa
 - 1.2. Deformation of crypts
 - 1.3. Atrophy
2. Inflammatory infiltration
 - 2.1. Neutrophilic
 - 2.2. Lymphoplasmocytic
 - 2.3. Basal plasmacytosis
 - 2.4. Epithelioid granulomas
 - 2.5. Increase in the content of lymphoid follicles
3. Destructive changes
 - 3.1. Erosion
 - 3.2. Ulcers
 - 3.3. Aphthous ulcers
4. Damage of the epithelium
 - 4.1. Reducing in mucin content
 - 4.2. Paneth cell metaplasia
 - 4.3. Pseudopyloric metaplasia
 - 4.4. Dysplasia/Intraepithelial neoplasia

A slight loss of superficial epithelium with mild inflammation in the absence of recognizable granulation tissue under it. They can be coated with exudate consisting of polymorphonuclear leukocytes, necrotic cells and fibrin (pseudomembranes).

4.2. Ulcers.

The lesion captures the entire thickness of the mucosa with the presence of granulation tissue at the base.

4.3. Aphthous ulcers.

Loss of superficial epithelium in the projection of the underlying lymphoid follicle.

5. Damage to the epithelium.

5.1. Reduction of mucin content.

Reducing the number of goblet cells and / or the content of mucus in them either in crypts or in the superficial epithelium.

5.2. Paneth cell metaplasia.

It consists of easily recognizable mature Paneth cells at the base of crypts and/or immature enterocytes containing typical supranuclear eosinophilic granules.

5.3. Pseudopyloric metaplasia.

Replacement of the epithelium of the crypts with glandular epithelium, resembling the antral glands of the stomach.

5.4. Dysplasia/intraepithelial neoplasia.

The term dysplasia is synonymous with intraepithelial neoplasia as recommended by the WHO definition. This term should not be used in the case of reparative and/or reactive changes.

Dysplasia is classified into low- and high-grade dysplasia, as in other parts of the gastrointestinal tract, according to structural changes such as the fusion of glands with cribose and villous structures and *cytological characteristics* such as nuclear stratification, loss of cell polarity, pleomorphism, abnormal

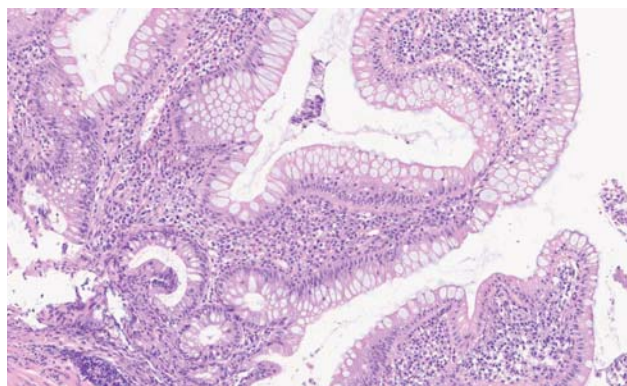


Fig. 2. Pseudovilli surface of the biopsy. Magnification $\times 200$. Staining H&E

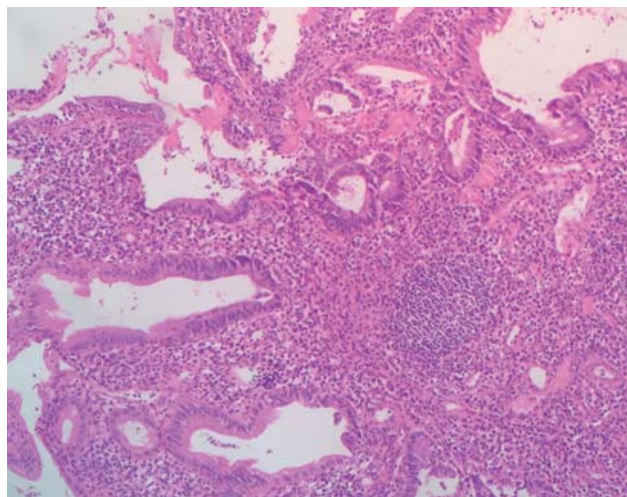


Fig. 3. Structural deformations of crypts. Magnification $\times 100$. Staining H&E

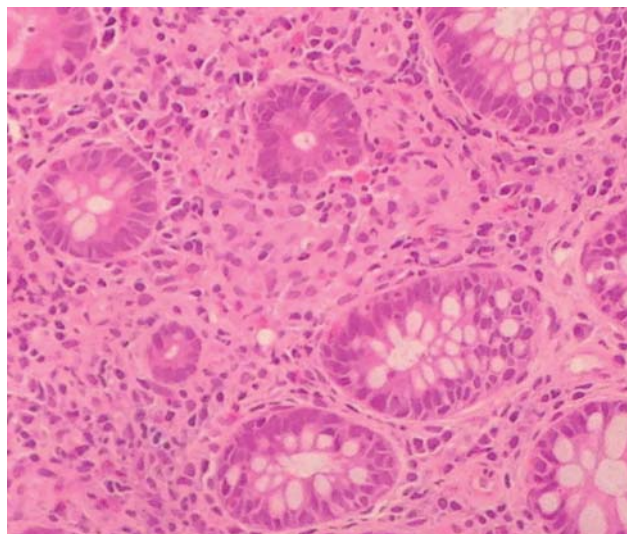


Fig. 4. Atrophy of crypts. Magnification $\times 300$. Staining H&E

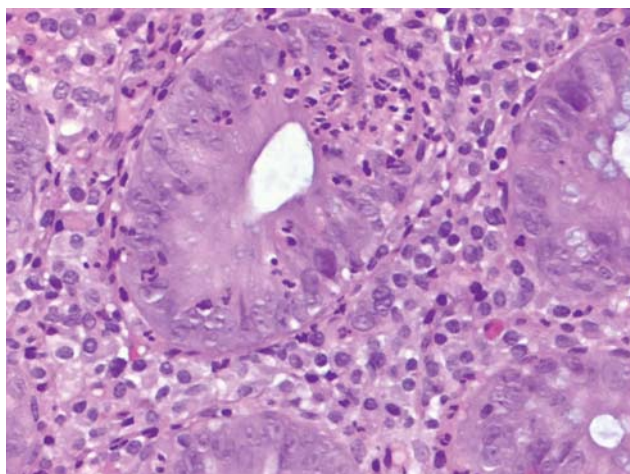


Fig. 5. Cryptitis. Magnification $\times 600$. Staining H&E

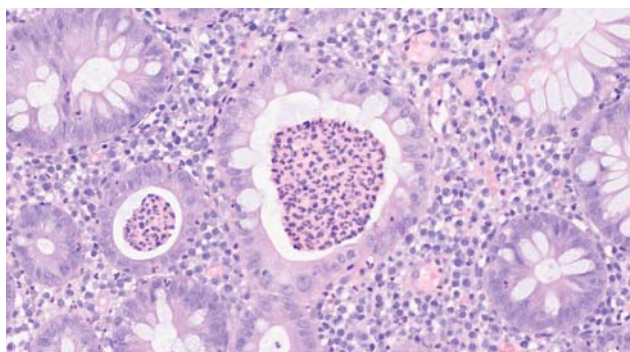


Fig. 6. Crypt abscesses. Magnification $\times 400$. Staining H&E

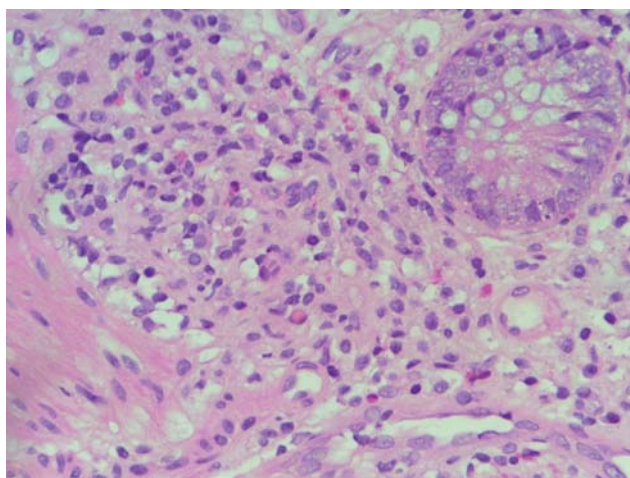


Fig. 7. Basal plasmacytosis. Magnification $\times 400$. Staining H&E

nuclear-cytoplasmic ratio, nuclear hyperchromatism, an increase in the number and abnormal distribution of mitoses (the upper third of the crypts) and the presence of atypical mitoses. Dysplasia can occur from a flat mucosa and or in polypoid formations.

Polypoid lesions in IBD are characterized by different clinical risks. In accordance with the endoscopic description, when observing patients with IBD, the following are distinguished:

1) Dysplasia-associated lesion or mass (DALM): A raised lesion with dysplasia detected by colonoscopy. It is usually associated with an increased risk of developing or already having colorectal cancer.

2) Adenoma-like mass (ALM): A dysplastic lesion surrounded by a non-dysplastic mucosa is characterized by a risk of cancer as in sporadic adenomas.

There are no absolute histological diagnostic signs of IBD or any type of IBD. All diagnostic signs can only be more characteristic of one UC or for CD.

Diagnostic accuracy is improved if there are several signs, and not one, and also if the identified morphological changes correlate with the clinical picture of the disease. For example, a combination of diffuse violation of the structure of the crypts, the villous surface of the mucous membrane, atrophy of the crypts and basal plasmacytosis, especially if these changes are continuous and increase in the distal regions, are highly likely for UC, while the segmental nature of inflammation and focal changes in the structure of crypts in combination with non-cryptolytic granulomas suggest CD.

If the above diagnostic signs do not allow for a differential diagnosis between UC and CD, the diagnosis is formulated as non-classified IBD [20, 21].

The severity of the pathological process may be important. Thus, severe structural changes in crypts are more characteristic of UC than of CD, while focal and not so significant damage to crypts does not have a differential diagnostic value.

The traits commonly used to differentiate IBD from infectious colitis, or other “non-IBD” colitis, and to differentiate UC from CD, are summarized in Tables 3, 4, and 5.

Examination of biopsy specimens from the ileum and upper gastrointestinal tract

Examination of biopsy specimens from the ileum in IBD

Most patients with CD have pathological changes in the mucosa of the terminal parts of the ileum. There is a disorder of the architecture of the villi and crypts, local or focal inflammation, erosion and pyloric metaplasia. Granulomas and giant cells are

rare, but they are important in conducting a differential diagnosis between CD and UC [22].

In some cases of UC, there is inflammation of the distal parts of the ileum. Despite the fact that this is considered as retrograde ileitis, involvement of the cecum is not always observed.

The main results of the ileum biopsies in IBD are:

- In IBD, inflammation of the ileum is with asig-nificant argument against ulcerative colitis and testi-fies in favor of CD;
- Non-cryptolytic granulomas in biopsy speci-mens from the affected mucosa of the ileum can dis-tinguish CD from UC.

Study of biopsies from the upper gastrointestinal tract in IBD

Inflammation of the upper gastrointestinal tract is characteristic of CD and is quite rare in UC. In-volvement of the upper gastrointestinal tract in the pathological process is more characteristic of chil-dren than of adults [23].

Granulomas in gastric biopsy specimens can be observed in 0–83 % of cases of CD, depending on the published results of studies [24]. Granulomas from any part of the gastrointestinal tract are con-vincing evidence in favor of CD and against UC. However, in themselves, they do not allow to di-agnose CD, since they can occur in other clinical situations.

With CD, the duodenum is often involved in the process, but this phenomenon can occasionally be observed in UC too [25]. In this situation, diffuse chronic inflammation and crypt changes similar to those in the colon may be observed.

Focal active gastritis, which is characterized by focal mixed perifoveolar or periglandular inflamma-tory infiltrate with epithelial damage, is known as a sign of CD (Fig. 11) [23–25]. Even if it is known that the patient suffers from IBD, *Helicobacter py-lori* infection should always be ruled out.

Involvement of the esophagus in the pathological process can be established if granulomas are detect-ed. In CD, lymphocytic esophagitis is also described.

The main recommendations based on the results of the assessment of biopsies from the upper gastro-intestinal tract in IBD:

- Involvement of the upper gastrointestinal tract in CD is much more common than in UC;
- Before including in the diagnosis of IBD the involvement of the upper gastrointestinal tract in the pathological process, other common causes should be excluded, in particular, GERD and *Helicobacter py-lori* gastritis;
- The detection of granulomas in biopsy speci-mens from the upper gastrointestinal tract increases the confidence of the diagnosis of CD.

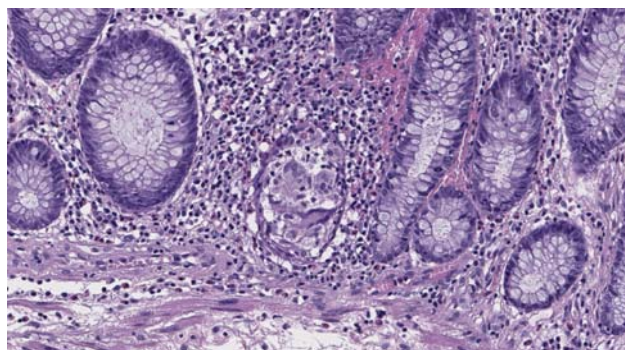


Fig. 8. Epithelioid-cell granuloma. Magnification $\times 200$. Staining H&E

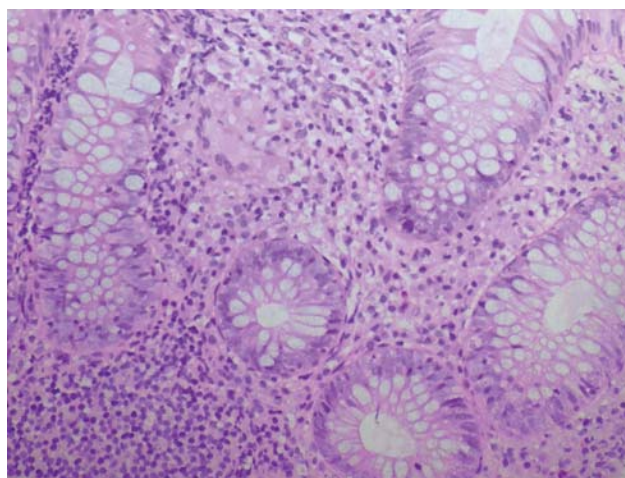


Fig. 9. Giant multinucleated cell. Magnification $\times 400$. Staining H&E

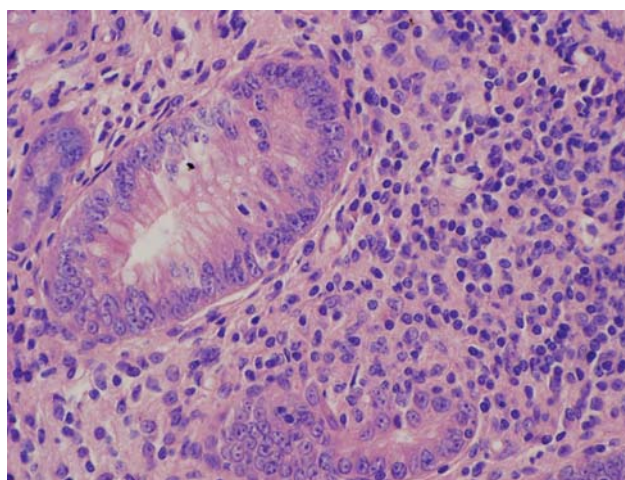


Fig. 10. Cryptolytic granuloma. Magnification $\times 400$. Staining H&E

Table 3. Morphological characteristics for diagnostics and classification of IBD

Characteristic	IBD > infectious colitis	Infectious colitis > IBD	UC > CD	CD > UC
Structural characteristics				
Preservation of the normal structure architecture		+++		+
Crypt deformation	+++		++	
Crypt atrophy	+++		++	
Diffuse character of the crypts change			+++	
Focal changes in crypts				+
Irregular mucosal surface	+++		++	
Inflammation				
Basal plasmacytosis		+++		
Lymphoid aggregates		++		
Diffuse chronic inflammation			+++	
Focal chronic inflammation				++
Inflammation in the upper mucosa		+		
Granulomas (not cryptolytic)	++			++++
Acute inflammation		+		
Widespread cryptitis			+	
Other changes				
Reduction of mucus content			++	
Paneth cell metaplasia	+			
Ileitis				++

Note: CD — Crohn's disease; UC — ulcerative colitis. + weakly distinctive; ++ moderately distinctive; ; +++ very distinctive; ++++ is the most distinguishing feature.

Table 4. Morphological characteristics in favor of ulcerative colitis

Credibility	Morphological characteristics
The most significant	Diffuse structural disorders of the crypts both within the same compartment of the intestine and between compartments
	Diffuse anomalies of the crypts inside the intestine
	Crypt atrophy
	Anomalous crypt architecture
	Villous or uneven mucosal surface
	Reduced mucus content in the epithelium
	No inflammation of the ileum
Less reliable	Widespread cryptitis
	Increasing changes in the distal parts; diffuse nature of the inflammatory infiltrate; diffuse structural changes in crypts

Table 5. Morphological characteristics suggestive of Crohn's disease

Reliability	Features
The most significant	Granuloma (non-cryptolytic)
	Focal or focal chronic inflammation
	Focal or segmental deformity of the crypts
	Ileal bowel injury
Sufficiently reliable	Absence of a proximal-distal gradient of changes
Not very reliable*	Disproportionate inflammation in the submucosa
	Individual crypt abscesses
	Focal cryptitis

Note: * Evidence is conflicting or scarce. Focal cryptitis, in particular, can be found in many situations, including ulcerative colitis and infectious colitis.

Practical diagnostic algorithm

Pathological diagnosis of IBD is an extremely difficult task and, unfortunately, in most cases it cannot be performed quickly and easily, but, on the contrary, requires patience, time and the ability to recognize errors [26–28].

The sequence of the diagnostic process can be summarized as follows:

- Identification of intestinal biopsy specimens with normal mucosal characteristics.
- Identification of morphological changes in a single affected part of the intestine, which are different in their characteristics.
- Definition of the disease as focal or diffuse (in a specific individual biopsy and within the same anatomical part of the intestine).
- Definition of the disease as continuous or segmental (the presence of preserved areas).
- Definition of a disease with a predominant lesion of the left or right half of the colon.
- Evaluation of the ileum and biopsy specimens from the upper gastrointestinal tract.
- Formulation of the diagnostic hypothesis.
- Evaluation of the correspondence between this hypothesis and clinical data.
- Possible obtaining additional clinical data.
- Revision of previous biopsies is possible.
- Final diagnostic conclusion.

Diagnostic categories

1. Diagnostic.

This category should only be used for adequate biopsies, complete clinical data, a typical histological picture, and its consistency with clinical data. In fact, it is important to emphasize that an erroneous positive diagnosis can lead to long-term unjustified treatment and requirements for patient adherence to strict follow-up protocols with high socioeconomic costs. Conversely, an erroneous negative diagnosis leads to the persistence of symptoms or their rapid recurrence, which leads to the need for a second examination of the patient. As a rule, the correct diagnosis is made later, and the patient has an increased risk of possible complications.

2. Extremely suspicious of UC or BC.

This category should be used when typical histological features are combined with improper and/or incomplete biopsy collection and/or insufficient clinical data and/or clinical-pathological mismatch.

3. IBD unclassified.

This term should be used only in the case of incomplete collection of biopsy specimens and a small

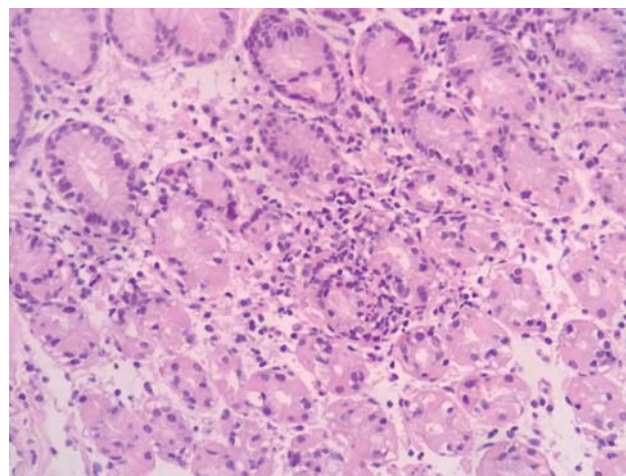


Fig. 11. Focal active gastritis. Magnification $\times 100$. Staining H&E

amount of clinical data or their complete absence. This diagnosis is based on a histopathological picture, which does not allow for a differential diagnosis between UC and CD. It should be used in a limited number of cases. In most of them, this should be a temporary diagnosis, which will be clarified by subsequent histological examinations with the correct taking and a sufficient number of biopsies and with detailed accompanying clinical information confirming the diagnosis.

4. IBD in remission.

This term should never be used as a diagnostic term and should always be accompanied by the statement “extremely likely”. The histological picture, in fact, is not specific and can be observed in other diseases: therefore, this diagnosis should be made only in the presence of previous diagnostic histological biopsies with confirmed active disease.

Diagnostic categories to avoid

1. Undetermined colitis.

Initially, the term was proposed for surgical material showing a histological picture typical of both UC and CD, and later it was incorrectly used in the same sense for the diagnosis of biopsy material. In cases of biopsy diagnosis, in contrast, the term “chronic idiopathic inflammatory bowel disease” (IBD unclassified) should be used.

2. Chronic colitis.

This term has no diagnostic meaning, since it does not identify any clinical and pathological nosology and, therefore, is completely devoid of any clinical value. Its use in the study of biopsy and surgical material should be completely excluded.

Making conclusion

Depending on the achieved level of diagnostic reliability, three different versions of the conclusions and its components can be distinguished.

1. Final morphological diagnosis.

- Histopathological description (although histopathological description may seem superfluous, it may be useful in subsequent studies to assess the “level of certainty”, even if slides are not available, and it is strongly recommended especially in cases where the diagnosis is not conclusive).

- Variant of IBD: UC, CD or chronic idiopathic inflammatory bowel disease IBD unclassified.

- Assessment of disease activity.

- Evaluation of dysplasia.

2. The diagnosis is presumptive (most likely).

- Histopathological description.

- Statement assessing the subjective degree of probability of confirming the diagnosis: Suspicious, more or less likely UC, CD or chronic idiopathic inflammatory bowel disease (IBD unclassified).

- Activity assessment.

- Evaluation of dysplasia.

- Comments explaining the reasons that prevent a definitive diagnosis (the volume and nature of the biopsy specimens and/or insufficient clinical data).

3. Descriptive diagnosis

A simple description of the histological picture should be used only for cases that demonstrate obvious pathological changes, which, however, do not correspond to any particular nosology. The use of such an approach in the form of a descriptive conclusion should be limited to cases where the pathologist wants to report the presence of a pathology that requires further diagnostic search.

Reference / Литература

1. Ивашкин В.Т., Шелыгин Ю.А., Абдулганиева Д.И., Абдулхаков Р.А., Алексеева О.А., Ачкасов С.И. и др. Рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации и Ассоциации колопроктологов России по диагностике и лечению взрослых больных язвенным колитом. Рос журн гастроэнт гепатол колопрокт. 2015;25(1):48–65. [Ivashkin V.T., Shelygin Yu.A., Abdulganiyeva D.I., Abdulkhakov R.A., Alekseyeva O.P., Achkasov S.I., et al. Guidelines of the Russian gastroenterological association and Russian Association of Coloproctology on diagnostics and treatment of ulcerative colitis in adults. Rus J Gastroenterol Hepatol Coloproctol. 2015;25(1):48–65 (In Russ.)].
2. Ивашкин В.Т., Шелыгин Ю.А., Халиф И.Л., Белусова Е.А., Шифрин О.С., Абдулганиева Д.И. и др. Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации и ассоциации колопроктологов России по диагностике и лечению болезни Крона. Колопроктология. 2017;2(60):7–29. [Ivashkin V.T., Shelygin Yu.A., Khalif I.L., Belousova E.A., Shifrin O.S., Abdulganiyeva D.I., et al. Clinical recommendations of the Russian Gastroenterological Association and the Association of Coloproctologists of Russia for the diagnosis and treatment of Crohn's disease. Coloproctology. 2017;2(60):7–29 (In Russ.)].
3. GBD 2017 Inflammatory Bowel Disease Collaborators (2020). The global, regional, and national burden of inflammatory bowel disease in 195 countries and territories, 1990–2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. Lancet Gastroenterol Hepatol. 2020;5(1):17–30. DOI: 10.1016/S2468-1253(19)30333-4
4. Stange E.F., Travis S.P.L., Vermeire S., Reinisch W., Geboes K., Barakauskiene A., et al. European evidence-based consensus on the diagnosis and management of ulcerative colitis: definitions and diagnosis. European Crohn's and Colitis Organisation (ECCO). 2008;2(1):1–23. DOI: 10.1016/j.crohns.2007.11.001
5. Stange E.F., Travis S.P.L., Vermeire S., Beglinger C., Kupcinkas L., Geboes K., et al. European Crohn's and Colitis Organisation (2006). European evidence based consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease: definitions and diagnosis. Gut. 2006;55 (suppl 1):1–15. DOI: 10.1136/gut.2005.081950a
6. Magro F., Langner C., Driessen A., Ensari A., Geboes K., Mantzaris G.J., et al. European Society of Pathology (ESP). European Crohn's and Colitis Organisation (ECCO) (2013). European consensus on the histopathology of inflammatory bowel disease. J Crohns Colitis. 2013;7(10):827–51. DOI: 10.1016/j.crohns.2013.06.001
7. Langner C., Magro F., Driessen A., Ensari A., Mantzaris G.J., Villanacci V., et al. The histopathological approach to inflammatory bowel disease: a practice guide. Virchows Arch. 2014;464(5):511–27. DOI: 10.1007/s00428-014-1543-4
8. Magro F., Doherty G., Peyrin-Biroulet L. et al. ECCO position paper: harmonization of the approach to ulcerative colitis histopathology. J Crohns Colitis. 2020;14(11):1503–11. DOI: 10.1093/ecco-jcc/jjaa110. [Published Online ahead of print].
9. Feakins R.M. British Society of Gastroenterology. Inflammatory bowel disease biopsies: updated British Society of Gastroenterology reporting guidelines. J Clin Pathol. 2013;66(12):1005–26. DOI: 10.1136/jclinpath-2013-201885
10. Villanacci V., Reggiani-Bonetti L., Caprioli F., Saragoni L., Salviato T., Mescoli C., et al. Histopathology of inflammatory bowel disease — Position statement of the Pathologists of the Italian Group for the Study of Inflammatory Bowel Disease (IG-IBD) and Italian Group of Gastrointestinal Pathologists (GIPAD-SIAPEC). Dig Liver Dis. 2020; 52(3):262–7. DOI: 10.1016/j.dld.2019.11.005
11. Geboes K. Pathology of inflammatory bowel diseases (IBD): variability with time and treatment. Color Dis. 2001;3(1):2–12. DOI: 10.1046/j.1463-1318.2001.00187.x
12. Odze R. Diagnostic problems and advances in inflammatory bowel disease. Mod Pathol. 2003;16(4):347–58. DOI: 10.1097/01.MP.0000064746.82024.D1
13. Yantiss R.K., Odze R.D. Optimal Approach to Obtaining Mucosal Biopsies for Assessment of Inflammatory Disorders of the Gastrointestinal Tract. Am J Gastroenterol. 2009;104(3):774–83. DOI: 10.1038/ajg.2008.108

14. Bentley E., Jenkins D., Campbell F., Warren B. How could pathologists improve the initial diagnosis of colitis? Evidence from an international workshop. *J Clin Pathol.* 2002;55(12):955–60. DOI: 10.1136/jcp.55.12.955
15. Park S., Abdi T., Gentry M., Laine L. Histological disease activity as a predictor of clinical relapse among patients with ulcerative colitis: systematic review and meta-analysis. *Am J Gastroenterol.* 2016;111(12):1692–701. DOI: 10.1038/ajg.2016.418
16. Mosli M.H., Feagan B.G., Sandborn W.J., D'Haens G., Behling C., Kaplan K., et al. Histologic evaluation of ulcerative colitis: a systematic review of disease activity indices. *Inflamm Bowel Dis.* 2014;20(3):564–75. DOI: 10.1097/01.MIB.0000437986.00190.71
17. Novak G., Parker C.E., Pai R.K., MacDonald J.K., Feagan B.G., Sandborn W.J., et al. Histologic scoring indices for evaluation of disease activity in Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017;7(7):CD012351. DOI: 10.1002/14651858.CD012351.pub2
18. Mosli M.H., Feagan B.G., Zou G., Sandborn W.J., D'Haens G., Khanna R., et al. Reproducibility of histological assessment of disease activity in UC. *Gut.* 2015; 64(11):1765–73. doi:10.1136/gutjnl-2014-307536
19. Mosli M.H., Parker C.E., Nelson S.A., Baker K.A., MacDonald J.K., Zou G.Y. et al. Histologic scoring indices for evaluation of disease activity in ulcerative colitis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017;5(5):CD011256. DOI: 10.1002/14651858.CD011256.pub2
20. Geboes K., Colombel J.F., Greenstein A., Jewell D.P., Sandborn W.J., Vatn M.H., et al. Pathology Task Force of the International Organization of Inflammatory Bowel Diseases (2008). Indeterminate colitis: a review of the concept — what's in a name? *InflammBowelDis.* 2008;14(6):850–7. DOI: 10.1002/ibd.20361
21. Geboes K., Van Eyken P. Inflammatory bowel disease unclassified and indeterminate colitis: the role of the pathologist. *J Clin Pathol.* 2009;62(3):201–5. DOI: 10.1136/jcp.2008.059311
22. Geboes K. The Strategy for Biopsies of the Terminal Ileum Should Be Evidence Based. *Am J Gastroenterol.* 2007;102(5):1090–2. DOI: 10.1111/j.1572-0241.2007.01190.x
23. Magro F., Doherty G., Peyrin-Biroulet L., Svrcek M., Borralho P., Walsh A., et al. Upper gastrointestinal mucosal disease in pediatric Crohn disease and ulcerative colitis: a blinded, controlled study. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2001;32(4):443–8. DOI: 10.1097/00005176-200104000-00010
24. Loughrey M.B., Shepherd N.A. Diagnostic dilemmas in chronic inflammatory bowel disease. *Virchows Arch.* 2018;472(1):81–97. DOI: 10.1007/s00428-017-2235-7
25. Lin J., McKenna B.J., Appelman H.D. Morphologic findings in upper gastrointestinal biopsies of patients with ulcerative colitis: a controlled study. *Am J Surg Pathol.* 2010;34(11):1672–7. DOI: 10.1097/PAS.0b013e3181f3de93
26. Loddenkemper C. Diagnostic standards in the pathology of inflammatory bowel disease. *Dig Dis.* 2009;27(4):576–83. DOI: 10.1159/000233301
27. Magro F., Doherty G., Peyrin-Biroulet L., Svrcek M., Borralho P., Walsh A., et al. ECCO position paper: harmonisation of the approach to ulcerative colitis histopathology. *J Crohns Colitis.* 2020;14(11):1503–11. DOI: 10.1093/ecco-jcc/jjaa110
28. Farmer M., Petras R.E., Hunt L.E., Janosky J.E., Galandiuk S. The importance of diagnostic accuracy in colonic inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol.* 2020;95(11):3184–8. DOI: 10.1111/j.1572-0241.2000.03199.x

Information about the authors

Aleksandr S. Tertychny* — Dr. Sci. (Med.), Prof., Chair of Pathology named after Acad. A.I. Strukov, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). Contact information: tertychny_a_s@staff.sechenov.ru; 119048, Moscow, Trubetskaya str., 8, bld. 2. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5635-6100>

Khava M. Akhrieva — Cand. Sci. (Med.), Head of the Chair of Intermediate Therapy, Faculty of Medicine, Ingush State University. Contact information: 386001, Magas, Zyazikova Ave., 7. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4683-1953>

Evgenia A. Kogan — Dr. Sci. (Med.), Prof., Head of A.I. Strukov Chair, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). Contact information: kogan_e_a@staff.sechenov.ru; 119048, Moscow, Trubetskaya str., 8, bld. 2. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1775-3060>

Сведения об авторах

Тертычный Александр Семенович* — доктор медицинских наук, профессор кафедры патологической анатомии имени академика А.И. Струкова ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет). Контактная информация: tertychny_a_s@staff.sechenov.ru; 119048, г. Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5635-6100>

Ахриева Хава Мусаевна — кандидат медицинских наук, заведующая кафедрой факультетской терапии медицинского факультета ФГБОУ ВО «Ингушский государственный университет» (ФГБОУ ВПО ИнГУ). Контактная информация: 386001, Республика Ингушетия, г. Магас, пр. Зязикова, 7. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4683-1953>

Коган Евгения Алтаровна — доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой имени академика А.И. Струкова ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет). Контактная информация: kogan_e_a@staff.sechenov.ru; 119048, г. Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1775-3060>

Oleg V. Zayratyants — Dr. Sci. (Med.), Prof., Head of the Pathology Department, A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry.
Contact information: 127473, Moscow, Delegatskaya str., 20, build. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3606-3823>

Зайратьянц Олег Вадимович — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой патологической анатомии ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И.Евдокимова».
Контактная информация: 127473, г. Москва, ул. Делегатская, д. 20, стр. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3606-3823>

Liliya S. Selivanova — Cand. Sci. (Med.), Senior Researcher, Department of Basic Pathomorphology, National Medical Research Centre for Endocrinology.
Contact information: 115478, Moscow, Dmitriya Ulyanova str., 11.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6891-0009>

Селиванова Лилия Сергеевна — кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник отдела фундаментальной патоморфологии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии».
Контактная информация: 115478, г. Москва, ул. Дмитрия Ульянова, д. 11.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6891-0009>

Submitted: 06.01.2022 Accepted: 14.03.2022 Published: 15.05.2022
Поступила: 06.01.2022 Принята: 14.03.2022 Опубликовано: 15.05.2022

* Corresponding author / Автор, ответственный за переписку



Пандемия COVID-19 и синдром раздраженного кишечника — есть ли связь?

В.А. Ахмедов

ФГБОУ ВО «Омский государственный медицинский университет»
Министерства здравоохранения Российской Федерации, Омск, Российская Федерация

Цель обзора: отразить особенности течения синдрома раздраженного кишечника (СРК) в период пандемии COVID-19.

Основные положения. Отмечено, что COVID-19 может способствовать формированию постинфекционных функциональных желудочно-кишечных заболеваний из-за ряда предрасполагающих факторов. Рецепторы ангиотензинпревращающего фермента-2 (АПФ-2), место связывания вируса SARS-CoV-2 с клетками организма человека, присутствуют в эпителиальных клетках кишечника; вирус был обнаружен в кале примерно у половины пациентов. Желудочно-кишечные симптомы, в том числе диарея, возникают примерно у одной пятой пациентов. Фекальный кальпротектин, маркер воспаления ЖКТ, повышен у пациентов с COVID-19. У пациентов отмечены макроскопические и микроскопические признаки повреждения слизистой оболочки ЖКТ. COVID-19 ассоциирован с изменением кишечной микробиоты. В условиях пандемии COVID-19 у более чем 90 % из опрошенных пациентов с СРК выявлено обострение заболевания с усилением боли и вздутия живота.

Заключение. Ведение пациентов с СРК в условиях пандемии COVID-19 диктует необходимость комплексного подхода. Примером мультитаргетного препарата, оказывающего влияние на различные патогенетические факторы функциональных заболеваний ЖКТ, служит препарат Колофорт®.

Ключевые слова: синдром раздраженного кишечника, COVID-19, микробиота, стресс, дисбиоз, Колофорт®

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

Для цитирования: Ахмедов В.А. Пандемия COVID-19 и синдром раздраженного кишечника — есть ли связь? Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2022;32(2):85–92. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2022-32-2-85-92>

COVID-19 Pandemic and Irritable Bowel Syndrome — is there a Relationship?

Vadim A. Akhmedov

Omsk State Medical University, Omsk, Russia

The aim: to reflect the features of the course of irritable bowel syndrome during the COVID-19 pandemic.

Key points. It has been noted that the COVID-19 may contribute to the formation of post-infectious functional gastrointestinal diseases, given that angiotensin-converting enzyme-2 (ACE-2) receptors, the site of binding of the SARS-CoV-2 virus to human cells, are also present in epithelial intestinal cells; virus was found in feces in about half of patients, gastrointestinal symptoms, including diarrhea occur in about one fifth of patients, fecal calprotectin, a marker of GI inflammation is elevated in patients with COVID-19, macroscopically as well as histologically, patients show signs of damage mucous membrane of the gastrointestinal tract, and also, as noted above, they have a dysbiosis of the intestinal microbiota.

Conclusion. It was shown that during the pandemic, more than 90 % of the interviewed patients with IBS had an exacerbation of IBS with an increase in symptoms such as bloating and cramps, and 75 % of them said that the exacerbation of symptoms was reflected in the activity of patients in everyday life. These factors dictate the need for an integrated approach in the management of such a group of patients with the use of modern multi-target drugs that affect the pathogenetic factors in the formation of functional gastrointestinal diseases, one of which is the Kolofort drug due to the triple multi-target mechanism of action on the pathogenesis of functional gastrointestinal diseases.

Keywords: irritable bowel syndrome, COVID-19, microbiota, stress, dysbiosis, Kolofort

Conflict of interest: Publication was supported by "Materia Medica".

For citation: Akhmedov V.A. COVID-19 Pandemic and Irritable Bowel Syndrome — is there a Relationship? Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology. 2022;32(2):85–92. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2022-32-2-85-92>

В настоящее время в мире отмечается серьезный кризис общественного здравоохранения из-за новой коронавирусной инфекции COVID-19, вызванной коронавирусом острого респираторного синдрома 2 (SARS-CoV-2), который впервые появился в конце 2019 года [1]. Помимо легочных проявлений вирус может вызывать и желудочно-кишечные проявления. Наиболее частыми желудочно-кишечными симптомами COVID-19 являются тошнота, рвота, диарея и боль в животе [2]. Клинические исследования показали увеличение числа желудочно-кишечных симптомов у пациентов с COVID-19 в последнее время, при этом диарея отмечена как наиболее распространенный симптом с частотой от 2 до 50 % случаев и различия варьируются в зависимости от возраста, различных сопутствующих заболеваний, региона проживания, образа жизни и пищевых привычек [3]. Вместе с тем долгосрочные последствия инфекции SARS-CoV-2 на желудочно-кишечный тракт еще полностью не изучены [4].

Хорошо известна связь нарушений кишечной микробиоты с развитием синдрома раздраженного кишечника (СРК) [5]. В настоящее время выявлено множество факторов, связанных с повышенным риском развития постинфекционного СРК (ПИ-СРК), такие как женский пол, молодой возраст, курение, частота стула и продолжительность диареи более 1 недели, боль в животе, ректальное кровотечение, лечение антибиотиками, тревога, депрессия, соматизация, неврогизм, недавние неблагоприятные жизненные события, ипохондрия, экстраверсия, негативные убеждения о болезни, стрессы в анамнезе, нарушения сна и семейный анамнез, отягощенный по функциональным заболеваниям желудочно-кишечного тракта [6]. Безусловно, пандемия COVID-19 сопровождается многими из перечисленных факторов риска развития ПИ-СРК как с позиций психосоматических факторов, так и аспекта активного применения антибиотиков, особенно в условиях стационарного ведения пациентов. Хроническое воспаление и измененная кишечная проницаемость были выявлены у пациентов с СРК с преобладанием диареи (СРК-Д), включая ПИ-СРК [7].

Неудивительно, что COVID-19 может способствовать формированию постинфекционных функциональных желудочно-кишечных заболеваний [8]. Известно, что рецепторы ангиотензинпревращающего фермента-2 (АПФ-2), место связывания вируса SARS-CoV-2 с клетками организма челове-

ка, также присутствуют в эпителиальных клетках кишечника. Вирус был обнаружен в кале примерно у половины пациентов, желудочно-кишечные симптомы, в том числе диарея, возникают у одной пятой пациентов. Фекальный кальпротектин (маркер воспаления желудочно-кишечного тракта (ЖКТ)) повышен у пациентов с COVID-19. Макроскопически и гистологически у пациентов отмечены признаки повреждения слизистой оболочки ЖКТ, а также, как было отмечено выше, у них выявлены изменения кишечной микробиоты [9–11]. У пациентов с COVID-19 также было показано увеличение проницаемости слизистой оболочки кишечника [12]. В недавно проведенном систематическом обзоре и метаанализе кишечная проницаемость чаще была повышена у пациентов с ПИ-СРК (4/4 исследования) и СРК-Д (9/13 исследований) по сравнению с пациентами с СРК с преобладанием запоров (СРК-З; 2/7 исследований) [13]. У пациентов с ПИ-СРК наблюдалось увеличение воспалительно-клеточной инфильтрации и более высокий уровень мРНК провоспалительного цитокина интерлейкина-1 β (ИЛ-1 β) в ректальных биоптатах, выявленный с помощью полимеразной цепной реакции с обратной транскриптазой, даже через 3 месяца после прекращения проявлений острого гастроэнтерита [14]. Также было показано, что у пациентов с ПИ-СРК отмечено повышение показателей ИЛ-6, плейотропного цитокина, активирующего путь транскрипции воспалительного ядерного фактора (NF)- κ B, по сравнению со здоровыми лицами из группы контроля [15].

Безусловно, индивидуальные генетические факторы являются важным компонентом, определяющим затяжной воспалительный ответ после кишечной инфекции. В частности, у ряда пациентов обнаружены полиморфизмы в нескольких генах про- и противовоспалительных цитокинов, что может играть важную роль в последующем ответе организма после перенесенного острого гастроэнтерита. При изучении полиморфизма генов была отмечена тенденция к ассоциации однонуклеотидных полиморфизмов в генах, вовлеченных в пути иммунного и кишечного эпителиального барьера, расположенных в TLR9 (кодирующем рецептор распознавания образов [rs352139 и P545P]), CDH1 (кодирующем плотный соединительный белок [rs16260 — C160A]) и ИЛ-6 (rs1800795 — G174C), что ассоциировалось с формированием ПИ-СРК [16]. В другом исследовании был обна-

ружен полиморфизм ФНО α , что ассоциировалось с развитием ПИ-СРК после перенесенной инфекции *Campylobacter jejuni* [17]. Также у пациентов с СРК-Д и ПИ-СРК показатель содержания серотонина в слизистой оболочке прямой кишки и полиморфизм гена обратного захвата серотонина были выше, чем в группе контроля [18].

Кишечная микробиота у пациентов с СРК характеризуется меньшим разнообразием по сравнению со здоровыми лицами. Аналогичные особенности выявляются и у пациентов с ПИ-СРК, у которых отчетливо продемонстрировано относительно большее обилие микробов типа *Bacteroidetes* (включая *Bacteroides* и *Prevotella*) и относительное снижение представителей типа *Firmicutes*, таких как *Clostridia*, по сравнению с представителями контрольной группы [17]. Безусловно, необходим тщательный анализ дополнительных данных, чтобы оценить, являются ли такие изменения в кишечной микробиоте причиной или следствием перенесенного острого гастроэнтерита с развитием ПИ-СРК, или влияние могли оказать изменения характера питания, прием антибиотиков и нарушение перистальтики кишечника [18]. Однако, поскольку кишечная микробиота влияет на перистальтику кишечника, висцеральную гиперчувствительность, иммунный ответ, психологическую дисфункцию, сон, нарушения обмена серотонина и желчных кислот, роль кишечного дисбиоза в патогенезе ПИ-СРК нельзя недооценивать [17].

Одним из объяснений увеличения частоты диареи у пациентов после перенесенной инфекции COVID-19 также является изменение микробного состава кишечной микробиоты. Как известно, наличие SARS-CoV-2 в желудочно-кишечном тракте не всегда может приводить к желудочно-кишечным симптомам. В исследовании, проведенном в Сингапуре, 50 % обследованных пациентов с COVID-19 имели определяемый уровень вируса в фекалиях, но только у половины из них были обнаружены желудочно-кишечные симптомы, такие как диарея [20]. В недавно проведенном исследовании было продемонстрировано значительное снижение бактериального разнообразия в образцах кишечной микробиоты, взятых у пациентов с COVID-19, по сравнению с образцами, полученными от здоровых лиц [21]. В этом же исследовании было отмечено «обогащение» микробиоты у пациентов с COVID-19 условно-патогенными микроорганизмами и истощение представителей полезных бактерий, в том числе принадлежащих к семействам *Ruminococcaceae* и *Lachnospiraceae*.

У пациентов с COVID-19, получавших лечение антибиотиками при госпитализации, наблюдалось дальнейшее истощение видов бактерий, особенно

симбионтов, полезных для иммунитета хозяина, включая *Faecalibacterium prausnitzii*, бактерий *Lachnospiraceae* 5_1_63 FAA, *Eubacterium rectale*, *Ruminococcus obeum* и *Dorea formicigenerans* [22]. Изменения в микробном составе кишечника сохранялись в течение всего срока болезни COVID-19 и даже в течение нескольких месяцев после устранения SARS-CoV-2 из дыхательных путей [23]. Аналогичные результаты были показаны и в других исследованиях, выявивших сходную картину нарушения микробиоты кишечника у пациентов с COVID-19 [24]. При этом представители бактерий, продуцирующих бутират, таких как *Faecalibacterium prausnitzii*, *Clostridium butyricum*, *Clostridium leptum* и *Eubacterium rectale*, значительно снижались у пациентов с COVID-19 по сравнению с контролем [25]. Также у пациентов с COVID-19 выявлено относительное преобладание в фекалиях распространенных условно-патогенных микроорганизмов *Enterobacteriaceae* и энтерококков по сравнению с контролем и увеличение условно-патогенных микроорганизмов из рода *Streptococcus*, *Rothia*, *Veillonella* и *Actinomyces*, в то время как представители родов *Romboutsia*, *Faecalibacterium* и *Fusicatenibacter* демонстрировали свое преобладание в фекалиях здоровых людей из группы контроля [22].

В шестимесячном наблюдении за состоянием кишечной микробиоты у пациентов с COVID-19 выявлено значительное снижение насыщенности (индекс ШАО1) микробиома кишечника на всех этапах заболевания — в периоды обострения, выздоровления и после выздоровления от COVID-19 [26]. Кроме того, у пациентов с COVID-19 значительно снижено бактериальное разнообразие кишечника. Как известно, микробное разнообразие является важнейшим фактором, определяющим стабильность микробной экосистемы [27]. Стабильные экосистемы обеспечивают колонизационную устойчивость к условно-патогенным микроорганизмам. Именно поэтому уменьшение разнообразия и богатства микробиоты кишечника может сопровождаться избыточным ростом условно-патогенных бактерий и оказывать неблагоприятное долгосрочное воздействие на пациентов с COVID-19, что может служить дополнительным стимулом для формирования у них ПИ-СРК [28].

У пациентов с высокой инфицированностью SARS-CoV-2 в кишечнике выявлено высокое обилие представителей *Collinsella aerofaciens*, *Collinsella tanakaiei*, *Streptococcus infantis* и *Morganella morganii*, а также высокая функциональная способность к биосинтезу нуклеотидов *de novo*, биосинтезу аминокислот и гликолизу [29]. Кроме того, гипервоспалительная реакция у пациентов

была связана с нарушением проницаемости кишечника и микробной транслокацией [30]. Показатели фекальной кальпротектина, маркера воспаления кишечника, повышались в кале пациентов с COVID-19 вследствие транслокации гранулоцитов и моноцитов/макрофагов в просвет кишечника, что дополнительно указывает на иммунную дисфункцию кишечника и изменение кишечного микробиома у пациентов с COVID-19 [31]. И наоборот, у пациентов с низкой инфицированностью SARS-CoV-2 или ее отсутствием в кишечнике наблюдалось высокое содержание бактерий, продуцирующих короткоцепочечные жирные кислоты (КЦЖК) (*Alistipes onderdonkii*, *Parabacteroides merdae*, *Bacteroides stercoris* и *Lachnospiraceae* 1_1_57 FAA) [29].

По данным опроса респонденты с СРК имели общее ухудшение эмоционального, социального и психологического благополучия по сравнению с респондентами, не страдающими СРК [32]. При проведении опроса также было отмечено, что респонденты с СРК были менее привержены выполнению мер социального дистанцирования по сравнению с респондентами, не страдающими СРК. Кроме того, пациенты с ухудшением симптомов СРК во время пандемии также были менее склонны практиковать меры личной гигиены и хотели, чтобы социальное дистанцирование закончилось как можно скорее. При этом более выраженное эмоциональное неблагополучие ассоциировалось с ухудшением тяжести СРК. Среди респондентов, у которых ранее не было СРК, у 4,7 % развились симптомы, подобные СРК, в течение первых 3 месяцев пандемии COVID-19. Неожиданными оказались данные о большем проценте респондентов с СРК, у которых состояние в период пандемии было либо стабильным, либо даже улучшилось, вопреки ожидаемому ухудшению симптомов СРК. Это исследователи назвали парадоксом СРК при пандемии COVID-19.

Как известно, развитие функциональных заболеваний органов желудочно-кишечного тракта напрямую может быть связано с профессиональным стрессом или эмоциональным выгоранием [33]. Впервые вошедший в нашу жизнь вынужденный эксперимент «работа из дома» 2020 г. может дать представление об опыте работы на дому и для пациентов, страдающих СРК. Итоги пандемии подтвердили ранее полученные данные, что гибкая работа часто предполагает более продолжительный рабочий день, но обеспечивает другие преимущества, такие как снижение эмоционального выгорания, повышение удовлетворенности работой и улучшение общего самочувствия, что особенно важно пациентам с функциональными заболеваниями ЖКТ [34].

Для пациентов с СРК, которые зависимы от факторов окружающей среды, стресс, связанный с поездками на работу, является немаловажным, что еще раз подтверждает преимущество для этой категории гибкого рабочего графика. Гипотеза о гибких возможностях работы/учебы и факторах поездок на работу и обратно общественным транспортом как влияющих на тяжесть СРК была подтверждена в недавнем исследовании, проведенном в Японии. Было обнаружено, что они являются «факторами улучшения» для пациентов с функциональной диспепсией и СРК [35].

Определенное значение на течение СРК в условиях пандемии оказывают и изменение диетических привычек, доступности пищи, когда пациенты с СРК были в режиме самоизоляции дома для соблюдения социального дистанцирования, что могло сопровождаться наряду со снижением физической активности переизбытком. В опросе, проведенном в Италии, 46,1 % респондентов сообщили об увеличении приема пищи во время изоляции, 19,5 % набрали вес, увеличили потребление «комфортной еды», в частности шоколада, мороженого, десертов (42,5 %) и соленых закусок (23,5 %) [36]. Изменение качества питания также может повлиять на психическое здоровье и благополучие, влияя на симптоматику пациентов с СРК [37].

Именно поэтому крайне важно, чтобы доступность разнообразного продовольствия для пациентов с СРК на местном уровне была обеспечена адекватной логистикой и своевременной транспортировкой продуктов питания [38]. Известно, что соблюдение диеты с низким содержанием ферментируемых олигосахаридов, дисахаридов, моносахаридов и полиолов (FODMAP) может привести к улучшению зарегистрированных симптомов СРК, вместе с тем нарушение поступления с пищей ферментируемых олигосахаридов, дисахаридов, моносахаридов и продуктов, содержащих полиолы, некоторые авторы расценивают как неблагоприятный фактор для кишечника [39].

Опрос, проведенный ВОЗ в 155 странах в мае 2020 года, показал, что оказание медицинских услуг было частично или полностью нарушено во многих странах, при этом 53 % стран сообщили о полном или частичном прекращении контроля за гипертензией, 49 % за сахарным диабетом и его осложнениями. Вполне вероятно, что перерыв в динамическом наблюдении и фармакологическом лечении пациентов с СРК мог повлиять на течение заболевания [40]. В исследовании, проведенном в Саудовской Аравии, было отмечено, что более чем у 90 % из опрошенных пациентов с СРК на фоне пандемии выявлено обострение СРК с усилением таких симптомов, как вздутие живота и спазмы, а 75 % из них заявили, что обострение симптомов отразилось на их повседневной жизни. При этом

18 % участников опроса сообщили, что начали прием седативных средств для минимизации стресса [41]. Несмотря на сильное влияние стресса, связанного с COVID-19, на усиление симптомов СРК, только 20 % участников из данного исследования консультировались со своими врачами, что может быть связано со страхом заразиться при контакте с другими пациентами в клинике, а также трудностями организовать прием у своего врача из-за ограничения передвижений и количества плановых консультаций.

Коррекция пищевого рациона является удобным и безопасным способом снизить риск заболеваемости SARS-CoV-2, а в случае возникновения заболевания снизить тяжесть его течения. Потребление пищевых волокон изменяет состав микрофлоры кишечника и увеличивает относительную долю КЦЖК, которые проявляют противовоспалительные свойства через рецепторы жирных кислот, такие как рецептор, связанный с G-белком (GPCR) 41 и 43 [42]. Поскольку ограничение ферментируемых олиго-, ди- и моносахаридов и полиолов в диете оказывало положительное влияние на уменьшение симптомов СРК, предполагается, что такое ограничение может оказаться полезным и пациентам с ПИ-СРК [43]. Вместе с тем в настоящее время пока нет исследований относительно влияния диеты FODMAP на пациентов с ПИ-СРК.

Назначение висцеральных нейромодуляторов, особенно трициклических антидепрессантов, предположительно может быть полезным в лечении пациентов с ПИ-СРК, поскольку они, как правило, способствуют уменьшению проявлений диареи благодаря своей антихолинергической активности [44]. Вместе с тем клинических исследований по этому вопросу также не проводилось.

В последнее время все больший интерес вызывает одно из направлений лечения пациентов COVID-19 путем регулирования микробиоты кишечника, что особенно актуально у пациентов с уже имеющимся СРК или развившимся ПИ-СРК после перенесенной инфекции. По данным открытого пилотного исследования (NCT04950803) было продемонстрировано, что назначение в течение четырех недель перорального приема пробиотической формулы (S1M01) ускорило выздоровление, повысило иммунитет и способствовало снижению концентрации провоспалительных цитокинов в сыворотке у госпитализированных пациентов с COVID-19. Обогащение фекалий пациентов полезными бактериями из данной пробиотической смеси наблюдалось спустя 5 недель после лечения по сравнению с лицами из группы контроля, не получавших пробиотики [45]. По результатам другого исследования почти у всех пациентов с COVID-19, получавших пероральную пробиотическую смесь

Sivomixx®, наблюдалось прекращение диареи и других симптомов, таких как вздутие, урчание, тенезмы в течение 72 часов, в отличие от менее чем половины пациентов из группы контроля [46].

Целесообразность применения пробиотиков у пациентов с СРК отражена в клинических рекомендациях Российской гастроэнтерологической ассоциации 2021 года, где отмечено, что пациентам с СРК рекомендуется назначение противодиарейных препаратов биологического происхождения, регулирующих равновесие кишечной микрофлоры, или биологически активных добавок к пище (БАД) — пробиотиков, для облегчения боли в животе, нормализации частоты и консистенции стула, что может быть применимо и к пациентам с постковидным ПИ-СРК [47].

Исходя из множества патогенетических факторов влияния пандемии COVID-19 на течение СРК, терапия должна быть мультитаргетной, при этом для повышения приверженности пациентов к лечению следует включать минимальное количество принимаемых препаратов в сутки. Для лечения функциональных заболеваний ЖКТ Научно-производственной компанией «Материя Медика Холдинг» (ООО «НПФ «Материя Медика Холдинг»), Москва, Россия, был разработан и внедрен в клиническую практику мультитаргетный комбинированный препарат «Колофорт», представляющий собой комбинацию релиз-активных форм (РА) антител (АТ) к белку S-100, ФНО- α и гистамину (Г), тем самым обладающий противовоспалительным, спазмолитическим и анксиолитическим эффектами и воздействующий на механизмы патогенеза СРК [48], в том числе и на фоне пандемии COVID-19.

В наблюдательной программе «КОМФОРТ», проведенной в России, принимали участие 14362 пациента. Программа была посвящена оценке эффективности и безопасности применения комбинации РА АТ к S-100 АТ к ФНО- α и АТ к Г у пациентов с функциональной диспепсией (ФД), СРК и их сочетанием [49]. Полученные в исследовании результаты демонстрируют, что комбинация РА АТ к S-100, АТ к ФНО- α и АТ к Г обладает выраженным терапевтическим эффектом, уменьшая интенсивность симптомов функциональных заболеваний ЖКТ на ≥ 50 % у 80 % пациентов. Терапия комбинацией РА АТ к S-100, АТ к ФНО- α и АТ к Г сопровождалась более выраженным увеличением числа пациентов в категориях «здоров» и «пограничное расстройство». Доля пациентов, относящихся к категории «здоров», составила 22,33 % (537) в группе ФД; 20,93 % (1237) в группе СРК и 16,57 % (156) в группе пациентов с сочетанием ФД и СРК. Когорта пациентов «пограничное расстройство» включала 1339 (55,69 %) пациентов с ФД, 3044 (51,51 %) пациента с СРК и 488 (51,85 %) пациентов с их сочетанием.

Наблюдательная программа «КОМФОРТ» показала положительный эффект комбинации РА АТ к S-100, АТ к ФНО-α и АТ к Г у большинства пациентов с сочетанием ФД и СРК: в 83 % случаев было отмечено снижение общего показателя опросника «7 на 7» на ≥ 50 %. Таким образом, согласно результатам наблюдательной программы «КОМФОРТ» комбинация РА АТ к S-100, АТ к ФНО-α и АТ к Г эффективна для лечения пациентов с ФД, СРК и их сочетания [49].

В отсутствие четких рекомендаций по медикаментозной терапии при сочетании функциональных заболеваний важным результатом этого исследования являются доказательства эффективного лечения данной категории пациентов. Комбинация РА АТ к S-100, АТ к ФНО-α и АТ к Г хорошо переносилась пациентами, ее применение не вызывало отрицательного влияния на состояние их здоровья, что важно при длительной терапии функциональных заболеваний. Исходя из данных результатов в исследовании «КОМФОРТ», можно предположить, что применение препарата «Колофорт» у пациентов с функциональными заболеваниями после перенесенной инфекции COVID-19 может быть патогенетически обосновано, учитывая многофакторное влияние новой коронавирусной инфекции на развитие функциональной патологии органов пищеварения.

Таким образом, ключевыми особенностями течения СРК на фоне пандемии новой коронавирусной инфекции являются увеличение частоты формирования ПИ-СРК, а также усугубление стрессорного фактора, связанного с боязнью заразиться, невозможностью попасть на плановый прием к своему врачу. При этом имеется и ряд положительных моментов с минимизацией стресса, связанного с дистанционным режимом работы и другой деятельности. Очевидна необходимость комплексного подхода в ведении такой группы пациентов с применением современных мультитаргетных препаратов, оказывающих влияние на патогенетические факторы формирования функциональных заболеваний ЖКТ, которые усугубляются как непосредственным воздействием вируса на организм, так и последствиями лечения новой коронавирусной инфекции. Принимая во внимание результаты наблюдательной программы «КОМФОРТ», таким препаратом может быть Колофорт за счет мультитаргетного механизма действия на патогенез функциональных заболеваний ЖКТ.

Литература / References

- Munster V.J., Feldmann F., Williamson B.N., van Doremalen N., Perez-Perez L., Schulz J., et al. Respiratory disease in rhesus macaques inoculated with SARS-CoV-2. 2020;585(7824):268–72. DOI: 10.1038/s41586-020-2324-7
- Hamid S., Mir M. Y., Rohela G.K. Novel coronavirus disease (COVID-19): a pandemic (epidemiology, pathogenesis and potential therapeutics). New Microbes New Infect. 2020;35:100679. DOI: 10.1016/j.nmni.2020.100679
- D'Amico F., Baumgart D.C., Danese S., Peyrin-Biroulet L. Diarrhea During COVID-19 Infection: Pathogenesis, Epidemiology, Prevention, and Management. Clin Gastroenterol Hepatol. 2020;18(8):1663–72. DOI: 10.1016/j.cgh.2020.04.001
- Ianiro G., Mullish B.H., Kelly C.R., Sokol H., Kasam Z., Ng S.C., et al. Screening of faecal microbiota transplant donors during the COVID-19 outbreak: suggestions for urgent updates from an international expert panel. Lancet Gastroenterol Hepatol. 2020;5(5):430–2. DOI: 10.1016/S2468-1253(20)30082-0
- Takakura W., Pimentel M. Small Intestinal Bacterial Overgrowth and Irritable Bowel Syndrome — An Update. Front Psychiatry. 2020;11:664. DOI: 10.3389/fpsyt.2020.00664
- Klem F., Wadhwa A., Prokop L.J., Sundt W.J., Farugia G., Camilleri M., et al. Prevalence, risk factors, and outcomes of irritable bowel syndrome after infectious enteritis: a systematic review and meta-analysis. Gastroenterology 2017;152:1042–54. DOI: 10.1053/j.gastro.2016.12.039
- Ghoshal U.C., Ranjan P. Post-infectious irritable bowel syndrome: the past, the present and the future. J Gastroenterol Hepatol. 2011;26 (Suppl 3):94–101. DOI: 10.1111/j.1440-1746.2011.06643.x
- Schmulson M., Ghoshal U.C., Barbara G. Managing the inevitable surge of post-COVID-19 functional gastrointestinal disorders. Am J Gastroenterol. 2021;116:4–7. DOI: 10.14309/ajg.0000000000001062
- Ghoshal U.C., Ghoshal U., Mathur A., Singh R.K., Nath A.K., Garg A., et al. The spectrum of gastrointestinal symptoms in patients with coronavirus disease-19: predictors, relationship with disease severity, and outcome. Clin Transl Gastroenterol. 2020;11:e00259. DOI: 10.14309/ctg.0000000000000259
- Wan Y., Shang J., Graham R., Baric R.S., Li F. Receptor recognition by the novel coronavirus from Wuhan: an analysis based on decade-long structural studies of SARS coronavirus. J Virol 2020;94:e00127-20. DOI: 10.1128/JVI.00127-20
- Wong M.C., Huang J., Lai C., Ng R., Chan F.K., Chan P.K. Detection of SARS-CoV-2 RNA in fecal specimens of patients with confirmed COVID-19: a meta-analysis. J Infect 2020;81:e31–8. DOI: 10.1128/JVI.00127-20
- Cardinale V., Capurso G., Ianiro G., Gasbarrini A., Arcidiacono P.G., Alvaro D. Intestinal permeability changes with bacterial translocation as key events modulating systemic host immune response to SARS-CoV-2: a working hypothesis. Dig Liver Dis. 2020;52:1383–9. DOI: 10.1016/j.dld.2020.09.009
- Hanning N., Edwinston A.L., Ceuleers H., Peters S.A., De Man J.G., Hassett L.C., et al. Intestinal barrier dysfunction in irritable bowel syndrome: a systematic review. Therap Adv Gastroenterol. 2021;14:1756284821993586. DOI: 10.1177/1756284821993586
- Gwee K.A., Collins S.M., Read N.W., Rajnakova A., Deng Y., Graham J.C., et al. Increased rectal mucosal expression of interleukin 1beta in recently acquired post-infectious irritable bowel syndrome. Gut. 2003;52(4):523–6. DOI: 10.1136/gut.52.4.523
- Downs I.A., Aroniadis O.C., Kelly L., Brandt L.J. Postinfection irritable bowel syndrome: the links between gastroenteritis, inflammation, the microbiome, and functional disease. J Clin Gastroenterol. 2017;51:869–77. DOI: 10.1097/MCG.0000000000000924
- Villani A.C., Lemire M., Thabane M., Belisle A., Gagneau G., Garg A.X., et al. Genetic risk factors for post-infectious irritable bowel syndrome following a wa-

- terborne outbreak of gastroenteritis. *Gastroenterology*. 2010;138:1502–13. DOI: 10.1053/j.gastro.2009.12.049
17. Tang H.Y., Jiang A.J., Wang X.Y., Wang H., Guan Y.Y., Li F., et al. Uncovering the pathophysiology of irritable bowel syndrome by exploring the gut-brain axis: a narrative review. *Ann Transl Med*. 2021;9(14):1187. DOI: 10.21037/atm-21-2779
 18. Barbara G., Grover M., Bercik P., Corsetti M., Ghoshal U.C., Ohman L., et al. Rome Foundation Working Team report on post-infection irritable bowel syndrome. *Gastroenterology*. 2019;156(1):46–58. DOI: 10.1053/j.gastro.2018.07.011
 19. Ghoshal U.C., Shukla R., Ghoshal U., Gwee K.A., Ng S.C., Quigley E.M. The gut microbiota and irritable bowel syndrome: friend or foe? *Int J Inflam*. 2012;2012:151085. DOI: 10.1155/2012/151085
 20. Ong J., Young B.E., Ong S. COVID-19 in gastroenterology: a clinical perspective. *Gut*. 2020;69:1144–5. DOI: 10.1136/gutjnl-2020-321051
 21. Gu S., Chen Y., Wu Z., Chen Y., Gao H., Lv L., et al. Alterations of the gut microbiota in patients with COVID-19 or H1N1 influenza. *Clin Infect Dis*. 2020;71(10):2669–78. DOI: 10.1093/cid/ciaa709
 22. Rodrigues P.B., Dos Santos Pereira Gomes A.B., Genaro L.M., Pascoal L.B., de Souza A.P., Leal R.F. Intestinal Microbiota in the SARS-CoV-2 Infection: What Is Known? *Adv Exp Med Biol*. 2021;1327:93–106. DOI: 10.1007/978-3-030-71697-4_7
 23. Tian Y., Sun K.Y., Meng T.Q., Guo S.M., Li G.M., Xiong G.L., et al. Gut Microbiota May Not Be Fully Restored in Recovered COVID-19 Patients After 3-Month Recovery. *Front Nutr*. 2021;8:638825. DOI: 10.3389/fnut.2021.638825
 24. Gaibani P., D'Amico F., Bartoletti M., Lombardo D., Rampelli S., Fornaro G., et al. The Gut Microbiota of Critically Ill Patients With COVID-19. *Front Cell Infect Microbiol*. 2021;11:670424. DOI: 10.3389/fcimb.2021.670424
 25. Sokol H., Contreras V., Maisonnasse P., Desmons A., Delache B., Sectio V., et al. SARS-CoV-2 infection in nonhuman primates alters the composition and functional activity of the gut microbiota. *Gut Microbes*. 2021;13(1):1–19. DOI: 10.1080/19490976.2021.1893113
 26. Chen J., Hall S., Vitetta L. Altered gut microbial metabolites could mediate the effects of risk factors in Covid-19. *Rev Med Virol*. 2021;31(5):1–13. DOI: 10.1002/rmv.2211
 27. Zhou Y., Zhang J., Zhang D. Ma V.L., Wang X., et al. Linking the gut microbiota to persistent symptoms in survivors of COVID-19 after discharge. *Microbiol*. 2021;59(10):941–8. DOI: 10.1007/s12275-021-1206-5
 28. Yamamoto S., Saito M., Tamura A., Prawisuda D., Mizutani T., Yotsuyanagi H. The human microbiome and COVID-19: A systematic review. *PLoS One*. 2021;16(6):e0253293. DOI: 10.1371/journal.pone.0253293
 29. Zuo T., Zhang F., Lui G.C., Yeoh Y.K., Li A.Y.L., Zhan H., et al. Alterations in gut microbiota of patients with COVID-19 during time of hospitalization. *Gastroenterology*. 2020;159:944–55.e8. DOI: 10.1053/j.gastro.2020.05.048
 30. Cardinale V., Capurso G., Ianaro G., Gasbarrin A., Arcidiacono P.G., Alvaro D. Intestinal permeability changes with bacterial translocation as key events modulating systemic host immune response to SARS-CoV-2: A working hypothesis. *Dig Liver Dis*. 2020;52(12):1383–9. DOI: 10.1016/j.dld.2020.09.009
 31. Effenberger M., Grabherr F., Mayr L., Schwaerzler J., Nairz M., Seifert M., et al. Faecal calprotectin indicates intestinal inflammation in COVID-19. *Gut*. 2020;69:1543–4. DOI: 10.1136/gutjnl-2020-321388
 32. Quek S.X.Z., Loo E.X.L., Demutska A., Chua C.E., Kew G.S., Wong S., et al. Impact of the coronavirus disease 2019 pandemic on irritable bowel syndrome. *J Gastroenterol Hepatol*. 2021;36(8):2187–97. DOI: 10.1111/jgh.15466
 33. Nam Y., Kwon S.C., Lee Y.J., Jang E.C., Ahn S.H. Relationship between job stress and functional dyspepsia in display manufacturing sector workers: a cross-sectional study. *Ann Occup Environ. Med*. 2018;30:62. DOI: 10.1186/s40557-018-0274-4
 34. Felstead A., Henseke G. Assessing the growth of remote working and its consequences for effort, well-being and work-life balance. *New Technol Work Employ*. 2017;32(3):195–212. DOI: 10.1111/ntwe.12097
 35. Oshima T., Siah K.T.H., Yoshimoto T., Miura K., Tomita T., Fukui H., et al. Impacts of the COVID-19 pandemic on functional dyspepsia and irritable bowel syndrome: A population-based survey. *J Gastroenterol Hepatol*. 2021;36(7):1820–7. DOI: 10.1111/jgh.15346
 36. Scarmozzino F., Visioli F. Covid-19 and the subsequent lockdown modified dietary habits of almost half the population in an Italian sample. *Foods*. 2020;9(5):675. DOI: 10.3390/foods9050675
 37. Hislop T.G., Bajdik C.D., Balneaves L.G., et al. Physical and emotional health effects and social consequences after participation in a low-fat, high-carbohydrate dietary trial for more than 5 years. *J Clin Oncol*. 2006;24(15):2311–7. DOI: 10.1200/JCO.2005.04.3042
 38. Liese A.D., Weis K.E., Pluto D., Smith E., Lawson A. Food store types, availability, and cost of foods in a rural environment. *J Am Diet Assoc*. 2007;107(11):1916–23. DOI: 10.1016/j.jada.2007.08.012
 39. Barrett J.S. Extending our knowledge of fermentable, short-chain carbohydrates for managing gastrointestinal symptoms. *Nutr Clin Pract*. 2013;28(3):300–6. DOI: 10.1177/0884533613485790
 40. Coroiu A., Moran C., Campbell T., Geller A.C. Barriers and facilitators of adherence to social distancing recommendations during COVID-19 among a large international sample of adults. *PLoS One*. 2020;15:e0239795. DOI: 10.1371/journal.pone.0239795
 41. Alzahrani M.A., Alshamrani A.S., Ahmasani I.M., Alahmari F.S., Asiri A.H., Alshehri A.M. Coronavirus disease 2019 pandemic stress and its effects on irritable bowel syndrome patients in Saudi Arabia. *Medicine (Baltimore)*. 2020;99(51):e23711. DOI: 10.1097/MD.00000000000023711
 42. Conte L., Toraldo D.M. Targeting the gut-lung microbiota axis by means of a high-fibre diet and probiotics may have anti-inflammatory effects in COVID-19 infection. *Ther Adv Respir Dis*. 2020;14:1753466620937170. DOI: 10.1177/1753466620937170
 43. Mehtab W., Agarwal A., Singh N., Malhotra A., Makharia G.K. All that a physician should know about FODMAPs. *Indian J Gastroenterol*. 2019;38:378–90. DOI: 10.1007/s12664-019-01002-0
 44. Ghoshal U.C. Pros and cons while looking through an Asian window on the Rome IV criteria for irritable bowel syndrome: pros. *J Neurogastroenterol Motil*. 2017;23:334–40. DOI: 10.5056/jnm17020
 45. Zhang Q., Yue S., Wang W., Chen Y., Zhao C., Song Y., et al. Potential Role of Gut Microbiota in Traditional Chinese Medicine against COVID-19. *Am J Chin Med*. 2021;49(4):785–803. DOI: 10.1142/S0192415X21500373
 46. d'Ettorre G., Ceccarelli G., Marazzato M., Campagna G., Pinacchio C., Alessandri F., et al. Challenges in the management of SARS-CoV2 Infection: The role of oral bacteriotherapy as complementary therapeutic strategy to avoid the progression of COVID-19. *Front. Med*. 2020;7:389. DOI: 10.3389/fmed.2020.00389
 47. 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). Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 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. Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology. 2021;31(5):74–95 (In Russ.)]. DOI: 10.22416/1382-4376-2021-31-5-74-95
48. Эртузун И.А., Зуева Е.П., Клылова С.Г., Ефимова Л.А., Дугина Ю.Л., Эпштейн О.И. Экспериментальное изучение «Колофорта» — нового препарата для лечения синдрома раздраженного кишечника и других функциональных заболеваний желудочно-кишечного тракта. Вестник Волгоградского государственного медицинского университета. 2012;4(44):25–27. [Ertuzun I.A., Zueva E.P., Klylova S.G., Efimova L.A., Dugina Yu.L., Epstein O.I. Experimental study of preparation Kolofort — a novel drug for treatment of irritable bowel syndrome and other functional gastrointestinal disorders. Vestnik VolgGMU. 2012;4(44):25–27 (In Russ.)].
49. Ivashkin V.T., Poluektova E.A., Glazunov A.B., Putilovskiy M.A., Epstein O.I. Pathogenetic approach to the treatment of functional disorders of the gastrointestinal tract and their intersection: results of the Russian observation retrospective program COMFORT. BMC Gastroenterol. 2019;20(1):2. DOI: 10.1186/s12876-019-1143-5

Сведения об авторе

Ахмедов Вадим Адильевич — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой медицинской реабилитации дополнительного профессионального образования ФГБОУ ВО «Омский государственный медицинский университет». Контактная информация: v_akhmedov@mail.ru; 644099, г. Омск, ул. Ленина 12. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7603-8481>

Information about the author

Vadim A. Akhmedov — Dr. Sci. (Med.), Prof., Head of the Chair of Medical Rehabilitation of Additional Professional Education, Omsk State Medical University. Contact information: v_akhmedov@mail.ru; 644099, Omsk, Lenina str., 12. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7603-8481>

Поступила: 25.01.2022 Принята: 07.03.2022 Опубликовано: 15.05.2022
Submitted: 25.01.2022 Accepted: 07.03.2022 Published: 15.05.2022



COVID-19 Pandemic and Irritable Bowel Syndrome — is there a Relationship?

Vadim A. Akhmedov

Omsk State Medical University, Omsk, Russia

The aim: to reflect the features of the course of irritable bowel syndrome during the COVID-19 pandemic.

Key points. It has been noted that the COVID-19 may contribute to the formation of post-infectious functional gastrointestinal diseases, given that angiotensin-converting enzyme-2 (ACE-2) receptors, the site of binding of the SARS-CoV-2 virus to human cells, are also present in epithelial intestinal cells; virus was found in feces in about half of patients, gastrointestinal symptoms, including diarrhea occur in about one fifth of patients, fecal calprotectin, a marker of GI inflammation is elevated in patients with COVID-19, macroscopically as well as histologically, patients show signs of damage mucous membrane of the gastrointestinal tract, and also, as noted above, they have a dysbiosis of the intestinal microbiota.

Conclusion. It was shown that during the pandemic, more than 90 % of the interviewed patients with IBS had an exacerbation of IBS with an increase in symptoms such as bloating and cramps, and 75 % of them said that the exacerbation of symptoms was reflected in the activity of patients in everyday life. These factors dictate the need for an integrated approach in the management of such a group of patients with the use of modern multi-target drugs that affect the pathogenetic factors in the formation of functional gastrointestinal diseases, one of which is the Kolofort drug due to the triple multi-target mechanism of action on the pathogenesis of functional gastrointestinal diseases.

Keywords: irritable bowel syndrome, COVID-19, microbiota, stress, dysbiosis, Kolofort

Conflict of interest: Publication was supported by "Materia Medica".

For citation: Akhmedov V.A. COVID-19 Pandemic and Irritable Bowel Syndrome — is there a Relationship? Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology. 2022;32(2):85–92. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2022-32-2-85-92>

Пандемия COVID-19 и синдром раздраженного кишечника — есть ли связь?

В.А. Ахмедов

ФГБОУ ВО «Омский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Омск, Российская Федерация

Цель обзора — отразить особенности течения синдрома раздраженного кишечника (СРК) в период пандемии COVID-19.

Основные положения. Отмечено, что COVID-19 может способствовать формированию постинфекционных функциональных желудочно-кишечных заболеваний из-за ряда предрасполагающих факторов. Рецепторы ангиотензинпревращающего фермента-2 (АПФ-2), место связывания вируса SARS-CoV-2 с клетками организма человека, присутствуют в эпителиальных клетках кишечника; вирус был обнаружен в кале примерно у половины пациентов. Желудочно-кишечные симптомы, в том числе диарея, возникают примерно у одной пятой пациентов. Фекальный кальпротектин, маркер воспаления ЖКТ, повышен у пациентов с COVID-19. У пациентов отмечены макроскопические и микроскопические признаки повреждения слизистой оболочки ЖКТ. COVID-19 ассоциирован с изменением кишечной микробиоты. В условиях пандемии COVID-19 у более чем 90 % из опрошенных пациентов с СРК выявлено обострение заболевания с усилением боли и вздутия живота.

Заключение. Ведение пациентов с СРК в условиях пандемии COVID-19 диктует необходимость комплексного подхода. Примером мультитаргетного препарата, оказывающего влияние на различные патогенетические факторы функциональных заболеваний ЖКТ, служит препарат Колофорт®.

Ключевые слова: синдром раздраженного кишечника, COVID-19, микробиота, стресс, дисбиоз, Колофорт®

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

Для цитирования: Ахмедов В.А. Пандемия COVID-19 и синдром раздраженного кишечника — есть ли связь? Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2022;32(2):85–92. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2022-32-2-85-92>

Currently the world evidences a serious crisis in public healthcare system triggered by the new coronavirus infection COVID-19 caused by severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) first discovered at the end of 2019 [1]. In addition to pulmonary manifestations the virus is capable of causing gastrointestinal signs. The most common gastrointestinal COVID-19 symptoms include nausea, vomiting, diarrhea and abdominal pain [2]. Recently the clinical studies demonstrated increased incidence of gastrointestinal symptoms in COVID-19 patients, with diarrhea being the most common symptom with incidence varying between 2 % and 50. The differences vary depending on age, various co-morbidities, region, lifestyle and eating habits [3]. Meanwhile, long-term gastrointestinal sequelae of SARS CoV-2 have not been elucidated [4].

Correlation between impaired intestinal microbiota and irritable bowel syndrome (IBS) has been established [5]. Currently there have been discovered numerous factors associated with increased risk of postinfectious IBS (PI-IBS) such as feminine gender, young age, smoking, stool frequency and diarrhea > 1 week, abdominal pain, rectal bleeding, antibacterial therapy, anxiety, depression, somatization, neuroticism, recent unpleasant life events, hypochondria, extraversion, negative disease ideas, history of stress, sleep disorders and aggravated family history of functional gastrointestinal disorders [6]. COVID-19 pandemic is known to be associated with a lot of these risk factors for PI-IBS both psychosomatically and in terms of active antibiotic therapy, especially in hospital management. Chronic inflammation and modified intestinal permeability were detected in IBS patients with prevailing diarrhea (IBS-D) including PI-IBS [7].

Unsurprisingly, COVID-19 may result in development of post-infectious functional gastrointestinal disorders [8]. Angiotensin-converting enzyme-2 (ACE-2) receptors, the site of SARS-CoV-2 virus binding to human cells are also found in epithelial intestinal cells. The virus was detected in feces in approximately 50 % patients, gastrointestinal symptoms including diarrhea occur in one in five patients. Fecal calprotectin (marker of gastroin-

testinal (GI) inflammation) is elevated in patients with COVID-19. Macroscopic and histological signs of GI mucosa lesions were recorded. As mentioned above, changes in intestinal microbiota were found in such patients [9–11]. In COVID-19 patients increased intestinal mucosa permeability was also detected [12]. In a recent systematic review and meta-analysis intestinal permeability was more commonly increased in patients with PI-IBS (4/4 studies) and IBS-D (9/13 studies) compared to those with IBS with prevailing constipations (IBS-3; 2/7 studies) [13]. Patients with I-IBS showed increased inflammatory cellular infiltration and higher levels of mRNA of pro-inflammatory cytokine interleukin-1 β (IL-1 β) in rectal biopsy specimens in reverse-transcriptase polymerase chain reaction assay even 3 months after resolution of the signs of acute gastroenteritis [14]. Patients with PI-IBS were also found to have increased levels of IL-6, pleiotropic cytokine activating the inflammatory nuclear factor transcription pathway (NF)- κ B compared to healthy control subjects [15].

Certainly, individual genetic factors are essential in defining long-term inflammatory response after an intestinal infection. In particular, some patients had polymorphisms in several genes of pro- and anti-inflammatory cytokines which may play an important role in further body response after acute gastroenteritis. Investigation of gene polymorphism revealed tendency for association of mononucleotide polymorphisms of the genes involved in immune and intestinal epithelial barrier pathways and localized in TLR9 (coding pattern recognition receptor [rs352139 and P545P]), CDH1 (coding dense connective tissue [rs16260, -C160A]) and IL-6 (rs1800795, -G174C) associated with development of PI-IBS [16]. Another study detected polymorphism of TNF α which was associated with development of PI-IBS after a *Campylobacter jejuni* infection [17]. Patients with IBS-D and PI-IBS also had higher serotonin levels in rectal mucosa and polymorphism of serotonin reuptake gene compared to control group [18].

Intestinal microbiota in IBS patients is less diverse compared to healthy subjects. Similar phenomenon is observed in patients with PI-IBS

being relatively more abundant in *Bacteroidetes* (including *Bacteroides* and *Prevotella*) and having relatively lower count of *Firmicutes* such as *Clostridia* compared to control group [17]. Detailed analysis of additional data is clearly needed to evaluate whether such changes in intestinal microbiota are the cause or the consequence of acute gastroenteritis with development of PI-IBS or changes in diet, antibacterial therapy and impaired intestinal motility could be responsible [18]. However, as intestinal microbiota affects intestinal motility, visceral hypersensitivity, immune response, mental dysfunction, sleep, impaired serotonin and bile acid metabolism, the role of intestinal dysbiosis in PI-IBS pathogenesis should not be underestimated [17].

One of the explanations for increased incidence of diarrhea in post-COVID-19 patients also lies in modified microbial composition of intestinal microbiota. Presence of SARS-CoV-2 in gastrointestinal tract does not always cause gastrointestinal symptoms. In a Singapore study 50 % examined patients with COVID-19 had detectable levels of fecal virus, however only half of them experienced gastrointestinal symptoms such as diarrhea [20]. A recent study demonstrated significantly reduced diversity in intestinal microbiota specimens collected from COVID-19 patients compared to those from healthy subjects [21]. The same study reported enriched opportunistic microbiota in COVID-19 patients as well as depletion of good bacteria including *Ruminococcaceae* and *Lachnospiraceae*.

Patients with COVID-19 treated with antibiotics upon admission showed further depletion of bacteria, especially symbionts playing positive role for host immunity including *Faecalibacterium prausnitzii*, *Lachnospiraceae* 5_1_63 FAA, *Eubacterium rectale*, *Ruminococcus obeum* and *Dorea formicigenerans* bacteria [22]. Changes in intestinal microbial composition persisted throughout COVID-19 infection and even within several months after respiratory SARS-CoV-2 clearance [23]. Similar results were demonstrated in other studies showing similar pattern of impaired intestinal microbiota in COVID-19 patients [24]. Meanwhile, the bacteria producing butyrate such as *Faecalibacterium prausnitzii*, *Clostridium butyricum*, *Clostridium leptum* and *Eubacterium rectale* were significantly less represented in COVID-19 patients compared to control [25]. In feces of COVID-19 patients relative predominance

of common opportunistic *Enterobacteriaceae* and enterococci as well as increased prevalence of opportunistic *Streptococcus*, *Rothia*, *Veillonella* and *Actinomyces* was also detected compared to control group, while *Romboutsia*, *Faecalibacterium* and *Fusicatenibacter* were predominant in the feces of healthy control subjects [22].

Six-month follow-up of intestinal microbiota in COVID-19 patients revealed significantly reduced species richness (CHAO1 index) in intestinal microbiome at all disease stages — during exacerbation, recovery and post COVID-19 recovery [26]. In addition, COVID-19 patients had markedly reduced intestinal bacterial diversity. Microbial diversity is known to be an essential factor defining stability of microbial ecosystem [27]. Stable ecosystems provide colonizational resistance to opportunistic organisms. Therefore, reduced diversity and richness of intestinal microbiota may be associated with excessive growth of opportunistic bacteria and exhibit negative long-term impact on COVID-19 patients which may be an additional stimulus for PI-IBS development [28].

Patients with marked intestinal SARS-CoV-2 contamination were abundant with *Collinsella aerofaciens*, *Collinsella tanakaei*, *Streptococcus infantis* and *Morganella morganii* and also showed high functional capacity for biosynthesis of nucleotides de novo, biosynthesis of amino acids and glycolysis [29]. Furthermore, hyperinflammatory reaction in patients was associated with impaired intestinal permeability and microbial translocation [30]. Levels of fecal calprotectin, a marker of intestinal inflammation, were increased in COVID-19 patients secondary to translocation of granulocytes and monocytes/macrophages to intestinal lumen additionally suggesting immune intestinal impairment and modified intestinal microbiome in COVID-19 patients [31]. Oppositely, in those with low SARS-CoV-2 intestinal contamination or lack of infection high levels of bacteria producing short-chain fatty acids (SCFA) (*Alisipies onderdonkii*, *Parabacteroides merdae*, *Bacteroides stercoris* and *Lachnospiraceae* 1_1_57 FAA) was reported [29].

Based on the survey, respondents with IBS experienced general aggravation of emotional, social and mental well-being compared to those without IBS [32]. The survey also demonstrated that those with IBS were less compliant with social distancing rules compared to those without IBS. In addi-

tion, the patients with aggravated IBS symptoms during the pandemic were also less inclined to follow personal hygiene recommendations and wished social distancing restrictions were cancelled as soon as possible. Stronger emotional problems correlated with IBS severity. Among the respondents without history of IBS, 4.7 % developed IBS-like symptoms within the first 3 months of COVID-19 pandemic. Quite unexpected was a higher percentage of respondents with IBS with either stable or even improved condition during the pandemic despite the predicted aggravation of IBS symptoms. This phenomenon was called The Paradox of Covid-19 Pandemic by the investigators.

Functional gastrointestinal disorders are known to directly correlate with occupational stress or emotional burn-out [33]. Forced experiment of remote work in 2020 may also give an insight on such work experience among those with IBS. The outcomes of the pandemic confirmed the previous data that flexible work commonly suggests a longer work-day while also providing other benefits such as reduced emotional burn-out, satisfaction with work and improved overall well-being. These factors are essential for patients with functional GI disorders [34].

For IBS patients dependent on environmental factors the stress related to work trips is important also supporting the benefit of flexible working time for this cohort. Hypothesis on flexible work and work trips to and from using public transport as the factors affecting IBS severity was confirmed in a recent Japanese study which detected that these are improvement factors for the patients with functional dyspepsia and IBS [35].

A certain role in IBS course in pandemic settings belongs to modified eating habits, food availability when IBS patients stayed at home to observe social distancing which could be associated with reduced physical activity and overeating. In a survey in Italy 46.1 % respondents reported overeating during social withdrawal, 19.5 % gained weight, increased consumption of “comfort” foods, in particularly chocolate, ice-cream, desserts (42.5 %) and salty snacks (23.5 %) [36]. Modified diet quality may also affect mental health and well-being impacting the symptoms of IBS patients [37].

Therefore, it is extremely important to assure local availability of diverse foods for IBS patients by means of adequate logistics and timely transportation of food products [38]. The diet with low

levels of fermentable oligosaccharides, disaccharides, monosaccharides and polyols (FODMAP) may improve the listed IBS symptoms, while some authors consider impaired delivery of fermentable oligosaccharides, disaccharides, monosaccharides and polyol-containing products with food as unfriendly for the intestines [39]. WHO survey in 155 countries in May 2020 revealed that medical servicing was partially or fully failed in a lot of countries, while 53 % countries reported full or partial lack of control over hypertension, 49 % — diabetes mellitus and its sequelae. An interruption in follow-up and pharmacotherapy of IBS patients could have affected the disease course [40]. A Saudi Arabian study demonstrated that more than 90 % surveyed patients with IBS experienced an IBS exacerbation during the pandemic with reinforced symptoms such as bloating and cramps; 75 % of them claimed their exacerbation affected their daily life. Meanwhile, 18 % respondents admitted they started sedative therapy to minimize stress [41]. Despite strong impact of COVID-19-related stress on IBS symptoms, only 20 % study subjects consulted their physicians which could be due to fear of getting contaminated from other clinic visitors as well as due to difficult arrangement of a medical visit resulting from limited mobility and number of scheduled consultations.

Diet adjustment is deemed to be a convenient and safe way to reduce the risk of SARS-CoV-2 morbidity and if contaminated — to relieve its severity. Food fibers modify the composition of intestinal microflora and increase relative proportion of SCFAs showing anti-inflammatory properties via fatty acid receptors such as рецептор, связанный с G-белком (GPCR) 41 и 43 [42]. As the dietary limitation in fermentable oligo-, di-, monosaccharides and polyols were positive in relieving IBS symptoms, such limitation is expected to be beneficial for PI-IBS as well [43]. Also, studies of FODMAP diet on PI-IBS patients are currently lacking.

Visceral neuromodulators, especially tricyclic antidepressants, may be of benefit in the treatment of PI-IBS as they generally relieve diarrhea manifestations due to their anticholinergic effect [44]. However, dedicated clinical studies have not been performed either.

Recently of great interest is the treatment of COVID-19 patients by regulating intestinal microbiota. This is especially relevant for the patients

with pre-existing IBS or post-infection PI-IBS. An open-label pilot study (NCT04950803) demonstrated that 4-week oral probiotic formula (S1M01) accelerated recovery, increased immunity and reduced serum concentration of pro-inflammatory cytokines in hospitalized COVID-19 patients. Fecal enrichment with good bacteria using this probiotic formula was observed 5 weeks post therapy compared to control group not treated with probiotics [45]. According to another study, all patients with COVID-19 receiving probiotic formula Sivomixx® had diarrhea and other symptoms resolved such as bloating, gurgling, tenesmi within 72 hours compared to < 50 % patients in control group [46].

The positive role of probiotics in IBS patients was reflected in clinical recommendations by Russian Gastroenterological Association 2021 specifying that IBS patients should be treated with anti-diarrheal biological products regulating intestinal microflora or dietary supplements (DS), i.e. probiotics to relieve abdominal pain, normalize stool frequency and consistency which may also be relevant for patients with post-COVID PI-IBS [47].

Given numerous pathogenetic COVID-19 factors affecting IBS, the treatment should be multi-targeted; meanwhile minimum daily doses should be suggested to increase treatment compliance. Research and Manufacturing Company OOO “NPF “Materia Medical Holding” (Moscow, Russia) has developed and implemented a multi-target combination product Kolofort, a combination of released active forms (RA) of antibodies (Ab) to S-100 protein, TNF- α and histamine (H) for the treatment of functional GI disorders. Therefore, the product has anti-inflammatory, spasmolytic and anxiolytic effects and affects the mechanisms of IBS pathogenesis [48] including under COVID-19 settings.

Observational program “COMFORT” carried out in Russia enrolled 14 362 patients. The program was designed to evaluate efficacy and safety of combination of RA Ab to S-100, Ab to TNF- α and Ab to H in patients with functional dyspepsia (FD), IBS and their combination [49]. The study results demonstrate that combination of RA Ab to S-100, Ab to TNF- α and Ab to H exhibits marked therapeutic effect, reducing intensity of the symptoms of functional GI disorders by ≥ 50 % in 80 % patients. Therapy with combination of RA Ab to S-100, Ab to TNF- α and Ab to H was associated

with a more pronounced increase in the number of patients considered as “healthy” and “borderline disorder”. Proportion of patients considered as “healthy” was 22.33 % (537) in FD group; 20.93 % (1237) in IBS group and 16.57 % (156) in FD + IBS group. The cohort of patients with borderline disorder included 1339 (55.69 %) patients with FD, 3044 (51.51 %) with IBS and 488 (51.85 %) patients with their combination. Observational program “COMFORT” demonstrated positive effect of combination of RA Ab to S-100, Ab to TNF- α and Ab to H in most patients with FD + IBS: in 83 % cases total “7 per 7” questionnaire score decreased by ≥ 50 %. Therefore, based on “COMFORT” results, combination of RA Ab to S-100, Ab to TNF- α and Ab to H was effective in the treatment of patients with FD, IBS and FD + IBS [49]. In the absence of clear recommendations on pharmacotherapy of combination of functional disorders, the evidence of effective therapy of this population is an important result of this study. Combination of RA Ab to S-100, Ab to TNF- α and Ab to H was tolerated well, did not have negative impact on patients’ health which is relevant for long-term therapy of functional disorders. “COMFORT” results suggest that Kolofort administration to patients with post-COVID-19 functional disorders may be pathogenetically justified based on multi-factor effect of the new coronavirus infection on development of gastrointestinal functional disorders.

Therefore, the key features of IBS during new coronavirus infection pandemic include increased incidence of PI-IBS and aggravation of stress factor associated with fear of getting contaminated, inability to make a scheduled medical visit. Meanwhile, there is a number of positive aspects including minimization of stress due to remote working and other activities. There is a clear need in an integrated approach to managing such population using modern multi-target products addressed at pathogenetic factors of functional GI disorders which are aggravated directly by the virus impact on the body and by the consequences of treatment of the new coronavirus infection. Based on the results of observational program “COMFORT” Kolofort may be considered as such product due to its multi-target mechanism of action on pathogenesis of functional GI disorders.

Reference / Литература

- Munster V.J., Feldmann F., Williamson B.N., van Doremalen N., Perez-Perez L., Schulz J., et al. Respiratory disease in rhesus macaques inoculated with SARS-CoV-2. 2020;585(7824):268–72. DOI: 10.1038/s41586-020-2324-7
- Hamid S., Mir M. Y., Rohela G.K. Novel coronavirus disease (COVID-19): a pandemic (epidemiology, pathogenesis and potential therapeutics). New Microbes New Infect. 2020;35:100679. DOI: 10.1016/j.nmni.2020.100679
- D'Amico F., Baumgart D.C., Danese S., Peyrin-Biroulet L. Diarrhea During COVID-19 Infection: Pathogenesis, Epidemiology, Prevention, and Management. Clin Gastroenterol Hepatol. 2020;18(8):1663–72. DOI: 10.1016/j.cgh.2020.04.001
- Ianiro G., Mullish B.H., Kelly C.R., Sokol H., Kasam Z., Ng S.C., et al. Screening of faecal microbiota transplant donors during the COVID-19 outbreak: suggestions for urgent updates from an international expert panel. Lancet Gastroenterol Hepatol. 2020;5(5):430–2. DOI: 10.1016/S2468-1253(20)30082-0
- Takakura W., Pimentel M. Small Intestinal Bacterial Overgrowth and Irritable Bowel Syndrome – An Update. Front Psychiatry. 2020;11:664. DOI: 10.3389/fpsyt.2020.00664
- Klem F., Wadhwa A., Prokop L.J., Sundt W.J., Farugia G., Camilleri M., et al. Prevalence, risk factors, and outcomes of irritable bowel syndrome after infectious enteritis: a systematic review and meta-analysis. Gastroenterology 2017;152:1042–54. DOI: 10.1053/j.gastro.2016.12.039
- Ghoshal U.C., Ranjan P. Post-infectious irritable bowel syndrome: the past, the present and the future. J Gastroenterol Hepatol. 2011;26 (Suppl 3):94–101. DOI: 10.1111/j.1440-1746.2011.06643.x
- Schmulson M., Ghoshal U.C., Barbara G. Managing the inevitable surge of post-COVID-19 functional gastrointestinal disorders. Am J Gastroenterol. 2021;116:4–7. DOI: 10.14309/ajg.0000000000001062
- Ghoshal U.C., Ghoshal U., Mathur A., Singh R.K., Nath A.K., Garg A., et al. The spectrum of gastrointestinal symptoms in patients with coronavirus disease-19: predictors, relationship with disease severity, and outcome. Clin Transl Gastroenterol. 2020;11:e00259. DOI: 10.14309/ctg.0000000000000259
- Wan Y., Shang J., Graham R., Baric R.S., Li F. Receptor recognition by the novel coronavirus from Wuhan: an analysis based on decade-long structural studies of SARS coronavirus. J Virol 2020;94:e00127-20. DOI: 10.1128/JVI.00127-20
- Wong M.C., Huang J., Lai C., Ng R., Chan F.K., Chan P.K. Detection of SARS-CoV-2 RNA in fecal specimens of patients with confirmed COVID-19: a meta-analysis. J Infect 2020;81:e31–8. DOI: 10.1128/JVI.00127-20
- Cardinale V., Capurso G., Ianiro G., Gasbarrini A., Arcidiacono P.G., Alvaro D. Intestinal permeability changes with bacterial translocation as key events modulating systemic host immune response to SARS-CoV-2: a working hypothesis. Dig Liver Dis. 2020;52:1383–9. DOI: 10.1016/j.dld.2020.09.009
- Hanning N., Edwinston A.L., Ceuleers H., Peters S.A., De Man J.G., Hassett L.C., et al. Intestinal barrier dysfunction in irritable bowel syndrome: a systematic review. Therap Adv Gastroenterol. 2021;14:1756284821993586. DOI: 10.1177/1756284821993586
- Gwee K.A., Collins S.M., Read N.W., Rajnakova A., Deng Y., Graham J.C., et al. Increased rectal mucosal expression of interleukin 1beta in recently acquired post-infectious irritable bowel syndrome. Gut. 2003;52(4):523–6. DOI: 10.1136/gut.52.4.523
- Downs I.A., Aroniadis O.C., Kelly L., Brandt L.J. Postinfection irritable bowel syndrome: the links between gastroenteritis, inflammation, the microbiome, and functional disease. J Clin Gastroenterol. 2017;51:869–77. DOI: 10.1097/MCG.0000000000000924
- Villani A.C., Lemire M., Thabane M., Belisle A., Geneau G., Garg A.X., et al. Genetic risk factors for post-infectious irritable bowel syndrome following a waterborne outbreak of gastroenteritis. Gastroenterology. 2010;138:1502–13. DOI: 10.1053/j.gastro.2009.12.049
- Tang H.Y., Jiang A.J., Wang X.Y., Wang H., Guan Y.Y., Li F., et al. Uncovering the pathophysiology of irritable bowel syndrome by exploring the gut-brain axis: a narrative review. Ann Transl Med. 2021;9(14):1187. DOI: 10.21037/atm-21-2779
- Barbara G., Grover M., Bercik P., Corsetti M., Ghoshal U.C., Ohman L., et al. Rome Foundation Working Team report on post-infection irritable bowel syndrome. Gastroenterology 2019;156(1):46–58. DOI: 10.1053/j.gastro.2018.07.011
- Ghoshal U.C., Shukla R., Ghoshal U., Gwee K.A., Ng S.C., Quigley E.M. The gut microbiota and irritable bowel syndrome: friend or foe? Int J Inflam 2012;2012:151085. DOI: 10.1155/2012/151085
- Ong J., Young B.E., Ong S. COVID-19 in gastroenterology: a clinical perspective. Gut. 2020;69:1144–5. DOI: 10.1136/gutjnl-2020-321051
- Gu S., Chen Y., Wu Z., Chen Y., Gao H., Lv L., et al. Alterations of the gut microbiota in patients with COVID-19 or H1N1 influenza. Clin Infect Dis. 2020;71(10):2669–78. DOI: 10.1093/cid/ciaa709
- Rodrigues P.B., Dos Santos Pereira Gomes A.B., Genaro L.M., Pascoal L.B., de Souza A.P., Leal R.F. Intestinal Microbiota in the SARS-CoV-2 Infection: What Is Known? Adv Exp Med Biol. 2021;1327:93–106. DOI: 10.1007/978-3-030-71697-4_7
- Tian Y., Sun K.Y., Meng T.Q., Guo S.M., Li G.M., Xiong G.L., et al. Gut Microbiota May Not Be Fully Restored in Recovered COVID-19 Patients After 3-Month Recovery. Front Nutr. 2021;8:638825. DOI: 10.3389/fnut.2021.638825
- Gaibani P., D'Amico F., Bartoletti M., Lombardo D., Rampelli S., Fornaro G., et al. The Gut Microbiota of Critically Ill Patients With COVID-19. Front Cell Infect Microbiol. 2021;11:670424. DOI: 10.3389/fcimb.2021.670424
- Sokol H., Contreras V., Maisonnasse P., Desmons A., Delache B., Sectio V., et al. SARS-CoV-2 infection in nonhuman primates alters the composition and functional activity of the gut microbiota. Gut Microbes. 2021;13(1):1–19. DOI: 10.1080/19490976.2021.1893113
- Chen J., Hall S., Vitetta L. Altered gut microbial metabolites could mediate the effects of risk factors in Covid-19. Rev Med Virol. 2021;31(5):1–13. DOI: 10.1002/rmv.2211
- Zhou Y., Zhang J., Zhang D. Ma V.L., Wang X., et al. Linking the gut microbiota to persistent symptoms

- in survivors of COVID-19 after discharge. *Microbiol.* 2021;59(10):941–8. DOI: 10.1007/s12275-021-1206-5
28. Yamamoto S., Saito M., Tamura A., Prawisuda D., Mizutani T., Yotsuyanagi H. The human microbiome and COVID-19: A systematic review. *PLoS One.* 2021;16(6):e0253293. DOI: 10.1371/journal.pone.0253293
 29. Zuo T., Zhang F., Lui G.C., Yeoh Y.K., Li A.Y.L., Zhan H., et al. Alterations in gut microbiota of patients with COVID-19 during time of hospitalization. *Gastroenterology* 2020;159:944–55.e8. DOI: 10.1053/j.gastro.2020.05.048
 30. Cardinale V., Capurso G., Ianiro G., Gasbarrin A., Arcidiacono P.G., Alvaro D. Intestinal permeability changes with bacterial translocation as key events modulating systemic host immune response to SARS-CoV-2: A working hypothesis. *Dig Liver Dis.* 2020;52(12):1383–9. DOI: 10.1016/j.dld.2020.09.009
 31. Effenberger M., Grabherr F., Mayr L., Schwaerzler J., Nairz M., Seifert M., et al. Faecal calprotectin indicates intestinal inflammation in COVID-19. *Gut.* 2020;69:1543–4. DOI: 10.1136/gutjnl-2020-321388
 32. Quek S.X.Z., Loo E.X.L., Demutska A., Chua C.E., Kew G.S., Wong S., et al. Impact of the coronavirus disease 2019 pandemic on irritable bowel syndrome. *J Gastroenterol Hepatol.* 2021;36(8):2187–97. DOI: 10.1111/jgh.15466
 33. Nam Y., Kwon S.C., Lee Y.J., Jang E.C., Ahn S.H. Relationship between job stress and functional dyspepsia in display manufacturing sector workers: a cross-sectional study. *Ann Occup Environ. Med.* 2018;30:62. DOI: 10.1186/s40557-018-0274-4
 34. Felstead A., Henseke G. Assessing the growth of remote working and its consequences for effort, well-being and work-life balance. *New Technol Work Employ.* 2017;32(3):195–212. DOI: 10.1111/ntwe.12097
 35. Oshima T., Siah K.T.H., Yoshimoto T., Miura K., Tomita T., Fukui H., et al. Impacts of the COVID-19 pandemic on functional dyspepsia and irritable bowel syndrome: A population-based survey. *J Gastroenterol Hepatol.* 2021;36(7):1820–7. DOI: 10.1111/jgh.15346
 36. Scarmozzino F., Visioli F. Covid-19 and the subsequent lockdown modified dietary habits of almost half the population in an Italian sample. *Foods* 2020;9(5):675. DOI: 10.3390/foods9050675
 37. Hislop T.G., Bajdik C.D., Balneaves L.G., et al. Physical and emotional health effects and social consequences after participation in a low-fat, high-carbohydrate dietary trial for more than 5 years. *J Clin Oncol.* 2006;24(15):2311–7. DOI: 10.1200/JCO.2005.04.3042
 38. Liese A.D., Weis K.E., Pluto D., Smith E., Lawson A. Food store types, availability, and cost of foods in a rural environment. *J Am Diet Assoc.* 2007;107(11):1916–23. DOI: 10.1016/j.jada.2007.08.012
 39. Barrett J.S. Extending our knowledge of fermentable, short-chain carbohydrates for managing gastrointestinal symptoms. *Nutr Clin Pract.* 2013;28(3):300–6. DOI: 10.1177/0884533613485790
 40. Coroiu A., Moran C., Campbell T., Geller A.C. Barriers and facilitators of adherence to social distancing recommendations during COVID-19 among a large international sample of adults. *PLoS One.* 2020;15:e0239795. DOI: 10.1371/journal.pone.0239795
 41. Alzahrani M.A., Alshamrani A.S., Ahmasani I.M., Alahmari F.S., Asiri A.H., Alshehri A.M. Coronavirus disease 2019 pandemic stress and its effects on irritable bowel syndrome patients in Saudi Arabia. *Medicine (Baltimore).* 2020;99(51):e23711. DOI: 10.1097/MD.00000000000023711
 42. Conte L., Toraldo D.M. Targeting the gut-lung microbiota axis by means of a high-fibre diet and probiotics may have anti-inflammatory effects in COVID-19 infection. *Ther Adv Respir Dis.* 2020;14:1753466620937170. DOI: 10.1177/1753466620937170
 43. Mehtab W., Agarwal A., Singh N., Malhotra A., Makharia G.K. All that a physician should know about FODMAPs. *Indian J Gastroenterol* 2019;38:378–90. DOI: 10.1007/s12664-019-01002-0
 44. Ghoshal U.C. Pros and cons while looking through an Asian window on the Rome IV criteria for irritable bowel syndrome: pros. *J Neurogastroenterol Motil.* 2017;23:334–40. DOI: 10.5056/jnm17020
 45. Zhang Q., Yue S., Wang W., Chen Y., Zhao C., Song Y., et al. Potential Role of Gut Microbiota in Traditional Chinese Medicine against COVID-19. *Am J Chin Med.* 2021;49(4):785–803. DOI: 10.1142/S0192415X21500373
 46. d'Ettorre G., Ceccarelli G., Marazzato M., Campagna G., Pinacchio C., Alessandri F., et al. Challenges in the management of SARS-CoV2 Infection: The role of oral bacteriotherapy as complementary therapeutic strategy to avoid the progression of COVID-19. *Front. Med.* 2020;7:389. DOI: 10.3389/fmed.2020.00389
 47. 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). *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии.* 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. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology.* 2021;31(5):74–95 (In Russ.)]. DOI: 10.22416/1382-4376-2021-31-5-74-95
 48. Эртузун И.А., Зуева Е.П., Клылова С.Г., Ефимова Л.А., Дугина Ю.Л., Эпштейн О.И. Экспериментальное изучение «Колофорты» — нового препарата для лечения синдрома раздраженного кишечника и других функциональных заболеваний желудочно-кишечного тракта. *Вестник Волгоградского государственного медицинского университета.* 2012;4(44):25–27. [Ertuzun I.A., Zueva E.P., Klylova S.G., Efimova L.A., Dugina Yu.L., Epstein O.I. Experimental study of preparation Kolofort — a novel drug for treatment of irritable bowel syndrome and other functional gastrointestinal disorders. *Vestnik VolgGMU.* 2012;4(44):25–27 (In Russ.)].
 49. Ivashkin V.T., Poluektova E.A., Glazunov A.B., Putilovskiy M.A., Epstein O.I. Pathogenetic approach to the treatment of functional disorders of the gastrointestinal tract and their intersection: results of the Russian observation retrospective program COMFORT. *BMC Gastroenterol.* 2019;20(1):2. DOI: 10.1186/s12876-019-1143-5

Information about the author

Vadim A. Akhmedov — Dr. Sci. (Med.), Prof., Head of the Chair of Medical Rehabilitation of Additional Professional Education, Omsk State Medical University.
Contact information: v_akhmedov@mail.ru;
644099, Omsk, Lenina str., 12.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7603-8481>

Сведения об авторе

Ахмедов Вадим Адильевич — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой медицинской реабилитации дополнительного профессионального образования ФГБОУ ВО «Омский государственный медицинский университет».
Контактная информация: v_akhmedov@mail.ru;
644099, г. Омск, ул. Ленина 12.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7603-8481>

Submitted: 25.01.2022 Accepted: 07.03.2022 Published: 15.05.2022
Поступила: 25.01.2022 Принята: 07.03.2022 Опубликовано: 15.05.2022



Тяжелое течение дивертикулита в сочетании с *Clostridioides difficile*-ассоциированной болезнью у пациентки 91 года

А.А. Макушина*, Л.Н. Андросова, К.Б. Пузаков, А.В. Охлобыстин, М.А. Татаркина, О.С. Шифрин

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

Цель. Представить клиническое наблюдение пациентки 91 года с тяжелым течением дивертикулита в сочетании с развитием *Clostridioides difficile*-ассоциированной болезни.

Основные положения. При поступлении пациентка предъявляла жалобы на боль в левой подвздошной области, повышение температуры тела, запор и вздутие живота. Из анамнеза известно, что запор усугубился на фоне длительного постельного режима и прекращения приема препаратов псиллиума. По данным лабораторных и инструментальных исследований у пациентки признаки острого дивертикулита. Антибактериальная терапия была дважды скорректирована, отмечена положительная динамика состояния. Однако спустя несколько суток у пациентки развилась клиника *C. difficile*-ассоциированной болезни, что потребовало назначения ванкомицина еще до получения лабораторного подтверждения присоединения данной инфекции. Комбинированная терапия обострения дивертикулярной болезни и инфекции *C. difficile* позволила достигнуть стойкого улучшения состояния.

Заключение. Исключение возможного развития *C. difficile*-ассоциированной болезни на фоне антибиотикотерапии или после предшествующего назначения антибиотиков выступает важным условием правильного и адекватного ведения пациента с обострением дивертикулярной болезни. В случае развития у пациента клинической картины *C. difficile*-ассоциированной болезни лечение может быть начато до получения лабораторного подтверждения.

Ключевые слова: дивертикулярная болезнь, *Clostridioides difficile*, *C. difficile*-ассоциированная болезнь, компьютерная томография брюшной полости

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов

Для цитирования: Макушина А.А., Андросова Л.Н., Пузаков К.Б., Охлобыстин А.В., Татаркина М.А., Шифрин О.С. Тяжелое течение дивертикулита в сочетании с *Clostridioides difficile*-ассоциированной болезнью у пациентки 91 года. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2022;32(2):93–98. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2022-32-2-93-98>

Severe Diverticulitis Associated to *Clostridioides difficile* Infection in a 91 Year Old Patient (Clinical Case)

Anastasia A. Makushina*, Lyudmila N. Androsova, Kirill B. Puzakov, Alexey V. Okhlobystin, Maria A. Tatarkina, Oleg S. Shifrin

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

Aim. To present a clinical case of a 91-year-old patient with a severe course of diverticulitis combined with the development of *Clostridioides difficile*-associated disease.

Key points. On admission the patient complained of pain in the left iliac region, increased body temperature, constipation and bloating. The medical history showed that constipation increased on the background of prolonged bed rest and discontinuation of psyllium. According to the laboratory and instrumental examinations, the patient had signs of acute diverticulitis, antibacterial therapy was corrected twice, positive dynamics of the condition was noted. However, a few days later, the patient developed a clinic of *C. difficile*-associated disease, which required the prescription of anticlostridial therapy (vancomycin), until the laboratory confirmation of the accession of this infection was obtained. Combined therapy of exacerbation of diverticular disease and *C. difficile*-associated disease made it possible to achieve a steady improvement of the condition.

Conclusion. The exclusion of possible development of *C. difficile*-associated disease on the background or prior antibiotic therapy is an important condition for correct and adequate management of a patient with exacerbation of diverticular disease. If the patient develops a clinical picture of *C. difficile*-associated disease, treatment may be initiated before laboratory confirmation.

Keywords: diverticular disease, *Clostridioides associated* disease, abdominal computed tomography

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

For citation: Makushina A.A., Androsova L.N., Puzakov K.B., Okhlobystin A.V., Tatarkina M.A., Shifrin O.S. Severe Diverticulitis Associated to *Clostridioides Difficile* Infection in a 91 Year Old Patient (Clinical Case). Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology. 2022;32(2):93–98. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2022-32-2-93-98>

За последнее время дивертикулярная болезнь (ДБ) стала выступать как одно из наиболее распространенных заболеваний системы органов пищеварения. В Западной Европе и США за последние годы удвоилось количество оперативных вмешательств по поводу данного заболевания [1]. Образование дивертикулов кроме повышения внутрикишечного давления связано со снижением резистентности механических свойств соединительной ткани кишечной стенки. Повышенное внутрикишечное давление на фоне уменьшения эластических свойств «кишечного каркаса» приводит к пролапсу слизистой оболочки. Помимо иных факторов снижения резистентности кишечной стенки (преобладания в рационе пищи животного происхождения, приводящей к увеличению доли в соединительной ткани кишки коллагена 3-го типа, генетических дефектов соединительной ткани (синдром Марфана, синдром Энлоса — Данлоса)), к нарушению нормальных физиологических свойств «кишечного каркаса» приводит закономерное старение организма [2, 3]. Наибольший риск развития заболевания отмечается у лиц, вынужденных принимать нестероидные противовоспалительные средства (НПВС) в связи с заболеваниями костно-суставной системы, что часто имеет место у пожилых [4]. Частота ДБ существенно увеличивается в старших возрастных группах (так, до 40 лет заболевание встречается менее чем у 5% населения, а старше 80 лет — уже в 60–65% случаев). С другой стороны, у пожилых людей, находящихся в стационарах, тяжелые обострения ДБ, развиваясь на фоне малой двигательной активности и усугубления запоров, при необходимости антибиотикотерапии приводят к развитию *C. difficile*-ассоциированной болезни. Пожилой возраст пациентов, длительная госпитализация и назначение антибиотиков выступают как установленные факторы риска развития *C. difficile*-ассоциированной болезни [5].

Пациентка У., 91 года, обратилась в Клинику пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии им. В.Х. Василенко с жалобой на ноющую боль в левой подвздошной области без иррадиации, которая уменьшалась после акта дефекации, интенсивность боли по визуальной аналоговой шкале (ВАШ) составляла 7–8 баллов. Также пациентку беспокоили повышение температуры тела до 38 °С, без ознобов, преимущественно

в вечернее время, запор до 5 дней, вздутие живота и выраженная слабость.

Из анамнеза известно, что запоры пациентку беспокоили длительное время, за медицинской помощью она не обращалась, самостоятельно принимала псиллиум по 10 г в сутки с положительным эффектом. В июле 2021 г. при падении больная получила травму позвоночника, по данным МРТ диагностирован компрессионный перелом L1 позвонка. Был назначен строгий постельный режим, прием НПВС и ингибиторов протонной помпы (ИПП), пациентка была госпитализирована в стационар для лечения и реабилитации. При поступлении больная активно жалоб не предъявляла, однако отмечала усиление запора до 3 дней, вздутие живота. С момента падения пациентка перестала принимать растворимую растительную клетчатку, физическая активность была минимальной. Данные лабораторных исследований были в пределах нормальных значений, температура тела в норме. На третий день нахождения в стационаре пациентка отметила появление резкой боли в левой подвздошной области, повышение температуры тела до 38 °С. По результатам лабораторного исследования отмечен выраженный лейкоцитоз до $17 \times 10^9/\text{л}$ и повышение СРБ до 170 мг/л. По данным мультиспиральной компьютерной томографии (МСКТ) органов брюшной полости (ОБП) (рис. 1): в брюшной полости определялось небольшое количество жидкости (по левому латеральному карману), визуализированы дивертикулы всех отделов толстой кишки размерами до 10 мм. Отмечено уплотнение и отек параколической клетчатки, утолщение и отечность стенок левой половины толстой кишки до 10–12 мм. В сигмовидной кишке слои кишечной стенки не дифференцировались, просвет не визуализировался. Далее пациентка направлена в Клинику пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии им. В.Х. Василенко для дальнейшего обследования и лечения. При поступлении объективные данные: состояние средней тяжести, индекс массы тела $21 \text{ кг}/\text{м}^2$, по результатам физического обследования отмечалось вздутие живота, болезненность при пальпации в левой подвздошной области. При аускультации живота кишечные шумы выслушивались. Симптомы раздражения брюшины отрицательны.

На электрокардиограмме патологических изменений не выявлено. По данным лабораторного обследования обращали на себя внимание нарастание лейкоцитоза до $22 \times 10^9/\text{л}$, повышение СОЭ до 60 мм/час, СРБ сохранялся на уровне 170,8 мг/мл. Пациентке было выполнено УЗИ ОБП (рис. 2 А), по данным которого в проекции сигмовидной и нисходящей кишки определялся неровный контур кишки, стенки пониженной эхогенности, циркулярно утолщенные до 7–9 мм, без четкой дифференцировки на слои. Визуализированы множественные дивертикулы сигмовидной кишки с утолщением ее стенок. Отмечено утолщение стенки поперечно-ободочной кишки до 5–6 мм, сглаженность дифференцировки на слои. В брюшной полости и малом тазу определено небольшое количество свободной жидкости. Выполнено МСКТ ОБП в динамике (рис. 3 А): КТ-картина множественных дивертикулов всех отделов толстой кишки, уплотнение и отек параколической клетчатки в области сигмовидной и нисходящей кишки. Визуализировано небольшое количество жидкости в брюшной полости (по левому латеральному карману) без динамики, увеличение количества жидкости в малом тазу. Таким образом, у пациентки по данным инструментальных исследований признаки острого дивертикулита сигмовидной кишки и частично нисходящей кишки, с отрицательной динамикой.

Пациентка получала терапию ципрофлоксацином 500 мг 2 р/сут, метронидазолом 500 мг 2 р/сут, дротаверином 40 мг/сут, месалазином 1,5 г/сут, псиллиумом 10 г/сут. На фоне проводимой терапии состояние пациентки не улучшалось, сохранялась фебрильная температура и выраженная боль в левой подвздошной области. В связи с отсутствием клинического улучшения было решено скорректировать антибактериальную терапию: ципрофлоксацин отменен, пациентка переведена на лечение β -лактамными антибиотиками группы карбапенемов — эртапенемом в дозе 1 г/сут. На фоне терапии эртапенемом боль уменьшилась, температура тела нормализовалась. Однако на третий день после смены антибиотика больная отметила появление жидкого водянистого стула до 5 раз в день без патологических примесей. Диарея была расценена как проявление *C. difficile*-ассоциированной болезни с учетом таких факторов риска, как повторные курсы антибиотикотерапии и длительное нахождение в условиях стационара. Был выполнен анализ кала на токсин А и В *C. difficile*, однако в соответствии с рекомендациями Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению *C. difficile*-ассоциированной болезни ванкомицин в дозировке 2 г/сут был добавлен к терапии до получения лабораторного подтверждения диагноза [5]. На вторые сутки проводимой терапии наступило значительное улучшение состояния пациентки: стул нормализовался, живот при пальпации мягкий, безболезненный, температура тела 36,6 °С. При контрольном анализе

крови все показатели в пределах нормальных значений. При контрольном УЗИ ОБП (рис. 2В) на фоне терапии отмечена положительная динамика: в проекции сигмовидной и нисходящей кишки контур стенки кишки ровный, стенки умеренно утолщены до 6 мм, несколько пониженной эхогенности, просвет спазмирован, параколическая клетчатка утолщена незначительно. Стенки лоцируемых дивертикулов сигмовидной кишки не утолщены. Свободная жидкость определялась в минимальном количестве. По результатам МСКТ ОБП (рис. 3В) отмечена дифференцировка кишечной стенки сигмовидной кишки на слои, уменьшение отека параколической клетчатки. По данным лабораторного исследования была получена положительная реакция на токсин А и В *C. difficile*.

Таким образом, по данным обследования и наблюдения в клинике сформулирован окончательный клинический диагноз: **Основное заболевание:** Дивертикулярная болезнь толстой кишки: дивертикулит. **Фоновое:** Хронический запор. **Осложнение:** Антибиотикоассоциированная диарея (*C. difficile*-ассоциированная болезнь). Была достигнута полная клиническая ремиссия, пациентка выписана в удовлетворительном состоянии с последующими назначениями: ванкомицин 1 г/сут в течение 6 дней, затем 500 мг/сут в течение 14 дней — с учетом вероятности рецидивирования *C. difficile*-инфекции было рекомендовано снижать дозу ванкомицина постепенно. В качестве поддерживающей терапии пациентке рекомендован прием месалазина 1000 мг в сутки в течение 10 дней курсом каждый месяц в течение 6 месяцев, псиллиума 10 г/сут — длительно.

Обсуждение

В основе развития как неосложненной, так и осложненных форм ДБ лежат воспалительные изменения в стенке дивертикулов. При относительном сужении шейки дивертикула нарушается процесс эвакуации его содержимого в просвет толстой кишки. Обструкция шейки дивертикула и нарушение оттока приводят к развитию воспаления не только в тканях собственно самого дивертикула, но и в окружающих дивертикул тканях. При разрушении дивертикула, а именно его базальной мембраны и собственной пластинки слизистой оболочки (мышечный и подслизистый слой в дивертикуле отсутствуют), агрессивное содержимое кишки непосредственно воздействует на околокишечную клетчатку, вызывая развитие в ней воспалительного процесса [6]. В нашем клиническом наблюдении множественные дивертикулы при их синхронном воспалении обусловили развитие воспалительных изменений на большом протяжении толстой кишки (рис. 1 и 3 А).

При проведении системной терапии антибиотиками группы карбапенемов отмечалась регрессия клинко-лабораторных проявлений

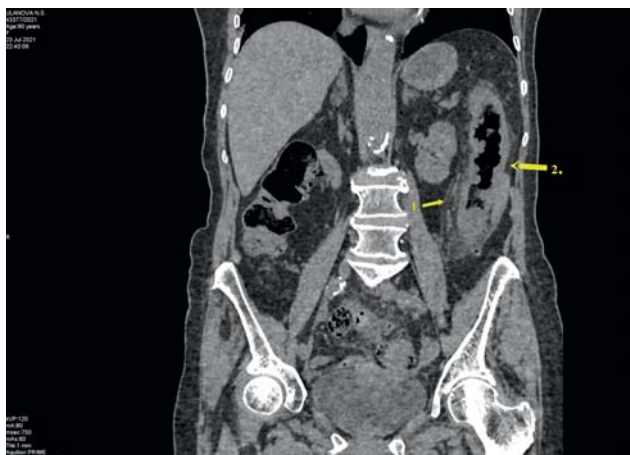


Рис. 1. МСКТ ОБП: определяется небольшое количество жидкости в брюшной полости. Отмечены дивертикулы всех отделов толстой кишки размерами до 10 мм, наибольшее количество — в сигмовидной. Уплотнение и отек параколической клетчатки в области нисходящей, сигмовидной кишки (1). Утолщение и отечность стенок левой половины толстой кишки до 10–12 мм (2)

дивертикулита (абдоминальной боли, лихорадки, уровня С-реактивного белка), однако на фоне лечения возникла выраженная диарея, которая была расценена как проявление *C. difficile*-ассоциированной болезни (что в дальнейшем было подтверждено при лабораторном исследовании кала на токсин А и В *C. difficile*). Назначен ванкомицин, что привело к значительному улучшению состояния пациентки. Исключение возможного развития *C. difficile*-ассоциированной болезни (особенно при наличии соответствующих клинических симптомов) на фоне проведения или предшествующего

проведения антибиотикотерапии выступает важным условием правильного и адекватного ведения пациента с обострением ДБ [5].

Согласно данным М. Makar et al., у 1,14% пациентов с острым дивертикулитом развивалась *C. difficile*-ассоциированная болезнь [7]. Стоит отметить, что пациенты с сопутствующей инфекцией *C. difficile* имеют повышенный риск развития осложнений дивертикулита (ОШ 1,45, 95% ДИ 1,21–1,74) и смертности в стационаре (ОШ 2,78, 95% ДИ 1,30–5,95) [7]. Вероятность развития *C. difficile*-ассоциированной болезни кроме антибиотикотерапии существенно повышают длительное пребывание в стационаре, снижение иммунного статуса пациента, обусловленное пожилым возрастом. Согласно результатам исследования F. C. Lessa et al. у пациентов 65 лет и старше вероятность развития *C. difficile*-ассоциированной болезни была примерно в девять раз выше, чем у более молодой группы пациентов (ОШ 8,65; 95% ДИ 8,16–9,31) [8]. Следует отметить, что в случае развития у пациента клинической картины *C. difficile*-ассоциированной болезни лечение может быть начато до получения лабораторного подтверждения. Отрицательные результаты лабораторных тестов не исключают диагноза [5, 9].

Закключение

Нами представлено клиническое наблюдение острого дивертикулита у женщины 91 года, малоподвижной в связи с травмой позвоночника, по поводу боли в спине принимающей НПВС. На фоне усиления запора у пациентки развились клинические проявления дивертикулита, сопровождающиеся распространенными воспалительными изменениями кишечной стенки. На фоне

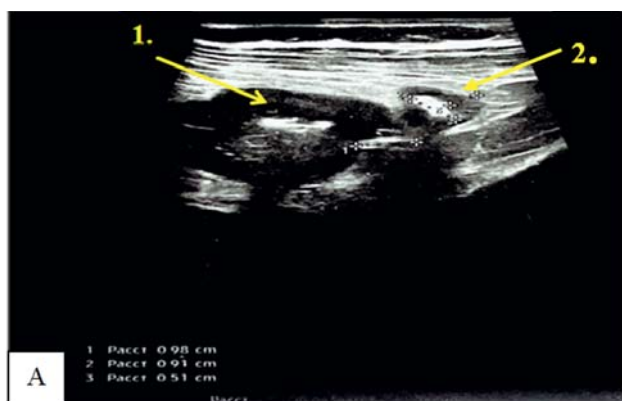


Рис. 2. УЗИ ОБП. А — до лечения: контур стенки кишки неровный, стенки циркулярно утолщены до 9 мм, пониженной эхогенности, без четкой дифференцировки на слои (1). Визуализируются множественные дивертикулы сигмовидной кишки, с резким утолщением стенок (2). Поперечно-ободочная кишка с утолщенными до 5–6 мм стенками, дифференцировка на слои сглажена. В брюшной полости и малом тазу определяется небольшое количество свободной жидкости; В — после лечения: в проекции нисходящей и сигмовидной кишки контур стенки кишки ровный, стенки утолщены до 6 мм, несколько пониженной эхогенности (3). Просвет кишки спазмирован, параколическая клетчатка незначительно утолщена. Свободная жидкость на момент осмотра определяется в минимальном количестве. Стенки лоцируемых дивертикулов сигмовидной кишки не утолщены

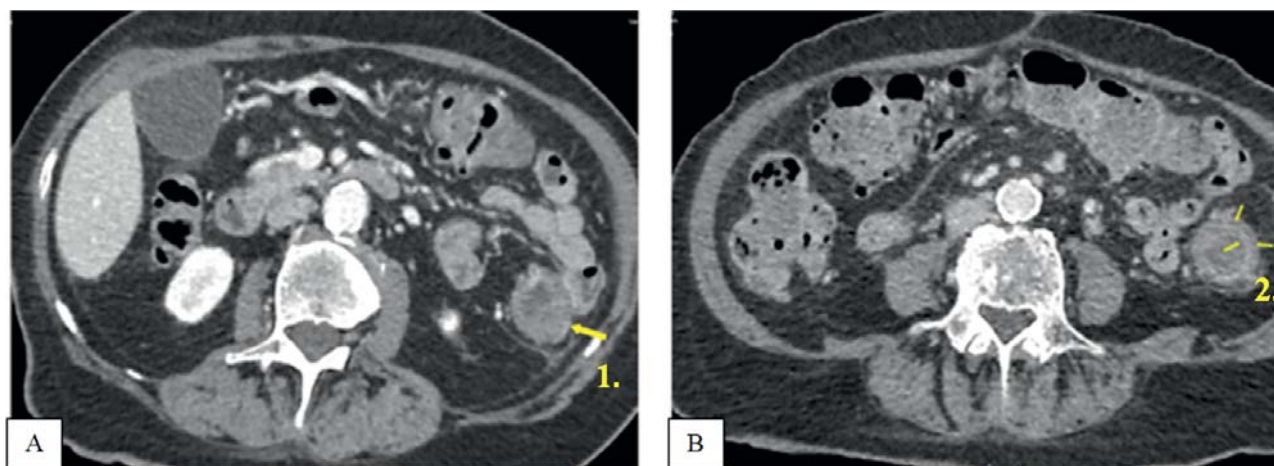


Рис. 3. МСКТ ОБП. А — до лечения: отмечены дивертикулы всех отделов толстой кишки размерами до 10 мм. Гаустры левой половины толстой кишки сглажены, в сигмовидной кишке слои кишечной стенки не дифференцируются, просвет не визуализирован (1). В брюшной полости определяется небольшое количество жидкости (по левому латеральному карману) без динамики, увеличилось количество жидкости в малом тазу; В — после лечения: уплотнение и отечность параколической клетчатки в области нисходящей и сигмовидной кишки уменьшились. Отмечается трехслойность стенок левой половины толстой кишки (2), гаустры сглажены. Определяется минимальное количество свободной жидкости в брюшной полости и малом тазу

антибиотикотерапии у пациентки развилась выраженная диарея. Данное состояние потребовало назначения антиклостридиальной терапии ванкомицином до получения лабораторного подтверждения присоединения данной инфекции. Комбинированная терапия обострения ДБ и *C. difficile*-ассоциированной болезни позволили достигнуть стойкого улучшения состояния.

Литература / References

1. Tănase I., Păun S., Stoica B., Negoii I., Gaspar B., Beuran M. Epidemiology of the diverticular disease — Systematic review of the literature. *Chirurgia (Bucur)*. 2015;110:9–14.
2. Wess L., Eastwood M.A., Wess T.J., Busuttill A., Miller A. Cross linking of collagen is increased in colonic diverticulosis. *Gut*. 1995;37:91–4. DOI: 10.1136/gut.37.1.91
3. Brian West A. The pathology of diverticulosis: Classical concepts and mucosal changes in diverticula. *J Clin Gastroenterol*. 2006;40:126–31. DOI: 10.1097/01.mcg.0000225508.90417.07
4. Klarenbeek B.R., Samuels M., Van Der Wal M.A., Van Der Peet D.L., Meijerink W.J., Cuesta M.A. Indications for elective sigmoid resection in diverticular disease. *Ann Surg*. 2010;251:670–4. DOI: 10.1097/SLA.0b013e3181d3447d
5. Ивашкин В.Т., Юшук Н.Д., Маев И.В., Латина Т.Л., Полуэктова Е.А., Шифрин О.С. и др. Рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению *Clostridium difficile*-ассоциированной болезни. *Рос Журн Гастроэнтерол Гепатол Колопроктол* 2016;26(5):56–65. [Ivashkin V.T., Yushchuk N.D., Mayev I.V., Lapina T.L., Poluektova Y.A., Shifrin O.S., et al. Diagnostics and treatment of *Clostridium difficile*-associated disease: Guidelines of the Russian gastroenterological association. *Rus J Gastroenterol Hepatol Coloproctol*. 2016;26(5):56–65 (In Russ.)]. DOI: 10.22416/1382-4376-2016-26-5-56-65
6. Tursi A., Elisei W. Role of Inflammation in the Pathogenesis of Diverticular Disease. *Mediators Inflamm*. 2019 Mar 14. DOI: 10.1155/2019/8328490
7. Makar M., Makar G., Xia W., Greenberg P., Patel A.V. Association of *Clostridioides difficile* with adverse clinical outcomes in patients with acute diverticulitis: A nationwide study. *J Gastroenterol Hepatol*. 2021;36:983–9. DOI: 10.1111/jgh.15240
8. Lessa F.C., Mu Y., Bamberg W.M., Beldavs Z.G., Dumyati G.K., Dunn J.R., et al. Burden of *Clostridium difficile* Infection in the United States. *N Engl J Med*. 2015;372:825–34. DOI: 10.1056/nejmoa1408913
9. Paredes-Sabja D., Shen A., Sorg J.A. *Clostridium difficile* spore biology: sporulation, germination, and spore structural proteins. *Trends Microbiol*. 2014;22:406–16. DOI: 10.1016/j.tim.2014.04.003

Сведения об авторах

Макушина Анастасия Алексеевна* — ординатор 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: makushinanast@gmail.com; 119435, Москва, ул. Погодинская, д. 1, стр. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1390-2981>

Information about the authors

Anastasia A. Makushina* — Clinical Resident, Department of Internal Disease Propaedeutics, Gastroenterology and Hepatology, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).

Contact information: makushinanast@gmail.com; 119435, Moscow, Pogodinskaya str., 1, bld. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1390-2981>

Андросова Людмила Николаевна — врач 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: androsova_l_n_1@staff.sechenov.ru; 119435, г. Москва, ул. Погодинская, д. 1, стр. 1.

Пузаков Кирилл Борисович — кандидат медицинских наук, заведующий отделением лучевой диагностики 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: 119435, г. Москва, ул. Погодинская, д. 1, стр. 1. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9017-8205>

Охлобыстин Алексей Викторович — кандидат медицинских наук, доцент 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: okhlobystin_a_v@staff.sechenov.ru; 119435, г. Москва, ул. Погодинская, д. 1, стр. 1. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4617-2292>

Татаркина Мария Александровна — кандидат медицинских наук, заведующая отделением ультразвуковой 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: 119435, г. Москва, ул. Погодинская, д. 1, стр. 1. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4109-7764>

Шифрин Олег Самуилович — 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; заведующий отделением 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: shifrin_o_s@staff.sechenov.ru; 119435, г. Москва, ул. Погодинская, д. 1, стр. 1. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8148-2862>

Lyudmila N. Androsova — Physician in the 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: androsova_l_n_1@staff.sechenov.ru; 119435, Moscow, Pogodinskaya str., 1, bld. 1.

Kirill B. Puzakov — Cand. Sci. (Med.), Head of the Department of X-ray Diagnostics, Vasilenko Clinic of Internal Disease Propaedeutics, Gastroenterology and Hepatology, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).

Contact information: 119435, Moscow, Pogodinskaya str., 1, bld. 1.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9017-8205>

Alexey V. Okhlobystin — Cand. Sci. (Med.), Assoc. Prof. of the Department of internal diseases propaedeutics, gastroenterology and hepatology, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).

Contact information: okhlobystin_a_v@staff.sechenov.ru; 119435, Moscow, Pogodinskaya str., 1, bld. 1.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4617-2292>

Maria A. Tatarkina — Cand. Sci. (Med.), head of ultrasound diagnostics department, Vasilenko Clinic of internal diseases propaedeutics, gastroenterology and hepatology, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).

Contact information: 119435, Moscow, Pogodinskaya str., 1, bld. 1.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4109-7764>

Oleg S. Shifrin — Dr. Sci. (Med.), Prof., Chair of Internal Disease Propaedeutics, Gastroenterology and Hepatology, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); Head of the 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: shifrin_o_s@staff.sechenov.ru; 119435, Moscow, Pogodinskaya str., 1, bld. 1.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8148-2862>

Поступила: 14.03.2022 Принята: 14.04.2022 Опубликовано: 15.05.2022
Submitted: 14.03.2022 Accepted: 14.04.2022 Published: 15.05.2022

* Corresponding author / Автор, ответственный за переписку



Severe Diverticulitis Associated to *Clostridioides difficile* Infection in a 91 Year Old Patient (Clinical Case)

Anastasia A. Makushina*, Lyudmila N. Androsova, Kirill B. Puzakov, Alexey V. Okhlobystin, Maria A. Tatarkina, Oleg S. Shifrin

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

Aim. To present a clinical case of a 91-year-old patient with a severe course of diverticulitis combined with the development of *Clostridioides difficile*-associated disease.

Key points. On admission the patient complained of pain in the left iliac region, increased body temperature, constipation and bloating. The medical history showed that constipation increased on the background of prolonged bed rest and discontinuation of psyllium. According to the laboratory and instrumental examinations, the patient had signs of acute diverticulitis, antibacterial therapy was corrected twice, positive dynamics of the condition was noted. However, a few days later, the patient developed a clinic of *C. difficile*-associated disease, which required the prescription of anticrostrial therapy (vancomycin), until the laboratory confirmation of the accession of this infection was obtained. Combined therapy of exacerbation of diverticular disease and *C. difficile*-associated disease made it possible to achieve a steady improvement of the condition.

Conclusion. The exclusion of possible development of *C. difficile*-associated disease on the background or prior antibiotic therapy is an important condition for correct and adequate management of a patient with exacerbation of diverticular disease. If the patient develops a clinical picture of *C. difficile*-associated disease, treatment may be initiated before laboratory confirmation.

Keywords: diverticular disease, *Clostridioides* associated disease, abdominal computed tomography

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

For citation: Makushina A.A., Androsova L.N., Puzakov K.B., Okhlobystin A.V., Tatarkina M.A., Shifrin O.S. Severe Diverticulitis Associated to *Clostridioides Difficile* Infection in a 91 Year Old Patient (Clinical Case). Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology. 2022;32(2):93–98. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2022-32-2-93-98>

Тяжелое течение дивертикулита в сочетании с *Clostridioides difficile*-ассоциированной болезнью у пациентки 91 года

А.А. Макушина*, Л.Н. Андросова, К.Б. Пузаков, А.В. Охлобыстин, М.А. Татаркина, О.С. Шифрин

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

Цель. Представить клиническое наблюдение пациентки 91 года с тяжелым течением дивертикулита в сочетании с развитием *Clostridioides difficile*-ассоциированной болезни.

Основные положения. При поступлении пациентка предъявляла жалобы на боль в левой подвздошной области, повышение температуры тела, запор и вздутие живота. Из анамнеза известно, что запор усугубился на фоне длительного постельного режима и прекращения приема препаратов псиллиума. По данным лабораторных и инструментальных исследований у пациентки признаки острого дивертикулита. Антибактериальная терапия была дважды скорректирована, отмечена положительная динамика состояния. Однако спустя несколько суток у пациентки развилась клиника *C. difficile*-ассоциированной болезни, что потребовало назначения ванкомицина еще до получения лабораторного подтверждения присоединения данной инфекции. Комбинированная терапия обострения дивертикулярной болезни и инфекции *C. difficile* позволила достигнуть стойкого улучшения состояния.

Закключение. Исключение возможного развития *C. difficile*-ассоциированной болезни на фоне антибиотикотерапии или после предшествующего назначения антибиотиков выступает важным условием правильного и адекватного ведения пациента с обострением дивертикулярной болезни. В случае развития у пациента клинической картины *C. difficile*-ассоциированной болезни лечение может быть начато до получения лабораторного подтверждения.

Ключевые слова: дивертикулярная болезнь, *Clostridioides difficile*, *C. difficile*-ассоциированная болезнь, компьютерная томография брюшной полости

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов

Для цитирования: Макушина А.А., Андросова Л.Н., Пузаков К.Б., Охлобыстин А.В., Татаркина М.А., Шифрин О.С. Тяжелое течение дивертикулита в сочетании с *Clostridioides difficile*-ассоциированной болезнью у пациентки 91 года. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2022;32(2):93–98. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2022-32-2-93-98>

Diverticular disease (DD) has become one of the most prevalent digestive diseases in the last decade. The surgery rate for DD in the Western Europe and the USA has doubled in recent years [1]. Development of diverticula is promoted by increased intraluminal pressure along with impaired resistance of intestinal wall. Elevated intra-intestinal pressure results in intestinal mucosal prolapse. Along with age-related changes in intestinal architecture, impaired intestinal resistance may result of increased amount of food of animal origin in the daily diet that enhance proportion of 3rd type collagen in intestinal connective tissue on the background of genetic defects like Marfan syndrome or Ehlers — Danlos syndrome [2, 3].

Long term intake of non-steroid anti-inflammatory drugs (NSAIDs) that is common in elderly patients is regarded to be another risk factor [4]. DD frequency is significantly more prevalent in the old age groups (less than 5 % in patients under 40 years old, while the prevalence in patients after 80 years of age is around 60–65 %). On the other hand,

elder age in hospital conditions, severe relapses of DD, along with steel lifestyle and constipation, frequent use of antibiotics may result in development of *C. difficile*-associated disease. Older age, long time hospital stay, history of antibiotic treatment act as a proven etiological factors for *C. difficile* disease [5].

Patient U, female, 91 years old, admitted to the Vasilenko Clinic of Internal Diseases Propedeutics, Gastroenterology and Hepatology complaining of intensive boring left iliac pain without irradiation that relieved after bowel movements (7 to 8 points according to the visual analog scale). Patient had a fever up to 38 °C without rigors mostly in the evening time, constipation for up to 5 days, flatulence and general weakness. The patient had a history of long time constipation, self-treated by psillium 10 g per day, was subject to no medical examination. In July 2021 a patient developed a traumatic fracture of L1 vertebra that was diagnosed by MRI of the spine. Patient was at the bed rest for 3 weeks, received NSAID along with proton-pump inhibitors (PPIs), followed by physical-therapy course in rehabilitation hospital where patient noted progression of constipation after 3 days of staying and flatulence.

Since the development of spine trauma patient stopped taking soluble plant fiber and had minimal physical activity. Body temperature was normal as did the serological tests, however on the 3rd day of hospital stay, severe iliac pain developed associated to fever of 38 degrees, blood test demonstrated increase of white blood cell count up to $17 \times 10^9/l$ and elevation of CRP up to 117 mg/l. Abdominal CT (Fig. 1) showed multiple colonic diverticula up to 10 mm in size in all parts of the large intestine with mild exudation along the descending colon, increase in density and edema of paracolic fat tissue, thickening up to 12 mm and edema of the left side of the colon. Sigmoid colon demonstrated impaired layer pattern, the lumen was not visible.

Then the patient was referred to the Vasilenko Clinic of Internal Diseases Propedeutics, Gastroenterology and Hepatology for further

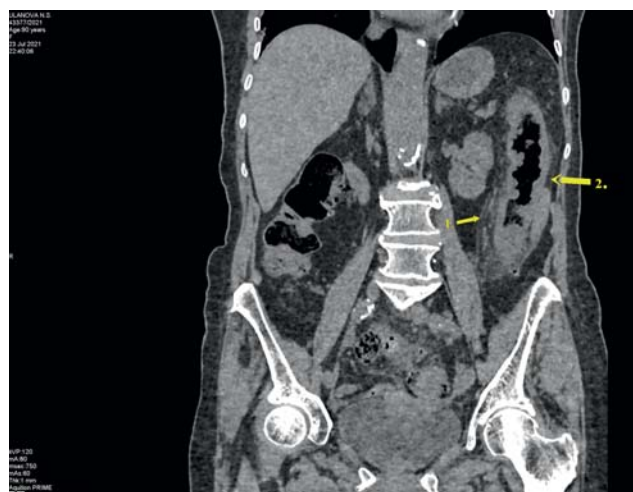


Fig. 1. Abdominal CT: mild exudation along the descendent colon was determined. Multiple diverticula of all parts of the large intestine up to 10 mm in size were noted. There was increase density and edema

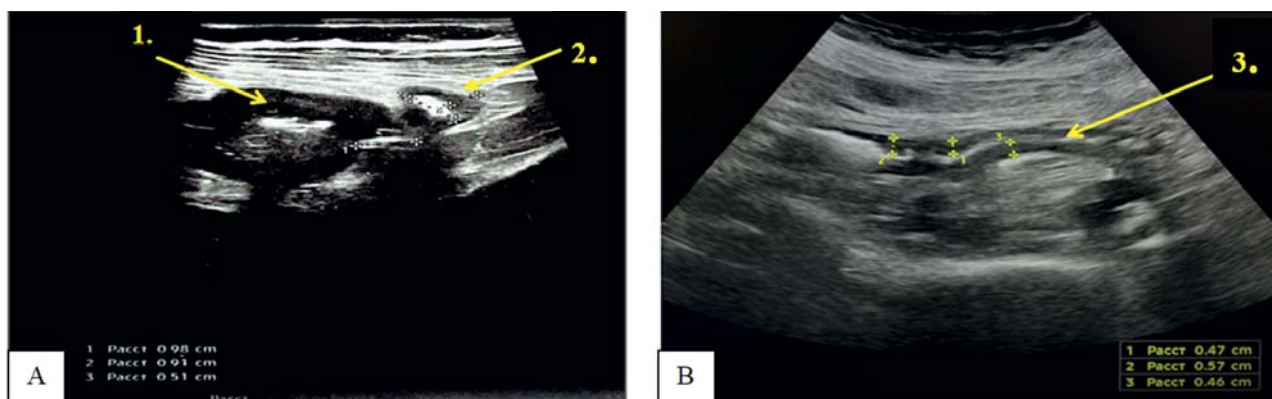


Fig. 2. Abdominal US before treatment onset (A): there was uneven outline of intestinal wall, circularly thickened up to 9 mm with reduced echogenicity and loss of differentiation into layers (1). Multiple diverticula of the sigmoid colon were visualized, with a severe thickening of the walls (2). Walls of the transverse colon were thickened up to 5–6 mm, differentiation into layers was not clear. A small amount of free fluid was determined in the abdominal cavity and small pelvis

After treatment (B): in the projection of the descending and sigmoid colon, the contour of the intestinal wall was even, the walls were thickened to 6 mm, with slightly reduced echogenicity (3). The intestinal lumen was spasmodic, the paracolic tissue was slightly thickened. Free fluid at the time of screening was determined in the minimal amount. The walls of the localized diverticula of the sigmoid colon were not thickened

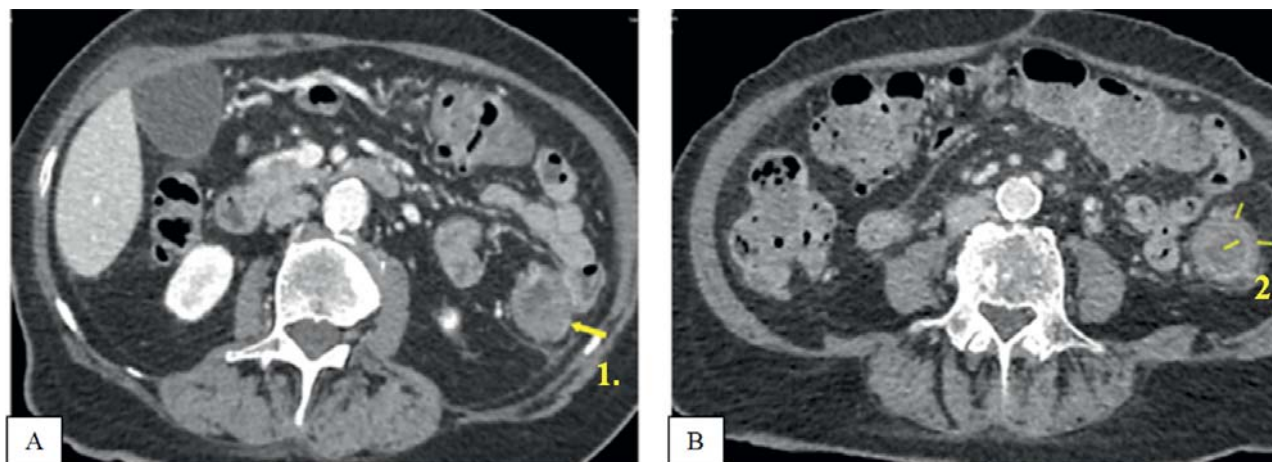


Fig. 3. Abdominal CT before treatment (A): diverticula of all parts of the large intestine up to 10 mm in size were observed. Haustra of the left half of the large intestine were smoothed, the layers of the bowel wall were not differentiated in the sigmoid colon, and the lumen was not visualized (1). In the abdominal cavity, a small amount of fluid was unchanged, the amount of fluid in the small pelvis had increased

After treatment (B): compaction and edema of paracolic tissue in the descending and sigmoid colon decreased. There was a three-layer pattern of the walls of the left half of the colon (2), haustra were smoothed. The minimal amount of free fluid in the abdominal cavity and small pelvis was determined

examination and treatment. At admission, according to physical examination, patient was in moderately severe state, body mass index was 21 kg/m², abdominal distension and tenderness in the left iliac region were noted. Auscultation revealed weakening of intestinal sounds. Peritoneal signs were negative. The hereditary history was uncomplicated, there was drug allergy (urticaria) at administration of cephalosporins in the past history.

ECG showed no pathological changes. Blood test demonstrated progression of leukocytosis up to $22 \times 10^9/l$, ESR was elevated up to 60 mm/h, CRP was at the level of 170.8 mg/ml. Patient underwent abdominal ultrasound (Fig. 2A) according to which sigmoid and descending colon have uneven contour with walls of reduced echogenicity, circularly thickened to 7–9 mm without clear differentiation into layers.

Multiple diverticula of sigmoid colon were visualized with thickening of the wall as well as thickening of the transverse colon wall up to 5–6 mm with blurred layer differentiation. A small amount of free exudate was detected in the abdominal cavity and small pelvis. Control abdominal CT scan (Fig. 3A) showed multiple diverticula in all parts of the colon, induration and edema of paracolic fat tissue in the area of the sigmoid and descending colon were observed. Mild exudation along the descendent colon without change and increase of small pelvis exudation were visualized. Thus, according to instrumental data, the patient had signs of progression of acute diverticulitis of the sigmoid colon and partly — of the descending colon.

The patient received ciprofloxacin 500 mg bid, metronidazole 500 mg bid, drotaverine 40 mg per day, mesalazine 1.5 g per day, psyllium 10 g per day. Despite of therapy the patient's condition did not improve, febrile temperature and severe pain in the left iliac region persisted. Lack of clinical improvement required to adjust the antibacterial therapy: ciprofloxacin was cancelled, and the patient was put to ertapenem treatment (β -lactam antibiotic of the carbapenem group), at a dosage of 1 g per day. At ertapenem therapy, the pain decreased and the body temperature returned to normal.

However, on the third day after the antibiotic therapy change, the patient noted onset of watery stool up to 5 times per day without mucus or blood. Diarrhea was considered as a manifestation of *C. difficile*-associated disease, taking into account such risk factors as repeated courses of antibiotic therapy and prolonged hospital stay. Analysis for *C. difficile* toxin A and B was performed, however, in accordance with the guideline of the Russian Gastroenterological Association on the diagnosis and treatment of *C. difficile*-associated disease, vancomycin at a dosage of 2 g/day was added to therapy until laboratory confirmation of the diagnosis was obtained [5].

On the second day of the therapy patient's condition significantly improved: the stool consistency and frequency returned to normal, the abdomen became soft and painless on palpation, body temperature was 36.6 °C. According to the control blood test all parameters were within the normal range. Control abdominal US (Fig. 2B) showed positive dynamics at the therapy background: in the projection of the sigmoid and descending colon the bowel outline was clear, the walls were moderately thickened up to 6 mm with slightly reduced echogenicity, the lumen was spasmodic and the paracolic fat tissue was marginally thickened. The walls of the localized diverticula of the sigmoid colon were not thickened. Exudate was determined in the minimum

amount. According to the results of abdominal CT (Fig. 3B) after the treatment differentiation of the intestinal wall of the sigmoid colon into layers and reducing edema of paracolic fat tissue were noted. The laboratory test was positive for *C. difficile* toxin A and B.

Thus, according to the data of examination and observation in the clinic, the final clinical diagnosis was formulated: **Main disease:** Diverticular disease of the colon: diverticulitis. **Background:** Chronic constipation. **Complication:** Antibiotic-associated diarrhea, *C. difficile*-associated disease.

Complete clinical remission was achieved, the patient was discharged in a satisfactory condition with the following prescriptions: vancomycin 1000 mg per day (250 mg qid) for 6 days, then 500 mg per day (125 mg qid) for 14 days — considering the likelihood of recurrence of Clostridial infection, gradual reduction of vancomycin dose was recommended. As a maintenance therapy, the patient was recommended to take mesalazine 1000 mg per day for 10 days every month for 6 months, constant intake of psyllium 10 g per day.

Discussion

The development of both uncomplicated and complicated forms of DD is based on inflammatory changes in the diverticula wall. Narrowing of the neck of the diverticulum impairs evacuation of its contents into the bowel lumen. Obstruction of the diverticulum neck and block of its emptying lead to inflammation both in the tissues of the diverticulum and in the surrounding tissues with their impregnation with inflammatory exudate.

Diverticulum destruction, in particular — destruction of its basement membrane and lamina propria (since there is no muscular and submucosal layers in the diverticulum) leads to outpouring of the aggressive contents of the intestine to peri-intestinal tissue with its subsequent inflammation [6]. In presented clinical case, multiple diverticula with their synchronous inflammation caused widespread colonic damage.

In our clinical case, multiple diverticula with simultaneous inflammation caused the development of inflammatory changes throughout a large segment of the colon (Figs. 1 and 3A). Systemic therapy with carbapenem antibiotics resulted in regression of the clinical and laboratory manifestations of diverticulitis (abdominal pain, fever, C-reactive protein level), but the treatment resulted in severe diarrhea, which was considered to be a manifestation of *C. difficile*-associated disease (it was later confirmed by laboratory examination of stool for *C. difficile* toxin A and B). Therefore, Vancomycin therapy was prescribed, which resulted in a significant improvement of the patient's condition.

The exclusion of the possible *C. difficile*-associated disease (especially in the presence of appropriate clinical signs) on the background of antibiotics intake or previous antibiotic therapy is important prerequisite for correct and adequate management of a patient with relapse of DD [5]. According to Makar et al. 1.14 % of patients with acute diverticulitis develop *C. difficile*-associated disease [7].

Patients with concomitant *C. difficile*-associated disease have increased risk of diverticulitis morbidity (OR 1.45, 95 % CI [1.21; 1.74]) and mortality in hospital (OR 2.78, 95 % CI [1.30; 5.95]) [7]. The likelihood of developing *C. difficile*-associated disease (except for antibiotic therapy) significantly increases such disease predictors as long-term hospital stay and compromised immune status (e.g. due to old age).

According to the study by Lessa et al. patients of 65 years of age and older were about nine times more likely to develop *C. difficile*-associated disease than the younger group of patients (OR 8.65; 95 % CI [8.16; 9.31]) [8]. It should be noted that if a patient develops a clinical signs of *C. difficile*-associated disease, treatment may be started pending laboratory confirmation. Negative laboratory test results do not exclude the diagnosis [5, 9].

Conclusion

We presented a clinical case of DD relapse (acute diverticulitis) in 91 year-old sedentary woman receiving NSAIDs for back pain. At the background of severe aggravation of constipation patient developed clinical symptoms of diverticulitis, accompanied by widespread inflammatory changes in the intestinal wall.

On the background of antibiotic therapy severe diarrhea was developed. This condition required

anticrostrial therapy (vancomycin), pending laboratory confirmation of the infection. Combined therapy of DD aggravation and *C. difficile*-associated disease provided to achieve a stable improvement in the condition.

Reference / Литература

1. Tănase I., Păun S., Stoica B., Negoii I., Gaspar B., Beuran M. Epidemiology of the diverticular disease – Systematic review of the literature. *Chirurgia (Bucur)*. 2015;110:9–14.
2. Wess L., Eastwood M.A., Wess T.J., Busuttil A., Miller A. Cross linking of collagen is increased in colonic diverticulosis. *Gut*. 1995;37:91–4. DOI: 10.1136/gut.37.1.91
3. Brian West A. The pathology of diverticulosis: Classical concepts and mucosal changes in diverticula. *J Clin Gastroenterol*. 2006;40:126–31. DOI: 10.1097/01.mcg.0000225508.90417.07
4. Klarenbeek B.R., Samuels M., Van Der Wal M.A., Van Der Peet D.L., Meijerink W.J., Cuesta M.A. Indications for elective sigmoid resection in diverticular disease. *Ann Surg*. 2010;251:670–4. DOI: 10.1097/SLA.0b013e3181d3447d
5. Ivashkin V.T., Yushchuk N.D., Mayev I.V., Lapina T.L., Poluektova Y.A., Shifrin O.S., et al. Diagnostics and treatment of Clostridium difficile-associated disease: Guidelines of the Russian gastroenterological association. *Rus J Gastroenterol Hepatol Coloproctol*. 2016;26(5):56–65 (In Russ.). DOI: 10.22416/1382-4376-2016-26-5-56-65
6. Tursi A., Elisei W. Role of Inflammation in the Pathogenesis of Diverticular Disease. *Mediators Inflamm*. 2019 Mar 14. DOI: 10.1155/2019/8328490
7. Makar M., Makar G., Xia W., Greenberg P., Patel A.V. Association of Clostridioides difficile with adverse clinical outcomes in patients with acute diverticulitis: A nationwide study. *J Gastroenterol Hepatol*. 2021;36:983–9. DOI: 10.1111/jgh.15240
8. Lessa F.C., Mu Y., Bamberg W.M., Beldavs Z.G., Dumyati G.K., Dunn J.R., et al. Burden of Clostridium difficile Infection in the United States. *N Engl J Med*. 2015;372:825–34. DOI: 10.1056/nejmoa1408913
9. Paredes-Sabja D., Shen A., Sorg J.A. Clostridium difficile spore biology: sporulation, germination, and spore structural proteins. *Trends Microbiol*. 2014;22:406–16. DOI: 10.1016/j.tim.2014.04.003

Information about the authors

Anastasia A. Makushina* — Clinical Resident, Department of Internal Disease Propaedeutics, Gastroenterology and Hepatology, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).

Contact information: makushinanast@gmail.com; 119435, Moscow, Pogodinskaya str., 1, bld. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1390-2981>

Lyudmila N. Androsova — Physician in the 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: androsova_l_n_1@staff.sechenov.ru; 119435, Moscow, Pogodinskaya str., 1, bld. 1.

Сведения об авторах

Макушина Анастасия Алексеевна* — ординатор 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: makushinanast@gmail.com; 119435, Москва, ул. Погодинская, д. 1, стр. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1390-2981>

Андросова Людмила Николаевна — врач 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: androsova_l_n_1@staff.sechenov.ru; 119435, г. Москва, ул. Погодинская, д. 1, стр. 1.

Kirill B. Puzakov — Cand. Sci. (Med.), Head of the Department of X-ray Diagnostics, Vasilenko Clinic of Internal Disease Propaedeutics, Gastroenterology and Hepatology, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).

Contact information: 119435, Moscow, Pogodinskaya str., 1, bld. 1.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9017-8205>

Alexey V. Okhlobystin — Cand. Sci. (Med.), Assoc. Prof. of the Department of internal diseases propedeutics, gastroenterology and hepatology, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).

Contact information: okhlobystin_a_v@staff.sechenov.ru; 119435, Moscow, Pogodinskaya str., 1, bld. 1.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4617-2292>

Maria A. Tatarkina — Cand. Sci. (Med.), head of ultrasound diagnostics department, Vasilenko Clinic of internal diseases propaedeutics, gastroenterology and hepatology, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).

Contact information: 119435, Moscow, Pogodinskaya str., 1, bld. 1.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4109-7764>

Oleg S. Shifrin — Dr. Sci. (Med.), Prof., Chair of Internal Disease Propaedeutics, Gastroenterology and Hepatology, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); Head of the 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: shifrin_o_s@staff.sechenov.ru; 119435, Moscow, Pogodinskaya str., 1, bld. 1.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8148-2862>

Пузаков Кирилл Борисович — кандидат медицинских наук, заведующий отделением лучевой диагностики 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: 119435, г. Москва, ул. Погодинская, д. 1, стр. 1.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9017-8205>

Охлобыстин Алексей Викторович — кандидат медицинских наук, доцент 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: okhlobystin_a_v@staff.sechenov.ru; 119435, г. Москва, ул. Погодинская, д. 1, стр. 1.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4617-2292>

Татаркина Мария Александровна — кандидат медицинских наук, заведующая отделением ультразвуковой 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:

119435, г. Москва, ул. Погодинская, д. 1, стр. 1.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4109-7764>

Шифрин Олег Самуилович — 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; заведующий отделением 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: shifrin_o_s@staff.sechenov.ru; 119435, г. Москва, ул. Погодинская, д. 1, стр. 1.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8148-2862>

Submitted: 14.03.2022 Accepted: 14.04.2022 Published: 15.05.2022

Поступила: 14.03.2022 Принята: 14.04.2022 Опубликовано: 15.05.2022

* Corresponding author / Автор, ответственный за переписку



Клинические рекомендации Российского общества хирургов, Российской гастроэнтерологической ассоциации, Ассоциации хирургов-гепатологов и Эндоскопического общества «РЭндО» по диагностике и лечению хронического панкреатита

В.Т. Ивашкин¹, А.Г. Кригер², А.В. Охлобыстин^{1,*}, М.А. Анищенко³, С.С. Кардашева¹, С.А. Алексеенко⁴, С.Ф. Багненко⁵, М.И. Быков⁶, С.А. Будзинский³, И.М. Буриев⁷, В.А. Вишневский², Э.И. Гальперин¹, В.П. Глабай¹, В.Р. Гольцов⁸, Т.Г. Дюжева¹, Г.Г. Кармазановский^{2,3}, М.П. Королев⁹, Д.М. Красильников¹⁰, Ю.А. Кучерявый¹¹, И.В. Маев¹², Н.А. Майстренко¹³, М.Ф. Осипенко¹⁴, М.И. Прудков¹⁵, В.И. Симаненков¹⁶, Е.Г. Солоницин¹⁷, А.В. Федоров^{2,12}, Е.Д. Федоров³, И.Б. Хлынов¹⁵, М.В. Чикунова¹⁵, А.В. Шабунин¹⁸, С.Г. Шаповальянц³, А.А. Шептулин¹, О.С. Шифрин¹

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

² ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр хирургии им. А.В. Вишневского» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Российская Федерация

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

⁴ ФГБОУ ВО «Дальневосточный государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Хабаровск, Российская Федерация

⁵ ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Российская Федерация

⁶ ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Краснодар, Российская Федерация

⁷ ГБУЗ «Городская клиническая больница № 4» Департамента здравоохранения г. Москвы, Москва, Российская Федерация

⁸ ГБУ «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт скорой помощи им. И.И. Джанелидзе», Санкт-Петербург, Российская Федерация

⁹ ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Российская Федерация

¹⁰ ФГАОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Казань, Российская Федерация

¹¹ АО «Ильинская больница», Красногорск, Московская область, Российская Федерация

¹² ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Российская Федерация

¹³ ФГБОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» Министерства обороны Российской Федерации, Санкт-Петербург, Российская Федерация

¹⁴ ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Новосибирск, Российская Федерация

¹⁵ ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Екатеринбург, Российская Федерация

¹⁶ ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Российская Федерация

¹⁷ ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова», Санкт-Петербург, Российская Федерация

¹⁸ ГБУЗ «Городская клиническая больница им. С.П. Боткина» Департамента здравоохранения г. Москвы, Москва, Российская Федерация

Цель: представить современные методы диагностики и лечения хронического панкреатита для врачей-гастроэнтерологов, врачей общей практики и врачей-терапевтов.

Основное содержание. Хронический панкреатит (ХП) — длительное воспалительное заболевание поджелудочной железы, проявляющееся необратимыми морфологическими изменениями паренхимы и протоков органа, которые вызывают боль и/или стойкое снижение функции. Современные представления об этиологии ХП отражает классификация TIGAR-O. К критериям установления диагноза ХП относят характерные жалобы на приступы абдоминальной боли и/или клинические и лабораторные признаки экзокринной, эндокринной недостаточности при обязательном выявлении достоверных морфологических изменений (кальцификатов в паренхиме и камней в протоках поджелудочной железы, расширения главного панкреатического протока и его ветвей). КТ, МРХПГ и эндосонография панкреатобилиарной зоны рекомендуются как методы выбора для верификации диагноза ХП. Консервативное лечение пациентов с ХП направлено на купирование симптомов и предотвращение развития осложнений. Отдельные случаи с некупируемой болью в животе, а также осложненное течение заболевания (развитие протоковой гипертензии за счет вирсунголитиаза или стриктур протока ПЖ, механической желтухи, обусловленной компрессией холедоха, симптоматических постнекротических кист, портальной гипертензии за счет сдавления конfluence воротной вены или тромбоза селезеночной вены, стойкого нарушения пассажа пищи по двенадцатиперстной кишке, ложной анаризмы бассейна чревного ствола и верхней брыжеечной артерии) служат показанием к эндоскопическому или хирургическому лечению. В Рекомендациях представлены современные подходы к диагностике, консервативному, эндоскопическому и хирургическому лечению ХП, профилактике его осложнений.

Заключение. Выполнение клинических рекомендаций может способствовать своевременному установлению диагноза и улучшению качества оказания медицинской помощи пациентам с хроническим панкреатитом.

Ключевые слова: поджелудочная железа, хронический панкреатит, сахарный диабет, псевдокиста поджелудочной железы, панкреатическая гипертензия, эндоскопическое стентирование главного панкреатического протока, продольная панкреатикоюностомия

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования: Ивашкин В.Т., Кригер А.Г., Охлобыстин А.В., Анищенко М.А., Кардашева С.С., Алексеенко С.А., Багненко С.Ф., Быков М.И., Будзинский С.А., Буриев И.М., Вишневский В.А., Гальперин Э.И., Глабай В.П., Гольцов В.Р., Дюжева Т.Г., Кармазановский Г.Г., Королев М.П., Красильников Д.М., Кучерявый Ю.А., Маев И.В., Майстренко Н.А., Осипенко М.Ф., Прудков М.И., Симаненков В.И., Солоницин Е.Г., Федоров А.В., Федоров Е.Д., Хлынов И.Б., Чикунова М.В., Шабунин А.В., Шаповальянц С.Г., Шептулин А.А., Шифрин О.С. Клинические рекомендации Российского общества хирургов, Российской гастроэнтерологической ассоциации, Ассоциации хирургов-гепатологов и Эндоскопического общества «РЭндО» по диагностике и лечению хронического панкреатита. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2022;32(2):99–156. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2022-32-2-99-156>

Clinical Guidelines of the Russian Society of Surgeons, the Russian Gastroenterological Association, the Association of Surgeons-Hepatologists and the Endoscopic Society “REndO” on Diagnostics and Treatment of Chronic Pancreatitis

Vladimir T. Ivashkin¹, Andrey G. Krieger², Alexey V. Okhlobystin^{1,*}, Maria A. Anishchenko³, Svetlana S. Kardasheva¹, Sergey A. Alekseyenko⁴, Sergey F. Bagnenko⁵, Mikhail I. Bykov⁶, Stanislav A. Budzinsky³, Ilya M. Buriyev⁷, Vladimir A. Vishnevsky², Eduard I. Galperin¹, Vladimir P. Glabay¹, Valery R. Goltsov⁸, Tatyana G. Dyuzheva¹, Grigory G. Karmazanovsky^{2,3}, Mikhail P. Korolev⁹, Dmitry M. Krasilnikov¹⁰, Yuriy A. Kucheryavy¹¹, Igor V. Mayev¹², Nikolay A. Maistrenko¹³, Marina F. Osipenko¹⁴, Mikhail I. Prudkov¹⁵, Vladimir I. Simanenko¹⁶, Evgeny G. Solonitsin¹⁷, Andrey V. Fedorov^{2,12}, Evgeniy D. Fedorov³, Igor B. Khlynov¹⁵, Marina V. Chikunova¹⁵, Alexey V. Shabunin¹⁸, Sergey G. Shapovalyants³, Arkadiy A. Sheptulin¹, Oleg S. Shifrin¹

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

² A.V. Vishnevsky National Medical Research Center of Surgery, Moscow, Russian Federation

³ N.I. Pirogov Russian National Research Medical University Moscow, Russian Federation

⁴ Far Eastern State Medical University, Khabarovsk, Russian Federation

⁵ I.P. Pavlov First St. Petersburg State Medical University, St. Petersburg, Russian Federation

⁶ Kuban State Medical University, Krasnodar, Russian Federation

⁷ City Clinical Hospital No. 4, Moscow, Russian Federation

⁸ I.I. Dzhanelidze Research Institute of Emergency Care, St. Petersburg, Russian Federation

⁹ St. Petersburg State Pediatric Medical University, St. Petersburg, Russian Federation

¹⁰ Kazan State Medical University, Kazan, Russian Federation

¹¹ Ilyinskaya Hospital, Krasnogorsk, Moscow region, Russian Federation

¹² A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Moscow, Russian Federation

¹³ S.M. Kirov Military Medical Academy, St. Petersburg, Russian Federation

¹⁴ Novosibirsk State Medical University, Novosibirsk, Russian Federation

¹⁵ Ural State Medical University, Yekaterinburg, Russian Federation

¹⁶ I.I. Mechnikov North-Western State Medical University, St. Petersburg, Russian Federation

¹⁷ V.A. Almazov National Medical Research Center, St. Petersburg, Russian Federation

¹⁸ S.P. Botkin City Clinical Hospital, Moscow, Russian Federation

Aim: to present modern methods of diagnosis and treatment of chronic pancreatitis for gastroenterologists, general practitioners and physicians.

Chronic pancreatitis (CP) is a long-term inflammatory disease of the pancreas, manifested by irreversible morphological changes in the parenchyma and pancreatic ducts, which cause pain and/or persistent impairment of function. Current concept on the etiology of CP is reflected by the TIGAR-O classification. The criteria for establishing the diagnosis of CP include typical attacks of abdominal pain and/or clinical and laboratory signs of exocrine, endocrine insufficiency with the mandatory detection of characteristic morphological changes (calcifications in the parenchyma and pancreatic ductal stones, dilatation of the main pancreatic duct and its branches). CT, MRCP, and pancreatobiliary endosonography are recommended as the methods of choice to verify the diagnosis of CP. Conservative treatment of patients with CP is provided for symptom relief and prevention of complications. Individual cases with severe non-interactable abdominal pain, as well as a complicated course of the disease (development of ductal hypertension due to main pancreatic duct stones or strictures, obstructive jaundice caused by compression of the common bile duct, symptomatic postnecrotic cysts, portal hypertension due to compression of the portal vein or thrombosis of the splenic vein, persistent duodenal obstruction, pseudoaneurysm of the celiac trunk basin and the superior mesenteric artery) serve as an indication for endoscopic or surgical treatment. The Guidelines set out modern approaches to the diagnosis, conservative, endoscopic and surgical treatment of CP, and the prevention of its complications.

Conclusion. The implementation of clinical guidelines can contribute to the timely diagnosis and improve the quality of medical care for patients with chronic pancreatitis.

Keywords: pancreas, chronic pancreatitis, diabetes mellitus, pancreatic pseudocyst, pancreatic hypertension, endoscopic stenting of the main pancreatic duct, lateral pancreaticojejunostomy

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

For citation: Ivashkin V.T., Krieger A.G., Okhlobystin A.V., Anishchenko M.A., Kardasheva S.S., Alekseyenko S.A., Bagnenko S.F., Bykov M.I., Budzinsky S.A., Buriyev I.M., Vishnevsky V.A., Galperin E.I., Glabay V.P., Goltsov V.R., Dyuzheva T.G., Karmazanovsky G.G., Korolev M.P., Krasilnikov D.M., Kucheryavy Yu.A., Mayev I.V., Maistrenko N.A., Osipenko M.F., Prudkov M.I., Simanenko V.I., Solonitsyn Ye.G., Fedorov A.V., Fedorov Ye.D., Khlynov I.B., Chikunova M.V., Shabunin A.V., Shapovalyants S.G., Sheptulin A.A., Shifrin O.S. Clinical Guidelines of the Russian Society of Surgeons, the Russian Gastroenterological Association, the Association of Surgeons-Hepatologists and the Endoscopic Society "REndO" on Diagnostics and Treatment of Chronic Pancreatitis. Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology. 2022;32(2):99–156. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2022-32-2-99-156>

Термины и определения

Абсцедирование — присоединение к воспалительному процессу вторичной инфекции, вызывающей образование абсцесса.

Абсцесс поджелудочной железы — полость, располагающаяся в тканях ПЖ, заполненная гноями и некротическими массами.

Вирсунголит — конкремент протока ПЖ.

Внутрипротоковая папиллярно-муцинозная опухоль — погранично злокачественная опухоль ПЖ, развивающаяся в ее протоковой системе и характеризующаяся наличием сосочковых разрастаний слизистой и образованием муцина.

Кистозно-воспалительная трансформация (КВТ) двенадцатиперстной кишки — воспалительное и кистозное поражение ее стенки с локализацией в нисходящей части кишки, которое встречается у пациентов ХП.

Ложная аневризма — полость, которая располагается вне сосуда и сообщается с его просветом. Ложная аневризма образуется при травме сосудистой стенки, вследствие чего нарушается ее целостность.

Панкреатическая гипертензия — увеличение давления в протоковой системе ПЖ вследствие нарушения оттока панкреатического секрета. Проявляется в виде расширения протока ПЖ.

Постнекротическая (ложная) киста поджелудочной железы (от греч. κύστη — пузырь) — полость, возникающая в ткани ПЖ в результате некроза паренхимы органа, содержащая панкреатический секрет и тканевой детрит. Истинные кисты ПЖ имеют внутреннюю эпителиальную выстилку. Стенки ложных (псевдокист) лишены такой выстилки и состоят из фиброзной ткани.

Стеаторрея или стеаторея — патологический симптом, характеризующийся наличием избыточного количества жира в кале.

Функциональные пробы поджелудочной железы — методы определения внешне- или внутрисекреторной функции ПЖ.

Хронический панкреатит — длительное воспалительное заболевание ПЖ, проявляющееся необратимыми морфологическими изменениями, которые вызывают боль и/или стойкое снижение функции.

Экзокринная панкреатическая недостаточность — клинический синдром, возникающий при разрушении более 90 % активной паренхимы ПЖ.

Эндоскопическая папиллосфинктеротомия — рассечение сфинктерного аппарата большого сосочка двенадцатиперстной кишки с помощью папиллотомы через дуоденоскоп.

Эндоскопическая ретроградная холангиопанкреатография — эндоскопическое исследование, которое заключается в канюляции большого сосочка двенадцатиперстной кишки через дуоденоскоп и введении рентген-контрастного препарата в желчные и панкреатический протоки под рентгенологическим контролем.

1. Краткая информация по заболеванию или состоянию (группе заболеваний или состояний)

1.1. Определение заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)

Хронический панкреатит (ХП) — длительное воспалительное заболевание ПЖ, проявляющееся необратимыми морфологическими изменениями паренхимы и протоков органа, которые вызывают боль и/или стойкое снижение функции [1, 2].

1.2. Этиология и патогенез заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)

Современные представления об этиологии ХП отражает классификация TIGAR-O (Toxic-metabolic, Idiopathic, Genetic, Autoimmune, Recurrent acute, Obstructive) [3], согласно которой выделяют:

Токсический/метаболический:

- алкоголь,
- табакокурение,
- гипертриглицеридемия,
- гиперкальциемия,
- хроническая почечная недостаточность,
- действие медикаментов и токсинов.

Наследственный:

- аутосомно-доминантный
 - ♦ мутации катионического трипсиногена (PRSS1, мутации в кодонах 29 и 122);
- аутосомно-рецессивный
 - ♦ мутации CFTR (cystic fibrosis transmembrane conductance regulator),
 - ♦ мутации SPINK1 (serine protease inhibitor, Kazal type 1),
 - ♦ мутации катионического трипсиногена (кодоны 16, 22, 23),

Аутоиммунный:

- изолированный АИП,
- АИП, ассоциированный с другими аутоиммунными заболеваниями.

ХП как следствие рецидивирующего и тяжелого острого панкреатита:

- постнекротический (тяжелый острый панкреатит),
- рецидивирующий острый панкреатит,
- сосудистые заболевания/ишемический,
- лучевой.

Обструктивный:

- стеноз сфинктера Одди,
- обструкция протока (например, опухолью, периапулярными кистами двенадцатиперстной кишки),
- посттравматические рубцы панкреатических протоков (осложнение эндоскопических процедур: папиллосфинктеротомии, экстракции конкрементов и т.д.),

- *pancreas divisum*.

Идиопатический:

- раннего начала (средний возраст 20 лет, боль),
- позднего начала (средний возраст 56 лет, боль отсутствует у 50 % пациентов; быстрое развитие кальцификации, экзо- и эндокринной недостаточности),
- **тропический:**
 - тропический кальцифицирующий панкреатит,
 - фиброкалькулезный панкреатический диабет.

Токсические факторы

Алкоголь является причиной ХП в 60–70 % случаев. Доза ежедневного употребления алкоголя, при которой ХП возникает в течение 10–15 лет, составляет примерно 60–80 мл/сутки. Пол, наследственные и другие факторы могут играть базовую роль, и, вследствие этого, термин «токсический панкреатит» не обязательно подразумевает хронический алкоголизм или последствия злоупотребления алкоголем [4]. Курение существенно потенцирует действие алкоголя (мультипликативный эффект), повышая риск развития и также прогрессирования ХП [5, 6]. Результаты наблюдательных исследований свидетельствуют, что значение табакокурения в генезе ХП может быть даже более существенным, нежели чем алкоголя [7].

Диета

Зависимость между нутритивной недостаточностью, присутствием в диете каких-либо определенных продуктов, а также гипертриглицеридемией, другими гиперлипидемиями и развитием ХП достоверно не установлена.

Для диагностики гипертриглицеридемического панкреатита необходимо повышение триглицеридов сыворотки крови более 1000 мг/дл (11,2 ммоль/л). Однако рецидив панкреатита может возникать уже при меньшем подъеме уровня триглицеридов крови — более 500 мг/дл (5,6 ммоль/л) [8, 9].

Наследственные факторы

Мутации гена катионического трипсиногена (PRSS1) приводят к синтезу патологически активного трипсина и развитию наследственного панкреатита [10]. У пациентов наследственным панкреатитом симптомы обычно возникают гораздо раньше (в возрасте до 20 лет), заболевание быстро прогрессирует, на этом фоне повышается риск развития аденокарциномы ПЖ.

У пациентов с идиопатическим ХП выявлены мутации гена регулятора трансмембранной проводимости муковисцидоза (CFTR) [11] и ингибитора трипсина (PSTI или SPINK1) [12]. В смешанной российской популяции мутация N34S в гене SPINK1 встречается достоверно чаще, чем в контроле (14,6 и 2,9 % соответственно; $p < 0,05$). Отношение шансов развития идиопатического ХП при наличии мутации N34S в этом исследовании составило 4,6 [13]. Мутация N34S определяет 10 % и более случаев идиопатического ХП [14].

Обструкция протоков

Состояниями, связанными с развитием обструктивного ХП, являются травма, наличие конкрементов, ложные кисты и опухоли. Окончательно не доказано, возникает ли ХП на фоне *pancreas divisum* и дисфункции сфинктера Одди.

Иммунологические факторы

АИП может возникать изолированно или в сочетании с синдромом Шегрена, воспалительными заболеваниями кишечника и многими другими аутоиммунными заболеваниями [15]. В последние годы выделяют два типа АИП — I и II [16].

Другие и редкие метаболические факторы

К доказанным причинам ХП относятся хроническая почечная недостаточность и гиперпаратиреоз, ишемическое поражение при атеросклерозе мезентериальных сосудов, тогда как точная роль лекарственных средств и токсических веществ остается не доказанной [17].

Кистозно-воспалительная трансформация (КВТ) двенадцатиперстной кишки — воспалительное и кистозное поражение ее стенки с локализацией в нисходящей части кишки, которое встречается у пациентов ХП. Возможны три механизма развития КВТ.

1. Воспаление дорсальной части головки ПЖ, внедренной в стенку ДПК, вследствие нарушения оттока секрета по санториниевому протоку;

2. Вторичное распространение воспалительного процесса с головки ПЖ на парадуоденальную клетчатку и стенку ДПК;

3. Редко — первичное воспалительно-кистозное поражение истинно гетеротопированной панкреатической ткани с вторичным обструктивным панкреатитом либо с параллельным развитием ХП при злоупотреблении алкоголем [18].

1.3. Эпидемиология заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)

Распространенность ХП в Европе составляет 25,0–26,4 случая на 100 тыс. населения, в России — 27,4–50,0 случая на 100 тыс. населения [17]. Заболеваемость ХП в развитых странах колеблется в пределах 5–10 случаев на 100 тыс. населения; в мире в целом — 1,6–23,0 случая на 100 000 населения в год [19–22]. В мире наблюдается тенденция к увеличению заболеваемости острым и хроническим панкреатитом, за последние 30 лет — более чем в 2 раза [17]. Обычно ХП развивается в зрелом возрасте (35–50 лет). В развитых странах средний возраст момента установления диагноза снизился с 50 до 39 лет, мужчины болеют ХП в 2 раза чаще женщин, отмечается тенденция к увеличению доли женщин среди заболевших (на 30 %); первичная инвалидизация пациентов достигает 15 % [8, 21].

Летальность после первичного установления диагноза ХП составляет до 20 % в течение первых 10 лет и более 50 % — через 20 лет, составляя в среднем 11,9 %. 15–20 % пациентов ХП погибают от осложнений, возникающих во время обострений панкреатита, другие — вследствие вторичных нарушений пищеварения и инфекционных осложнений [19, 20].

1.4. Особенности кодирования заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний) по Международной статистической классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем

К.86.0 Алкогольный хронический панкреатит

К.86.1 Другие формы хронического панкреатита (инфекционный, непрерывно-рецидивирующий, возвратный)

К.86.2 Киста поджелудочной железы

К.86.3 Псевдокисты поджелудочной железы

К.86.8 Другие уточненные заболевания поджелудочной железы (атрофия, литиаз, фиброз, цирроз, панкреатический инфантилизм, некроз)

К.90.1 Панкреатическая стеаторея

1.5. Классификация заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)

1. По этиологии:

- билиарнозависимый,
- алкогольный,
- дисметаболический,
- инфекционный,
- лекарственный,
- аутоиммунный,
- идиопатический.

2. По клиническим проявлениям:

- болевой,
- диспептический,

- сочетанный,
 - латентный.
3. По морфологическим признакам:
- интерстициально-отечный,
 - паренхиматозный,
 - фиброзно-склеротический,
 - гиперпластический,
 - кистозный.
4. По характеру клинического течения:
- редко рецидивирующий,
 - часто рецидивирующий,
 - с постоянно присутствующей симптоматикой

ХП.

5. Осложнения:

- нарушение оттока желчи и пассажа дуоденального содержимого,
- портальная гипертензия (подпеченочная),
- псевдоаневризма,
- эндокринные нарушения:
 - ♦ панкреатогенный сахарный диабет,
 - ♦ гипогликемические состояния и др.,
- воспалительные изменения: абсцесс, киста, парапанкреатит, «ферментативный» холецистит, пневмония, экссудативный плеврит, паранефрит и пр.

1.6. Клиническая картина заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)

Наиболее типичные клинические проявления ХП — боль в животе и симптомы недостаточности функции ПЖ, однако в ряде случаев клиническая картина заболевания может манифестировать клинической картиной осложнений.

Боль в животе — основной симптом ХП. Обычно боль локализуется в эпигастрии с иррадиацией в спину, усиливаясь после приема пищи и уменьшаясь в положении сидя или наклоне вперед. Боль наблюдается у 80–90 % пациентов, у 10–20 % отмечается «безболевого панкреатита» [23]. Приступы боли могут рецидивировать (тип А: непродолжительные приступы боли с длительностью до 10 дней на фоне длительных безболевого периода), иногда пациенты испытывают постоянную боль (тип В: более тяжелые и длительные эпизоды с безболевыми периодами длительностью 1–2 месяца, чаще наблюдается при алкогольном ХП) [24].

Недостаточность внешнесекреторной функции ПЖ, проявляющаяся клинически, возникает только при снижении функциональной активности железы более чем на 90 %. Клиническими проявлениями нарушения всасывания жиров являются стеаторея и метеоризм, потеря массы тела (у 30–52 % пациентов). Алкогольный панкреатит чаще, чем панкреатит другой этиологии, приводит к экзокринной недостаточности [25]. У пациентов с алкогольным панкреатитом признаки мальдигестии возникают в среднем через 10 лет от появления первых клинических симптомов.

Эндокринная панкреатическая недостаточность со временем развивается у 70 % пациентов с ХП в виде нарушения толерантности к глюкозе. Сахарный диабет возникает при длительном течении ХП, вероятность возникновения сахарного диабета постепенно возрастает спустя 10 лет от начала манифестации ХП [26, 27].

Панкреатогенный СД отличается от диабета 1-го и 2-го типа более высоким риском развития гипогликемии и сниженной частотой кетоацидоза [28, 29]. На сегодняшний день панкреатогенный сахарный диабет в исходе развития ХП следует относить к типу 3 с [29].

Такие осложнения, как макро-/микроангиопатия, нефропатия, нейропатия и ретинопатия, являются столь же частыми, как и при диабете 1-го типа [30].

Клинические проявления заболевания значительно различаются в зависимости от его стадии [31] (табл. 1).

Осложнения хронического панкреатита

Приблизительно у 1/3 пациентов с ХП встречаются *псевдокисты ПЖ* [32], они могут быть самых разных размеров, чаще бессимптомными, или провоцировать клиническую картину компрессии соседних органов, вызывая боли в верхней половине живота. Спонтанная регрессия псевдокист при ХП возникает реже, чем при остром панкреатите [32]; у пациентов с алкогольным ХП спонтанная регрессия описана в 25,7 % случаев, а персистенция без клинических проявлений — в 23 % [33]. Риск развития серьезных осложнений при бессимптомном течении хронических псевдокист составляет <10 % [32].

Таблица 1. Определение клинической стадии ХП с оценкой прогноза

Стадия	Признаки	Прогноз
1	Доклиническая. Признаки ХП по данным лучевых методов диагностики	Неизвестен
2	Начальных проявлений. Боль типа «А». Повторные приступы острого панкреатита. Снижение качества жизни. Длительность: 4–7 лет	↑ риск панкреонекроза, осложнений острого панкреатита
3	Персистирующая симптоматика. Боль типа «В». Эндо- и/или экзокринная недостаточность	Трофологическая недостаточность
4	Атрофия ПЖ. Выраженная недостаточность ПЖ. Интенсивность боли снижается, отсутствуют эпизоды острого панкреатита	Сахарный диабет, трофологическая недостаточность. Повышен риск рака ПЖ

Обострение ХП и повторные приступы острого панкреатита на фоне ХП могут приводить к *панкреонекрозу с развитием инфекционных осложнений* (воспалительные инфильтраты, абсцессы, гнойные холангиты, септические состояния). *Дуоденальный стеноз* развивается менее чем в 5 % наблюдений. Основной причиной дуоденальной непроходимости считается распространение воспаления на парадуоденальную клетчатку и стенку ДПК. Развитие декомпенсированной формы нарушения эвакуации из желудка возникает редко [34–36].

Отек и развитие фиброза ПЖ могут вызывать сдавление общего желчного протока с развитием *механической желтухи* (у 16–35 % пациентов). В некоторых случаях желтуха может быть постоянной или носить рецидивирующий характер с незначительным риском развития вторичного билиарного цирроза печени. Возникновению желтухи предшествует боль в верхнем отделе живота, характерная для обострения ХП [22, 37, 38].

Портальная гипертензия, обусловленная сдавлением или тромбозом воротной, верхней брыжечной или селезеночной вен вследствие воспаления и фиброза перипанкреатической клетчатки, отмечается у 7–18 % пациентов. Кровотечения из флeбэктазий пищевода или желудка не являются частым осложнением ХП [39].

Кишечные кровотечения у пациентов с ХП являются патогномоничным симптомом *ложной аневризмы (ЛА) ветвей чревного ствола и верхней брыжечной артерии*. При этом при гастроудоденоскопии не обнаруживаются изъязвлений в желудке и двенадцатиперстной кишке, флeбэктазий пищевода. Выделение крови из большого сосочка ДПК при дуоденоскопии регистрируется в 14 % наблюдений [40].

Следствием прогрессирующего фиброза ПЖ и панкреатической мальдигестии, не контролируемой заместительной ферментной терапией, является синдром мальабсорбции с развитием дефицита микронутриентов. Поэтому признаки дефицита незаменимых макро- и микронутриентов также относят к осложнениям ХП с внешнесекреторной недостаточностью ПЖ [41, 42]. Пациенты с ХП в первую очередь подвержены риску развития недостаточности витаминов (А, D, Е и К) [43, 44] и витамина В₁₂. Остеопороз является установленным осложнением ХП [42].

При длительном течении ХП возрастает риск развития рака ПЖ [45, 46]. Для пациентов с пятилетним анамнезом ХП риск развития рака возрастает в 8 раз [47]. По данным метаанализа, с умеренным риском развития рака ПЖ (ОШ 1,41; 95 % ДИ 1,07–1,84; $p = 0,013$) связаны мутации гена CFTR при ХП, а мутации гена SPINK1 не повышают риск рака (ОШ 1,52; 95 % ДИ, 0,67–3,45; $p = 0,315$) [14]. Предшественником рака ПЖ может быть панкреатическая интраэпителиальная

неоплазия (PANcreatic Intraepithelial Neoplasia — PanIN) — специфические морфологические изменения в стенках протоков [17].

Возможные осложнения также включают в себя: *эрозивный эзофагит, синдром Маллори — Вейсса, гастродуоденальные язвы (они обусловлены значительным снижением продукции бикарбонатов ПЖ) и абдоминальный ишемический синдром*.

2. Диагностика заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний), медицинские показания и противопоказания к применению методов диагностики

Критерии установления диагноза заболевания/состояния.

Диагноз хронического панкреатита устанавливается на основании:

1) *анамнестических данных (характерные жалобы на приступы абдоминальной боли и/или клинические признаки экзокринной и/или эндокринной недостаточности ПЖ, выявление хронического панкреатита прежде);*

2) *физикального обследования (болезненность мышц брюшной стенки при пальпации в зоне проекции поджелудочной железы);*

3) *лабораторного обследования (признаки экзокринной и эндокринной недостаточности ПЖ по данным функциональных тестов);*

4) *инструментального обследования (кальцификаты в паренхиме и протоках поджелудочной железы, расширение главного панкреатического протока и его ветвей по данным КТ, МРХПГ, ЭСПБЗ).*

Комментарии: Диагноз ХП рекомендуется устанавливать на основании достоверных морфологических критериев или сочетания морфологических и функциональных критериев. КТ, а также МРХПГ и ЭСПБЗ рекомендуются как методы выбора для верификации диагноза ХП. Для верификации диагноза может потребоваться выполнение одного или всех наиболее точных методов, включая динамические исследования через 6–12 месяцев при недостаточном соответствии обнаруживаемых признаков диагнозу ХП.

2.1. Жалобы и анамнез

Характерные для пациентов с ХП жалобы и данные анамнеза указаны в подразделе 1.6.

2.2. Физикальное обследование

Физикальное обследование в период обострения ХП позволяет определить болезненность в зоне Шоффара при пальпации живота, сочетающуюся с умеренной резистентностью мышц передней брюшной стенки; положительный симптом

Мейо — Робсона — болезненность при пальпации в области левого реберно-позвоночного угла.

2.3. Лабораторные диагностические исследования

Определение активности альфа-амилазы, липазы в сыворотке крови не является диагностическим маркером ХП, но его определение рекомендуется пациентам с ХП в первые сутки госпитализации и в дальнейшем в динамике в течение одной госпитализации для диагностики осложнений и рецидива острого панкреатита на фоне ХП [48–50].

Уровень убедительности рекомендаций — В.
Уровень достоверности доказательств — 2.

Комментарии: уровень амилазы и липазы крови при ХП может быть незначительно повышен, в пределах нормальных значений или ниже нормальных значений, что объясняется очаговостью воспалительного процесса и выраженностью фиброза ПЖ; в отличие от острого панкреатита, для которого практически всегда характерно повышение ферментов в крови и моче. В случае повышения амилазы при ХП можно подозревать формирование псевдокисты или панкреатического асцита. Стойко повышенный уровень амилазы в крови позволяет сделать предположение о макроамилаземии (при этом амилаза образует крупные комплексы с белками плазмы, не фильтрующиеся почками, и в моче наблюдается нормальная активность амилазы) или внепанкреатических источниках гиперамилаземии (почечная недостаточность; болезни слюнных желез (эпидемический паротит, конкременты, радиационный сиаладенит); осложнения челюстно-лицевой хирургии; «опухолевая» гиперамилаземия (рак легкого, рак пищевода, рак яичников); ожоги; диабетический кетоацидоз; беременность; трансплантация почки; травма головного мозга; применение лекарственных препаратов (морфин); болезни желчных путей (холестит, холедохолитиаз), осложнения язвенной болезни — перфорация или пенетрация язв, непроходимость или инфаркт кишечника, внематочная беременность, перитонит, аневризма аорты, послеоперационная гиперамилаземия).

• Для диагностики **экзокринной панкреатической недостаточности** в клинической практике у пациентов с ХП рекомендуется определение активности панкреатической эластазы-1 в кале [51–53].

Уровень убедительности рекомендаций — А.
Уровень достоверности доказательств — 2.

Комментарии: Прямые методы

Классические зондовые методы определения объема панкреатического сока, определения концентрации в нем ферментов и бикарбонатов имеют крайне ограниченное применение для диагностики ХП вследствие инвазивности, высокой стоимости, низкой доступности стимуляторов

(до настоящего времени препараты не зарегистрированы для медицинского применения в РФ), трудоемкости и плохой переносимости пациентами. По данным этих методов невозможно отличить ХП от недостаточности функции ПЖ без ХП. Прямые методы могут применяться только в рамках клинических исследований в высокоспециализированных клиниках. В отдельных сложных случаях методика применима для дифференциальной диагностики стеатореи.

Совершенствование методики ЭСПБЗ со стимуляцией секретинном позволяет помимо осмотра протоков ПЖ осуществлять поврежденную эвакуацию дуоденального содержимого после введения секретина, воспроизводя, таким образом, классический секретинный тест с помощью эндоскопии. Проблемой метода является небольшой накопленный опыт и отсутствие валидации, что отражается отсутствием этого метода во всех национальных зарубежных рекомендациях по диагностике панкреатической недостаточности на сегодняшний день. В России главным ограничением к его использованию является отсутствие зарегистрированного секретина.

Непрямые методы

Непрямые ФППЖ косвенно оценивают нарушение внешнесекреторной функции, они более доступны по сравнению с прямыми методами, однако имеют меньшую чувствительность и главным образом обнаруживают поздние стадии внешнесекреторной недостаточности.

Определение содержания жира в кале. Стандартное копрологическое исследование с микроскопией капелек нейтрального жира отличается низкой чувствительностью, поэтому, применяя его для верификации стеатореи и оценки эффективности лечения, необходимо проводить анализ 3-кратно и учитывать рацион питания больного.

Метод количественного определения содержания жира в кале разработан еще в 1949 году, он чувствителен для диагностики недостаточности функции ПЖ на поздних стадиях [17]. Тест проводится на фоне соблюдения в течение 5 дней диеты с высоким содержанием жира в отсутствие заместительной ферментной терапии, сбор кала осуществляется в течение 72 часов. В норме коэффициент абсорбции жира составляет не менее 92 % [54]. Метод количественного определения содержания жира в кале используется преимущественно в рамках клинических исследований, в рутинной клинической практике его применять довольно сложно.

Определение активности эластазы-1 в кале. Эластаза-1 сохраняет относительную стабильность по сравнению с другими ферментами ПЖ при прохождении по желудочно-кишечному тракту. Наибольшие преимущества имеет определение эластазы в кале иммуноферментным

методом (с помощью моноклональных антител): данным способом определяется лишь эластаза человека, поэтому результаты теста не зависят от проведения заместительной терапии. Исследование неинвазивное и относительно недорогое, но имеет низкую чувствительность при легкой и умеренной внешнесекреторной недостаточности ПЖ и низкую специфичность при определенной патологии желудочно-кишечного тракта, не связанной с ПЖ [55]. При легкой степени недостаточности внешнесекреторной функции чувствительность метода составляет 63 %.

Диагностическая точность определения эластазы в кале резко снижается при ускорении пассажа, диарее, полифекалии, приводя к ложноположительным результатам (низким значениям эластазы) за счет разведения фермента; аналогичная ситуация может отмечаться при избыточном бактериальном росте в тонкой кишке за счет бактериального гидролиза эластазы. Степень экзокринной панкреатической недостаточности возможно оценивать после купирования/минимизации основных проявлений экзокринной панкреатической недостаточности (диареи, стеатореи) на фоне начальной терапии современными ферментными препаратами [68].

Снижение содержания эластазы в кале свидетельствует о первичной экзокринной недостаточности ПЖ (0–100 мкг/г — тяжелая; 101–200 мкг/г — средняя или легкая), что является показанием для пожизненной, чаще всего для так называемой высокодозной заместительной ферментной терапии. Определять уровень эластазы в динамике практически не имеет смысла, так как количество оставшихся, функционально готовых клеток ПЖ к секреции не может увеличиться. Определение активности эластазы-1 в кале рекомендуется использовать для диагностики ХП при неопределенных результатах методов визуализации, когда экзокринная панкреатическая недостаточность будет служить косвенным признаком ХП.

Дыхательный тест. Дыхательный тест заключается в пероральном приеме ^{13}C -меченного субстрата (смесь триглицеридов), который гидролизуются в просвете кишки в степени, пропорциональной активности панкреатической липазы. Выдыхаемый $^{13}\text{CO}_2$ определяется путем масс-спектрометрии или методом инфракрасной спектроскопии, но, как и при других непрямых тестах, этот анализ имеет переменную чувствительность и специфичность, зависящую от большого числа факторов, в связи с чем мы можем наблюдать противоречивые результаты исследований последних лет. Следует признать, что совершенствование и унификация данной методики, использование стандартной валидированной аппаратуры, строгое соблюдение методологии теста в совокупности открывают

широкие перспективы к его повсеместному использованию [54]. Отсутствие разрешенного к применению на территории России субстрата (^{13}C -смешанные триглицериды) делает его проведение в настоящее время невозможным.

• Всем пациентам с ХП с целью оценки **эндокринной недостаточности** ПЖ рекомендуется регулярное (не реже 1 раза в год) исследование уровня гликозилированного гемоглобина в крови, уровня глюкозы крови натощак или проведение глюкозотолерантного теста [27].

Уровень убедительности рекомендаций — В. Уровень достоверности доказательств — 2.

Комментарии: Диагностика эндокринной недостаточности должна быть своевременной и тщательной путем регулярного (не реже 1 раза в год) исследования уровня гликозилированного гемоглобина в крови, уровня глюкозы крови натощак или проведения глюкозотолерантного теста. Оптимальная форма скрининга остается спорной [28]. Международный экспертный комитет рекомендовал использовать Hb_{A1c} (при уровне $\geq 6,5\%$), а не концентрацию глюкозы в крови для диагностики диабета [56].

2.4. Инструментальные диагностические исследования

Выбор методики визуализации должен быть основан на ее доступности, наличии соответствующих навыков у персонала и степени инвазивности конкретного исследования.

• Всем пациентам с клиническими симптомами, характерными для ХП, при первичном обращении к врачам любого профиля рекомендуется дальнейшее целенаправленное обследование с использованием методов лучевой диагностики для подтверждения или исключения ХП [38, 57, 58].

Уровень убедительности рекомендаций — С. Уровень достоверности доказательств — 5.

Комментарии: Характерная клиническая картина, аномальные результаты функциональных тестов ПЖ позволяют клиницисту рассматривать диагноз ХП как возможный или неопределенный (т.е. клиническое подозрение на ХП), что требует использования более точных лучевых методов исследования для подтверждения диагноза.

Обзорная рентгенография брюшной полости позволяет выявить только выраженную кальцификацию в проекции ПЖ. Данный метод является устаревшим. Согласно результатам проведенных исследований обзорная рентгенография в 30–40 % случаев позволяла выявить кальцификацию ПЖ или внутрипротоковые конкременты, особенно при исследовании в косой проекции. Формально такая находка ранее исключала необходимость дальнейшего обследования для подтверждения диагноза хронического панкреатита [59]. При этом следует помнить, что кальциноз ПЖ чаще всего

встречается при алкогольном, наследственном ХП и редко — при идиопатическом панкреатите [17]. Более того, кальцификация характерна и для рака ПЖ, что в сочетании с низкой чувствительностью не позволяет рекомендовать данную методику как конкурентоспособную и имеющую диагностическую ценность.

• Для первичного скрининга пациентов с клиническими симптомами, характерными для ХП, для исключения других причин боли в животе рекомендуется трансабдоминальное УЗИ в связи с неинвазивным характером метода, простотой выполнения, достаточной специфичностью в определении основных проявлений ХП: увеличения размеров ПЖ, наличия расширения протока ПЖ, вирсунголитиаза и кальциноза паренхимы, постнекротических кист [38, 57, 58].

Уровень убедительности рекомендаций — С. Уровень достоверности доказательств — 5.

Комментарии: Трансабдоминальное УЗИ выступает в качестве метода первичного скрининга по поводу необъяснимой боли в животе. Этот метод позволяет выявить свободную жидкость в брюшной полости, оценить состояние печени, билиарного тракта, почек, патология которых может имитировать ХП или сопутствовать ему, в некоторых случаях — исключить хирургическую и гинекологическую патологию.

УЗИ имеет невысокую чувствительность и специфичность при диагностике ХП. Даже в специально спланированных исследованиях с высоким уровнем специалистов и используемого оборудования, отсутствия ограничений в длительности процедуры, стандартизированным подходом к исследованию и высокой межисследовательской согласованностью, чувствительность и специфичность трансабдоминального УЗИ не превышают 70–80 %, что является определенно недостаточным для диагностики ХП [60].

Исследование должно включать осмотр всех органов брюшной полости, забрюшинного пространства и малого таза. Характерными ультразвуковыми признаками ХП, выявляемыми

в В-режиме, являются повышение эхогенности паренхимы, неоднородность структуры за счет множественных гиперэхогенных тяжей — участков фиброза, наличие кальцинатов паренхимы и конкрементов в протоках ПЖ, диаметр ПП более 2 мм, постнекротические кисты. Диффузные изменения паренхимы ПЖ и увеличение ее размеров без перечисленных выше изменений не позволяют утверждать о наличии ХП [61]. Трансабдоминальное УЗИ способно подтвердить диагноз ХП на поздней стадии, выявить кальцификацию ПЖ и внутрипротоковые кальциевые конкременты (в случае, если их размер превышает 5 мм), псевдокисты, дилатацию ГПП и его боковых ветвей, атрофию паренхимы ПЖ [28, 62].

• Пациентам с ХП с установленным диагнозом бессимптомной псевдокисты ПЖ рекомендуется проведение трансабдоминального УЗИ в динамике в рамках наблюдательной тактики ведения этих пациентов с целью своевременной диагностики возможных осложнений [28, 62].

Уровень убедительности рекомендаций — С. Уровень достоверности доказательств — 5.

Комментарии: Благодаря высокой чувствительности к жидкостным образованиям УЗИ является методом выбора для наблюдения за пациентами с псевдокистами ПЖ.

• В случае отсутствия признаков ХП при трансабдоминальном УЗИ рекомендовано продолжение диагностического поиска — выполнение других инструментальных исследований: эндосонографии панкреатобилиарной зоны (ЭСПБЗ) и КТ органов брюшной полости с внутривенным болюсным контрастированием [63].

Уровень убедительности рекомендаций — 5. Уровень достоверности доказательств — С.

Комментарии: На сегодня можно утверждать, что трансабдоминальное УЗИ не способно выявить ХП на ранних стадиях [63], существенно уступая КТ и ЭСПБЗ качеством изображения, пространственным и контрастным

Таблица 2. Изменения ПЖ при ХП по данным лучевых методов диагностики

Показатель	Изменения
Размер органа	Обычно — увеличение части или всего органа, редко — уменьшение размеров ПЖ
Плотность ткани	Как правило, повышена, носит неомогенный характер, обычно с кистами или кальцификацией
Контур	Неровный
Проток железы	Расширенный (диагностика с помощью КТ возможна, если диаметр протока > 5 мм)
Желчные протоки	Расширены при увеличении головки ПЖ
12-перстная кишка	Сдавлена при увеличении головки ПЖ
Селезеночная вена	Иногда тромбирована, в ряде случаев с увеличением селезенки
Другие признаки	Утолщение брюшины и почечной фасции вблизи ПЖ. Атрофия ретроперитонеальной жировой клетчатки

разрешением. Таким образом, отрицательный результат УЗИ не исключает даже наличия конкрементов ПЖ. Признаки «диффузных изменений ПЖ» по данным УЗИ не являются основанием для постановки диагноза «хронический панкреатит».

• Компьютерная томография органов брюшной полости с внутривенным болюсным контрастированием (с обязательным выполнением нативной, артериальной, венозной, отсроченной фаз исследования) является методом выбора в диагностике ХП и рекомендуется всем пациентам с целью выявления специфических изменений ПЖ, в том числе панкреонекроза. Выполнение КТ рекомендовано всем пациентам, страдающим ХП, не позднее чем через 2 недели от момента первичного обращения [28]. Указанная рекомендация предназначена для медицинских организаций 3 уровня.

Уровень убедительности рекомендаций — С. Уровень достоверности доказательств — 5.

Комментарии: КТ органов брюшной полости с внутривенным болюсным контрастированием является методикой выбора для первичной диагностики ХП, значимо превосходит по диагностической ценности трансабдоминальное УЗИ и более доступна в России сегодня относительно других методов — ЭСПБЗ и магнитно-резонансной холангиопанкреатографии (МРХПГ) с секретинном. Для эффективного использования всех возможностей КТ, надежной диагностики отека, некроза, опухолей ПЖ большое значение имеет выполнение исследования с внутривенным болюсным усилением и сканированием всех фаз контрастного исследования. Нативная фаза компьютерной томограммы необходима для выявления конкрементов ПЖ, артериальная — с целью визуализации ложных аневризм бассейна селезеночной, gastroduodenальной артерии, венозная — с целью дифференциальной диагностики с другими заболеваниями ПЖ (IPMN 2 типа), отсроченная — для определения степени фиброзных изменений паренхимы ПЖ.

КТ с внутривенным контрастированием позволяет обнаружить зоны некроза ПЖ (отсутствие накопления контрастного вещества). Чувствительность метода при диагностике ХП составляет 75–90 % специфичность — 85–90 % [28]. При обострении ХП КТ с внутривенным контрастированием способна подтвердить диагноз, оценить тяжесть обострения и выявить наличие осложнений. Кембриджская классификация степени тяжести ХП по данным КТ и УЗИ представлена в приложении Г4 (табл. 4).

• Компьютерная томография органов брюшной полости с внутривенным болюсным контрастированием рекомендуется как наиболее эффективный метод определения локализации конкрементов и внутрипротоковых камней ПЖ, а также для дифференциальной диагностики ХП

и опухолей ПЖ при их размере более 5 мм у пациентов с ХП. Отсутствие изменений ПЖ при КТ не означает отсутствия ХП на ранней стадии, однако подобная вероятность существенно ниже относительно применения трансабдоминального УЗИ [58, 60].

Уровень убедительности рекомендаций — С. Уровень достоверности доказательств — 5.

Комментарии: Данными КТ, указывающими на ХП, являются атрофия железы, наличие конкрементов в протоках, дилатация ГПП, интра- или перипанкреатические кисты, утолщение перипанкреатической фасции и тромбоз селезеночной вены [64]. КТ может выявить признаки, указывающие на вероятный ХП: неоднородность структуры, нечеткость контуров и увеличение размеров ПЖ [65].

• У пациентов с рецидивирующей абдоминальной болью при отрицательных результатах КТ рекомендуется проведение эндоскопической ультрасонографии панкреатобилиарной зоны (ЭСПБЗ) для дифференциальной диагностики ХП и других воспалительных и опухолевых заболеваний ПЖ, а также с целью получения информации о состоянии двенадцатиперстной кишки при наличии ее кистозно-воспалительной трансформации [66–69].

Уровень убедительности рекомендаций — С. Уровень достоверности доказательств — 4.

Комментарии: Эндоскопическая ультрасонография является наиболее чувствительным методом для выявления ХП на ранней стадии [66, 67]. ЭСПБЗ — минимально инвазивный метод визуализации, использующийся и с лечебной целью [62]. Степень выраженности ХП оценивается по классификации Rosemont, принятой в 2007 году [66, 67]. Критерии Rosemont включают в себя 6 паренхиматозных признаков, отражающих состояние паренхимы органа, которые делятся на большие (А, Б) и малые (Приложение Г2): гиперэхогенные очаги с тенью, дольчатость по типу «пчелиных сот», дольчатость без признака «пчелиных сот», гиперэхогенные очаги без тени, гиперэхогенные тяжи, кисты и 5 протоковых критериев, которые также делятся на большой А признак и малые признаки: наличие конкрементов, дилатация ГПП, расширение боковых ветвей, неравномерность главного протока, гиперэхогенность стенок протока. Выделяют 4 группы признаков по достоверности диагноза ХП: определенный, предположительный, неопределенный и норма. Использование эластографии и/или контрастирования в ходе ЭСПБЗ может повышать чувствительность метода в выявлении ХП и дифференциальной диагностике с опухолями [70].

Дифференциальная диагностика между воспалительным и злокачественным образованием, а также раннее выявление злокачественного образования у пациентов с диагностированным

ХП остается трудной задачей для всех методов визуализации, однако методом, дающим наиболее точную характеристику тканей, является ЭСПБЗ с тонкоигльной пункционной биопсией [71].

Под эндосонографическим контролем может быть произведена диагностическая пункционная биопсия, для цитологической и гистологической верификации сомнительных зон с целью дифференциальной диагностики ХП, аутоиммунного панкреатита и опухолевого поражения [66–68].

• ЭСПБЗ рекомендуется пациентам с подозрением на ХП или с установленным диагнозом как наиболее информативный метод в диагностике раннего ХП (ХП минимальных изменений), особенно при стимуляции секретинном, контрастировании и эластографии ПЖ, однако этот метод требует высокой квалификации специалиста и строго стандартизированного подхода [79, 82, 84].

Уровень убедительности рекомендаций — С. Уровень достоверности доказательств — 3.

Комментарии: ЭСПБЗ, а также МРХПГ с секретинным тестом являются наиболее надежными методами визуализации изменений паренхимы и протоков ПЖ на ранних стадиях ХП, а также аномалий протоков [62, 72].

• Выполнение эндоскопической эндосонографии панкреатобилиарной зоны рекомендуется пациентам при подозрении на обструктивную этиологию панкреатита (клинические или лучевые признаки панкреатической или билиарной гипертензии, эндоскопические признаки изменений со стороны большого дуоденального сосочка) [67, 70, 71]. Указанная рекомендация предназначена для медицинских организаций 3 уровня.

Уровень убедительности рекомендаций — С. Уровень достоверности доказательств — 3.

• Пациентам с непереносимостью йодсодержащих контрастных препаратов рекомендуется выполнение МРТ с целью выявления ХП и дифференциальной диагностики причин билиарной и панкреатической гипертензии. Данными МРТ, указывающими на ХП, являются локальные или диффузные изменения интенсивности сигнала на T1-ВИ и T2-ВИ, в том числе при подавлении сигнала от жировой ткани, снижение контрастности в артериальную и венозную фазы при динамической МРТ и повышение контрастности в отсроченную фазу за счет контрастирования фиброзной ткани [73–76].

Уровень убедительности рекомендаций — В. Уровень достоверности доказательств — 2.

Комментарии: Выполнение МРТ предпочтительнее у пациентов с непереносимостью йодсодержащих контрастных препаратов. Данными МРТ, указывающими на ХП, являются снижение интенсивности сигнала на T1- и T2-ВИ при подавлении сигнала от жировой ткани и снижение контрастности. При выполнении

магнитно-резонансной холангиопанкреатографии (МРХПГ) можно с высокой точностью определить заполненные жидкостью структуры — проток ПЖ и псевдокисты. Наличие жидкости внутри псевдокисты является естественным контрастом, что позволяет обнаружить ее как при стандартной МРТ, так и при МРХПГ. В режиме T2- и T2-STIR кисты имеют однородный гиперинтенсивный МР-сигнал, четкие ровные контуры. МРТ дает возможность различать и геморрагический компонент жидкости, который определяется в виде гиперинтенсивного МР-сигнала в T1-FFE-ВИ, что объясняется значительным парамагнитным эффектом метгемоглобина [69, 73–77].

• МРХПГ является наиболее информативной в дифференциальной диагностике причин билиарной и панкреатической гипертензии и рекомендуется пациентам с ХП с целью уточнения изменений в протоковой системе [78].

Уровень убедительности рекомендаций — А. Уровень достоверности доказательств — 2.

Комментарии: Поскольку боковые ветви визуализируются только в 10–25 % случаев [69, 73–76], данный вид исследования имеет ограниченное диагностическое значение на ранних стадиях ХП. Недостатком МРТ является то, что при наличии кальцинатов (что характерно для ХП) этот метод не может иметь такой высокой специфичности, как КТ. Вместе с тем присутствие участков очень низкой интенсивности сигнала предполагает наличие кальцинированных зон, симптоматичных для воспалительного процесса [75, 76, 79] и может быть ценным для небольшой группы пациентов, у которых другие диагностические методы не позволяют подтвердить предполагаемый диагноз ХП.

• МРХПГ и ЭСПБЗ со стимуляцией секретинном рекомендуются как лучшие методы визуализации с целью диагностики изменения паренхимы и протоков у пациентов с ХП на ранних стадиях. Динамическая МРХПГ с секретинным тестом рекомендуется как основной неинвазивный метод идентификации начальных морфологических изменений системы протоков ПЖ, жидкостных структур, а также для оценки внешнесекреторного резерва ПЖ [80, 81]. Указанная рекомендация предназначена для медицинских организаций 3 уровня.

Уровень убедительности рекомендаций В. Уровень достоверности доказательств 3

Комментарии: Комбинация МРТ и МРХПГ со стимуляцией секретинном является наиболее точным методом верификации панкреатита минимальных изменений. Использование контрастирования существенно повышает чувствительность метода при дифференциальной диагностике ХП и опухолей ПЖ. При выполнении МРХПГ можно определить с высокой

точностью заполненные жидкостью структуры: ГПП и псевдокисты [80, 81].

- МРХПГ и ЭСПБЗ рекомендуются как более точные методы диагностики аномалий развития ПЖ у пациентов с ХП [80].

Уровень убедительности рекомендаций — С.
Уровень достоверности доказательств — 5.

Комментарии: МРХПГ с использованием секретины имеет очень высокую чувствительность [80] и может быть ценной у небольшой группы пациентов с начальными стадиями протоковых изменений при ХП, предопухолевыми состояниями (PanIN) и аденокарциномой ПЖ.

- Ретроградная холангиопанкреатография (РХПГ) не рекомендована в качестве метода диагностики ХП из-за опасности развития серьезных осложнений (острого панкреатита, холангита, сепсиса, ретродуоденальной перфорации). РХПГ у пациентов с ХП рекомендовано рассматривать как компонент лечебного эндоскопического вмешательства (например, стентирования ГПП при обструкции или наружном свище), а не только диагностики [69, 77].

Уровень убедительности рекомендаций — С.
Уровень достоверности доказательств — 5.

Комментарии: РХПГ — инвазивная процедура с высоким риском серьезных осложнений, позволяет детально оценить состояние протока ПЖ и его ветвей (нерегулярное расширение протоков — «цепь озер»), псевдокисты, достоверно установить диагноз ХП. Она может быть наиболее ценной при отсутствии ЭСПБЗ или сомнительных результатах МРХПГ. Недостатком метода является невозможность оценки состояния паренхимы железы. Однако данная методика при хроническом панкреатите не должна выполняться только с диагностической целью. Критерии оценки панкреатограмм при ХП по данным РХПГ и МРХПГ приведены в приложении ГЗ, в таблице 3.

2.5. Иные диагностические исследования

- Исследование уровня IgG_4 сыворотки крови рекомендуется пациентам с подозрением на аутоиммунный панкреатит и при дифференциальном диагнозе с раком ПЖ [82–84]. Указанная рекомендация предназначена для медицинских организаций 3 уровня.

Уровень убедительности рекомендаций — А.
Уровень достоверности доказательств 1.

Комментарии: Данные метаанализов показывают высокую специфичность и относительно низкую чувствительность повышения уровня IgG_4 и IgG в диагностике аутоиммунного панкреатита и дифференциальном диагнозе очаговой псевдотуморозной формы панкреатита с раком ПЖ. Клинически значимые показатели сыворотки крови для диагностики АИП, дифференциальной диагностики с раком ПЖ включают гипергамма-глобулинемию, повышение

уровня IgG_4 , повышение уровня IgG сыворотки [82, 83] и наличие антинуклеарных антител к *Sm*-антигену. Важно своевременное выявление данного состояния, поскольку оно хорошо поддается лечению кортикостероидами для системного применения.

- Оценку нутритивного статуса с использованием клинических и биохимических методов рекомендуется проводить всем пациентам с ХП при поступлении в стационар, а также при амбулаторном обращении для оценки тяжести течения ХП и прогнозирования риска развития осложнений и неблагоприятных исходов [85, 86].

Уровень убедительности рекомендаций — С.
Уровень достоверности доказательств — 4.

Комментарии: Оценка базируется на расчете индекса массы тела (ИМТ), констатации факта потери веса и ее выраженности, наличии косвенных признаков трофологической недостаточности при общем осмотре больного: признаки анемии, трофические расстройства кожи, признаки квашиоркора и т. п. [85, 86]. Критерии клинической оценки трофологического статуса приведены в приложении Г6.

Лабораторная оценка нутритивного статуса является для большинства российских клиник общедоступной и показательной даже при использовании сочетания простых тестов: определение общего белка, альбумина, абсолютного числа лимфоцитов периферической крови, уровня гемоглобина. Расширение спектра биохимических маркеров трофологической недостаточности до определения концентраций ретинол-связывающего белка, витамина B_{12} , фолиевой кислоты, трансферрина, магния, цинка позволяет детально оценить пищевой статус у больного ХП [42].

Поскольку у 90 % и более пациентов ХП с наличием различных маркеров трофологической недостаточности имеется редукция массы тела [85], то практикующему врачу необходимо знать, что даже у пациентов ХП с нормальным или повышенным ИМТ часто развивается трофологическая недостаточность, а редукция массы тела является наиболее значимым потенциальным маркером риска развития трофологической недостаточности.

- Пациентам с ХП рекомендуется выполнение однократной оценки минеральной плотности костной ткани (методом рентгеновской денситометрии) с целью ранней диагностики остеопороза, развивающегося на фоне экзокринной панкреатической недостаточности и мальабсорбции витамина D [28, 62].

Уровень убедительности рекомендаций — С.
Уровень достоверности доказательств — 5.

Комментарии: Остеопороз является доказанным осложнением ХП, возникающим в результате панкреатогенной мальабсорбции, в том числе при отсутствии явных признаков экзокринной панкреатической недостаточности [41].

3. Лечение, включая медикаментозную и немедикаментозную терапию, диетотерапию, обезболивание, медицинские показания и противопоказания к применению методов лечения

3.1. Диетотерапия

• Всем пациентам с ХП рекомендуется полный отказ от употребления алкоголя с целью снижения частоты тяжелых осложнений и смертности [7, 33, 62, 87–90].

Уровень убедительности рекомендаций — С. Уровень достоверности доказательств — 4.

Комментарии: В условиях абстиненции в некоторых случаях отмечено уменьшение выраженности симптомов и купирование боли, в то время как продолжающееся употребление алкоголя способствует прогрессированию заболевания [7, 33, 62, 87–90]. Внешнесекреторная недостаточность ПЖ, как правило, не прогрессирует на фоне отказа от употребления алкоголя [87]. У лиц, не употребляющих алкоголь, отмечается лучший ответ на терапию по устранению боли [24, 46, 87, 88, 91–93]. Тем не менее отказ от употребления алкоголя не всегда останавливает прогрессирование заболевания. Для прекращения употребления алкоголя необходимо привлечь наркологов-психиатров, специализирующихся на алкогольной зависимости, с последующим наблюдением психологом [28].

• Всем пациентам с ХП рекомендуется отказ от курения с целью редукции/купирования боли и профилактики развития осложнений ХП [93, 94].

Уровень убедительности рекомендаций — С. Уровень достоверности доказательств — 4.

Комментарии: Независимо от особенностей течения ХП пациентам рекомендуется отказ от курения как значимого и независимого фактора развития ХП [93, 94]. В целом, очень сложно выделить самостоятельную роль курения при сопутствующем злоупотреблении алкоголем как этиологического фактора и фактора, влияющего на течение ХП, поскольку курение и злоупотребление алкоголем часто сочетаются [7, 90, 95].

• Пациентам с ХП рекомендуется дробный прием пищи с высоким содержанием белков и углеводов с целью улучшения процессов всасывания питательных веществ и восполнения дефицита нутриентов. Степень ограничения жиров зависит от тяжести мальабсорбции и эффективности заместительной ферментной терапии [108].

Уровень убедительности рекомендаций — С. Уровень достоверности доказательств — 5.

Комментарии: Рекомендуется дробный прием пищи: небольшими порциями 5–6 раз в сутки

в зависимости от тяжести заболевания [96]. Желательно высокое содержание белка и углеводов в пище, если это не усиливает боли и диспепсические симптомы. Степень ограничения жиров при экзокринной панкреатической недостаточности зависит от тяжести стеатореи, в большинстве случаев жиры не ограничиваются, особенно нерафинированные растительные.

• Пациентам с выраженной экзокринной недостаточностью ПЖ, у которых на фоне адекватной заместительной терапии сохраняется тяжелая стеаторея, вызывающая сильный дискомфорт, ведущая к социальной дезадаптации, рекомендуется диета, содержащая менее 40–60 г жира в сутки [85, 86, 97].

Уровень убедительности рекомендаций — С. Уровень достоверности доказательств — 5.

Комментарии: Белково-энергетическая недостаточность часто встречается у пациентов с ХП и при этом носит многофакторный характер вследствие ограничения количества принимаемой пищи, мальабсорбции, СД, нарушения перистальтики кишечника и сопутствующего хронического алкоголизма [85, 86, 97]. Интервенционные исследования по изучению ограничения потребления жиров у пациентов с недостаточностью ПЖ не проводились. Ориентировочные рекомендации для пациентов с тяжелой экзокринной недостаточностью ПЖ включают ежедневную диету с энергетической ценностью 2500–3000 килокалорий, потребление 1,0–1,5 г/кг/сутки белков [97]. Купирование стеатореи должно достигаться не за счет ограничения приема жира (что необходимо для нормального всасывания витаминов А, D, Е и К), а посредством назначения ферментной заместительной терапии в адекватной дозе.

Сложные углеводы и пищевые волокна могут быть полезными для замедления развития СД, профилактики синдрома избыточного бактериального роста в тонкой кишке. Прием пищевых волокон часто ограничен у пациентов с ХП на основании убеждения в том, что в эксперименте волокна адсорбируют пищеварительные ферменты, тем самым, влияя на их действие [98]. Однако подобное представление основывается на косвенных данных (например, триолеиновые дыхательные пробы, на результаты которых может влиять замедленная эвакуация желудочного содержимого под действием волокон) [99].

• Пациентам с декомпенсированной внешнесекреторной недостаточностью ПЖ и/или длительным анамнезом ХП (более 5 лет) рекомендуется скрининг на предмет выявления дефицита витаминов А, D, Е и К, а при необходимости показано их парентеральное введение [62].

Уровень убедительности рекомендаций — С. Уровень достоверности доказательств — 5.

Комментарии: У пациентов с ХП может отмечаться нарушение всасывания витаминов

А, D, E и K, что сопровождается снижением их концентрации в сыворотке крови [100]. При этом клинические проявления гиповитаминозов проявляются редко [41, 101]. У пациентов с ХП может развиваться недостаточность витамина B_{12} вследствие нарушения расщепления комплекса витамина B_{12} с гапторрином (фактор Кастла), протеазами ПЖ. У пациентов, злоупотребляющих алкоголем, также есть риск развития тиаминовой (витамин B_1), рибофлавиновой (витамин B_2) и пиридоксиновой (витамин B_6) недостаточности. В случае выявления недостаточности уровня витаминов в сыворотке крови следует проводить заместительную витаминотерапию [42–44].

3.2. Консервативное лечение

Консервативное лечение пациентов с ХП направлено на купирование симптомов и предотвращение развития осложнений. При этом выделяют 6 главных задач консервативной терапии ХП [28]:

1) прекращение употребления алкоголя и отказ от курения вне зависимости от предполагаемой этиологии заболевания, суточных доз алкоголя и количества выкуриваемых сигарет в сутки, стажа употребления алкоголя и табакокурения;

2) определение причины боли в животе и попытка снижения ее интенсивности;

3) лечение недостаточности внешнесекреторной функции ПЖ;

4) выявление и лечение эндокринной недостаточности на ранних стадиях до развития осложнений;

5) нутритивная поддержка;

6) скрининг аденокарциномы ПЖ, особенно при наследственном (семейном) панкреатите, отягощенном наследственном анамнезе по раку ПЖ, длительном анамнезе доказанного ХП, возрасте старше 60 лет.

Купирование боли в животе

• Пациентам с интенсивным болевым синдромом при ХП рекомендуется периодическое или курсовое назначение анальгетиков (например парацетамол** 1000 мг 3 р/день), или нестероидных противовоспалительных препаратов. При неэффективности следует отдавать предпочтение трамадолу** (не более 400 мг/сут). Длительность постоянной терапии парацетамолом** — не более 3-х месяцев с контролем состояния больного, биохимических показателей крови [102].

Уровень убедительности рекомендаций — С. Уровень достоверности доказательств — 5.

Комментарии: За 3 месяца боль должна прекратиться или беспокоить существенно реже, когда будет возможен прием парацетамола** по требованию (Алгоритм 3). В том случае если имеется постпрандиальное усиление боли, анальгетики следует принимать за 30 минут до приема пищи для минимизации усиления боли после

приема пищи [28, 62]. Если у пациента нет зависимости боли от приема пищи, анальгетики следует принимать после еды для уменьшения риска повреждения слизистой оболочки желудка.

• Для уменьшения проявлений сопутствующей депрессии, уменьшения выраженности болей и потенцирования эффекта анальгетиков рекомендуется назначение неселективных трициклических антидепрессантов [103].

Уровень убедительности рекомендаций — С. Уровень достоверности доказательств — 5.

Комментарии: Данные препараты могут изменять чувствительность центральной нервной ткани и висцеральных нервов, роль которой предполагается в развитии боли при ХП. Неселективные трициклические антидепрессанты в связи с потенциальной кардиотоксичностью и холинолитическими эффектами имеют широкий профиль нежелательных явлений. Поскольку анальгетические эффекты антидепрессантов являются класс-специфичными эффектами, как альтернативу можно рассматривать препараты группы селективных ингибиторов обратного захвата серотонина, однако в настоящее время отсутствуют РКИ, показывающие их эффективность.

• Для купирования упорной панкреатической боли пациентам с ХП рекомендуется прегабалин**, применяемый и при лечении нейропатической боли [104, 105].

Уровень убедительности рекомендаций — В. Уровень достоверности доказательств — 2.

Комментарии: Препарат обладает анальгетическим и противотревожным действием, что может быть дополнительным положительным эффектом для некоторых пациентов [104, 105].

• Пациентам с ХП при доминирующей боли в животе, отсутствии дилатации протоков или при минимальных изменениях в паренхиме ПЖ рекомендуется назначение пищеварительных ферментных препаратов с целью уменьшения боли [106–109].

Уровень убедительности рекомендаций — С. Уровень достоверности доказательств — 2.

Комментарии: В России недоступны для реализации рекомендации ряда зарубежных ассоциаций [23, 28, 110, 111] о пробной терапии высокими дозами ферментных препаратов длительностью 6 недель (в форме таблеток без защитной оболочки) [23, 26] ввиду отсутствия подобных лекарственных средств на фармацевтическом рынке в России. При этом в контролируемых исследованиях получено мало доказательств эффективности подобной терапии [112], главным образом за счет противоречивости результатов [113, 114], отчасти обусловленных коротким периодом наблюдения. Рандомизированные исследования последних лет свидетельствуют об уменьшении абдоминальной боли у пациентов, принимающих капсулы панкреатина**

в суточной дозе более 240 тыс. ед. липазы в течение 1 [108] и 50 недель [109, 115].

*Зарегистрированный в России таблетированный панкреатин***, покрытый энтеросолюбивой оболочкой, не имеет свидетельств эффективности, т.к. не апробирован ни в одном плацебо-контролируемом исследовании. В большинстве исследований не выявлено преимуществ применения и макротаблеток, покрытых кишечнорастворимой оболочкой, для купирования панкреатической боли. Для сравнения, в исследованиях с использованием таблеток, не покрытых кишечнорастворимой оболочкой, отмечено снижение боли по сравнению с плацебо. При этом следует помнить, что обязательным условием применения пищеварительных ферментных препаратов без защитной оболочки является одновременное назначение препаратов, подавляющих кислотную продукцию (блокаторы H_2 -гистаминовых рецепторов или ингибиторы протонного насоса (ИПН)), вероятно, способных влиять на выраженность панкреатической боли [116] и повышать эффективность панкреатина**.

Опубликовано большое количество наблюдательных, простых сравнительных и интервенционных исследований, свидетельствующих о целесообразности назначения только панкреатина** в форме микрокапсул, покрытых энтеросолюбивой оболочкой, в высоких дозах в комбинации с антисекреторными препаратами для купирования панкреатической боли [1, 117, 118], а также перекрестное исследование, показывающее преимущества капсул панкреатина** над таблетками с энтеросолюбивой оболочкой [119].

• В случае назначения пищеварительных ферментных препаратов без защитной оболочки с целью купирования боли у пациентов с ХП рекомендуется одновременное назначение препаратов, подавляющих кислотную продукцию (ИПН), вероятно, способных влиять на выраженность панкреатической боли [116] и повышать эффективность панкреатина**.

Уровень убедительности рекомендаций — А.
Уровень достоверности доказательств — 2.

При неэффективности консервативной терапии боли в животе в течение 3-х месяцев или необходимости приема опиоидных анальгетиков в течение 2-х недель (ввиду высокого риска зависимости) показана консультация врача-хирурга и врача-эндоскописта для оценки вероятности купирования боли с использованием методик эндоскопического или хирургического лечения [120].

Лечение экзокринной и эндокринной недостаточности ПЖ

Клинически значимое нарушение усвоения жиров и белков возникает только при снижении функциональной активности ПЖ более чем на 90 % [26]. Хирургическое вмешательство (резекция)

на ПЖ также может вызывать развитие и/или усугубление внешнесекреторной недостаточности ПЖ [121, 122] и потребовать проведения пожизненной заместительной ферментной терапии. Адекватное и своевременное лечение позволяет избежать развития серьезных осложнений и снизить смертность на фоне нарушения питания.

Заместительная ферментная терапия. Целью заместительной терапии является обеспечение возможности пациенту принимать, переваривать и усваивать нормальное количество основных пищевых веществ и микроэлементов. Клинические показания для проведения заместительной ферментной терапии при ХП:

- верифицированная стеаторея;
- хроническая диарея, полифекалия;
- нутритивная недостаточность;
- перенесенный панкреонекроз, тяжелый ХП (кальцификация паренхимы ПЖ или внутрипротоковые кальцинаты в сочетании с расширением ГПП) [123];

- перенесенные оперативные вмешательства на ПЖ с нарушением нормального пассажа пищи (классическая панкреатодуоденальная резекция, латеральная панкреатикоеюностомия с петлей, выключенной по Ру);

- состояние после любых хирургических вмешательств на ПЖ с признаками внешнесекреторной недостаточности.

• Назначение заместительной терапии ферментными препаратами рекомендуется пациентам с ХП и внешнесекреторной недостаточностью ПЖ, поскольку они улучшают переваривание и всасывание жиров [62, 124, 125].

Уровень убедительности рекомендаций — А.
Уровень достоверности доказательств — 1.

Комментарии: Пациентам с клинически выраженной стеатореей (неоформленный, с жирным блеском, зловонный стул в большом количестве) рекомендуется назначение ферментных препаратов на основании клинических данных [62, 124].

• Всем пациентам с ХП и клиническими или биохимическими признаками трофологической недостаточности, в том числе без явной стеатореи [54, 121], рекомендуется назначение заместительной терапии ферментными препаратами для нормализации нутритивного статуса (уровня витаминов А, D, Е и К, преальбумина и ферритина), а также для предотвращения остеопороза, обусловленного мальабсорбцией витамина D [41, 101].

Уровень убедительности рекомендаций — С.
Уровень достоверности доказательств — 5.

Комментарии: Для контроля эффективности лечения в мировой практике используются лабораторные методы оценки переваривания жира: количественное определение нейтрального жира в кале (в клинических исследованиях), дыхательные пробы с ^{13}C -смешанными триглицеридами (в исследованиях и рутинной практике) [54]. Оба метода в России пока недоступны.

В то же время не менее эффективно и более доступно использовать ИМТ и лабораторные показатели трофологического статуса (уровень ретинол-связывающего белка, витамина B_{12} , трансферрина, магния, цинка, абсолютное число лимфоцитов в отсутствие других причин для лимфопении) [85, 86].

• Заместительная терапия ферментными препаратами рекомендуется для повышения качества жизни пациентов с ХП [118, 126–128].

Уровень убедительности рекомендаций — В.
Уровень достоверности доказательств — 2.

Комментарии: Установлена достоверная взаимосвязь между улучшением показателей качества жизни, увеличением массы тела и уменьшением выделения жира с калом [118, 126–128].

• Всем пациентам с ХП при проведении заместительной ферментной терапии рекомендуется принимать панкреатин** во время или сразу после еды [125, 129, 130].

Уровень убедительности рекомендаций — А.
Уровень достоверности доказательств — 1.

Комментарии: Назначение в среднем 40–50 тыс. МЕ липазы на основной прием пищи и 20 тыс. МЕ на дополнительный приводит к нормализации всасывания жиров, значительно повышению массы тела, нормализации уровня ретинол-связывающего белка и преальбумина у большинства пациентов с ХП [54].

• Пациентам с ХП для лечения мальабсорбции при экзокринной панкреатической недостаточности рекомендуется использовать капсулированный панкреатин** в форме микрокапсул (микрокапсул, мини-микросфер и пр.), покрытых кишечнорастворимой оболочкой [108, 109, 115].

Уровень убедительности рекомендаций — В.
Уровень достоверности доказательств — 1.

Комментарии: Микрокапсулы, покрытые кишечнорастворимой оболочкой, значительно эффективнее таблетированных препаратов при лечении стеатореи, поскольку имеется улучшенная фармакокинетика, обеспечивающая более вероятный контакт ферментов с химусом и большую площадь контакта [131].

• У пациентов с признаками экзокринной недостаточности ПЖ рекомендуемая минимальная доза для начального лечения составляет 25–40 тыс. МЕ единиц липазы на основной прием пищи и 10–25 тыс. МЕ липазы — на промежуточный прием пищи, суммарно — не менее 5 раз в день [115, 125, 130].

Уровень убедительности рекомендаций — А.
Уровень достоверности доказательств — 1.

Комментарии: На прогноз эффективности заместительной ферментной терапии определенно влияет выбор лекарственного средства. Пациент должен получать не менее 25–40 тыс. МЕ липазы на основной прием пищи и 10–25 тыс. МЕ липазы на промежуточный прием [28, 62].

• Всем пациентам с ХП, получающим заместительную ферментную терапию, рекомендуется оценивать начальную эффективность лечения по прибавке массы тела и снижению выраженности симптомов через 6 месяцев после начала терапии; однако любые сомнения в эффективности заместительной терапии следует расценивать как показания к лабораторному и инструментальному контролю заместительной ферментной терапии [74].

Уровень убедительности рекомендаций — С.
Уровень достоверности доказательств — 5.

Комментарии: В качестве критериев оценки эффективности заместительной ферментной терапии часто используют клинические показатели: купирование диареи, нормализация диспепсических симптомов [62]. В то же время у многих пациентов нормализация стула происходит на фоне доз ферментов, которые недостаточны для нормализации переваривания жира.

• В случае если у пациентов, получающих максимальные дозы пищеварительных ферментных препаратов, покрытых кишечнорастворимой оболочкой, сохраняются симптомы мальдигестии, рекомендуется назначать препараты, подавляющие желудочную секрецию — ИПН в стандартных дозах [116, 121, 125, 132].

Уровень убедительности рекомендаций — А.
Уровень достоверности доказательств — 1.

Комментарии: Пациентам с сохраняющимися симптомами, несмотря на прием начальных доз современных пищеварительных ферментных препаратов, покрытых кишечнорастворимой оболочкой (25–40 тыс. ЕД липазы на основной прием пищи и 10–25 тыс. ЕД липазы на промежуточный), следует удвоить дозы панкреатина** в капсулах или назначать препараты, подавляющие кислотную продукцию желудка [131], для улучшения эмульгации жира [116, 121, 132]. Предпочтительными препаратами являются ИПН в стандартных дозах (например, #омепразол** по 20 мг 2 р/сут). Имеются отдельные небольшие исследования, демонстрирующие эффективность подобной тактики у пациентов с тяжелой панкреатической недостаточностью [132–134].

• При персистирующей, на фоне адекватной заместительной ферментной терапии, стеаторее у пациентов с ХП рекомендовано исключить другие причины диареи, в частности связанные с избыточным бактериальным ростом в тонкой кишке, часто имеющем место при ХП [135], инвазии простейших, целиакию.

Уровень убедительности рекомендаций — С.
Уровень достоверности доказательств — 4.

• У пациентов с тяжелой панкреатической недостаточностью после перенесенного панкреонекроза, либо при наличии кальцифицирующего панкреатита, либо у пациентов со значительно сниженной эластазой-1 кала (менее 200 мкг/г) рекомендуется

пожизненная заместительная терапия в подобранной дозе [62, 123].

Уровень убедительности рекомендаций — С. Уровень достоверности доказательств — 5.

Комментарии: При доказанном ХП с признаками нутритивной недостаточности (потеря в весе, гипотрофия мышц, остеопороз, признаки гиповитаминоза) назначение заместительной ферментной терапии может быть показано даже без верификации стеатореи [62, 123].

• При лечении пациентов с СД на фоне ХП рекомендуется контролировать уровень глюкозы в крови для предотвращения осложнений, избегая развития гипогликемии и кетоацидоза [28, 56].

Уровень убедительности рекомендаций — С. Уровень достоверности доказательств — 5.

Комментарии: При развитии диабета в исходе выраженного фиброза паренхимы ПЖ пероральные гипогликемические средства не играют существенной роли [28, 56]. Большинству пациентов с панкреатогенным СД и неэффективностью соответствующей диеты требуется назначение инсулинов [29]. Диета при панкреатогенном сахарном диабете соответствует таковой при СД 1-го типа, за исключением необходимости коррекции мальабсорбции, дефицита витаминов и микроэлементов; назначение дробного питания обеспечивает профилактику гипогликемии [62].

3.3. Хирургическое лечение

Хирургическое лечение: показания и методы

При осложненном течении заболевания, а также в отдельных случаях с не купируемой болью в животе показано эндоскопическое или хирургическое лечение [62]. Решение о выполнении вмешательства должно приниматься в центре, специализирующемся на консервативных и хирургических методах лечения заболеваний ПЖ.

К осложнениям ХП относятся: 1) стойкий болевой синдром, не поддающийся медикаментозной терапии; 2) протоковая гипертензия ПЖ за счет вируснолитиаза или стриктур протока ПЖ; 3) симптоматические постнекротические кисты ПЖ; 4) механическая желтуха, обусловленная компрессией ТОХ; 4) портальная гипертензия за счет сдавления конfluence воротной вены или тромбоза селезеночной вены; 5) стойкое нарушение пассажа пищи по двенадцатиперстной кишке; 6) ложная аневризма бассейна чревного ствола и верхней брыжеечной артерии [136–141]. На фоне перечисленных осложнений могут возникать панкреатогенный асцит и/или плеврит; у пациентов, оперированных по поводу панкреатита или перенесших травму ПЖ, — панкреатические свищи, требующие хирургического лечения [142–145]. Безусловным показанием к хирургическому лечению является отсутствие возможности исключить рак ПЖ.

При лечении симптоматических псевдокист эффективны хирургические и эндоскопические

методы [33]. При хирургическом лечении псевдокист может быть наложен анастомоз с петлей тощей кишки по Ру или с желудком, а также проводится латеральная панкреатикоеюностомия при сопутствующей дилатации ГПП (>7 мм) [146].

Рецидивирующая желтуха или клиническая картина холангита являются показанием для эндоскопической установки стента-эндопротеза, являющейся безопасной и эффективной процедурой (с частотой осложнений от 4 до 7 %) [147]. Несмотря на то что желтуха купируется вскоре после постановки стента-эндопротеза, полное разрешение стриктуры желчного протока удается достичь лишь у небольшой части пациентов, в особенности при кальцифицирующем панкреатите. Лучшие результаты достигаются при поэтапной постановке нескольких стентов-эндопротезов [66].

В случае изолированной непроходимости ДПК (до 1 % пациентов с ХП) проводится гастроеюностомия [148]. При сочетании непроходимости ДПК с другими осложнениями ХП (боль и/или обструкция желчных протоков) выполняется резекция ПЖ с сохранением двенадцатиперстной кишки/привратника.

РКИ по сравнению эффективности хирургического и эндоскопического дренирования желчных путей при ХП не проводилось.

Таким образом, при отсутствии данных за рак ПЖ хирургическое вмешательство должно быть лечением выбора при наличии стриктуры желчных путей с клиническими проявлениями желтухи длительностью более одного месяца. Оптимальная процедура все еще не определена. Выполняются различные операции, от создания обходного желчного анастомоза (хоledoхо- или гепатоеюностомия) до ПДР. При наличии воспалительного образования и/или подозрении на рак во всех случаях должна выполняться резекция головки ПЖ [62].

При неосложненном течении заболевания инвазивные вмешательства направлены на коррекцию морфологических изменений системы протоков ПЖ (стриктуры, конкременты), воспалительных изменений паренхимы или выполнение неврелиза.

Купирование боли. Проспективные РКИ по сравнению эффективности консервативного и хирургического лечения боли при ХП не проводились. В исследованиях, оценивающих динамику боли после оперативного лечения, отмечена большая вариабельность эффекта (от 47 до 80 % пациентов) [24, 89].

• У пациентов с верифицированным ХП рекомендовано решение вопроса о выполнении хирургического вмешательства при следующих состояниях:

- интенсивная некупируемая абдоминальная боль, ведущая к снижению или утрате трудоспособности;
- отсутствие эффекта от консервативного лечения в течение 3 мес.;
- риск развития зависимости от анальгетиков и/или психотропных препаратов;

- возникновение осложнений ХП, требующих инвазивного устранения (кровотечения, непроходимость ДПК, симптоматические псевдокисты и др.);

- подозрение на рак ПЖ [92, 149–156].

Уровень убедительности рекомендаций — А.
Уровень достоверности доказательств — 1.

Комментарии: В семи рандомизированных исследованиях, метаанализах [92, 149, 152–156] в общей сложности у 302 пациентов после выполнения резекций ПЖ было зарегистрировано достоверное уменьшение боли [150, 151]. У пациентов с бессимптомным течением ХП и дилатацией протока (>7 мм) хирургическая декомпрессия протока ПЖ не обязательна, однако она может проводиться для профилактики прогрессирования внешнесекреторной и эндокринной недостаточности [62]. При невозможности исключения рака показана резекция для получения материала для гистологического исследования. Несвоевременно установленный диагноз рака ПЖ существенно ухудшает прогноз [157].

• Хирургическое лечение пациентов с ХП рекомендовано при неэффективности последовательно примененных консервативных методов в течение 3 мес. (строгое соблюдение диеты, терапия капсулированным панкреатином**, витаминами, анальгетиками, в т. ч. трамаолом**, антидепрессантами, прегабином**), при существенном снижении качества жизни и нарушении трудоспособности [28].

Уровень убедительности рекомендаций — С.
Уровень достоверности доказательств — 5.

Комментарии: Решение о проведении вмешательства должно быть тщательно взвешено с учетом оценки риска развития ранних и отдаленных осложнений. Необходимо исключить другие причины боли в верхних отделах желудочно-кишечного тракта.

Эндоскопическое лечение

• Пациентам с бессимптомным расширением протока ПЖ не рекомендуется эндоскопическое лечение (74).

Уровень убедительности рекомендаций — С.
Уровень достоверности доказательств — 5.

Комментарии: Исследования по оценке влияния эндоскопических методов лечения на эндокринную и внешнесекреторную функцию ПЖ у таких пациентов отсутствуют [62].

• Эндоскопическое лечение рекомендуется у пациентов с болью и дилатацией протока ПЖ с целью устранения болевого синдрома [158, 159].

Уровень убедительности рекомендаций — С.
Уровень достоверности доказательств — 4.

Комментарии: Проспективные исследования свидетельствуют об эффективности эндоскопического лечения у пациентов с болью и дилатацией протока ПЖ [158, 159].

Эндоскопическое стентирование главного панкреатического протока (ЭСГПП)

• Литоэкстракция и механическая литотрипсия рекомендованы при единичных вирсунголитах диаметром не более 5 мм, располагающихся в протоке ПЖ на уровне головки органа [57, 158, 159].

Уровень убедительности рекомендаций — С.
Уровень достоверности доказательств — 4.

Комментарии: С целью фрагментации вирсунголитов применяется ударно-волновая литотрипсия (при наличии рентгеноконтрастных конкрементов в главном панкреатическом протоке), возможна ударно-волновая литотрипсия с последующей РХПГ, вирсунготомией и литоэкстракцией или контактная литотрипсия (механическая, лазерная или электрогидравлическая [57, 77, 160–164].

• ЭСГПП с помощью панкреатических полимерных стентов рекомендуется пациентам при наличии доминантной стриктуры и престенотического расширения протока не менее 6 мм. Рекомендуется установка одного или нескольких стентов 7 Fr, 8,5 Fr или 10 Fr с заменой с интервалом от 2 до 5 месяцев в зависимости от диаметра и количества стентов, с сохранением окончательного общего диаметра в течение срока не менее 1 года. Перед выполнением стентирования рекомендуется эндоскопическая вирсунготомия, механическая и/или баллонная дилатация стриктуры. Наличие множественных стриктур является противопоказанием к стентированию протока [57, 77, 160, 165].

Уровень убедительности рекомендаций — С.
Уровень достоверности доказательств — 5.

Комментарии: Стентирование протока ПЖ целесообразно выполнять при наличии значимых стриктур — увеличении диаметра протока более 6 мм дистальнее стриктуры. Наличие множественных стриктур и множественного вирсунголитиаза является противопоказанием к стентированию протока ПЖ. Для успешного стентирования требуется выполнить панкреатическую сфинктеротомию и дилатацию стриктуры, устранить вирсунголитиаз и стриктуры протока ПЖ. Стентирование осуществляется полимерными панкреатическими стентами диаметром 7–10 Fr, длина и форма которых подбираются индивидуально. Обтурация полимерных панкреатических стентов происходит через 2–5 месяцев в зависимости от их диаметра и количества, что требует их замены [160, 166, 167]. Осложнения при стентировании протока ПЖ (обострение панкреатита, проксимальная или дистальная миграция стента, абсцесс ПЖ) наблюдаются в 6–39 % наблюдений [57, 77].

При рецидиве боли повторные эндоскопические процедуры имеют высокую эффективность [168]. Эндоскопическое дренирование может быть предложено как метод выбора у пациентов с незначительными изменениями паренхимы ПЖ и отсутствием множественных осложнений ХП, а также

пациентам с противопоказаниями к хирургическому вмешательству или отказом от него, а также являться предварительным этапом для оценки эффективности планируемого хирургического лечения [153].

У пациентов с частыми приступами боли может выполняться сфинктеротомия для улучшения оттока секрета ПЖ. Однако данные об эффективности этого метода для лечения боли у пациентов без дилатации протока и обструкции отсутствуют.

В настоящее время имеются две стратегии стентирования ПЖ:

- удаление стента спустя 6–12 месяцев независимо от разрешения стриктуры протока ПДЖ;
- последующие замены стента вплоть до исчезновения стриктуры.

Купирование боли в течение 12 месяцев после стентирования отмечается у 2/3 пациентов, однако полное исчезновение стриктур наблюдалось у небольшой части пациентов [168]. Перспективным подходом является точное измерение стриктуры дистальной части протока ПЖ с поэтапной установкой стентов увеличивающегося диаметра (увеличение размера на 2–4 единицы каждые 6 месяцев). После окончательного удаления стента, установленного по такой методике, исчезновение стриктур наблюдалось в 95 % случаев [169]. При этом такое агрессивное эндоскопическое лечение с последовательной установкой нескольких полимерных панкреатических стентов может привести к разрешению стриктуры в 44–90 % случаев с последующим безрецидивным течением в сроки 13–48 мес. после удаления панкреатического стента [78, 185].

- При отсутствии эффекта от эндоскопического стентирования протока ПЖ или рецидиве интенсивной боли в животе пациентам рекомендуется хирургическое лечение [62, 66, 170, 171].

Уровень убедительности рекомендаций — С. Уровень достоверности доказательств — 4.

- Эндоскопическое лечение рекомендуется в качестве временной меры для эффективного лечения холестаза, желтухи или холангита у пациентов с ХП [62, 66, 170, 171].

Уровень достоверности доказательств — 5. Уровень убедительности рекомендаций — С.

Комментарии: *Кратковременность нахождения стента в общем желчном протоке определяется частыми осложнениями: окклюзией, миграцией стентов, нагноительными и септическими состояниями [62]. Полная ликвидация билиарной стриктуры в отдаленные сроки наблюдения по данным проспективных исследований отмечалась не более чем у 10 % пациентов [184].*

- Эндоскопическое лечение рекомендовано при псевдокистах ПЖ с наличием клинических проявлений, а также при осложненных негеморрагических псевдокистах [32, 62].

Уровень убедительности рекомендаций — С. Уровень достоверности доказательств — 4.

Комментарии: *Лечение бессимптомных и неосложненных псевдокист не показано, независимо от их размера [32]. Эндоскопическое дренирование может быть предпочтительнее хирургического лечения, поскольку имеет лучший профиль польза/риск, будучи менее инвазивным методом, обеспечивающим дренирование аналогичной эффективности [62].*

Эндоскопическое лечение наружных и внутренних панкреатических свищей

- Эндоскопическое дренирование протока ПЖ при панкреатических свищах рекомендовано пациентам при наличии дефекта протока, подтвержденного данными фистулографии и МРХПГ с целью перекрытия области повреждения протока стентом [166, 172].

Уровень убедительности рекомендаций — С. Уровень достоверности доказательств — 4.

Комментарии: *Наружные панкреатические свищи возникают, как правило, после наружного дренирования постнекротических кист ПЖ, реже — после операций на ПЖ. Одним из редких осложнений ХП являются внутренние свищи ПЖ, открывающиеся в брюшную, а иногда — грудную полость. Следует стремиться к стентированию (дренированию) с перекрытием зоны повреждения протока. Установка стента или силиконового дренажа для назопанкреатического дренирования проксимальнее дефекта, а также изолированная вирсунготомия также возможны, но обладают меньшей эффективностью. Рекомендуемый период стентирования в случаях отсутствия стенозирующего внутрипротокового компонента (стриктур) — не менее 6 недель [173].*

Дренирующие операции при панкреатогенной постнекротической/парапанкреатической кисте поджелудочной железы

Показаниями к дренированию постнекротической кисты являются ее размер более 5 см, абсцедирование, боль, нарушение оттока желчи или пищи из желудка, портальная гипертензия, перфорация постнекротической кисты в брюшную полость. Постнекротические бессимптомные кисты диаметром менее 5 см с несформированной капсулой и не сообщающиеся с протоком ПЖ имеют тенденцию к самоизлечению, поэтому больные подлежат динамическому наблюдению [172, 174, 175]. Устранение кист может быть выполнено за счет внутреннего эндоскопического дренирования в просвет двенадцатиперстной кишки или желудка, а также «открытым» хирургическим доступом.

- Наружное дренирование постнекротической кисты рекомендуется при абсцедировании, отсутствии сформированной капсулы или возможности выполнить более сложное вмешательство из-за тяжести состояния больного или технических причин [172, 174, 175].

**Уровень убедительности рекомендаций — С.
Уровень достоверности доказательств — 5.**

Комментарии: Наружное дренирование под ультразвуковым контролем является вынужденной мерой и показано лишь при абсцедировании, вскрытии кисты в брюшную полость или крайне тяжелом состоянии больного. Исходом наружного дренирования постнекротической кисты, как правило, является формирование наружного панкреатического свища, который в последующем часто требует хирургического лечения [58]. Тактика хирургического лечения определяется степенью выраженности стенки кисты, наличием или отсутствием в просвете кисты секвестров и инфицирования, технической оснащенностью и уровнем квалификации хирургических кадров.

• Эндоскопическое внутреннее дренирование постнекротической кисты ПЖ рекомендовано при размере кисты более 5 см без тенденции к регрессу в течение 6 недель после ее возникновения, стенке кисты более 5 мм, отсутствии в ее просвете крупных секвестров, близкого прилегания полости кисты к стенке желудка или двенадцатиперстной кишки [174, 175].

**Уровень убедительности рекомендаций — С.
Уровень достоверности доказательств — 4.**

Комментарии: Рекомендуются трансмуральный доступ под эндосонографическим контролем, позволяющим выбрать безопасную трассу проведения пункции. Для дренирования следует использовать саморасширяющиеся нитиноловые полностью покрытые стенты (стенты-эндопротезы билиарные нитиноловые покрытые), имеющие элементы для внутренней фиксации, что предупреждает миграцию стента. Возможно использование не менее 2 билиарных пластиковых стентов с двусторонними фиксаторами по типу «двойной пигтейл» (стенты-эндопротезы пластиковые для поддержания проходимости желчевыводящих протоков в наборах и отдельных упаковках). Стенты не следует извлекать до инструментального подтверждения спадения стенок кисты и ранее 1–2 месяцев после их имплантации. Этот метод позволяет добиться успеха в 92 % случаев. Однако ближайшие результаты лучше отдаленных, рецидивы возникают в 8,5–23,0 %, осложнения — 14,4 % [160, 172].

Транспилллярный доступ с выполнением цистодуоденального стентирования используют при небольших (до 5 см) скоплениях, связанных с протоком ПЖ на уровне головки [160, 172].

• Цистопанкреатикоеюностомия «открытым» способом или через мини-доступ рекомендуется при постнекротических кистах большого размера любой локализации с наличием хорошо сформированной капсулы, крупными секвестрами [176, 177].

**Уровень убедительности рекомендаций — А.
Уровень достоверности доказательств — 1.**

Комментарии: Цистопанкреатикоеюностомия обеспечивает выздоровление в 90–100 % случаев при отсутствии фиброзного изменения ткани ПЖ проксимальнее постнекротической кисты. Послеоперационные осложнения возникают в 20 % наблюдений [175, 176]. Предпочтение следует отдавать мини-инвазивным доступам. Анастомозирование кисты следует выполнять с отключенной по Ру петлей тощей кишки длиной не менее 70 см однорядным обвивным швом синтетической монофиламентной рассасывающейся нитью. Ру-петлю тощей кишки располагают позади ободочной кишки, при укорочении или вовлечении в воспалительный инфильтрат брыжейки поперечной ободочной кишки — впереди кишки. Межкишечный анастомоз конец-в-бок накладывается на уровне первой или второй сосудистой аркады брыжейки тощей кишки. Стенки кисты частично иссекаются и обязательно подвергается патолого-анатомическому исследованию для исключения наличия кистозной опухоли ПЖ. Лапароскопическая цистопанкреатикоеюностомия может выполняться только в центрах, обладающих необходимым опытом лапароскопических операций.

Лечение билиарной гипертензии при хроническом панкреатите

• Эндоскопическое устранение билиарной гипертензии при хроническом панкреатите рекомендуется при клинически значимом холангите и механической желтухе. Стентирование желчных протоков является временной мерой и производится множественными билиарными пластиковыми стентами. Каждые 3 месяца требуется замена стентов. Курс лечения составляет не менее 1 года после достижения расположения максимального количества стентов в просвете желчного дерева [160, 172, 178].

**Уровень убедительности рекомендаций — А.
Уровень достоверности доказательств — 2.**

Комментарии: При неэффективности предшествующего эндоскопического стентирования и несоблюдении пациентом лечебного режима эндоскопическое лечение не показано. Больные требуют динамического наблюдения из-за риска развития септических осложнений, связанных с окклюзией или миграцией стентов. Недопустимо применение непокрытых и частично покрытых билиарных нитиноловых стентов-эндопротезов в качестве окончательного метода лечения из-за малых сроков функционирования стента и невозможности его эндоскопического извлечения. При высоком краткосрочном клиническом эффекте (до 92 %) эффективность эндоскопического стентирования в отдаленном периоде, по сравнению с хирургическим методом, невысока (31–62 %), в связи с чем билиарное стентирование рекомендуется с целью предоперационной подготовки или при отказе от хирургической операции [160, 172, 178].

Хирургическое лечение при панкреатической гипертензии, вирсунголитиазе

• Продольная панкреатикоеюностомия рекомендуется при наличии протоковой гипертензии и расширении протока ПЖ за счет его стриктур или камней на уровне перешейка, тела и хвоста ПЖ и отсутствии фиброзного перерождения головки и крючковидного отростка ПЖ. При наличии кисты и панкреатической гипертензии возможна комбинация вмешательств: продольная цистопанкреатикоеюностомия на выключенной петле по Ру [57, 77, 139, 140, 176].

Уровень убедительности рекомендаций — А. Уровень достоверности доказательств — 1.

Комментарии: Продольная панкреатикоеюностомия позволяет надежно устранить протоковую гипертензию на уровне дорзального сегмента головки, тела и хвоста ПЖ. При фиброзном перерождении паренхимы головки и крючковидного отростка ПЖ, наличии камней или стриктур в терминальной части протока ПЖ эта операция неэффективна. Поскольку в большинстве случаев при ХП наибольшие склеротические изменения возникают именно в головке ПЖ, показания к продольной панкреатикоеюностомии возникают редко. Просвет протока ПЖ вскрывается на всем протяжении — от головки до хвоста ПЖ. Гемостаз при капиллярном кровотечении обеспечивается коагуляцией, кровоточащие артериальные и венозные сосуды прошиваются. Удаляются камни из протока ПЖ и его ветвей. При затруднениях обнаружения протока железы, а также для оценки радикальности операции следует выполнить интраоперационное УЗИ. Паренхиму железы, даже при наличии интрапаренхиматозных кальцинатов, не иссекают. Панкреатикоеюноанастомоз с изолированной по Ру петлей кишки формируют непрерывным швом синтетической монофиламентной рассасывающейся нитью. Ру-петлю проводят через окно в брыжейке поперечной ободочной кишки.

Резекционные операции при хроническом панкреатите

Резекционные вмешательства на ПЖ в настоящее время хорошо разработаны и являются приоритетными, поскольку позволяют радикально устранить осложнения ХП, обусловленные фиброзно-кистозным перерождением головки ПЖ или дистальных отделов [57, 77, 139, 140, 176]. Существует несколько вариантов резекции головки ПЖ, каждый из которых имеет строгие показания [57, 77, 139, 140, 176, 179–181].

• Резекция головки ПЖ с продольным панкреатикоеюноанастомозом (операция Фрея) рекомендуется при фиброзной трансформации головки ПЖ, панкреатической гипертензии, обусловленной вирсунголитиазом или стриктурами протока [57, 77, 139, 140, 176, 179].

Уровень убедительности рекомендаций — А. Уровень достоверности доказательств — 1.

Комментарии: Резекция головки ПЖ с продольным панкреатикоеюноанастомозом (операция Фрея) обеспечивает надежное устранение панкреатической гипертензии и удаление большей части склерозированной ткани головки ПЖ, как предложено в модифицированном в 2003 году варианте операции [181]. Проток ПЖ вскрывают на всем протяжении. Ткань головки и крючковидного отростка иссекают с сохранением не более 5 мм паренхимы, прилежащей к стенке двенадцатиперстной кишки, интрамуральной части общего желчного протока и воротной вены, удаляют конкременты из протока ПЖ и боковых протоков, насколько это возможно. С краями образовавшейся полости в головке ПЖ и вскрытого протока ПЖ формируют анастомоз с Ру-петлей тощей кишки непрерывным обвивным швом рассасывающимся синтетическим монофиламентным шовным материалом. Ру-петлю длиной не менее 60 см проводят через брыжейку поперечной ободочной кишки. Эта операция не обеспечивает полного обнажения из ткани ПЖ терминального отдела общего желчного протока и воротной вены. За счет большой раневой поверхности в зоне резекции головки, крючковидного отростка и рассеченного протока ПЖ в ближайшем послеоперационном периоде имеется опасность возникновения раннего кровотечения в просвет анастомоза [180, 181].

• Бернский вариант резекции головки ПЖ рекомендуется при наличии не только фиброзного перерождения паренхимы головки, но и билиарной гипертензии [140, 179–182].

Уровень убедительности рекомендаций — С. Уровень достоверности доказательств — 5.

Комментарии: При Бернском варианте резекции головки ПЖ объем удаляемой ткани ПЖ увеличивается за счет полного иссечения паренхимы, прилежащей к интрамуральной части общего желчного протока [182]. При наличии желчной гипертензии, механической желтухи просвет желчного протока может быть вскрыт. Образовавшиеся лоскуты стенки желчного протока подшивают к оставшейся ткани железы. Проток ПЖ при наличии в нем камней или стриктур рассекают, как при операции Фрея. Ру-петлю тощей кишки подшивают по периметру резецированной головки, крючковидного отростка и ПП. Недостатком этой операции является риск возникновения стриктуры общего желчного протока внутри полости анастомоза [77, 141]. При наличии протяженной стриктуры общего желчного протока вскрывать его просвет в образовавшейся после резекции головки полости нецелесообразно. Наиболее надежным способом устранения желчной гипертензии является формирование гепатикоеюноанастомоза на отключенной по Ру петле тощей кишки.

• Субтотальная резекция головки ПЖ по Бегеру рекомендуется при наличии перечисленных осложнений в сочетании с портальной гипертензией, обусловленной сдавлением конfluence верхней брыжеечной и селезеночной вен [77, 141, 180–182].

Уровень убедительности рекомендаций — А.
Уровень достоверности доказательств — 1.

Комментарии: ПЖ мобилизуют в области перешейка, под которым создают тоннель, обнажая переднюю поверхность конfluence воротной вены. Воротную и верхнюю брыжеечную вены выделяют из рубцового футляра, окружающего и сдавливающего вены. Ткань головки и крючковидного отростка резецируют с оставлением полоски паренхимы вдоль медиальной стенки двенадцатиперстной кишки и терминальной части общего желчного протока толщиной не более 5 мм. Культи тела железы и остатки паренхимы вдоль стенки ДПК анастомозируют с Рунетлей тощей кишки двумя соустьями, а при небольшом объеме проксимальной культи ПЖ необходимости в ее анастомозировании с кишкой нет [180–182].

• Панкреатодуоденальная резекция рекомендуется в случаях, когда не удастся исключить наличие злокачественной опухоли головки ПЖ, а также при фиброзном-кистозном изменении головки ПЖ в сочетании со стойким дуоденальным стенозом, не поддающимся консервативной терапии [140, 176, 180–185].

Уровень убедительности рекомендаций — А.
Уровень достоверности доказательств — 1.

• Дистальная резекция ПЖ рекомендуется в случаях, когда не удастся исключить наличие опухоли хвоста ПЖ, при постнекротической кисте ПЖ, замещающей паренхиму дистальной части органа [140, 176].

Уровень убедительности рекомендаций — А.
Уровень достоверности доказательств — 1.

Комментарии: Дистальная резекция ПЖ при ХП выполняется в случаях, когда не удастся исключить наличие опухоли хвоста ПЖ; в редких случаях — при постнекротических кистах, полностью замещающих хвост ПЖ, при условии отсутствия нарушения оттока секрета по протоку ПЖ в области тела и головки ПЖ. При выполнении дистальной резекции ПЖ, в случаях, когда селезеночные сосуды удастся отделить от стенок постнекротической кисты, следует избегать спленэктомии. При наличии подпеченочной портальной гипертензии, обусловленной тромбозом селезеночной вены, с варикозным расширением вен дна желудка показана спленэктомия с одним из видов резекционно-дренирующего вмешательства [140, 176].

• При выполнении резекционного вмешательства при ХП рекомендуется выполнение патологоанатомического исследования операционного материала ПЖ [47, 90].

Уровень убедительности рекомендаций — С.
Уровень достоверности доказательств — 5.

Эндоваскулярные вмешательства при ложных аневризмах бассейна чревного ствола и верхней брыжеечной артерии

• Пациентам с ЛА ветвей чревного ствола и верхней брыжеечной артерии, имеющих сообщение с протоком ПЖ (ЛА 1-го типа), рекомендуется двухэтапное лечение: эндоваскулярное «отключение» полости аневризмы от кровотока с последующим радикальным хирургическим лечением осложнений ХП. При наличии ЛА 2-го типа, которая не связана с ГПП, возможно выполнение эндоваскулярной операции, направленной на закрытие полости аневризмы или эндопротезирование артерии покрытым нитиновым стентом, которая будет окончательным этапом лечения [40, 186, 187].

Уровень убедительности рекомендаций — С.
Уровень достоверности доказательств — 4.

Комментарии: Пациенты с ЛА 1-го типа на момент установления диагноза часто находятся в тяжелом состоянии, обусловленном анемией из-за рецидивирующих кишечных кровотечений. Из-за тяжести состояния пациентов радикальное хирургическое лечение выполнить невозможно. На первом этапе лечения необходимо добиться прекращения рецидивирующих кровотечений за счет срочного эндоваскулярного вмешательства [40, 186, 187]. Рекомендуются следующие варианты эндоваскулярных вмешательств: окклюзия артерии дистальнее и проксимальнее шейки аневризмы; окклюзия полости аневризмы и афферентной артерии; эндопротезирование артерии покрытым стентом на уровне шейки аневризмы. Эндоваскулярное «выключение» ЛА из кровотока позволяет устранить рецидивирующие кишечные кровотечения. Однако за счет сообщения полости ЛА 1-го типа с просветом протока ПЖ воздействие панкреатического сока приводит к лизису тромботических масс через 2–3 недели после эмболизации (за исключением случаев, когда выполнено эндопротезирование покрытым стентом) [40]. После интенсивной подготовки, направленной на устранение анемии и гипопроотеинемии, необходимо проведение радикального хирургического вмешательства, направленного на устранение осложнений ХП, приведших к возникновению ЛА.

Послеоперационные осложнения

Операции при ХП сопровождаются большим количеством послеоперационных осложнений, достигающих 20–40 % [188]. В тех случаях, когда паренхима ПЖ на момент операции не утратила внешнесекреторной активности, имеется реальная угроза возникновения послеоперационного панкреатита и формирования панкреатического свища [176]. Обширные резекции головки ПЖ с большой площадью раневой поверхности создают условия

для возникновения ранних кровотечений в просвет панкреатикоеюноанастомоза.

Послеоперационный панкреатит

Послеоперационный панкреатит является частым осложнением после операций на ПЖ. Макроскопические проявления панкреатита в виде стекловидного отека парапанкреатической клетчатки и даже бляшек стеатонекроза могут регистрироваться уже во время операции [188]. В ближайшем послеоперационном периоде клиническими признаками панкреатита являются проявления эндогенной интоксикации (стойкая тахикардия при отсутствии гиповолемии, акроцианоз, угнетение самостоятельного дыхания), выделение из брюшной полости по дренажным трубкам экссудата бурого цвета с высоким содержанием амилазы, гастростаз и паралитическая кишечная непроходимость. Перечисленные симптомы свидетельствуют о развитии тяжелого панкреатита. Биохимическим маркером панкреатита является повышение уровня амилазы в крови свыше 500 ед/л. Лечение послеоперационного панкреатита должно быть консервативным и проводиться в условиях отделения реанимации [189, 190].

- При послеоперационном панкреатите пациентам, перенесшим оперативное вмешательство на ПЖ, рекомендовано проведение интенсивной консервативной терапии в условиях отделения реанимации с целью устранения признаков гиперамлазии и эндогенной интоксикации [190].

Уровень убедительности рекомендаций — С. Уровень достоверности доказательств — 4.

Комментарии: *Схема базисной консервативной терапии включает антибактериальную терапию с целью профилактики и лечения септических осложнений; медикаментозное подавление секреции ПЖ, желудка и двенадцатиперстной кишки; устранение гиповолемии с коррекцией водно-электролитных и метаболических нарушений; улучшение реологических свойств крови; профилактику и лечение функциональной недостаточности желудочно-кишечного тракта; анальгетическую и антиферментативную терапию. При панкреонекрозе целесообразно использование экстракорпоральных методов детоксикации [188–190].*

- Для профилактики осложнений пациентам, перенесшим оперативное вмешательство на ПЖ, рекомендовано назначение октреотида** в соответствии с инструкцией к конкретному лекарственному препарату [90, 203, 227].

Уровень убедительности рекомендаций — В. Уровень достоверности доказательств — 2.

Комментарии: *Использование октреотида** у пациентов с послеоперационным панкреатитом достоверно снижает уровень провоспалительных медиаторов и цитокинов в сыворотке крови (TNF-α, IL-1, IL-6, IL-8), а также снижает уровень системного воспалительного ответа [203].*

Панкреатический свищ

- При панкреатических свищах рекомендуется проведение консервативной терапии и динамическое наблюдение с обеспечением адекватного оттока панкреатического секрета. При наличии панкреатического свища имеется реальная угроза возникновения аррозивного кровотечения [142–144].

Уровень убедительности рекомендаций — С. Уровень достоверности доказательств — 4.

Комментарии: *Панкреатический свищ является результатом послеоперационного панкреатита, на фоне которого возникает несостоятельность швов панкреатодигестивных анастомозов или культи ПЖ после дистальных резекций [144]. Согласно пересмотру классификации ISGPF 2017 года панкреатические свищи делятся на 3 типа: клинически незначимый панкреатический свищ (бывший тип А по классификации ISGPF 2005 г.) В и С [191, 192].*

Внутрибрюшное и кишечное кровотечения

- При послеоперационном неинтенсивном кровотечении рекомендовано проведение консервативной терапии, направленной на коррекцию гемодинамики и системы гемостаза. Для уточнения источника кровотечения следует выполнить КТ с контрастированием и/или ангиографию [193–198].

Уровень убедительности рекомендаций — С. Уровень достоверности доказательств — 4.

При обнаружении во время ангиографического исследования кровоточащей артерии **рекомендовано** выполнение эндоваскулярного гемостаза [193–198].

Уровень достоверности доказательств — 2. Уровень убедительности рекомендаций — В.

- При интенсивном кровотечении и отсутствии возможности выполнения эндоваскулярного вмешательства рекомендовано выполнение релапаротомии с целью выявления источника кровотечения. При кровотечении из мягких тканей и при отсутствии панкреонекроза, некротического парапанкреатита возможно обеспечить гемостаз за счет прошивания. При аррозивном кровотечении из магистральных сосудов (мезентерикопортальный ствол, селезеночная вена, артерии бассейна чревного ствола и верхней брыжеечной артерии), возникшем в результате послеоперационного панкреонекроза, возможно выполнение панкреатэктомии и спленэктомии [193–198].

Уровень убедительности рекомендаций — В. Уровень достоверности доказательств — 2.

Комментарии: *Вероятность возникновения кровотечения после резекционных операций на ПЖ достигает 10 %, при этом летальность составляет 1,2 % [196, 197]. Адекватное наружное дренирование зоны оперативного вмешательства снижает риск развития аррозивных кровотечений.*

Кровотечения после резекционных операций на ПЖ следует классифицировать согласно рекомендациям международной группы исследователей в области хирургии ПЖ (ISGPS) [192, 193], при этом учитываются следующие факторы:

1) время начала кровотечения — первые 24 часа после завершения операции — раннее кровотечение; позже 24 часов — позднее, как правило, аррозивное;

2) тяжесть кровотечения — состояние больного, уровень гемоглобина и необходимость переливания компонентов крови;

3) источник и локализация кровотечения — внутрипросветное (в просвет желудочно-кишечного тракта), либо внутрибрюшное кровотечение [191–193].

Время начала кровотечения (ISGPS, 2007 г.):

— раннее — возникает в первые 24 часа после операции, вызвано техническими причинами: неадекватный гемостаз во время операции, коагулопатия, повреждение стенки сосуда коагуляцией при выполнении лимфодиссекции;

— позднее — возникает более чем через 24 часа от момента окончания операции; причинами кровотечения являются послеоперационный панкреатит и панкреатический свищ, внутрибрюшные абсцессы, изъязвления на месте анастомоза, формирование артериальной псевдоаневризмы [192].

В многоцентровом исследовании, проведенном E. Yekebas (2007) на основе анализа 1669 резекционных вмешательств на ПЖ, модифицирована классификация кровотечений по степени тяжести ISGPS [198].

1. «Сторожевое кровотечение» характеризуется непродолжительным поступлением небольшого количества крови по дренажам из брюшной полости или назогастральному зонду, может быть рвота «кофейной гущей» или мелена; отсутствуют клинические проявления острой кровопотери (тахикардия, снижение артериального давления), уровень гемоглобина не понижается более чем на 15 г/л. Кровотечение прекращается самостоятельно, необходимости в геотрансфузии нет. При этом рецидив кровотечения возможен в течение 12 часов.

2. Неинтенсивное пострезекционное кровотечение характеризуется поступлением крови по дренажам из брюшной полости, снижением уровня гемоглобина до 30 г/л, наличием клинических проявлений острой кровопотери либо без них.

3. Интенсивное пострезекционное кровотечение характеризуется снижением уровня гемоглобина более 30 г/л, наличием выраженных клинических проявлений острой кровопотери [192].

Раннее послеоперационное кровотечение. Специфической особенностью операций при ХП (продольная панкреатикоеюностомия, операция Фрея, Бернский вариант резекции головки

ПЖ) является образование большой раневой поверхности паренхимы ПЖ и значительная протяженность рассечения стенки тощей кишки, используемой для анастомозирования. В результате в ближайшем послеоперационном периоде может возникать кровотечение в просвет анастомоза как из паренхимы ПЖ, так и стенки тощей кишки. Клинические проявления сводятся к сильным болям в верхнем отделе живота за счет перерастяжения кровью Ру-петли, общим симптомам острой кровопотери и мелене.

Раннее неинтенсивное кровотечение в просвет панкреатикоеюноанастомоза подлежит консервативному лечению. При интенсивном кровотечении следует выполнить экстренное ангиографическое исследование с последующей эмболизацией кровоточащего сосуда. При отсутствии возможности выполнить эндоваскулярное вмешательство выполняют релапаротомию. При релапаротомии необходимо разобщить переднюю губу панкреатикоеюноанастомоза и прошить кровоточащий сосуд, после чего произвести реанастомозирование. Недопустимо делать энтеротомию через переднюю губу анастомоза, так как это неизбежно приводит к несостоятельности швов из-за нарушения кровоснабжения кишечной стенки.

Позднее послеоперационное кровотечение. Позднее кровотечение, являющееся аррозивным, создает реальную угрозу для жизни больного и требует при неинтенсивном кровотечении консервативной терапии, а при интенсивном — экстренного эндоваскулярного вмешательства с эмболизацией аррозированного сосуда или экстренной релапаротомии [199]. При релапаротомии необходимо учитывать состояние панкреатодигестивного анастомоза, культы ПЖ и паранкреатической клетчатки. Кровотечение на момент операции может прекратиться, что существенно затрудняет выявление его источника. Послеоперационный панкреонекроз и некротический паранекроз в сочетании с аррозивным кровотечением из магистральных сосудов является неблагоприятным фактором и в качестве эксклюзивной меры может потребовать выполнения экстирпации поджелудочной железы и спленэктомии.

4. Медицинская реабилитация, медицинские показания и противопоказания к применению методов реабилитации

• Пациентам с сохранной экзокринной функцией ПЖ после завершения фазы обострения ХП рекомендовано назначение пищеварительных ферментных препаратов в суточной дозе 100–150 тыс. липолитических ед. в сутки в течение 3–6 мес. [93].

Уровень убедительности рекомендаций — В.
Уровень достоверности доказательств — 2.

• При развитии экзокринной недостаточности ПЖ пациентам с ХП рекомендуется пожизненная заместительная ферментная терапия, часто — с добавлением ИПН (например, #омепразол** от 10 до 40 мг 2 р/сут) для повышения эффективности действия пищеварительных ферментных препаратов [112, 113, 117–119].

**Уровень убедительности рекомендаций — С.
Уровень достоверности доказательств — 4.**

Комментарии: Дальнейший прогноз для пациентов с ХП определяется возможным развитием осложнений, требующих хирургической коррекции (которые сопровождаются соответственной интраоперационной летальностью). Стандартизированный показатель смертности пациентов с ХП составляет 3,6:1 (т.е. пациенты с любой формой ХП умирают в 3,6 раза чаще, чем люди такого же возраста из общей популяции) [200].

• Всем пациентам, готовящимся к хирургическому вмешательству по поводу ХП, рекомендовано проведение профилактики инфекционных осложнений антибактериальными лекарственными препаратами широкого спектра действия за 30 мин до хирургического вмешательства (при отсутствии медицинских противопоказаний) [195, 201, 202].

**Уровень убедительности рекомендаций — С.
Уровень достоверности доказательств — 4.**

Комментарии: Послеоперационная реабилитация пациентов с хроническим панкреатитом соответствует принципам ускоренной реабилитации после хирургических вмешательств (ERAS — early recovery after surgery). Последние исследования доказали, что программа ERAS сокращает продолжительность пребывания в стационаре на 30–50 %. При этом также отмечается уменьшение частоты послеоперационных осложнений на 40 % [195, 202–204].

• Всем пациентам, оперированным по поводу осложненных форм хронического панкреатита, рекомендована ранняя активизация в послеоперационном периоде с целью уменьшения риска развития послеоперационных осложнений [202–205].

**Уровень убедительности рекомендаций — В.
Уровень достоверности доказательств — 2.**

Комментарии: Постельный режим повышает риск развития тромбоза глубоких вен, ателектаза и гипостатической пневмонии, способствует нарушению микроциркуляции и увеличивает риск развития сердечно-сосудистых осложнений в послеоперационном периоде [33]. Пациент может быть активизирован и переведен в вертикальное положение в течение первых 4 ч после операции [26, 28]. Особое значение ранняя физическая активизация имеет для пациентов с высоким риском развития послеоперационных осложнений. Ранняя активизация подразумевает перевод пациентов из отделения реанимации

в профильное отделение на следующий день после операции при условии «гладкого» раннего послеоперационного периода, самостоятельное передвижение в пределах палаты.

• Всем пациентам, оперированным по поводу осложненных форм хронического панкреатита, рекомендуется проведение мультимодальной анальгезии с целью безболезненной активизации и ускоренной реабилитации [202–205].

**Уровень убедительности рекомендаций — В.
Уровень достоверности доказательств — 2.**

Комментарии: Стратегия мультимодальной анальгезии обеспечивает параллельное воздействие на все звенья патогенеза боли и включает назначение парацетамола** параллельно с одним из видов нейроаксиальной или регионарной анальгезии.

• Всем пациентам, оперированным по поводу осложненных форм хронического панкреатита, рекомендуется раннее возобновление энтерального питания с целью ускоренной реабилитации [202–205].

**Уровень убедительности рекомендаций — В.
Уровень достоверности доказательств — 2.**

Комментарии: Рекомендуется пероральный прием воды в объеме до 1000 мл на фоне продолжающейся инфузионной терапии на следующий день после хирургического вмешательства; со 2-х суток — увеличение объема выпиваемой жидкости до 1500 мл с уменьшением объема внутривенной инфузии, начало энтерального питания; полная отмена инфузионной терапии, энтеральное питание.

• Всем пациентам, оперированным по поводу осложненных форм хронического панкреатита, рекомендуется раннее удаление катетеров (центральный венозный, мочевого) и дренажей из брюшной полости [202–205].

**Уровень убедительности рекомендаций — В.
Уровень достоверности доказательств — 2.**

Комментарии: Пролонгированная назогастральная интубация в послеоперационном периоде ассоциирована с высоким риском гастроэзофагеального рефлюкса, развитием пневмонии и ателектазов, замедлением восстановления перистальтики желудочно-кишечного тракта [205], вследствие чего не должна использоваться рутинно в послеоперационном периоде. Назогастральный зонд, установленный с целью декомпрессии верхних отделов ЖКТ интраоперационно, должен быть удален по завершении анестезии, в редких случаях (при риске развития гастростазы) — в первые послеоперационные сутки. Удаление дренажа из брюшной полости — на 4–5-е послеоперационные сутки при количестве отделяемого не более 100 мл и отсутствии в нем амилазы, не превышающей две нормы. При наличии признаков панкреатического свища дренажная трубка не удаляется до полного прекращения отделяемого.

• Всем пациентам, оперированным по поводу осложненных форм хронического панкреатита, рекомендуется введение препарата группы гепаринов в профилактической дозировке за 12 часов до операции и в течение срока до 4 недель после операции с целью профилактики тромбоэмболических осложнений [202–205].

Уровень убедительности рекомендаций — В.
Уровень достоверности доказательств — 2.

Комментарии: *Продолжительные операции увеличивают риск тромбоэмболии, поэтому практически всем пациентам при планировании обширных операций на ПЖ показана профилактика тромбоза глубоких вен. Механическая профилактика тромбообразования (эластическая и динамическая компрессия) рекомендована всем госпитализированным пациентам [205].*

5. Профилактика и диспансерное наблюдение, медицинские показания и противопоказания к применению методов профилактики

Профилактика ХП базируется на экстраполяции данных когортных эпидемиологических исследований, согласно результатам которых можно предполагать, что ограничение употребления алкоголя и табакокурения (категорический запрет у лиц с перенесенным острым панкреатитом или установленным диагнозом ХП) может быть фактором, снижающим риск прогрессии ХП. У лиц с симптомной желчнокаменной болезнью, приступами хронического калькулезного холецистита и билиарного панкреатита путем профилактики последующих приступов панкреатита можно считать своевременную холецистэктомию.

Эмпирические рекомендации о диетической профилактике, необходимости отказа практически от всего, включая кофе, шоколад, жиров любого происхождения, на сегодняшний день не являются научно обоснованными. Не исключено (поскольку недостаточно изучено), что более значимыми для провокации обострения ХП могут быть другие факторы, ассоциированные с питанием: ожирение, переедание и гипокинезия после приема пищи (с созданием высокого внутрибрюшного давления), хронический дефицит антиоксидантов в пище, гиперхолестеринемия, сочетанное действие пищевых факторов, этанола и компонентов табачного дыма и т.п. В то же время надо помнить об обратной стороне медали, когда некоторые пациенты с высоким комплаенсом скрупулезно соблюдают жесткую диету с целью профилактики повторных приступов панкреатита (это, как правило, лица без алкогольного анамнеза, некурящие) и доводят себя до нутритивной недостаточности с явлениями поливитаминодефицита, квашиоркора, анемии и др.

• Таким образом, опираясь на результаты ряда экспериментальных, эпидемиологических

и пилотных исследований, эмпирический многолетний опыт, всем пациентам с ХП с целью профилактики обострений заболевания можно рекомендовать следующие мероприятия по модификации образа жизни: дробное питание (4–5 раз в день, равномерными порциями с одинаковым распределением жиродержащих продуктов в рационе), отказ от переедания; создание сбалансированного рациона с ограничением насыщенных жиров и холестерина (нерафинированные растительные жиры несколько ограничиваются только у лиц с избыточной массой тела); включение в рацион достаточного количества пищевых волокон, содержащихся в зерновых продуктах, овощах и фруктах; достаточную физическую активность; найти баланс между количеством принимаемой пищи и физической активностью (для стабилизации веса со стремлением к идеальной массе тела с поправкой на возраст) [202–204].

Уровень убедительности рекомендаций — С.
Уровень достоверности доказательств — 5.

• Всем пациентам, страдающим ХП, рекомендуется полный отказ от употребления алкоголя с целью снижения частоты обострений и смертности [24, 91, 206].

Уровень убедительности рекомендаций — С.
Уровень достоверности доказательств — 4.

Комментарии: *Прекращение приема алкоголя способствует редукции симптомов ХП, в первую очередь снижению/полному купированию болевого синдрома, замедлению развития экзокринной панкреатической недостаточности [24, 91, 206].*

• Всем пациентам, страдающим ХП, рекомендуется полный отказ от курения с целью уменьшения болевого синдрома и профилактики развития осложнений ХП [93].

Уровень достоверности доказательств — 5,
уровень убедительности рекомендаций — С.

Комментарии: *Всем пациентам с ХП рекомендуется отказ от курения как значимого и независимого фактора развития ХП [93].*

• Пациентам с желчнокаменной болезнью с целью профилактики приступов билиарного панкреатита рекомендовано проведение хирургического лечения: холецистэктомии, эндоскопической холедохолитэкстракции [203].

Уровень убедительности рекомендаций — С.
Уровень достоверности доказательств — 5.

• Пациентам, перенесшим инвазивные вмешательства по поводу хронического панкреатита, **рекомендуется** диспансерное наблюдение врача — участкового терапевта, врача общей практики или врача-гастроэнтеролога по месту жительства; после хирургического лечения — комплексное обследование 1 раз в год [38, 57, 62].

Уровень убедительности рекомендаций — С.
Уровень достоверности доказательств — 5.

Для эффективной первичной профилактики ХП можно надеяться на состоятельность идеи

о тотальном диспансерном наблюдении населения с целью своевременного выявления патологии желчевыводящих путей, гиперлипидемии, стигматов скрытого злоупотребления алкоголем и т.п. Однако до сих пор ни в одной из стран мира такая идея не нашла практического применения, поскольку за ее реализацией стоят большие материальные затраты. Ответ о целесообразности такой тактики могут дать фармакоэкономические исследования, однако ожидать их инициации с учетом пусть и растущей, но сравнительно невысокой частоты ХП в популяции следует пока признать малореальной.

6. Организация оказания медицинской помощи

Этапы оказания медицинской помощи

Амбулаторно-поликлинический этап — выявление лиц с подозрением на ХП, назначение диагностических манипуляций, постановка диагноза ХП, назначение консервативной терапии с последующим динамическим наблюдением. При неэффективности консервативной терапии — направление на хирургическое лечение.

Стационарный этап. При стационарном лечении больных ХП должна быть реализована трехуровневая система оказания медицинской помощи.

Уровни оказания стационарной помощи населению

Первый уровень — медицинские организации, имеющие в своей структуре подразделения, оказывающие населению первичную медико-санитарную и/или специализированную (за исключением высокотехнологичной) медицинскую помощь в пределах муниципального образования.

Объем оказания медицинской помощи на первом уровне: консервативная терапия ХП в период обострения, направление в учреждения второго уровня для выполнения паллиативных вмешательств при появлении билиарной гипертензии, дуоденальной непроходимости, долечивание/реабилитация больных после операций, выполненных в стационарах 2-го и 3-го уровней. Пациенты с urgentными осложнениями, требующими оказания специализированной высокотехнологической помощи (рентгеноэндоваскулярная остановка портальных или артериальных кровотечений, стентирование протоков ПЖ), направляют в стационары 3-го уровня, минуя 2-й.

Показания для госпитализации в стационар первого уровня — клиническая картина обострения ХП, проведение лабораторной, ультразвуковой диагностики, консервативной терапии.

Основания для выписки из стационара первого уровня — купирование болевого синдрома, нормализация лабораторных показателей (общая амилаза, панкреатическая амилаза, амилаза мочи, уровень лейкоцитов).

Второй уровень — медицинские организации, имеющие в своей структуре отделения и (или) центры, оказывающие специализированную (за исключением высокотехнологичной) медицинскую помощь населению **нескольких муниципальных образований**, а также больницы скорой медицинской помощи.

Объем оказания медицинской помощи на втором уровне: выполнение паллиативных операций при обструкции желчевыводящих путей, субкомпенсированной и декомпенсированной дуоденальной непроходимости, перевод из стационара первого уровня при развитии состояний, требующих лечения в условиях реанимации и хирургического вмешательства (кровотечение из ЛА).

Показания для госпитализации в стационар второго уровня: наличие симптомокомплекса билиарной обструкции, субкомпенсированного/декомпенсированного дуоденального стеноза, выраженный стойкий болевой синдром.

Основания для выписки из стационара второго уровня — клинико-лабораторные признаки купирования механической желтухи после вмешательства, восстановление эвакуации из желудка, купирование болевого синдрома.

Третий уровень — медицинские организации, имеющие в своей структуре подразделения, оказывающие населению высокотехнологичную медицинскую помощь, сопряженную с технически сложными вмешательствами, с высоким риском периоперационных осложнений, требующих совместной работы диагностической, хирургической, эндоскопической, анестезиолого-реаниматологической, рентген-эндоваскулярной служб, которые должны быть доступны в круглосуточном режиме. Данное условие может быть реализовано только в центрах большого объема.

Показания к госпитализации в стационар третьего уровня — осложненное течение ХП (стойкий болевой синдром, не поддающийся медикаментозной терапии; протоковая гипертензия ПЖ за счет вирусунголитиаза или стриктур протока ПЖ; постнекротические панкреатические кисты ПЖ; механическая желтуха, обусловленная компрессией ТОХ; портальная гипертензия с кровотечением из флелэктазий за счет сдавления конfluence воротной вены; стойкое нарушение пассажа пищи по двенадцатиперстной кишке; ЛА артерий бассейна чревного ствола и верхней брыжеечной артерии, подозрение на малигнизацию, наружные и внутренние свищи ПЖ), требующее операций в объеме резекции ПЖ, ПДР, дистальной резекции ПЖ, эндоваскулярных вмешательств.

Основания для выписки из стационара третьего уровня — удовлетворительное состояние в послеоперационном периоде, отсутствие осложнений [202, 204].

Тактика ведения больного ХП для врача-терапевта и врача-гастроэнтеролога

Тактика ведения больного ХП базируется на нескольких важных составляющих:

1. Определение диагноза ХП (т.е. подтверждение или исключение ХП, вызывающее трудности на ранних стадиях болезни).

2. Попытка определения этиологии ХП (поскольку этиотропное воздействие наиболее эффективно).

3. Определение стадии ХП (что определяет выбор лечебной тактики и влияет на прогноз).

4. Диагностика панкреатической недостаточности (является основой для выбора схемы заместительной ферментной терапии и инсулинотерапии, доз препаратов или признание необходимости хирургического лечения).

5. Разработка плана лечения (в ряде случаев коллегиальное решение с врачами-хирургами, врачами-эндоскопистами, врачами-эндокринологами).

6. Определение прогноза с учетом исходной ситуации и выбранной врачебной тактики.

Диагноз «определенного ХП» (Алгоритм 1) устанавливается с использованием высокоинформативных лучевых методов по морфологическим признакам в сочетании с клиническими проявлениями (при недостаточной информативности УЗИ — как минимум КТ). В том случае если ни УЗИ, ни КТ не дают подтверждения диагноза, пациент может наблюдаться и лечиться с предположительным диагнозом ХП. Итак, если диагноз ХП убедительно доказан, на первом этапе осуществляется попытка этиотропного (наиболее эффективного) воздействия. В первую очередь это касается этиологических форм, требующих своевременного и специфического воздействия. При АИП — кортикостероидов для системного применения, при обструкции — хирургическая или эндоскопическая декомпрессия и т.д. При наличии экзокринной недостаточности ПЖ целесообразно определение ее вида: первичная (со снижением эластазы-1 при соблюдении условий забора) или вторичная (с нормальным уровнем эластазы), что определит длительность заместительной ферментной терапии. Длительность курса капсулированного панкреатина** при вторичной панкреатической недостаточности определяется сроком разрешения симптоматики, возможностью поиска и элиминации вторичных причин недостаточности (например, синдром избыточного бактериального роста в тонкой кишке). При рецидиве стеатореи после отмены или уменьшения дозы панкреатина** несмотря на нормальные значения эластазы-1 кала также необходима пожизненная заместительная ферментная терапия. Пациенту с низкими значениями эластазы-1 кала при отсутствии условия для ложноположительного результата показана пожизненная заместительная ферментная терапия. При наличии упорного течения боли, резистентной к комбинированной фармакотерапии с использованием панкреатина**, анальгетиков, прегабалина** в течение 3-х месяцев, целесообразно коллегиальное обсуждение пациента совместно с врачами-хирургами и врачами-эндоскопистами на предмет

эндоскопического или хирургического лечения. При назначении наркотических анальгетиков развивается высокий риск зависимости, что диктует необходимость в более сжатые сроки принимать решение о возможности эндоскопического и/или хирургического лечения.

При невозможности по разным причинам адекватной морфологической верификации ХП, а также учитывая тот факт, что наиболее распространенным методом оценки состояния паренхимы ПЖ в России сегодня является УЗИ, у некоторых пациентов диагноз «хронический панкреатит» является вероятным или возможным в зависимости от данных анамнеза и клинической картины (Алгоритм 2). Аналогичная ситуация складывается при недостаточности данных КТ, а в ряде случаев даже ЭСПБЗ, в постановке диагноза ХП (неопределенный, возможный ХП, или клиническое подозрение на ХП). При наличии/подозрении на экзокринную недостаточность ПЖ также целесообразно определение ее вида: первичная (со снижением эластазы-1) или вторичная (с нормальным уровнем эластазы), что определит длительность заместительной ферментной терапии и позволит с большей уверенностью утверждать о наличии ХП (комбинация малоубедительных лучевых критериев и панкреатической недостаточности). Курс приема капсул панкреатина** при вторичной панкреатической недостаточности также определяется сроком разрешения симптоматики, возможностью поиска и элиминации вторичных причин недостаточности (например, синдром избыточного бактериального роста в тонкой кишке). В связи с отсутствием уверенности в «панкреатическом» типе диабета выбор гипогликемического средства следует решать совместно с врачом-эндокринологом. При отсутствии эффекта консервативных методик, направленных на купирование боли, в отличие от ситуации с «определенным ХП», до консультации врача-хирурга целесообразно, в первую очередь, уточнение диагноза ХП с использованием достоверных методов оценки морфологии ПЖ (ЭСПБЗ, КТ, МРХПГ).

7. Дополнительная информация (в том числе факторы, влияющие на исход заболевания или состояния)

Факторы, влияющие на исход хирургического лечения хронического панкреатита

До 20 % оперированных пациентов не удовлетворены результатом хирургического лечения [205]. В первую очередь это касается рецидива или сохранения болевого синдрома после операции [205, 207]. Факторы, влияющие на эффективность хирургического лечения, до конца не изучены. Одним из них считается объем резекции головки ПЖ. В результате проведенного в 2016 году

метаанализа, включившего 323 пациента после резекционно-дренирующих вмешательств на ПЖ в различных модификациях, было отмечено, что во всех случаях хирургическое лечение имело удовлетворительный результат [208, 209]. Однако ни в одной из публикаций, включенных в метаанализ, не описана методика объективной оценки объема резекции головки ПЖ.

Другим возможным фактором, влияющим на исход лечения, считается срок хирургического вмешательства. Хирургическое вмешательство по поводу ХП, выполненное на ранних сроках заболевания (до 3 лет от первичной манифестации), приводят к лучшим отдаленным результатам. В последнее время появляются единичные одноцентровые исследования, отмечающие преимущество хирургического лечения ХП в ранние сроки от первичной манифестации заболевания (до 3 лет) [208, 209].

Прогноз течения ХП

В настоящее время утвержденной профессиональным сообществом прогностической системы течения хронического панкреатита не существует. Необходимо проведение крупных когортных исследований и метаанализов с целью более точного определения факторов, влияющих на исход ХП.

Очевидно, что при прогнозе течения ХП необходимо опираться на данные физикального состояния пациента (ИМТ), влияние токсических факторов (алкоголь, курение), данные лабораторных анализов (уровень гликированного гемоглобина крови, С-реактивного белка, альбумина), состояние ПЖ (наличие постнекротических кист и конкрементов), наличие билиарных стриктур.

Для объективной оценки состояния пациента в динамике широко используются анкеты-опросники, такие как визуально-аналоговая шкала (ВАШ)

Критерии оценки качества медицинской помощи

№	Критерии качества	УДД	УУР
1	Определение активности альфа-амилазы крови при обострении панкреатита — выполнено в первые сутки после госпитализации пациента	2	С
2	Определение активности альфа-амилазы крови при обострении панкреатита не менее 2 раз в динамике в течение одной госпитализации	2	В
3	Выполнено УЗИ брюшной полости	5	С
4	Выполнен осмотр врачом-хирургом при наличии стойкого болевого синдрома или осложнений хронического панкреатита	2	В
5	Купирование абдоминальной боли достигнуто	2	В
6	КТ с внутривенным контрастированием для верификации диагноза «хронический панкреатит» при первичной диагностике заболевания (Исследование выполнено по панкреатическому протоколу с фиксацией на твердый носитель и описанием всех 4 фаз контрастирования) (для медицинских организаций 3-го уровня)	3	С
7	МРТ/МРХПГ у пациентов с хроническим панкреатитом и впервые выявленным кистозным образованием поджелудочной железы (для медицинских организаций 3-го уровня)	2	В
8	Эндоскопическое ультразвуковое исследование панкреатобилиарной зоны при подозрении на обструктивную этиологию панкреатита (клинические или лучевые признаки панкреатической или билиарной гипертензии, эндоскопические признаки изменений со стороны большого дуоденального сосочка) (для медицинских организаций 3-го уровня)	2	В
9	Определение уровня IgG ₄ в сыворотке крови при подозрении на аутоиммунную этиологию хронического панкреатита (диффузное или очаговое увеличение поджелудочной железы по данным КТ или МРТ) (для медицинских организаций 3-го уровня)	2	В
10	Форма панкреатина** для заместительной терапии экзокринной недостаточности поджелудочной железы — капсулы	1	А
11	При проведении заместительной терапии назначение панкреатина** в капсулах в дозе 25–40 тыс. МЕ липазы на основной прием пищи и 10–25 МЕ липазы на промежуточный прием пищи, кратностью не менее 5 раз/сут.	1	А
12	Контроль эффективности заместительной терапии по клиническим показателям трофологического статуса через 6 мес. от начала заместительной терапии (для амбулаторного этапа лечения)	2	В
13	Проведена профилактика инфекционных осложнений антибактериальными лекарственными препаратами широкого спектра действия за 30 мин до хирургического вмешательства (при отсутствии медицинских противопоказаний)	2	В
14	Выполнено патолого-анатомическое исследование операционного материала поджелудочной железы (при хирургическом вмешательстве)	5	С

(приложение Г8), цифровая рейтинговая шкала боли (ЦРШБ) (приложение Г9), а также опросники по оценке качества жизни (КЖ) SF-36 (приложение Г10), QLQ-C30 (приложение Г10) [209–211].

Для замедления фиброзно-воспалительных процессов в ПЖ и улучшения состояния пациентов необходима модификация образа жизни, включающая полный отказ от алкоголя, соблюдение диетических рекомендаций, проведение адекватной заместительной ферментной терапии [201].

Литература / References

- Ивашкин В.Т. Горизонты клинической гастроэнтерологии. Рос журн гастроэнтерол гепатол колопроктोल. 1993;1:6–12. [Ivashkin V.T. Horizons of clinical gastroenterology. Rus J Gastroenterol Hepatol Coloproctol. 1993;1:6–12 (In Russ.)].
- Clain J.E., Pearson R.K. Diagnosis of chronic pancreatitis. Is a gold standard necessary? Surg Clin North Am. 1999;79(4):829–45. DOI: 10.1016/s0039-6109(05)70046-3
- Etemad B., Whitcomb D.C. Chronic Pancreatitis: Diagnosis, Classification, and New Genetic Developments. Gastroenterology. 2001;120(3):682–707. DOI: 10.1053/gast.2001.22586
- Григорьева И.Н., Никитенко Т.М., Ямлиханова А.Ю., Максимов В.Н., Мироненко Т.В., Воевода М.И. Алкогольный панкреатит: гендерные, возрастные, генетические особенности. Бюллетень Сибирского отделения Российской академии медицинских наук. 2009;3:42–7. [Grigorieva I.N., Nikitenko T.M., Yamlkhanova A.Yu., Maksimov V.N., Mironenko T.V., Voevoda M.I. Alcoholic pancreatitis: gender, age, genetic features. Bulletin of the Siberian Branch of the Russian Academy of Medical Sciences. 2009;3:42–7 (In Russ.)].
- Andriulli A., Botteri E., Almasio P.L., Vantini I., Uomo G., Maisonneuve P., et al. Smoking as a cofactor for causation of chronic pancreatitis: a meta-analysis. Pancreas. 2010;39(8):1205–10. DOI: 10.1097/MPA.0b013e3181df27c0
- Lugea A., Gerloff A., Su H.Y., Xu Z., Go A., Hu C., et al. The Combination of Alcohol and Cigarette Smoke Induces Endoplasmic Reticulum Stress and Cell Death in Pancreatic Acinar Cells. Gastroenterology. 2017;153(6):1674–86. DOI: 10.1053/j.gastro.2017.08.036
- Cote G.A., Yadav D., Slivka A., Hawes R.H., Anderson M.A., Burton F.R., et al. Alcohol and smoking as risk factors in an epidemiology study of patients with chronic pancreatitis. Clin Gastroenterol Hepatol. 2011;9(3):266–73; quiz e27. DOI: 10.1016/j.cgh.2010.10.015
- Xiao A.Y., Tan M.L., Wu L.M., Asrani V.M., Windsor J.A., Yadav D., et al. Global incidence and mortality of pancreatic diseases: a systematic review, meta-analysis, and meta-regression of population-based cohort studies. Lancet Gastroenterol Hepatol. 2016;1(1):45–55. DOI: 10.1016/S2468-1253(16)30004-8
- Wu B.U., Batech M., Dong E.Y., Duan L., Yadav D., Chen W. Influence of Ambulatory Triglyceride Levels on Risk of Recurrence in Patients with Hypertriglyceridemic Pancreatitis. Dig Dis Sci. 2019;64(3):890–7. DOI: 10.1007/s10620-018-5226-x
- Whitcomb D.C., Gorry M.C., Preston R.A., Furey W., Sossenheimer M.J., Ulrich C.D., et al. Hereditary pancreatitis is caused by a mutation in the cationic trypsinogen gene. Nat Genet. 1996;14(2):141–5. DOI: 10.1038/ng1096-141
- Sharer N., Schwarz M., Malone G., Howarth A., Painter J., Super M., et al. Mutations of the cystic fibrosis gene in patients with chronic pancreatitis. N Engl J Med. 1998;339(10):645–52. DOI: 10.1056/NEJM199809033391001
- Ohmuraya M., Yamamura K. Roles of serine protease inhibitor Kazal type 1 (SPINK1) in pancreatic diseases. Exp Anim. 2011;60(5):433–44. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22041280>
- Кучерявый Ю.А., Петрова Н.В., Тибилова З.Ф. Мутации гена панкреатического секреторного ингибитора трипсина N34S у больных хроническим идиопатическим панкреатитом. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2011;7:7–12. [Kucheryavy Yu.A., Petrova N.V., Tibilova Z.F. Mutations of the gene of the pancreatic secretory inhibitor trypsin N34S in patients with chronic idiopathic pancreatitis. Experimental and clinical gastroenterology. 2011;7:7–12 (In Russ.)].
- Di Leo M., Bianco M., Zupparolo R.A., Guslandi M., Calabrese F., Mannucci A., et al. Meta-analysis of the impact of SPINK1 p.N34S gene variation in Caucasian patients with chronic pancreatitis. An update. Dig Liver Dis. 2017;49(8):847–53. DOI: 10.1016/j.dld.2017.04.023
- Кучерявый Ю.А., Оганесян Т.С. Аутоиммунный панкреатит: алгоритмы диагностики и подходы к лечению. Клинические перспективы гастроэнтерологии, гепатологии. 2010;6:3–10. [Kucheryavy Yu.A., Oghanesyan T.A. Autoimmune pancreatitis: diagnostic algorithms and treatment approaches. Clinical perspectives of gastroenterology, hepatology. 2010;6:3–10 (In Russ.)].
- Охлобыстин А.В. Аутоиммунный панкреатит: новые представления о патогенезе, диагностике и лечении. Докладная гастроэнтерология. 2013;1:22–7. [Okhlobystin A.V. Autoimmune pancreatitis: new concepts of pathogenesis, diagnostics, and treatment. Russian Journal of Evidence-Based Gastroenterology. 2013;1:22–7 (In Russ.)].
- Маев И.В., Кучерявый Ю.А. Болезни поджелудочной железы. В 2-х т. М.: Медицина — Шико, 2008. 976 с. [Maev I.V., Kucheryavy Yu.A. Pancreatic diseases. In 2 vol. Moscow: Medicine Publ. — Shiko Publ., 2008. 976 p. (In Russ.)].
- Kager L.M., Lekkerkerker S.J., Arvanitakis M., Delhaye M., Fockens P., Boermeester M.A., et al. Outcomes After Conservative, Endoscopic, and Surgical Treatment of Groove Pancreatitis: A Systematic Review. J Clin Gastroenterol. 2017;51(8):749–54. DOI: 10.1097/MCG.0000000000000746
- DiMaggio M.J., DiMaggio E.P. Chronic pancreatitis. Curr Opin Gastroenterol. 2010;26(5):490–8. DOI: 10.1097/MOG.0b013e32833d11b2
- Jupp J., Fine D., Johnson C.D. The epidemiology and socioeconomic impact of chronic pancreatitis. Best Pract Res Clin Gastroenterol. 2010;24(3):219–31. DOI: 10.1016/j.bpg.2010.03.005
- Shimizu K., Shiratori K. Chronic pancreatitis. 1. Its epidemiology and symptoms. Nihon Naika Gakkai Zasshi. 2010;99(1):36–40. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20373578>
- Spanier B.W., Dijkgraaf M.G., Bruno M.J. Epidemiology, aetiology and outcome of acute and chronic pancreatitis: An update. Best Pract Res Clin Gastroenterol. 2008;22(1):45–63. DOI: 10.1016/j.bpg.2007.10.007
- Warshaw A.L., Banks P.A., Fernandez-Del Castillo C. AGA technical review: treatment of pain in chronic pancreatitis. Gastroenterology. 1998;115(3):765–76, <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9721175>
- Ammann R.W., Muellhaupt B. The natural history of pain in alcoholic chronic pancreatitis. Gastroenterology. 1999;116(5):1132–40, <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10220505>
- Holleman R.A., Hallensleben N.D.L., Mager D.J., Kelder J.C., Besselink M.G., Bruno M.J., et al. Pancreatic exocrine insufficiency following acute pancreatitis: Systematic review and study level meta-analysis. Pancreatol. 2018;18(3):253–62. DOI: 10.1016/j.pan.2018.02.009
- Ahmed S.A., Wray C., Rilo H.L., Choe K.A., Gelrud A., Howington J.A., et al. Chronic pancreatitis: recent advances and ongoing challenges. Curr Probl Surg. 2006;43(3):127–238. DOI: 10.1067/j.cpsurg.2005.12.005
- Zhu X., Liu D., Wei Q., Lin H., Zhi M., Chen Y., et al. New-Onset Diabetes Mellitus After Chronic Pan-

- creatitis Diagnosis: A Systematic Review and Meta-analysis. *Pancreas*. 2019;48(7):868–75. DOI: 10.1097/MPA.0000000000001359
28. Bornman P.C., Botha J.F., Ramos J.M., Smith M.D., Van der Merwe S., Watermeyer G.A., et al. Guideline for the diagnosis and treatment of chronic pancreatitis. *S Afr Med J*. 2010;100(12 Pt 2):845–60. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21414280>
 29. Cui Y., Andersen D.K. Pancreatogenic diabetes: special considerations for management. *Pancreatology*. 2011;11(3):279–94. DOI: 10.1159/000329188
 30. Malka D., Hammel P., Maire F., Rufat P., Madeira I., Pessione F., et al. Risk of pancreatic adenocarcinoma in chronic pancreatitis. *Gut*. 2002;51(6):849–52. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12427788>
 31. Lankisch P.G. Natural course of chronic pancreatitis. *Pancreatology*. 2001;1(1):3–14. DOI: 10.1159/000055786
 32. Yeo C.J., Bastidas J.A., Lynch-Nyhan A., Fishman E.K., Zinner M.J., Cameron J.L. The natural history of pancreatic pseudocysts documented by computed tomography. *Surg Gynecol Obstet*. 1990;170(5):411–7. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2326721>
 33. Gouyon B., Levy P., Ruszniewski P., Zins M., Hammel P., Vilgrain V., et al. Predictive factors in the outcome of pseudocysts complicating alcoholic chronic pancreatitis. *Gut*. 1997;41(6):821–5. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9462217>
 34. Li Z.R., Cao D., Li J., Yang H., Han X.L., Xue H.D., et al. Clinical Features and Outcomes of Para-duodenal Pancreatitis. *Zhongguo Yi Xue Ke Xue Yuan Xue Bao*. 2018;40(3):328–33. DOI: 10.3881/j.issn.1000-503X.2018.03.005
 35. Larjani S., Bruckschwaiger V.R., Stephens L.A., James P.D., Martel G., Mimeault R., et al. Paraduodenal pancreatitis as an uncommon cause of gastric outlet obstruction: A case report and review of the literature. *Int J Surg Case Rep*. 2017;39:14–8. DOI: 10.1016/j.ijscr.2017.07.043
 36. Барванян Г.М. Хирургическая тактика при хроническом панкреатите, осложненном обструкцией желчных путей и двенадцатиперстной кишки. *Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова*. 2016;11:33–7. [Barvanian G.M. Surgical management of chronic pancreatitis complicated by biliary and duodenal obstruction. *Pirogov Russian Journal of Surgery = Khirurgiya. Zhurnal im. N.I. Pirogova*. 2016;11:33–7 (In Russ.)]. DOI: 10.17116/hirurgia20161133-37
 37. Kleeff J., Whitcomb D.C., Shimosegawa T., Esposito I., Lerch M.M., Gress T., et al. Chronic pancreatitis. *Nat Rev Dis Primers*. 2017;3:17060. DOI: 10.1038/nrdp.2017.60
 38. Conwell D.L., Lee L.S., Yadav D., Longnecker D.S., Miller F.H., Mortele K.J., et al. American Pancreatic Association Practice Guidelines in Chronic Pancreatitis: evidence-based report on diagnostic guidelines. *Pancreas*. 2014;43(8):1143–62. DOI: 10.1097/MPA.0000000000000237
 39. Latorre Fragua R.A., Manuel Vazquez A., Lopez Marciano A.J., Gijon De La Santa L., de la Plaza Llamas R., Ramia Angel J.M. Pancreatic Surgery in Chronic Pancreatitis Complicated by Extrahepatic Portal Hypertension or Cavernous Transformation of the Portal Vein: A Systematic Review. *Scand J Surg*. 2019;1457496919857260. DOI: 10.1177/1457496919857260
 40. Кубышкин В.А., Крюгер А.Г., Цыганков В.Н., Варава А.Б. Лечение больных хроническим панкреатитом, осложненным ложными аневризмами артерий бассейна чревного ствола и верхней брыжеечной артерии. *Вестник экспериментальной и клинической хирургии*. 2012;V(1):12–21. [Kubishkin V.A., Krieger A.G., Tsygankov V.N., Varava A.B. Treatment of patients with chronic pancreatitis complicated with false aneurysm of celiac trunk artery basin and superior mesenteric artery. *Journal of Experimental and Clinical Surgery*. 2012;V(1):12–21 (In Russ.)]. DOI: 10.18499/2070-478X-2012-5-1-12-21
 41. Haaber A.B., Rosenfalck A.M., Hansen B., Hilsted J., Larsen S. Bone mineral metabolism, bone mineral density, and body composition in patients with chronic pancreatitis and pancreatic exocrine insufficiency. *Int J Pancreatol*. 2000;27(1):21–7. DOI: 10.1385/IJGC:27:1:21
 42. Lindkvist B., Dominguez-Munoz J.E., Luaces-Requeira M., Castineiras-Alvarino M., Nieto-Garcia L., Iglesias-Garcia J. Serum nutritional markers for prediction of pancreatic exocrine insufficiency in chronic pancreatitis. *Pancreatology*. 2012;12(4):305–10. DOI: 10.1016/j.pan.2012.04.006
 43. Martinez-Moneo E., Stigliano S., Hedstrom A., Kaczka A., Malvik M., Waldthaler A., et al. Deficiency of fat-soluble vitamins in chronic pancreatitis: A systematic review and meta-analysis. *Pancreatology*. 2016;16(6):988–94. DOI: 10.1016/j.pan.2016.09.008
 44. Hoogenboom S.A., Lekkerkerker S.J., Fockens P., Boermeester M.A., van Hooft J.E. Systematic review and meta-analysis on the prevalence of vitamin D deficiency in patients with chronic pancreatitis. *Pancreatology*. 2016;16(5):800–6. DOI: 10.1016/j.pan.2016.07.010
 45. Kamisawa T., Tu Y., Egawa N., Nakajima H., Tsuruta K., Okamoto A. The incidence of pancreatic and extra-pancreatic cancers in Japanese patients with chronic pancreatitis. *Hepatogastroenterology*. 2007;54(77):1579–81. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17708304>
 46. Thuluvath P.J., Imperio D., Nair S., Cameron J.L. Chronic pancreatitis. Long-term pain relief with or without surgery, cancer risk, and mortality. *J Clin Gastroenterol*. 2003;36(2):159–65. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12544201>
 47. Kirkegaard J., Mortensen F.V., Cronin-Fenton D. Chronic Pancreatitis and Pancreatic Cancer Risk: A Systematic Review and Meta-analysis. *Am J Gastroenterol*. 2017;112(9):1366–72. DOI: 10.1038/ajg.2017.218
 48. Olesen S.S., Krarup H., Poulsen J.L., Christensen J.H., Sheel A.R.G., Sutton R., et al. Pancreas-specific plasma amylase for assessment and diagnosis of chronic pancreatitis: New insights on an old topic. *United European Gastroenterol J*. 2019;7(7):955–64. DOI: 10.1177/2050640619846011
 49. Oh H.C., Kwon C.I., El Hajj I.I., Easler J.J., Watkins J., Fogel E.L., et al. Low Serum Pancreatic Amylase and Lipase Values Are Simple and Useful Predictors to Diagnose Chronic Pancreatitis. *Gut Liver*. 2017;11(6):878–83. DOI: 10.5009/gnl17066
 50. Pezzilli R., Melzi d'Eril G., Barassi A. Can Serum Pancreatic Amylase and Lipase Levels Be Used as Diagnostic Markers to Distinguish Between Patients With Mucinous Cystic Lesions of the Pancreas, Chronic Pancreatitis, and Pancreatic Ductal Adenocarcinoma? *Pancreas*. 2016;45(9):1272–5. DOI: 10.1097/MPA.0000000000000638
 51. Benini L., Amodio A., Campagnola P., Agugiaro F., Cristofori C., Micciolo R., et al. Fecal elastase-1 is useful in the detection of steatorrhea in patients with pancreatic diseases but not after pancreatic resection. *Pancreatology*. 2013;13(1):38–42. DOI: 10.1016/j.pan.2012.11.307
 52. Siegmund E., Lohr J.M., Schuff-Werner P. Die diagnostische Validität nichtinvasiver Pankreasfunktionstests – Eine Metaanalyse [The diagnostic validity of non-invasive pancreatic function tests – a meta-analysis]. *Z Gastroenterol*. 2004;42(10):1117–28. German. DOI: 10.1055/s-2004-813604
 53. Dominguez-Munoz J.E., P D.H., Lerch M.M., Lohr M.J. Potential for Screening for Pancreatic Exocrine Insufficiency Using the Fecal Elastase-1 Test. *Dig Dis Sci*. 2017;62(5):1119–30. DOI: 10.1007/s10620-017-4524-z
 54. Dominguez-Munoz J.E., Iglesias-Garcia J., Vilarino-Insua M., Iglesias-Rey M. 13C-mixed triglyceride breath test to assess oral enzyme substitution therapy in patients with chronic pancreatitis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2007;5(4):484–8. DOI: 10.1016/j.cgh.2007.01.004
 55. Gullu L., Ventrucci M., Tomassetti P., Migliori M., Pezzilli R. Fecal elastase 1 determination in chronic pancreatitis. *Dig Dis Sci*. 1999;44(1):210–3. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9952246>
 56. Olson D.E., Rhee M.K., Herrick K., Ziemer D.C., Twombly J.G., Phillips L.S. Screening for diabetes and pre-di-

- betes with proposed A1C-based diagnostic criteria. *Diabetes Care*. 2010;33(10):2184–9. DOI: 10.2337/dc10-0433
57. Hoffmeister A., Mayerle J., Beglinger C., Buchler M.W., Bufler P., Dathe K., et al. S3-Consensus guidelines on definition, etiology, diagnosis and medical, endoscopic and surgical management of chronic pancreatitis German Society of Digestive and Metabolic Diseases (DGVS). *Z Gastroenterol*. 2012;50(11):1176–224. DOI: 10.1055/s-0032-1325479
 58. Glasbrenner B., Kahl S., Malfertheiner P. Modern diagnostics of chronic pancreatitis. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2002;14(9):935–41. DOI: 10.1097/00042737-200209000-00003
 59. James O., Agnew J.E., Bouchier I.A. Chronic pancreatitis in England: a changing picture? *Br Med J*. 1974;2(5909):34–8. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/4821040>
 60. Badea R., Diaconu B. Contribution of ultrasound to the diagnosis of chronic pancreatitis and to evaluating its main complications. *Rom J Gastroenterol*. 2005;14(2):183–9. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15990941>
 61. Friess H., Kleeff J., Buchler M.W. Molecular pathophysiology of chronic pancreatitis—an update. *J Gastrointest Surg*. 2003;7(8):943–5. DOI: 10.1016/j.gasur.2003.10.002
 62. Frulloni L., Falconi M., Gabbriellini A., Gaia E., Graziani R., Pezzilli R., et al. Italian consensus guidelines for chronic pancreatitis. *Dig Liver Dis*. 2010;42 Suppl 6:S381–406. DOI: 10.1016/S1590-8658(10)60682-2
 63. Kalra M.K., Maher M.M., Sahani D.V., Digmurthy S., Saini S. Current status of imaging in pancreatic diseases. *J Comput Assist Tomogr*. 2002;26(5):661–75. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12439296>
 64. Lankisch P.G. Diagnosis of chronic pancreatitis. *Lancet*. 1998;351(9102):599–600. DOI: 10.1016/S0140-6736(05)78589-5
 65. Ивашкин В.Т., Шифрин О.С., Соколова И.А. Хронический панкреатит и стеатоз поджелудочной железы. М.: ЛитТерра; 2012. [Ivashkin V.T., Shifrin O.S., Sokolina I.A. Chronic pancreatitis and steatosis of the pancreas. Moscow: LitTerra; 2012 (In Russ.)].
 66. Catalano M.F., Linder J.D., George S., Alcocer E., Geenen J.E. Treatment of symptomatic distal common bile duct stenosis secondary to chronic pancreatitis: comparison of single vs. multiple simultaneous stents. *Gastrointest Endosc*. 2004;60(6):945–52. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15605010>
 67. Catalano M.F., Sahai A., Levy M., Romagnuolo J., Wiersema M., Brugge W., et al. EUS-based criteria for the diagnosis of chronic pancreatitis: the Rosemont classification. *Gastrointest Endosc*. 2009;69(7):1251–61. DOI: 10.1016/j.gie.2008.07.043
 68. Jacobson B.C., Baron T.H., Adler D.G., Davila R.E., Egan J., Hirota W.K., et al. ASGE guideline: The role of endoscopy in the diagnosis and the management of cystic lesions and inflammatory fluid collections of the pancreas. *Gastrointest Endosc*. 2005;61(3):363–70. DOI: 10.1016/S0016-5107(04)02779-8
 69. Anaizi A., Hart P.A., Conwell D.L. Diagnosing Chronic Pancreatitis. *Dig Dis Sci*. 2017;62(7):1713–20. DOI: 10.1007/s10620-017-4493-2
 70. Iglesias-Garcia J., Dominguez-Munoz J.E., Castineira-Alvarino M., Luaces-Regueira M., Larino-Noia J. Quantitative elastography associated with endoscopic ultrasound for the diagnosis of chronic pancreatitis. *Endoscopy*. 2013;45(10):781–8. DOI: 10.1055/s-0033-1344614
 71. Morris-Stiff G., Webster P., Frost B., Lewis W.G., Puntis M.C., Roberts S.A. Endoscopic ultrasound reliably identifies chronic pancreatitis when other imaging modalities have been non-diagnostic. *JOP*. 2009;10(3):280–3. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19454820>
 72. Morteale K.J., Rocha T.C., Streeter J.L., Taylor A.J. Multimodality imaging of pancreatic and biliary congenital anomalies. *Radiographics*. 2006;26(3):715–31. DOI: 10.1148/rg.263055164
 73. Tirkes T., Yadav D., Conwell D.L., Territo P.R., Zhao X., Venkatesh S.K., et al. Magnetic resonance imaging as a non-invasive method for the assessment of pancreatic fibrosis (MINIMAP): a comprehensive study design from the consortium for the study of chronic pancreatitis, diabetes, and pancreatic cancer. *Abdom Radiol (NY)*. 2019;44(8):2809–21. DOI: 10.1007/s00261-019-02049-5
 74. Yasokawa K., Ito K., Kanki A., Yamamoto A., Torigoe T., Sato T., et al. Evaluation of pancreatic exocrine insufficiency by cine-dynamic MRCP using spatially selective inversion-recovery (IR) pulse: Correlation with severity of chronic pancreatitis based on morphological changes of pancreatic duct. *Magn Reson Imaging*. 2018;48:70–3. DOI: 10.1016/j.mri.2017.12.007
 75. Trikudanathan G., Walker S.P., Munigala S., Spilseth B., Malli A., Han Y., et al. Diagnostic Performance of Contrast-Enhanced MRI With Secretin-Stimulated MRCP for Non-Calculic Chronic Pancreatitis: A Comparison With Histopathology. *Am J Gastroenterol*. 2015;110(11):1598–606. DOI: 10.1038/ajg.2015.297
 76. Tirkes T., Fogel E.L., Sherman S., Lin C., Swensson J., Akisik F., et al. Detection of exocrine dysfunction by MRI in patients with early chronic pancreatitis. *Abdom Radiol (NY)*. 2017;42(2):544–51. DOI: 10.1007/s00261-016-0917-2
 77. Zhao X., Cui N., Wang X., Cui Y. Surgical strategies in the treatment of chronic pancreatitis: An updated systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Medicine (Baltimore)*. 2017;96(9):e6220. DOI: 10.1097/MD.00000000000006220
 78. Хатков И.Е., Маев И.В., Абдулхаков С.Р., Алексеенко С.А., Алиева Э.И., Алиханов Р.Б. и др. Российский консенсус по диагностике и лечению хронического панкреатита. *Терапевтический архив*. 2017;89(2):105–13. [Khatkov I.E., Maev I.V., Abdulkhakov S.R., Alekseenko S.A., Aliyeva E.I., Alikhanov R.B., et al. The Russian Consensus on the Diagnosis and Treatment of Chronic Pancreatitis. *Terapevticheskii arkhiv*. 2017;89(2):105–13 (In Russ.)]. DOI: 10.17116/terarkh2017892105-113
 79. Zator Z., Whitcomb D.C. Insights into the genetic risk factors for the development of pancreatic disease. *Therap Adv Gastroenterol*. 2017;10(3):323–36. DOI: 10.1177/1756283X16684687
 80. Kinney T.P., Punjabi G., Freeman M. Technology insight: applications of MRI for the evaluation of benign disease of the pancreas. *Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol*. 2007;4(3):148–59. DOI: 10.1038/ncpgasthep0760
 81. Matos C., Metens T., Deviere J., Nicaise N., Braude P., Van Yperen G., et al. Pancreatic duct: morphologic and functional evaluation with dynamic MR pancreatography after secretin stimulation. *Radiology*. 1997;203(2):435–41. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9114101>
 82. Dai C., Cao Q., Jiang M., Sun M.J. Serum Immunoglobulin G4 in Discriminating Autoimmune Pancreatitis From Pancreatic Cancer: A Diagnostic Meta-analysis. *Pancreas*. 2018;47(3):280–4. DOI: 10.1097/MPA.0000000000000994
 83. Lian M.J., Liu S., Wu G.Y., Liu S.Y. Serum IgG4 and IgG for the diagnosis of autoimmune pancreatitis: A systematic review with meta-analysis. *Clin Res Hepatol Gastroenterol*. 2016;40(1):99–109. DOI: 10.1016/j.clinre.2015.06.002
 84. Ghazale A., Chari S.T., Smyrk T.C., Levy M.J., Topazian M.D., Takahashi N., et al. Value of serum IgG4 in the diagnosis of autoimmune pancreatitis and in distinguishing it from pancreatic cancer. *Am J Gastroenterol*. 2007;102(8):1646–53. DOI: 10.1111/j.1572-0241.2007.01264.x
 85. Кучерявый Ю.А., Маев И.В., Москалева А.Б., Сайдуллаева М.Г., Цуканов В.В., Джаватханова Р.Т. и др. Влияние нутритивного статуса на течение хронического панкреатита. *Медицинский Совет*. 2012;2:100–4. [Kucheryavyy Yu.A., Maev I.V., Moskal-

- eva A.B., Saidullaeva M.G., Tsukanov V.V., Javatkhanova R.T., et al. Effect of Nutritional Status on Chronic Pancreatitis. Meditsinskiy sovet = Medical Council. 2012;2:100–4 (In Russ.).
86. Кучерявый Ю.А., Москалева А.Б., Свиридова А.В. Нутритивный статус как фактор риска осложнений хронического панкреатита и развития панкреатической недостаточности. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2012;7:10–6. [Kucheryavy Yu.A., Moskaleva A.B., Sviridova A.V. Nutritional status as a risk factor for complications of chronic pancreatitis and the development of pancreatic insufficiency. Experimental and clinical gastroenterology. 2012;7:10–6 (In Russ.).]
 87. Gullo L., Barbara L., Labo G. Effect of cessation of alcohol use on the course of pancreatic dysfunction in alcoholic pancreatitis. Gastroenterology. 1988;95(4):1063–8. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3410221>
 88. Hayakawa T., Kondo T., Shibata T., Sugimoto Y., Kitagawa M. Chronic alcoholism and evolution of pain and prognosis in chronic pancreatitis. Dig Dis Sci. 1989;34(1):33–8. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2910680>
 89. Lankisch P.G., Seidensticker F., Lohr-Happe A., Otto J., Creutzfeldt W. The course of pain is the same in alcohol- and nonalcohol-induced chronic pancreatitis. Pancreas. 1995;10(4):338–41. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7792289>
 90. Nakamura Y., Kobayashi Y., Ishikawa A., Maruyama K., Higuchi S. Severe chronic pancreatitis and severe liver cirrhosis have different frequencies and are independent risk factors in male Japanese alcoholics. J Gastroenterol. 2004;39(9):879–87. DOI: 10.1007/s00535-004-1405-y
 91. Ammann R.W., Heitz P.U., Kloppel G. Course of alcoholic chronic pancreatitis: a prospective clinicomorphological long-term study. Gastroenterology. 1996;111(1):224–31. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8698203>
 92. Cahen D.L., Gouma D.J., Nio Y., Rauws E.A., Boermeester M.A., Busch O.R., et al. Endoscopic versus surgical drainage of the pancreatic duct in chronic pancreatitis. N Engl J Med. 2007;356(7):676–84. DOI: 10.1056/NEJMoa060610
 93. Witt H., Apte M.V., Keim V., Wilson J.S. Chronic pancreatitis: challenges and advances in pathogenesis, genetics, diagnosis, and therapy. Gastroenterology. 2007;132(4):1557–73. DOI: 10.1053/j.gastro.2007.03.001
 94. Maisonneuve P., Lowenfels A.B., Mullhaupt B., Cavallini G., Lankisch P.G., Andersen J.R., et al. Cigarette smoking accelerates progression of alcoholic chronic pancreatitis. Gut. 2005;54(4):510–4. DOI: 10.1136/gut.2004.039263
 95. Rothenbacher D., Low M., Hardt P.D., Klor H.U., Ziegler H., Brenner H. Prevalence and determinants of exocrine pancreatic insufficiency among older adults: results of a population-based study. Scand J Gastroenterol. 2005;40(6):697–704. DOI: 10.1080/00365520510023116
 96. Ивашкин В.Т., Шевченко В.П. Питание при болезнях органов пищеварения. Военно-медицинский журнал. 2006;327(1):54. [Ivashkin V.T., Shevchenko V.P. Nutrition in diseases of the digestive system. Military Medical Journal. 2006;327(1):54 (In Russ.).]
 97. Scolapio J.S., Malhi-Chowla N., Ukleja A. Nutrition supplementation in patients with acute and chronic pancreatitis. Gastroenterol Clin North Am. 1999;28(3):695–707. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10503145>
 98. Sommer H., Kasper H. Effect of long-term administration of dietary fiber on the exocrine pancreas in the rat. Hepatogastroenterology. 1984;31(4):176–9. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6207085>
 99. Dutta S.K., Hlasko J. Dietary fiber in pancreatic disease: effect of high fiber diet on fat malabsorption in pancreatic insufficiency and in vitro study of the interaction of dietary fiber with pancreatic enzymes. Am J Clin Nutr. 1985;41(3):517–25. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2579539>
 100. Dutta S.K., Bustin M.P., Russell R.M., Costa B.S. Deficiency of fat-soluble vitamins in treated patients with pancreatic insufficiency. Ann Intern Med. 1982;97(4):549–52. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6922690>
 101. Moran C.E., Sosa E.G., Martinez S.M., Geldern P., Messina D., Russo A., et al. Bone mineral density in patients with pancreatic insufficiency and steatorrhea. Am J Gastroenterol. 1997;92(5):867–71. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9149203>
 102. Drewes A.M., Bouwense S.A.W., Campbell C.M., Ceyhan G.O., Delhaye M., Demir I.E., et al. Guidelines for the understanding and management of pain in chronic pancreatitis. Pancreatol. 2017;17(5):720–31. DOI: 10.1016/j.pan.2017.07.006
 103. Охлобыстин А.В., Ивашкин В.Т. Алгоритмы ведения больных острым и хроническим панкреатитом. Consilium-Medicum. 2000;2(7):18–23. [Okhlobystin A.V., Ivashkin V.T. Algorithms for the management of patients with acute and chronic pancreatitis. Consilium-Medicum. 2000;2(7):18–23 (In Russ.).]
 104. Bouwense S.A., Olesen S.S., Drewes A.M., Poley J.W., van Goor H., Wilder-Smith O.H. Effects of pregabalin on central sensitization in patients with chronic pancreatitis in a randomized, controlled trial. PLoS One. 2012;7(8):e42096. DOI: 10.1371/journal.pone.0042096
 105. Olesen S.S., Bouwense S.A., Wilder-Smith O.H., van Goor H., Drewes A.M. Pregabalin reduces pain in patients with chronic pancreatitis in a randomized, controlled trial. Gastroenterology. 2011;141(2):536–43. DOI: 10.1053/j.gastro.2011.04.003
 106. Охлобыстин А.В. Применение препаратов пищеварительных ферментов в гастроэнтерологии. Клинические перспективы гастроэнтерологии, гепатологии. 2001;2:35–8. [Okhlobystin A.V. The use of preparations of digestive enzymes in gastroenterology. Clinical perspectives of gastroenterology, hepatology. 2001;2:35–8 (In Russ.).]
 107. Lieb J.G., 2nd, Forsmark C.E. Review article: pain and chronic pancreatitis. Aliment Pharmacol Ther. 2009;29(7):706–19. DOI: 10.1111/j.1365-2036.2009.03931.x
 108. Whitcomb D.C., Lehman G.A., Vasileva G., Malecka-Panas E., Gubergrits N., Shen Y., et al. Pancrelipase delayed-release capsules (CREON) for exocrine pancreatic insufficiency due to chronic pancreatitis or pancreatic surgery: A double-blind randomized trial. Am J Gastroenterol. 2010;105(10):2276–86. DOI: 10.1038/ajg.2010.201
 109. Ramesh H., Reddy N., Bhatia S., Rajkumar J.S., Bapaye A., Kini D., et al. A 51-week, open-label clinical trial in India to assess the efficacy and safety of pancreatin 40000 enteric-coated minimicrospheres in patients with pancreatic exocrine insufficiency due to chronic pancreatitis. Pancreatol. 2013;13(2):133–9. DOI: 10.1016/j.pan.2013.01.009
 110. Pancreas Study Group C.S.o.G. Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic pancreatitis (Nanjing, 2005). Chin J Dig Dis. 2005;6(4):198–201. DOI: 10.1111/j.1443-9573.2005.00232.x
 111. Tandon R.K., Sato N., Garg P.K., Consensus Study G. Chronic pancreatitis: Asia-Pacific consensus report. J Gastroenterol Hepatol. 2002;17(4):508–18. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11982735>
 112. Brown A., Hughes M., Tenner S., Banks P.A. Does pancreatic enzyme supplementation reduce pain in patients with chronic pancreatitis: a meta-analysis. Am J Gastroenterol. 1997;92(11):2032–5. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9362186>
 113. Шифрин О.С., Ивашкин В.Т. Роль ферментных препаратов в лечении пациентов с болевой формой хронического панкреатита. Клинические перспективы гастроэнтерологии, гепатологии. 2009;3:3–8. [Shifrin O.S., Ivashkin V.T. The role of enzyme preparations in the treatment of patients with a painful form of chronic

- pancreatitis. Clinical perspectives of gastroenterology, hepatology. 2009;3:3–8 (In Russ.).
114. *Yaghoobi M., McNabb-Baltar J., Bijarchi R., Cotton P.B.* Pancreatic Enzyme Supplements Are Not Effective for Relieving Abdominal Pain in Patients with Chronic Pancreatitis: Meta-Analysis and Systematic Review of Randomized Controlled Trials. *Can J Gastroenterol Hepatol.* 2016;2016:8541839. DOI: 10.1155/2016/8541839
 115. *Shafiq N., Rana S., Bhasin D., Pandhi P., Srivastava P., Sehmbay S.S., et al.* Pancreatic enzymes for chronic pancreatitis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2009(4):CD006302. DOI: 10.1002/14651858.CD006302.pub2
 116. *Кучерявый Ю.А.* Оценка эффективности комбинированной антисекреторной и полиферментной терапии при хроническом панкреатите с тяжелой внешнесекреторной недостаточностью. *Рос журн гастроэнтерол гепатол колопроктол.* 2004;2:78–83. [*Kucheryavy Yu.A.* Evaluation of the effectiveness of combined antisecretory and polyenzyme therapy in chronic pancreatitis with severe exocrine insufficiency. *Rus J Gastroenterol Hepatol Coloproctol.* 2004;2:78–83 (In Russ.).]
 117. *Белюсова Е.А., Никитина Н.В., Цодиков Г.В.* Оптимизация схем лечения хронического панкреатита ферментными препаратами. *Фарматека.* 2008;13:103–8. [*Belousova E.A., Nikitina N.V., Tsodikov G.V.* Optimization of treatment regimens for chronic pancreatitis with enzyme preparations. *Farmateka.* 2008;13:103–8 (In Russ.).]
 118. *Маев И.В., Свиридова А.В., Кучерявый Ю.А.* Длительная заместительная ферментная терапия различными препаратами панкреатина у больных хроническим панкреатитом с экзокринной недостаточностью поджелудочной железы. *Фарматека.* 2011;2:32–9. [*Maev I.V., Sviridova A.V., Kucheryavy Yu.A.* Long-term enzyme replacement therapy with various pancreatin preparations in patients with chronic pancreatitis with exocrine pancreatic insufficiency *Farmateka.* 2011;2:32–9 (In Russ.).]
 119. *Маев И.В., Кучерявый Ю.А., Свиридова А.В., Самсонов А.А., Оганесян Т.С., Казюлин А.Н. и др.* Эффективность лечения внешнесекреторной недостаточности поджелудочной железы различными препаратами панкреатина. Клинические перспективы гастроэнтерологии, гепатологии. 2010;6:29–37. [*Maev I.V., Kucheryavy Yu.A., Sviridova A.V., Samsonov A.A., Oganessian T.S., Kazulin A.N., et al.* Effectiveness of treatment of exocrine pancreatic insufficiency with various pancreatin preparations. *Clinical perspectives of gastroenterology, hepatology.* 2010;6:29–37 (In Russ.).]
 120. *Ивашкин В.Т., Охлобыстин А.В., Баярмаа Н.* Эффективность микрокапсулированных ферментов, покрытых энтеросолюбильной оболочкой, при хроническом панкреатите. Клинические перспективы гастроэнтерологии, гепатологии. 2001;5:15–9. [*Ivashkin V.T., Okhlobystin A.V., Bayarmaa N.* Efficiency of microencapsulated enzymes covered with enteric membrane in chronic pancreatitis. *Clinical perspectives of gastroenterology, hepatology.* 2001;5:15–9 (In Russ.).]
 121. *Dominguez-Munoz J.E.* Pancreatic enzyme therapy for pancreatic exocrine insufficiency. *Curr Gastroenterol Rep.* 2007;9(2):116–22. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17418056>
 122. *Matsumoto J., Traverso L.W.* Exocrine function following the whipple operation as assessed by stool elastase. *J Gastrointest Surg.* 2006;10(9):1225–9. DOI: 10.1016/j.gassur.2006.08.001
 123. *Dumas V., Delhaye M., Cotton F., Deviere J.* Fat malabsorption screening in chronic pancreatitis. *Am J Gastroenterol.* 2004;99(7):1350–4. DOI: 10.1111/j.1572-0241.2004.30661.x
 124. *Waljee A.K., Dimagno M.J., Wu B.U., Schoenfeld P.S., Conwell D.L.* Systematic review: pancreatic enzyme treatment of malabsorption associated with chronic pancreatitis. *Aliment Pharmacol Ther.* 2009;29(3):235–46. DOI: 10.1111/j.1365-2036.2008.03885.x
 125. *de la Iglesia-Garcia D., Huang W., Szatmary P., Baston-Rey I., Gonzalez-Lopez J., Prada-Ramallal G., et al.* Efficacy of pancreatic enzyme replacement therapy in chronic pancreatitis: systematic review and meta-analysis. *Gut.* 2017;66(8):1354–5. DOI: 10.1136/gutjnl-2016-312529
 126. *Буклис Э.П., Ивашкин В.Т.* Хронический панкреатит: этиология, патофизиология и консервативная терапия. *Рос журн гастроэнтерол гепатол колопроктол.* 2006;16(6):79–86. [*Buklis E.P., Ivashkin V.T.* Chronic pancreatitis: etiology, pathophysiology and conservative therapy. *Rus J Gastroenterol Hepatol Coloproctol.* 2006;16(6):79–86 (In Russ.).]
 127. *Маев И.В., Кучерявый Ю.А., Оганесян Т.С., Трошина И.В., Москалева А.Б., Устинова Н.Н. и др.* Фармакоэкономическая эффективность заместительной терапии различными препаратами панкреатина у больных хроническим панкреатитом с экзокринной недостаточностью. *Фарматека.* 2010;(15):98–104. [*Maev I.V., Kucheryavy Yu.A., Oganessian T.S., Troshina I.V., Moskaleva A.B., Ustinova N.N., et al.* Pharmacoeconomic efficacy of replacement therapy with various pancreatic preparations in patients with chronic pancreatitis with exocrine pancreatic insufficiency. *Farmateka.* 2010;(15):98–104 (In Russ.).]
 128. *Czako L., Takacs T., Hegyi P., Pronai L., Tulassay Z., Lakner L., et al.* Quality of life assessment after pancreatic enzyme replacement therapy in chronic pancreatitis. *Can J Gastroenterol.* 2003;17(10):597–603. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14571298>
 129. *Dominguez-Munoz J.E., Iglesias-Garcia J., Iglesias-Rey M., Figueiras A., Vilarino-Insua M.* Effect of the administration schedule on the therapeutic efficacy of oral pancreatic enzyme supplements in patients with exocrine pancreatic insufficiency: a randomized, three-way crossover study. *Aliment Pharmacol Ther.* 2005;21(8):993–1000. DOI: 10.1111/j.1365-2036.2005.02390.x
 130. *Thorat V., Reddy N., Bhatia S., Bapaye A., Rajkumar J.S., Kini D.D., et al.* Randomised clinical trial: the efficacy and safety of pancreatin enteric-coated minicapsules (Creon 40000 mms) in patients with pancreatic exocrine insufficiency due to chronic pancreatitis—a double-blind, placebo-controlled study. *Aliment Pharmacol Ther.* 2012;36(5):426–36. DOI: 10.1111/j.1365-2036.2012.05202.x
 131. *Krishnamurthy D.M., Rabiee A., Jagannath S.B., Andersen D.K.* Delayed release pancrelipase for treatment of pancreatic exocrine insufficiency associated with chronic pancreatitis. *Ther Clin Risk Manag.* 2009;5(3):507–20. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19707261>
 132. *Dominguez-Munoz J.E., Iglesias-Garcia J., Iglesias-Rey M., Vilarino-Insua M.* Optimising the therapy of exocrine pancreatic insufficiency by the association of a proton pump inhibitor to enteric coated pancreatic extracts. *Gut.* 2006;55(7):1056–7. DOI: 10.1136/gut.2006.094912
 133. *Кучерявый Ю.А.* Опыт применения эзомепразола в комплексной терапии обострения хронического панкреатита. Клинические перспективы гастроэнтерологии, гепатологии. 2005;6:35–41. [*Kucheryavy Yu.A.* Experience in the use of esomeprazole in the complex therapy of exacerbation of chronic pancreatitis. *Clinical Perspectives of Gastroenterology, Hepatology.* 2005;6:35–41 (In Russ.).]
 134. *Damborg F., Damborg S.B., Schaffalitzky de Muckadell O.B.* Does intake of gastric acid pump inhibitor affect the evaluation of the Lundh test? *Ugeskr Laeger.* 2002;164(35):4070–3. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12229307>
 135. *Mancilla A.C., Madrid S.A., Hurtado H.C., Orellana B.C., Pena Z.M., Tobar A.E., et al.* Sobrecrecimiento bacteriano intestinal en pacientes con pancreatitis crónica [Small intestine bacterial overgrowth in patients with

- chronic pancreatitis]. *Rev Med Chil.* 2008;136(8):976–80. Spanish. DOI: /S0034-98872008000800003
136. *Kempeneers M.A., Besselink M.G., Issa Y., van Hoof J.E., van Goor H., Bruno M.J., et al.* Multidisciplinary treatment of chronic pancreatitis: an overview of current step-up approach and new options]. *Ned Tijdschr Geneesk.* 2017;161:D1454. Dutch. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28984211>
 137. *D'Haese J.G., Ceyhan G.O., Demir I.E., Tiefert E., Friess H.* Treatment options in painful chronic pancreatitis: a systematic review. *HPB (Oxford).* 2014;16(6):512–21. DOI: 10.1111/hpb.12173
 138. *Dominguez-Munoz J.E., Drewes A.M., Lindkvist B., Ewald N., Czako L., Rosendahl J., et al.* Recommendations from the United European Gastroenterology evidence-based guidelines for the diagnosis and therapy of chronic pancreatitis. *Pancreatol.* 2018;18(8):847–54. DOI: 10.1016/j.pan.2018.09.016
 139. *Skube M.E., Beilman G.J.* Surgical treatment of pain in chronic pancreatitis. *Curr Opin Gastroenterol.* 2018;34(5):317–21. DOI: 10.1097/MOG.0000000000000460
 140. *Tillou J.D., Tatum J.A., Jolissaint J.S., Strand D.S., Wang A.Y., Zaydfudim V., et al.* Operative management of chronic pancreatitis: A review. *Am J Surg.* 2017;214(2):347–57. DOI: 10.1016/j.amjsurg.2017.03.004
 141. *Jawad Z.A.R., Kyriakides C., Pai M., Wadsworth C., Westaby D., Vlavianos P., et al.* Surgery remains the best option for the management of pain in patients with chronic pancreatitis: A systematic review and meta-analysis. *Asian J Surg.* 2017;40(3):179–85. DOI: 10.1016/j.asjsur.2015.09.005
 142. *Bivins B.A., Bell R.M., Rapp R.P., Toedebusch W.H.* Pancreatic exocrine response to parenteral nutrition. *JPEN J Parenter Enteral Nutr.* 1984;8(1):34–6. DOI: 10.1177/014860718400800134
 143. *Pederzoli P., Bassi C., Falconi M., Albrigo R., Vantini I., Micciolo R.* Conservative treatment of external pancreatic fistulas with parenteral nutrition alone or in combination with continuous intravenous infusion of somatostatin, glucagon or calcitonin. *Surg Gynecol Obstet.* 1986;163(5):428–32. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2877505>
 144. *de Castro S.M., Busch O.R., Gouma D.J.* Management of bleeding and leakage after pancreatic surgery. *Best Pract Res Clin Gastroenterol.* 2004;18(5):847–64. DOI: 10.1016/j.bpg.2004.06.001
 145. *Jawad Z.A.R., Tsim N., Pai M., Bansal D., Westaby D., Vlavianos P., et al.* Short and long-term post-operative outcomes of duodenum preserving pancreatic head resection for chronic pancreatitis affecting the head of pancreas: a systematic review and meta-analysis. *HPB (Oxford).* 2016;18(2):121–8. DOI: 10.1016/j.hpb.2015.10.003
 146. *Neal W.H., Walser E.* Duct drainage alone is sufficient in the operative management of pancreatic pseudocyst in patients with chronic pancreatitis. *Ann Surg.* 2003;237(5):614–20; discussion 20–2. DOI: 10.1097/01.SLA.0000064360.14269.EF
 147. *Arsanlar S., Jain R.* Benign biliary strictures related to chronic pancreatitis: balloons, stents, or surgery. *Curr Treat Options Gastroenterol.* 2007;10(5):369–75. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17897575>
 148. *Vijungco J.D., Prinz R.A.* Management of biliary and duodenal complications of chronic pancreatitis. *World J Surg.* 2003;27(11):1258–70. DOI: 10.1007/s00268-003-7246-7
 149. *Farkas G., Leindler L., Daroczi M., Farkas G., Jr.* Prospective randomised comparison of organ-preserving pancreatic head resection with pylorus-preserving pancreaticoduodenectomy. *Langenbecks Arch Surg.* 2006;391(4):338–42. DOI: 10.1007/s00423-006-0051-7
 150. *Lu W.P., Shi Q., Zhang W.Z., Cai S.W., Jiang K., Dong J.H.* A meta-analysis of the long-term effects of chronic pancreatitis surgical treatments: duodenum-preserving pancreatic head resection versus pancreatoduodenectomy. *Chin Med J (Engl).* 2013;126(1):147–53. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23286494>
 151. *Yin Z., Sun J., Yin D., Wang J.* Surgical treatment strategies in chronic pancreatitis: a meta-analysis. *Arch Surg.* 2012;147(10):961–8. DOI: 10.1001/archsurg.2012.2005
 152. *Buchler M.W., Friess H., Muller M.W., Wheatley A.M., Beger H.G.* Randomized trial of duodenum-preserving pancreatic head resection versus pylorus-preserving Whipple in chronic pancreatitis. *Am J Surg.* 1995;169(1):65–9; discussion 9–70. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7818000>
 153. *Dite P., Ruzicka M., Zboril V., Novotny I.* A prospective, randomized trial comparing endoscopic and surgical therapy for chronic pancreatitis. *Endoscopy.* 2003;35(7):553–8. DOI: 10.1055/s-2003-40237
 154. *Izbicki J.R., Bloechle C., Knoefel W.T., Kuechler T., Binmoeller K.F., Soehendra N., et al.* Drainage versus Resektion in der chirurgischen Therapie der chronischen Kopfpankreatitis: eine randomisierte Studie [Drainage versus resection in surgical therapy of chronic pancreatitis of the head of the pancreas: a randomized study]. *Chirurg.* 1997;68(4):369–77. German. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9206631>
 155. *Izbicki J.R., Bloechle C., Broering D.C., Knoefel W.T., Kuechler T., Broelsch C.E.* Extended drainage versus resection in surgery for chronic pancreatitis: a prospective randomized trial comparing the longitudinal pancreaticojejunostomy combined with local pancreatic head excision with the pylorus-preserving pancreatoduodenectomy. *Ann Surg.* 1998;228(6):771–9. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9860476>
 156. *Klempa I., Spatny M., Menzel J., Baca I., Nustede R., Stockmann F., et al.* Pankreasfunktion und Lebensqualität nach Pankreaskopfresektion bei der chronischen Pankreatitis. Eine prospektive, randomisierte Vergleichsstudie nach duodenumhaltender Pankreaskopfresektion versus Whipple'scher Operation [Pancreatic function and quality of life after resection of the head of the pancreas in chronic pancreatitis. A prospective, randomized comparative study after duodenum preserving resection of the head of the pancreas versus Whipple's operation]. *Chirurg.* 1995;66(4):350–9. German. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7634946>
 157. *Sakorafas G.H., Sarr M.G.* Pancreatic cancer after surgery for chronic pancreatitis. *Dig Liver Dis.* 2003;35(7):482–5. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12870734>
 158. *Dumonceau J.M., Deviere J., Le Moine O., Delhaye M., Vandermeeren A., Baize M., et al.* Endoscopic pancreatic drainage in chronic pancreatitis associated with ductal stones: long-term results. *Gastrointest Endosc.* 1996;43(6):547–55. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8781931>
 159. *Gabbriellini A., Pandolfi M., Mutignani M., Spada C., Perri V., Petruzzello L., et al.* Efficacy of main pancreatic-duct endoscopic drainage in patients with chronic pancreatitis, continuous pain, and dilated duct. *Gastrointest Endosc.* 2005;61(4):576–81. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15812411>
 160. *Dumonceau J.M., Delhaye M., Tringali A., Arvanitakis M., Sanchez-Yague A., Vaysse T., et al.* Endoscopic treatment of chronic pancreatitis: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Guideline – Updated August 2018. *Endoscopy.* 2019;51(2):179–93. DOI: 10.1055/a-0822-0832
 161. *Li B.R., Liao Z., Du T.T., Ye B., Chen H., Ji J.T., et al.* Extracorporeal shock wave lithotripsy is a safe and effective treatment for pancreatic stones coexisting with pancreatic pseudocysts. *Gastrointest Endosc.* 2016;84(1):69–78. DOI: 10.1016/j.gie.2015.10.026
 162. *Hodo Y., Shirota Y., Suda T., Wakabayashi T.* Transcatheter pancreatoscopy-guided electrohydraulic lit-

- hotripsy for large pancreatic duct stones. *Endoscopy*. 2017;49(6):E147–E8. DOI: 10.1055/s-0043-105575
163. Goodchild G., Sivalokanathan S., Webster G. Cholangioscopy and electrohydraulic lithotripsy in the management of fistulated pancreatic duct stones. *Endoscopy*. 2018;50(7):E163–E4. DOI: 10.1055/a-0599-0280
 164. Novikov A., Xu M.M., Tyberg A., Kahaleh M. Endoscopic management of chronic pancreatitis with a fully covered self-expanding metal stent and laser lithotripsy. *Endoscopy*. 2017;49(12):E296–E7. DOI: 10.1055/s-0043-118214
 165. Heyries L., Sahel J. Endoscopic treatment of chronic pancreatitis. *World J Gastroenterol*. 2007;13(46):6127–33. DOI: 10.3748/wjg.v13.i46.6127
 166. Eleftherladis N., Dinu F., Delhaye M., Le Moine O., Baize M., Vandermeeren A., et al. Long-term outcome after pancreatic stenting in severe chronic pancreatitis. *Endoscopy*. 2005;37(3):223–30. DOI: 10.1055/s-2005-860988
 167. Testoni P.A. Endoscopic stenting in benign pancreatic diseases. *JOP*. 2007;8(1 Suppl):141–50. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17228146>
 168. Ponchon T., Bory R.M., Hedelius F., Roubein L.D., Paliard P., Napoleon B., et al. Endoscopic stenting for pain relief in chronic pancreatitis: results of a standardized protocol. *Gastrointest Endosc*. 1995;42(5):452–6. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8566637>
 169. Costamagna G., Bulajic M., Tringali A., Pandolfi M., Gabbriellini A., Spada C., et al. Multiple stenting of refractory pancreatic duct strictures in severe chronic pancreatitis: long-term results. *Endoscopy*. 2006;38(3):254–9. DOI: 10.1055/s-2005-921069
 170. Kahl S., Zimmermann S., Genz I., Glasbrenner B., Pross M., Schulz H.U., et al. Risk factors for failure of endoscopic stenting of biliary strictures in chronic pancreatitis: a prospective follow-up study. *Am J Gastroenterol*. 2003;98(11):2448–53. DOI: 10.1111/j.1572-0241.2003.08667.x
 171. Pozsar J., Sahin P., Laszlo F., Forro G., Topa L. Medium-term results of endoscopic treatment of common bile duct strictures in chronic calcifying pancreatitis with increasing numbers of stents. *J Clin Gastroenterol*. 2004;38(2):118–23. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14745285>
 172. ASGE Standards of Practice Committee, Chandrasekhara V., Chathadi K.V., Acosta R.D., Decker G.A., Early D.S., et al. The role of endoscopy in benign pancreatic disease. *Gastrointest Endosc*. 2015;82(2):203–14. DOI: 10.1016/j.gie.2015.04.022
 173. Chebli J.M., Gaburri P.D., de Souza A.F., Ornelas A.T., Martins Junior E.V., Chebli L.A., et al. Internal pancreatic fistulas: proposal of a management algorithm based on a case series analysis. *J Clin Gastroenterol*. 2004;38(9):795–800. DOI: 10.1097/01.mcg.0000139051.74801.43
 174. Lerch M.M., Stier A., Wahnschaffe U., Mayerle J. Pancreatic pseudocysts: observation, endoscopic drainage, or resection? *Dtsch Arztebl Int*. 2009;106(38):614–21. DOI: 10.3238/arztebl.2009.0614
 175. Morton J.M., Brown A., Galanko J.A., Norton J.A., Grimm I.S., Behrns K.E. A national comparison of surgical versus percutaneous drainage of pancreatic pseudocysts: 1997–2001. *J Gastrointest Surg*. 2005;9(1):15–20; discussion 20–1. doi: 10.1016/j.gassur.2004.10.005
 176. Kleeff J., Stoss C., Mayerle J., Stecher L., Maak M., Simon P., et al. Evidence-Based Surgical Treatments for Chronic Pancreatitis. *Dtsch Arztebl Int*. 2016;113(29–30):489–96. DOI: 10.3238/arztebl.2016.0489
 177. Kozarek R.A., Ball T.J., Patterson D.J., Raltz S.L., Traverso L.W., Ryan J.A., et al. Transpapillary stenting for pancreaticocutaneous fistulas. *J Gastrointest Surg*. 1997;1(4):357–61. DOI: 10.1016/s1091-255x(97)80057-1
 178. Haapamaki C., Kylanpaa L., Udd M., Lindstrom O., Gronroos J., Saarela A., et al. Randomized multicenter study of multiple plastic stents vs. covered self-expandable metallic stent in the treatment of biliary stricture in chronic pancreatitis. *Endoscopy*. 2015;47(7):605–10. DOI: 10.1055/s-0034-1391331
 179. Frey C.F., Amikura K. Local resection of the head of the pancreas combined with longitudinal pancreaticojejunostomy in the management of patients with chronic pancreatitis. *Ann Surg*. 1994;220(4):492–504; discussion 504–7. DOI: 10.1007/bf02348284
 180. Gloor B., Friess H., Uhl W., Buchler M.W. A modified technique of the Beger and Frey procedure in patients with chronic pancreatitis. *Dig Surg*. 2001;18(1):21–5. DOI: 10.1159/000050092
 181. Frey C.F., Mayer K.L. Comparison of local resection of the head of the pancreas combined with longitudinal pancreaticojejunostomy (frey procedure) and duodenum-preserving resection of the pancreatic head (beger procedure). *World J Surg*. 2003;27(11):1217–30. DOI: 10.1007/s00268-003-7241-z
 182. Strobel O., Buchler M.W., Werner J. Duodenum-erhaltende Pankreaskopfresektion: Technik nach Beger, Technik nach Frey und Berner Modifikation [Duodenum-preserving pancreatic head resection: technique according to Beger, technique according to Frey and Berner modifications]. *Chirurg*. 2009;80(1):22–7. German. DOI: 10.1007/s00104-008-1577-8
 183. Sukhramwala P.B., Patel K.D., Teta A.F., Parikh S., Ross S.B., Ryan C.E., et al. Long-term Outcomes Favor Duodenum-preserving Pancreatic Head Resection over Pylorus-preserving Pancreaticoduodenectomy for Chronic Pancreatitis: A Meta-analysis and Systematic Review. *Am Surg*. 2015;81(9):909–14. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26350671>
 184. Aguilera F., Tsamalaidze L., Raimondo M., Puri R., Asbun H.J., Stauffer J.A. Pancreaticoduodenectomy and Outcomes for Groove Pancreatitis. *Dig Surg*. 2018;35(6):475–81. DOI: 10.1159/000485849
 185. Witzigmann H., Max D., Uhlmann D., Geissler F., Schwarz R., Ludwig S., et al. Outcome after duodenum-preserving pancreatic head resection is improved compared with classic Whipple procedure in the treatment of chronic pancreatitis. *Surgery*. 2003;134(1):53–62. DOI: 10.1067/msy.2003.170
 186. Fankhauser G.T., Stone W.M., Naidu S.G., Oderich G.S., Ricotta J.J., Bjarnason H., et al. The minimally invasive management of visceral artery aneurysms and pseudoaneurysms. *J Vasc Surg*. 2011;53(4):966–70. DOI: 10.1016/j.jvs.2010.10.071
 187. De Rosa A., Gomez D., Pollock J.G., Bungay P., De Nunzio M., Hall R.I., et al. The radiological management of pseudoaneurysms complicating pancreatitis. *JOP*. 2012;13(6):660–6. DOI: 10.6092/1590-8577/1193
 188. Крузер А.Г., Кубышкин В.А., Кармазановский Г.Г., Свитина К.А., Кочатков А.В., Берелавичус С.В. и др. Послеоперационный панкреатит при хирургических вмешательствах на поджелудочной железе. *Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова*. 2012;(4):14–9. [Krieger A. G., Kubishkin V. A., Karmazanovsky G. G., Svitina K. A., Kochatkov A. V., Berelavichus S. V., et al. The postoperative pancreatitis after the pancreatic surgery. *Pirogov Russian Journal of Surgery = Khirurgiya. Zurnal im. N.I. Pirogova*. 2012;(4):14–9 (In Russ.).]
 189. Connor S. Defining post-operative pancreatitis as a new pancreatic specific complication following pancreatic resection. *HPB (Oxford)*. 2016;18(8):642–51. DOI: 10.1016/j.hpb.2016.05.006
 190. Hu Y., Xiong W., Li C., Cui Y. Continuous blood purification for severe acute pancreatitis: A systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2019;98(12):e14873. DOI: 10.1097/MD.00000000000014873
 191. Pulvirenti A., Ramera M., Bassi C. Modifications in the International Study Group for Pancreatic Surgery (ISGPS) definition of postoperative pancreatic fistula. *Transl Gastroenterol Hepatol*. 2017;2:107. DOI: 10.21037/tgh.2017.11.14

192. Bassi C., Marchegiani G., Dervenis C., Sarr M., Abu Hilal M., Adham M., et al. The 2016 update of the International Study Group (ISGPS) definition and grading of postoperative pancreatic fistula: 11 Years After. *Surgery*. 2017;161(3):584–91. DOI: 10.1016/j.surg.2016.11.014
193. Wente M.N., Veit J.A., Bassi C., Dervenis C., Fingerhut A., Gouma D.J., et al. Postpancreatectomy hemorrhage (PPH): an International Study Group of Pancreatic Surgery (ISGPS) definition. *Surgery*. 2007;142(1):20–5. DOI: 10.1016/j.surg.2007.02.001
194. Roulin D., Cerantola Y., Demartines N., Schafer M. Systematic review of delayed postoperative hemorrhage after pancreatic resection. *J Gastrointest Surg*. 2011;15(6):1055–62. DOI: 10.1007/s11605-011-1427-8
195. Potrc S., Ivanecz A., Pivec V., Marolt U., Rudolf S., Iljevec B., et al. Impact Factors for Perioperative Morbidity and Mortality and Repercussion of Perioperative Morbidity and Long-term Survival in Pancreatic Head Resection. *Radiol Oncol*. 2018;52(1):54–64. DOI: 10.1515/raon-2017-0036
196. Koukoutsis I., Bellagamba R., Morris-Stiff G., Wickremesekera S., Coldham C., Wigmore S.J., et al. Haemorrhage following pancreaticoduodenectomy: risk factors and the importance of sentinel bleed. *Dig Surg*. 2006;23(4):224–8. DOI: 10.1159/000094754
197. Choi S.H., Moon H.J., Heo J.S., Joh J.W., Kim Y.I. Delayed hemorrhage after pancreaticoduodenectomy. *J Am Coll Surg*. 2004;199(2):186–91. DOI: 10.1016/j.jamcollsurg.2004.04.005
198. Yekebas E.F., Wolfram L., Cataldegirmen G., Habermann C.R., Bogoevski D., Koenig A.M., et al. Post-pancreatectomy hemorrhage: diagnosis and treatment: an analysis in 1669 consecutive pancreatic resections. *Ann Surg*. 2007;246(2):269–80. DOI: 10.1097/01.sla.0000262953.77735.db
199. Кругер А.Г., Горин Д.С., Гоев А.А., Варава А.Б., Берелавичус С.В., Ахтанин Е.А. Послеоперационное кровотечение в хирургии поджелудочной железы. *Анналы хирургической гепатологии*. 2017;22(2):36–44. [Kruger A.G., Gorin D.S., Goev A.A., Varava A.B., Berelavichus S.V., Akhtanin E.A. Post-pancreatectomy hemorrhage. *Annaly khirurgicheskoy gepatologii = Annals of HPB Surgery*. 2017;22(2):36–44 (In Russ.)]. DOI: 10.16931/1995-5464.2017236-44
200. Lowenfels A.B., Maisonneuve P., Cavallini G., Ammann R.W., Lankisch P.G., Andersen J.R., et al. Prognosis of chronic pancreatitis: an international multicenter study. International Pancreatitis Study Group. *Am J Gastroenterol*. 1994;89(9):1467–71. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8079921>
201. Ito T., Ishiguro H., Ohara H., Kamisawa T., Sakagami J., Sata N., et al. Evidence-based clinical practice guidelines for chronic pancreatitis 2015. *J Gastroenterol*. 2016;51(2):85–92. DOI: 10.1007/s00535-015-1149-x
202. Makar M., Worple E., Dove J., Hunsinger M., Arora T., Oxenberg J., et al. Disparities in Care: Impact of Socioeconomic Factors on Pancreatic Surgery: Exploring the National Cancer Database. *Am Surg*. 2019;85(4):327–34. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31043190>
203. Xiong J., Szatmary P., Huang W., de la Iglesia-Garcia D., Nunes Q.M., Xia Q., et al. Enhanced Recovery After Surgery Program in Patients Undergoing Pancreaticoduodenectomy: A PRISMA-Compliant Systematic Review and Meta-Analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2016;95(18):e3497. DOI: 10.1097/MD.00000000000003497
204. Brown E.G., Bateni S.B., Burgess D., Li C.S., Bold R.J. Interhospital Variability in Quality Outcomes of Pancreatic Surgery. *J Surg Res*. 2019;235:453–8. DOI: 10.1016/j.jss.2018.10.035
205. Есаков Ю.С., Раевская М.Б., Сизов В.А., Печетов А.А., Ручкин Д.В., Горин Д.С. и др. Философия ускоренной реабилитации в торакоабдоминальной хирургии. *Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова*. 2016;11:88–92. [Esakov Yu.S., Raevskaya M.B., Sizov V.A., Pechetov A.A., Ruchkin D.V., Gorin D.S., et al. The philosophy of rapid rehabilitation in thoracoabdominal surgery. *Pirogov Russian Journal of Surgery = Khirurgiya. Zhurnal im. N.I. Pirogova*. 2016;11:88–92 (In Russ.)]. DOI: 10.17116/hirurgia20161188-92
206. Ammann R.W., Muellhaupt B. Progression of alcoholic acute to chronic pancreatitis. *Gut*. 1994;35(4):552–6. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8174996>
207. Rasmussen M.S., Jorgensen L.N., Wille-Jorgensen P. Prolonged thromboprophylaxis with low molecular weight heparin for abdominal or pelvic surgery. *Cochrane database of systematic reviews*. 2009(1):CD004318. DOI: 10.1002/14651858.CD004318.pub2
208. Suchsland T., Aghdassi A., Kuhn K., Simon P., Lerch M.M., Mayerle J., et al. Predictive factors for and incidence of hospital readmissions of patients with acute and chronic pancreatitis. *Pancreatol*. 2015;15(3):265–70. DOI: 10.1016/j.pan.2015.03.008
209. Ahmed Ali U., Nieuwenhuijs V.B., van Eijck C.H., Gooszen H.G., van Dam R.M., Busch O.R., et al. Clinical outcome in relation to timing of surgery in chronic pancreatitis: a nomogram to predict pain relief. *Archives of surgery*. 2012;147(10):925–32. DOI: 10.1001/archsurg.2012.1094
210. Beyer G., Mahajan U.M., Budde C., Bulla T.J., Kohlmann T., Kuhlmann L., et al. Development and Validation of a Chronic Pancreatitis Prognosis Score in 2 Independent Cohorts. *Gastroenterology*. 2017;153(6):1544–54 e2. DOI: 10.1053/j.gastro.2017.08.073
211. Lin Y.C., Kor C.T., Su W.W., Hsu Y.C. Risk factors and prediction score for chronic pancreatitis: A nationwide population-based cohort study. *World journal of gastroenterology: WJG*. 2018;24(44):5034–45. DOI: 10.3748/wjg.v24.i44.5034
212. Patton R., Hilton C., Crawford M.J., Touquet R. The Paddington Alcohol Test: a short report. *Alcohol and alcoholism*. 2004;39(3):266–8. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15082467>
213. Wehler M., Reulbach U., Nichterlein R., Lange K., Fischer B., Farnbacher M., et al. Health-related quality of life in chronic pancreatitis: a psychometric assessment. *Scandinavian journal of gastroenterology*. 2003;38(10):1083–9. DOI: 10.1080/00365520310005956

Приложение А2. Методология разработки клинических рекомендаций

Предлагаемые рекомендации имеют своей целью довести до практических врачей современные представления об этиологии и патогенезе ХП, познакомить с применяющимся в настоящее время алгоритмом диагностики и лечения ХП.

Целевая аудитория данных клинических рекомендаций:

1. Врачи-гастроэнтерологи.
2. Врачи-терапевты.
3. Врачи общей практики (семейная медицина).
4. Врачи-эндоскописты.
5. Врачи-хирурги.

Шкала оценки уровней достоверности доказательств (УДД) для методов диагностики (диагностических вмешательств)

УДД	Расшифровка
1	Систематические обзоры исследований с контролем референтным методом или систематический обзор рандомизированных клинических исследований с применением метаанализа
2	Отдельные исследования с контролем референсным методом или отдельные рандомизированные клинические исследования и систематические обзоры исследований любого дизайна, за исключением рандомизированных клинических исследований, с применением метаанализа
3	Исследования без последовательного контроля референсным методом, или исследования с референсным методом, не являющимся независимым от исследуемого метода, или нерандомизированные сравнительные исследования, в том числе когортные исследования
4	Несравнительные исследования, описание клинического случая
5	Имеется лишь обоснование механизма действия или мнение экспертов

Шкала оценки уровней достоверности доказательств (УДД) для методов профилактики, лечения и реабилитации (профилактических, лечебных, реабилитационных вмешательств)

УДД	Расшифровка
1	Систематический обзор рандомизированных клинических исследований с применением метаанализа
2	Отдельные рандомизированные клинические исследования и систематические обзоры исследований любого дизайна, за исключением рандомизированных клинических исследований, с применением метаанализа
3	Нерандомизированные сравнительные исследования, в том числе когортные исследования
4	Несравнительные исследования, описание клинического случая или серии случаев, исследование «случай-контроль»
5	Имеется лишь обоснование механизма действия вмешательства (доклинические исследования) или мнение экспертов

Шкала оценки уровней убедительности рекомендаций (УУР) для методов профилактики, диагностики, лечения и реабилитации (профилактических, диагностических, лечебных, реабилитационных вмешательств)

УУР	Расшифровка
А	Сильная рекомендация (все рассматриваемые критерии эффективности (исходы) являются важными, все исследования имеют высокое или удовлетворительное методологическое качество, их выводы по интересующим исходам являются согласованными)
В	Условная рекомендация (не все рассматриваемые критерии эффективности (исходы) являются важными, не все исследования имеют высокое или удовлетворительное методологическое качество и/или их выводы по интересующим исходам не являются согласованными)
С	Слабая рекомендация (отсутствие доказательств надлежащего качества) (все рассматриваемые критерии эффективности (исходы) являются неважными, все исследования имеют низкое методологическое качество и их выводы по интересующим исходам не являются согласованными)

Порядок обновления клинических рекомендаций

Механизм обновления клинических рекомендаций предусматривает их систематическую актуализацию — не реже чем один раз в три года, а также при появлении новых данных

с позиции доказательной медицины по вопросам диагностики, лечения, профилактики и реабилитации конкретных заболеваний, наличии обоснованных дополнений/замечаний к ранее утвержденным КР, но не чаще 1 раза в 6 месяцев.

Приложение А3. Справочные материалы, включая соответствие показаний к применению и противопоказаний, способов применения и доз лекарственных препаратов, инструкции по применению лекарственного препарата

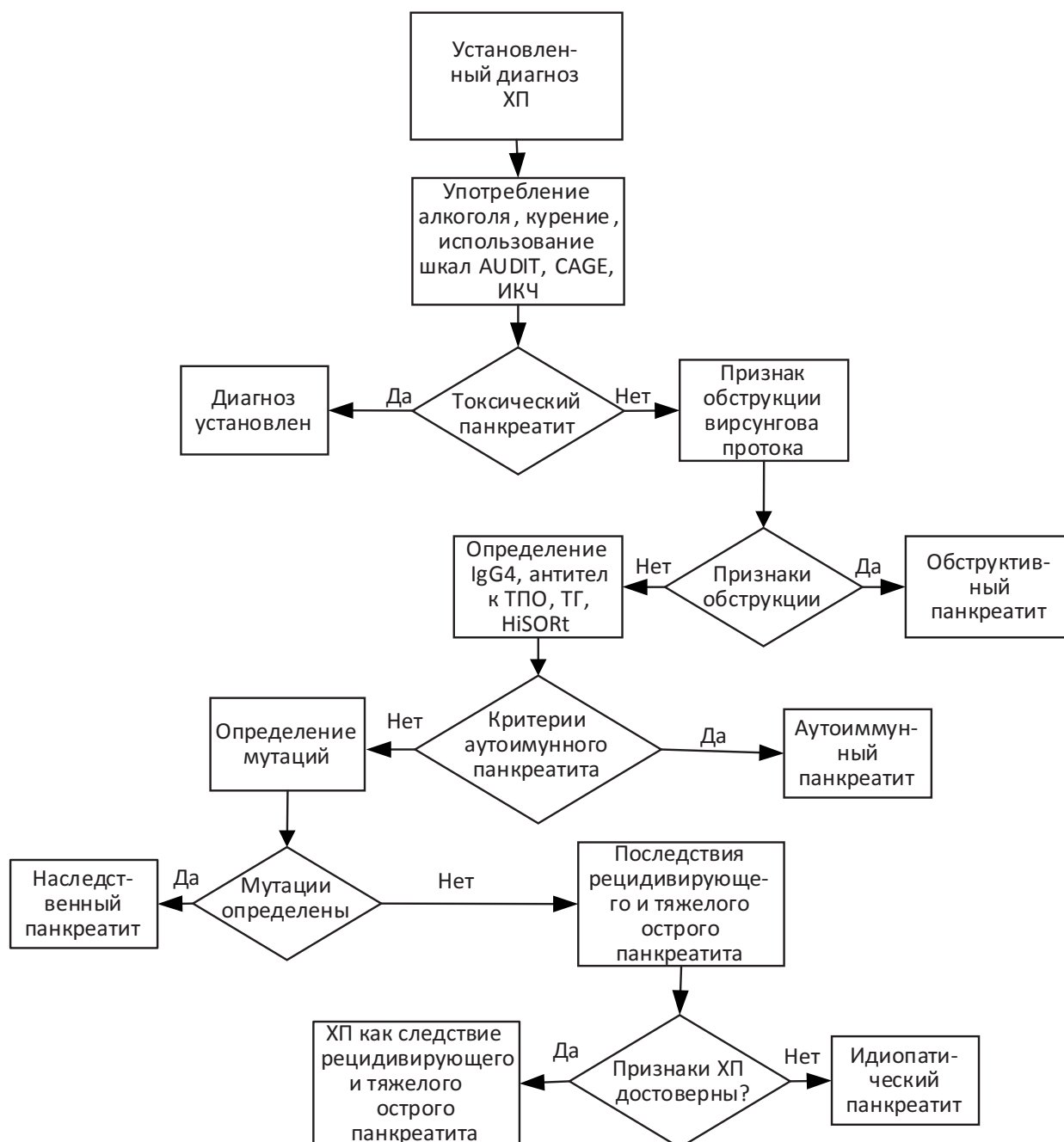
Данные клинические рекомендации разработаны с учетом следующих нормативно-правовых документов:

1. Федеральный закон Российской Федерации от 21 ноября 2011 года № 323-ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации».

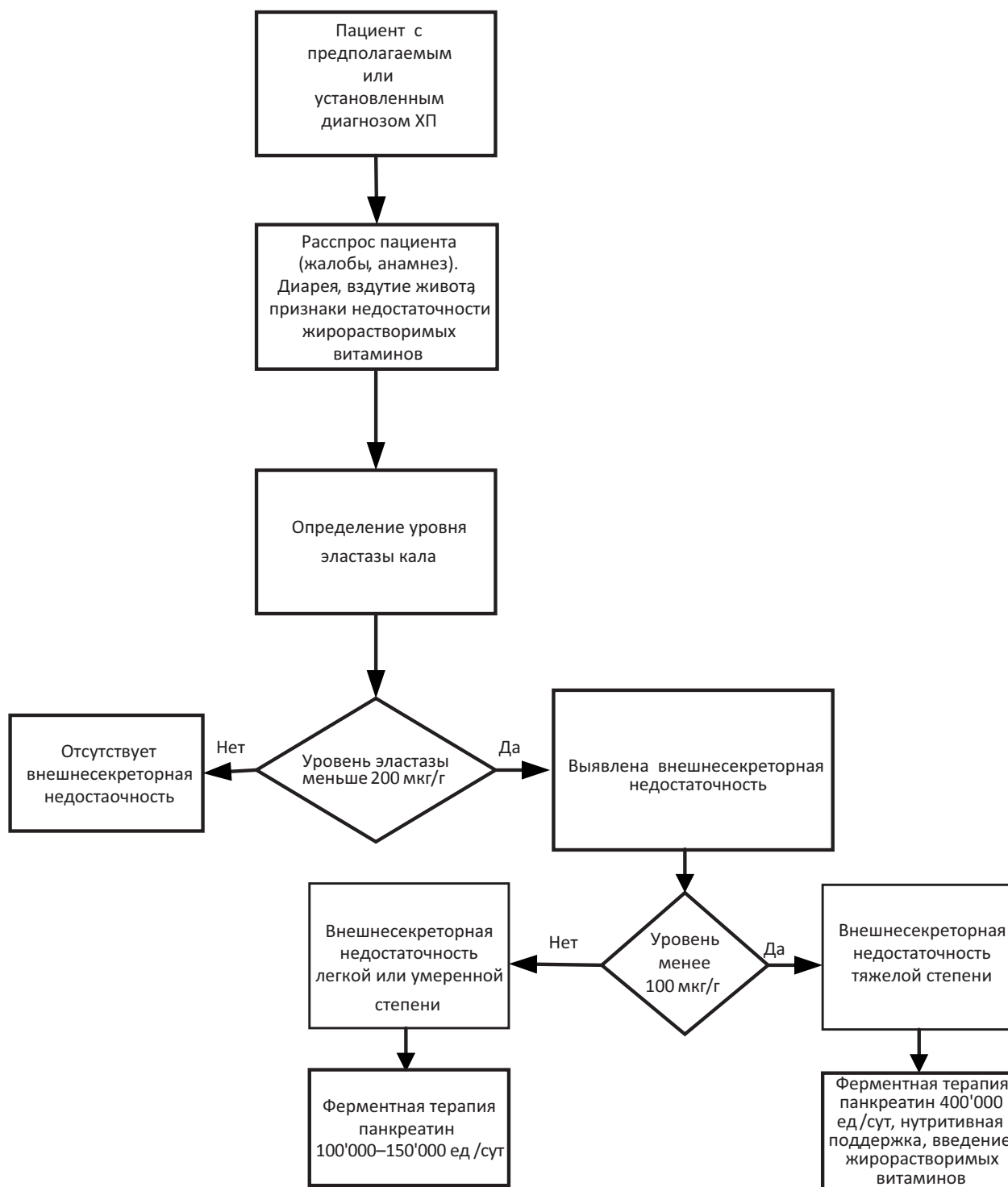
2. Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 13 октября 2017 № 804н (с изменениями от 12.07.2018) «Об утверждении номенклатуры медицинских услуг».

3. Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 05.03.2020 № 148н «О внесении изменений в раздел II «Номенклатура медицинских услуг» номенклатуры медицинских услуг, утвержденной приказом Министерства здравоохранения Российской Федерации от 13 октября 2017 г. № 804н».

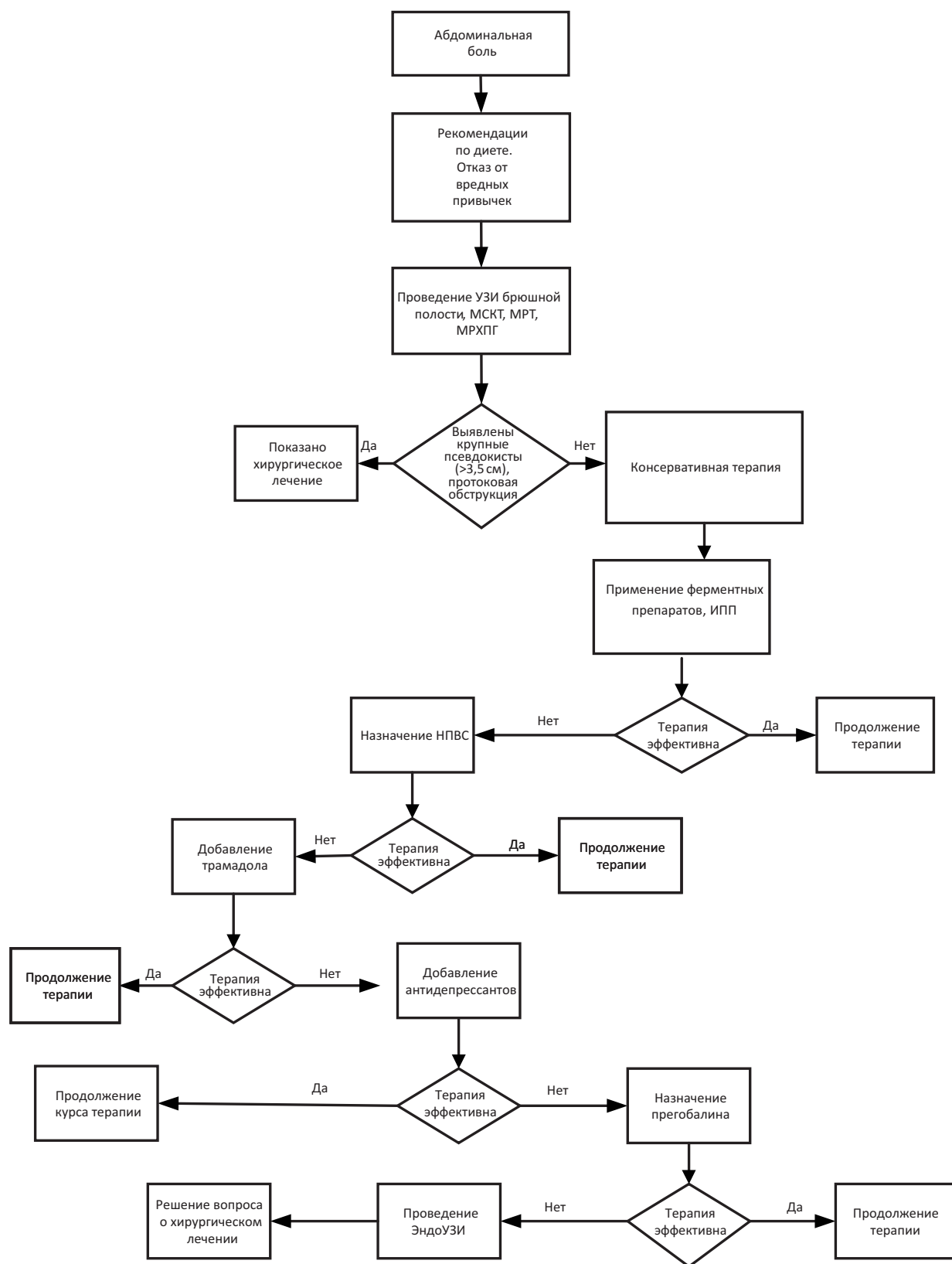
Приложение Б. Алгоритмы действий врача



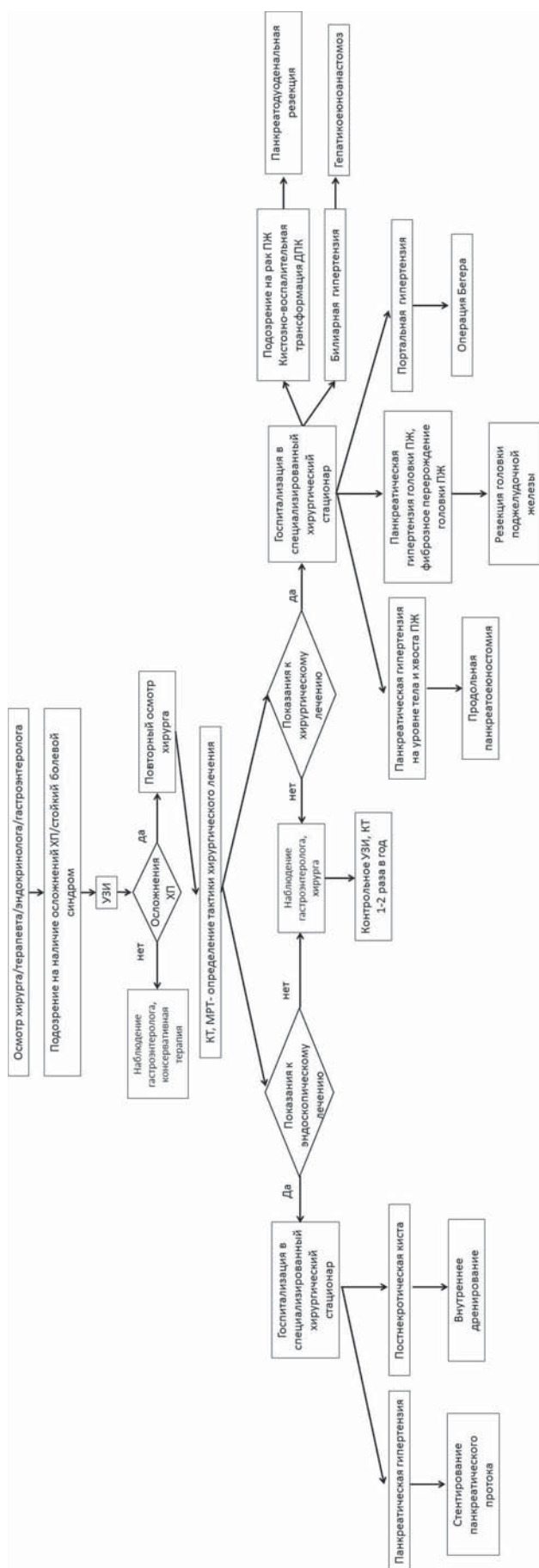
Алгоритм 1. Тактика ведения пациента с доказанным диагнозом «хронический панкреатит»



Алгоритм 2. Тактика ведения пациента с вероятным диагнозом «хронический панкреатит»



Алгоритм 3. Тактика обследования и лечения больного хроническим панкреатитом с доминирующей абдоминальной болью



Алгоритм 4. Тактика врача-хирурга при ХП

Приложение В. «Информация для пациента»

При подозрении на панкреатит необходимо всестороннее обследование с целью установления точного диагноза (в первые два-три года заболевания многие лабораторные и инструментальные показатели могут быть в пределах нормы, а клинические признаки не являются характерными только для этого заболевания). Лечение хронического панкреатита предполагает: соблюдение диеты, анальгетическую терапию, прием витаминов, заместительную терапию ферментными препаратами, лечение сахарного диабета и других эндокринных нарушений, своевременное лечение желчнокаменной болезни.

Приложения Г1–Г11. Шкалы оценки, вопросники и другие оценочные инструменты состояния пациента, приведенные в клинических рекомендациях

Приложение Г1. Диагностические критерии АИП (система HISORt)

Система HISORt включает в себя следующие группы признаков [61]:

- морфологические признаки («Histology»): перидуктальный лимфоплазматический инфильтрат с облитерирующим флебитом, фиброзом в виде завихрений, и/или лимфоплазматический инфильтрат с фиброзом в виде завихрений и большим количеством IgG₄-позитивных клеток, ≥ 10 в поле зрения (п/з);
- данные методов лучевой диагностики («Imaging»): диффузное увеличение ПЖ с запоздалым накоплением контраста в виде «ободка», диффузная неравномерность главного панкреатического протока (ГПП);
- серологические маркеры («Serology»): повышение уровня IgG₄ сыворотки (8–140 мг%);

- вовлечение других органов («Other organ involvement»): стриктуры желчных протоков, фиброзирование забрюшинной клетчатки, поражение слюнных/слезных желез, лимфоаденопатия средостения;

- ответ на лечение («Response to steroid therapy»): положительный эффект от назначения 30–40 мг/сут преднизолона в течение 1 мес.

Диагностические критерии дают следующие уровни вероятности диагностики АИП:

Уровень А: типичные гистологические признаки.

Наличие одного или более из следующих признаков:

- участок ткани с характерными особенностями лимфоплазматического склерозирующего панкреатита;

- ≥ 10 IgG₄-позитивных клеток в п/з на фоне лимфоплазматической инфильтрации.

Уровень В: типичные лабораторно-инструментальные данные.

Наличие всех признаков:

- диффузное увеличение ПЖ по данным компьютерной и магнитно-резонансной томографии (КТ, МРТ) с отсроченным контрастным усилением и наличием ободка («капсула»);

- диффузная неравномерность просвета ГПП при эндоскопической ретроградной панкреатохолангиографии (РХПГ);

- повышение уровня IgG₄ сыворотки.

Уровень С: положительный ответ на стероидные гормоны.

Наличие всех признаков:

- исключение всех прочих причин поражения ПЖ;

- повышение уровня IgG₄ сыворотки или поражение других органов, подтвержденное обнаружением большого количества IgG₄-позитивных клеток;

- исчезновение / значительное улучшение панкреатических или внепанкреатических изменений на фоне терапии стероидами.

Приложение Г2. Критерии диагностики Rosemont по ЭСПБЗ

Паренхиматозные признаки ХП					
Признак	Определение	Критерии		Ранг	Гистологическая корреляция
		главные	дополнительные		
Гиперэхогенные очаги с тенью	Эхогенные структуры ≥ 2 мм в длину и ширину с тенью	Главный А		1	Кальциноз паренхимы
Дольчатость	Хорошо отграниченные структуры размером ≥ 5 мм с гиперэхогенным ободком и относительно гипоэхогенным центром			2	Неизвестно
С ячеистостью	Наличие смежных ≥ 3 долек	Главный В			
Без ячеистости	Наличие несмежных долек		Да		
Гиперэхогенные очаги без тени	Эхогенные структуры фокусы ≥ 2 мм в длину и ширину без тени		Да	3	Неизвестно
Кисты	Анэхогенные, закругленной/эллиптической структуры, с или без перемычек		Да	4	Псевдокиста
Тяжистость	Гиперэхогенные тяжи ≥ 3 мм в длину в, по крайней мере, 2 различных направлениях относительно плоскости изображения		Да	5	Неизвестно
Протоковые признаки ХП					
Конкременты в ГПП	Эхогенные структура(ы) в ГПП с акустической тенью	А		1	Конкременты
Неравномерность контура ГПП	Неровность или нерегулярность контура и тенденция к расширению		Да	2	Неизвестно
Расширение боковых протоков	≥ 3 анэхогенных структур цилиндрической формы, каждая ≥ 1 мм в ширину, идущих от ГПП		Да	3	Расширение боковых протоков
Расширение боковых протоков	≥ 3 анэхогенных структур цилиндрической формы, каждая ≥ 1 мм в ширину, идущих от ГПП		Да	3	Расширение ГПП
Расширение ГПП	$\geq 3,5$ мм в теле или $>1,5$ мм в хвосте		Да	4	
Гиперэхогенность стенки ГПП	Эхогенные структуры с четкими границами $>50\%$ ГПП в теле и хвосте		Да	5	Фиброз протоков

Критерии диагноза ХП по данным ЭСПБЗ.

Определенный ХП:

- 1 главный А признак(+ ≥ 3 дополнительных признака,

- 1 главный А признак + главный В признак,

- 2 главных А признака.

Предположительный ХП*:

- 1 главный А признак + <3 дополнительных признаков,

- 1 главный В признак + ≥ 3 дополнительных признаков,

- ≥ 5 дополнительных признаков (любые).

Неопределенный ХП**:

- 3–4 дополнительных признака, отсутствие главных признаков,

- один главный В признак или в сочетании с <3 дополнительными признаками.

Норма:

- <2 дополнительных признаков***, отсутствие главных признаков.

Примечание: * Диагностика ХП методом ЭСПБЗ должна проводиться в соответствующих клинических условиях.

** Требуется подтверждение дополнительным методом визуализации (РХПГ, КТ, МРТ или функциональных проб поджелудочной железы — ФППЖ). *** За исключением кист, дилатации ГПП, гиперэхогенных очагов без тени, дилатации боковых протоков.

Приложение Г3. Классификация данных ЭРПГ при ХП**Таблица 3.** Классификация панкреатограмм при ХП

Терминология	ГПП	Измененные боковые ветви	Дополнительные признаки
Норма	Норма	Нет	
Сомнительные данные	Норма	<3	
Легкий ХП	Норма	≥3	
Умеренно тяжелый ХП	Изменен	>3	
Тяжелый ХП	Изменен	>3	Один и более: большая полость, обструкция, дефекты наполнения, выраженное расширение или неравномерность

Приложение Г4. Классификация степени тяжести ХП по данным КТ и УЗИ**Таблица 4.** Кембриджская классификация ХП по результатам выполнения КТ и УЗИ [81]

Тяжесть	Изменения
Норма	ГПП <2 мм Нормальный размер и форма ПЖ Гомогенность паренхимы
Сомнительный	Один признак из следующих: ГПП 2–4 мм Небольшое увеличение (до 2 N) Гетерогенность паренхимы
Легкий	Необходимо два или более признака: ГПП 2–4 мм Небольшое увеличение (до 2 N) Гетерогенность паренхимы
Умеренно тяжелый	Мелкие полости <10 мм Неравномерность диаметра протоков Очаговый острый панкреатит Повышенная эхогенность стенки протоков Неровность контуров
Тяжелый	См. выше + один и более признаков: Большие полости (>10 мм) Значительное увеличение железы (>2 N) Дефекты наполнения внутри протоков или камни Обструкция протоков, стриктуры или выраженная неравномерность диаметра Поражение соседних органов

Приложение Г5. Паддингтонский алкогольный тест**Название на русском языке:** Паддингтонский алкогольный тест**Оригинальное название (если есть):** The Paddington Alcohol Test**Источник R/** Patton, C. Hilton, M.J. Crawford, R. Touquet. The Paddington Alcohol Test: a short report. Alcohol and alcoholism. 2004;39(3):266–8.**Тип (подчеркнуть):**

- шкала оценки
- индекс
- вопросник

Назначение: оценка употребления алкоголя

Содержание

Паддингтонский алкогольный тест

1. Вы употребляете алкоголь?					
Да — переход к пункту 2.					
Нет					
2. Большинство людей иногда выпивают больше чем обычно, сколько максимально Вы могли выпить в такой день?					

	Стандартная порция	Водка (мл) 40 об %	Крепленое вино (мл) 17–20 об %	Сухое вино 11–13 об %	Пиво (бут.) 5 об %
(0)	1 или 2	30–60	75–150	75–150	250 мл — 1 бут.
(1)	3 или 4	90–120	225–300	300–400	1,5–2
(2)	5 или 6	150–180	375–450	500–600	2,5–3
(3)	7 или 8	210–240	525–600	700	3,5–4
(4)	10 или более	300 и более	750 и более	1000 и более	5 бут. и более

3. Как часто Вы употребляете 8/6 (для мужчин и женщин соответственно) стандартных порций алкогольных напитков в день:

• один раз в неделю или чаще = ПАТ статус +
• или, если менее часто:
• по крайней мере один раз в месяц = ПАТ статус +
• менее одного раза в месяц = ПАТ статус — (переход к 4)
4. Как Вы считаете, этот осмотр Вас врачом связан с приемом алкоголя?
Да = ПАТ статус +
Нет = ПАТ статус —

Ключ: Паддингтонский алкогольный тест (ПАТ) [212] занимает мало времени и сопоставим по чувствительности с AUDIT, он считается положительным (злоупотребление алкоголем), при положительном ответе на 3-й и/или на 4-й вопрос.

Приложение Г6. Основные антрометрические показатели статуса питания [174]

Показатель	Нормы	
	Мужчины	Женщины
КЖСТ, мм	12,5	16,5
ОП, см	26–29	25–28
ОМП, см	25,3	23,2

Примечание: окружность мышц плеча определяется по формуле

ОМП (см) = ОП (см) – 0,314 × КЖСТ (мм).

ОП — окружность плеча, КЖСТ — толщина кожно-жировой складки над трицепсом.

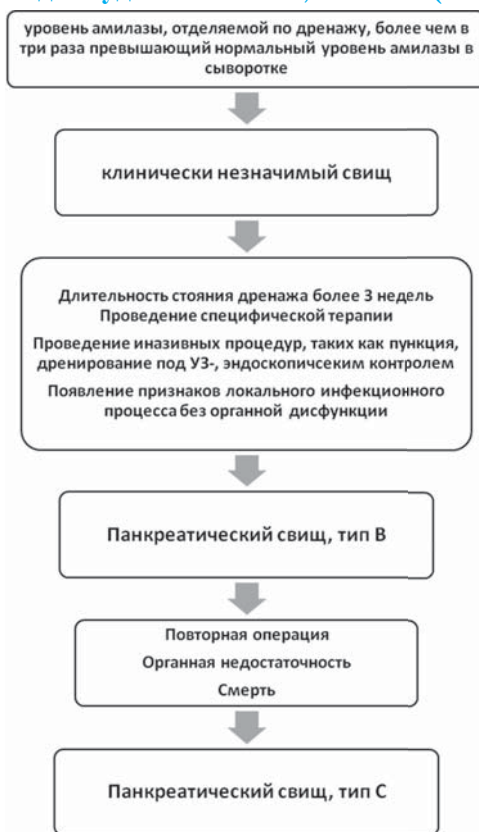
Состояние питания по КЖСТ и ОМП

Нормальное	90–100 %
Легкое нарушение	90–80 % от нормы
Нарушение средней тяжести	80–70 % от нормы
Тяжелое нарушение	<70 % от нормы

Статус питания по ИМТ

Классификация	ИМТ (кг/м²)	Риск сопутствующих заболеваний
Гипотрофия 3 ст.	ниже 15,0	Чрезвычайно высокий
Гипотрофия 2 ст.	15,0–16,9	Очень высокий
Гипотрофия 1 ст.	17,0–18,4	Высокий
Нормальная МТ	18,5–24,9	Обычный
Избыточная МТ	25,0–29,9	Очень высокий

Приложение Г7. Диагностические критерии панкреатических свищей после операции на поджелудочной железе, ISGPF (2017)



Приложение Г8. Визуальная аналоговая шкала (ВАШ)

Название на русском языке: Визуальная аналоговая шкала (ВАШ)

Оригинальное название (если есть): Visual analogue scale (VAS)

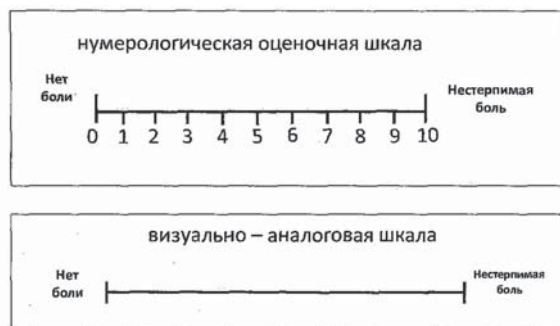
Источник (официальный сайт разработчиков, публикация с валидацией): <http://img.medscape.com/article/742/580/VAS.pdf>

Тип (подчеркнуть):

- шкала оценки
- индекс
- вопросник

Назначение: оценка уровня боли

Содержание (шаблон):



Ключ (интерпретация): Каждый сантиметр на шкале соответствует одному баллу. Так, боль от 0 до 2 баллов классифицируется как слабая, от 2 до 4 — умеренная, от 4 до 6 — сильная, от 6 до 8 — сильнейшая, до 10 см — невыносимая.

Пояснения: Визуальная аналоговая шкала представляет собой отрезок длиной 10 см. Начальная точка его соответствует отсутствию боли — «боли нет», а конец — максимально выраженному болевому ощущению «невыносимая боль». Пациенту предлагается выбрать на отрезке точку, которая соответствует интенсивности боли, которую он испытывает в настоящий момент времени. Расстояние от отрезка до отмеченной точки измеряют и округляют до целых.

Приложение Г9. Цифровая рейтинговая шкала боли

Оригинальное название (если есть): Numeric rating scale (NRS)

Источник (официальный сайт разработчиков, публикация с валидацией): <https://www.sciencedirect.com/topics/medicine-and-dentistry/numeric-rating-scale>

Тип (подчеркнуть):

- шкала оценки
- индекс
- вопросник

Назначение: оценка уровня боли

Содержание (шаблон):

Пожалуйста, оцените интенсивность боли, которую Вы испытываете в настоящее время										
0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
нет боли					Умеренная боль					Очень сильная боль

Цифровая ранговая шкала боли в графическом виде.

Ключ (интерпретация): ЦРШ состоит из последовательного ряда чисел от 0 до 10. Пациентам предлагается оценить интенсивность боли цифрами: 0 — боль отсутствует, 5 — умеренная боль и 10 — самая сильная боль, которую можно себе представить.

Пояснения: Альтернативой ВАШ является цифровая рейтинговая (цифровая ранговая) шкала боли (ЦРШ, NRS). Преимуществом ЦРШ является возможность ее использования как в графическом виде, так и в устной форме (в том числе во время телефонного опроса).

Приложение Г10. Анкеты по оценке качества жизни

Название на русском языке:

Оригинальное название (если есть): Short form 36 (SF-36)

Источник (официальный сайт разработчиков, публикация с валидацией): https://www.rand.org/health-care/surveys_tools/mos/36-item-short-form.html

M. Wehler, U. Reulback, R. Nichterlein, et al. Health-related quality of life in chronic pancreatitis: a psychometric assessment. Scan J Gastroenterol 2003;38:1083–9 [213].

Тип (подчеркнуть):

- шкала оценки
- индекс
- вопросник

Назначение: оценка качества жизни

Содержание (шаблон):

SF-36. Анкета оценки качества жизни

ИНСТРУКЦИИ

Этот опросник содержит вопросы, касающиеся Ваших взглядов на свое здоровье. Предоставленная Вами информация поможет следить за тем, как Вы себя чувствуете, и насколько хорошо справляетесь со своими обычными нагрузками. Ответьте на каждый вопрос, помечая выбранный вами ответ, как это указано. Если Вы не уверены в том, как ответить на вопрос, пожалуйста, выберите такой ответ, который точнее сего отражает Ваше мнение.

1. В целом вы бы оценили состояние Вашего здоровья как (обведите одну цифру):

- Отличное.....1
 Очень хорошее.....2
 Хорошее.....3
 Посредственное.....4
 Плохое.....5

2. Как бы вы оценили свое здоровье сейчас по сравнению с тем, что было год назад? (обведите одну цифру)

- Значительно лучше, чем год назад.....1
 Несколько лучше, чем год назад.....2
 Примерно так же, как год назад.....3
 Несколько хуже, чем год назад.....4
 Гораздо хуже, чем год назад.....5

3. Следующие вопросы касаются физических нагрузок, с которыми Вы, возможно, сталкиваетесь в течении своего обычного дня. Ограничивает ли Вас состояние Вашего здоровья в настоящее время в выполнении перечисленных ниже физических нагрузок? Если да, то в какой степени? (обведите одну цифру в каждой строке)

	Вид физической активности	Да, значительно ограничивает	Да, немного ограничивает	Нет, совсем не ограничивает
А	Тяжелые физические нагрузки, такие как бег, поднятие тяжестей, занятие силовыми видами спорта	1	2	3
Б	Умеренные физические нагрузки, такие как передвинуть стол, поработать с пылесосом, собирать грибы или ягоды	1	2	3
В	Поднять или нести сумку с продуктами	1	2	3
Г	Подняться пешком по лестнице на несколько пролетов	1	2	3
Д	Подняться пешком по лестнице на один пролет	1	2	3
Е	Наклониться, встать на колени, присесть на корточки	1	2	3
Ж	Пройти расстояние более одного километра	1	2	3
З	Пройти расстояние в несколько кварталов	1	2	3
И	Пройти расстояние в один квартал	1	2	3
К	Самостоятельно вымыться, одеться	1	2	3

4. Бывало ли за последние 4 недели, что Ваше физическое состояние вызывало затруднения в Вашей работе или другой обычной повседневной деятельности, вследствие чего (обведите одну цифру в каждой строке):

		Да	Нет
А	Пришлось сократить количество времени, затрачиваемого на работу или другие дела	1	2
Б	Выполнили меньше, чем хотели	1	2
В	Вы были ограничены в выполнении какого-либо определенного вида работы или другой деятельности	1	2
Г	Были трудности при выполнении своей работы или других дел (например, они потребовали дополнительных усилий)	1	2

5. Бывало ли за последние 4 недели, что Ваше эмоциональное состояние вызывало затруднения в Вашей работе или другой обычной повседневной деятельности, вследствие чего (обведите одну цифру в каждой строке):

		Да	Нет
А	Пришлось сократить количество времени, затрачиваемого на работу или другие дела	1	2
Б	Выполнили меньше, чем хотели	1	2
В	Выполняли свою работу или другие дела не так аккуратно, как обычно	1	2

6. Насколько Ваше физическое или эмоциональное состояние в течении последних 4 недель мешало Вам проводить время с семьей, друзьями, соседями или в коллективе? (обведите одну цифру)

- Совсем не мешало.....1
 Немного.....2
 Умеренно.....3
 Сильно.....4
 Очень сильно.....5

7. Насколько сильную физическую боль Вы испытывали за последние 4 недели? (обведите одну цифру)

Совсем не испытывал(а).....1
Очень слабую.....2
Слабую.....3
Умеренную.....4
Сильную.....5
Очень сильную.....6

8. В какой степени боль в течении последних 4 недель мешала Вам заниматься Вашей нормальной работой, включая работу вне дома и по дому? (обведите одну цифру)

Совсем не мешала.....1
Немного.....2
Умеренно.....3
Сильно.....4
Очень сильно.....5

9. Следующие вопросы касаются того, как Вы себя чувствовали и каким было Ваше настроение в течение последних 4 недель. Пожалуйста, на каждый вопрос дайте один ответ, который наиболее соответствует Вашим ощущениям.

Как часто в течении последних 4 недель (обведите одну цифру в каждой строке):

		Все время	Большую часть времени	Часто	Иногда	Редко	Ни разу
А	Вы чувствовали себя бодрым(ой)?	1	2	3	4	5	6
Б	Вы сильно нервничали?	1	2	3	4	5	6
В	Вы чувствовали себя таким(ой) подавленным(ой), что ничто не могло Вас взбодрить?	1	2	3	4	5	6
Г	Вы чувствовали себя спокойным(ой) и умиротворенным(ой)?	1	2	3	4	5	6
Д	Вы чувствовали себя полным(ой) сил и энергии?	1	2	3	4	5	6
Е	Вы чувствовали себя упавшим(ей) духом и печальным(ой)?	1	2	3	4	5	6
Ж	Вы чувствовали себя измученным(ой)?	1	2	3	4	5	6
З	Вы чувствовали себя счастливым(ой)?	1	2	3	4	5	6
И	Вы чувствовали себя уставшим(ей)?	1	2	3	4	5	6

10. Как часто в последние 4 недели Ваше физическое или эмоциональное состояние мешало Вам активно общаться с людьми? Например, навещать родственников, друзей и т.п. (обведите одну цифру)

Все время.....1
Большую часть времени.....2
Иногда.....3
Редко.....4
Ни разу.....5

11. Насколько ВЕРНЫМ или НЕВЕРНЫМ представляется по отношению к Вам каждое из ниже перечисленных утверждений? (обведите одну цифру в каждой строке)

		Определенно верно	В основном верно	Не знаю	В основном не верно	Определенно неверно
А	Мне кажется, что я более склонен к болезням, чем другие	1	2	3	4	5
Б	Мое здоровье не хуже, чем у большинства моих знакомых	1	2	3	4	5
В	Я ожидаю, что мое здоровье ухудшится	1	2	3	4	5
Г	У меня отличное здоровье	1	2	3	4	5

Ключ (интерпретация): <http://abdugaliyev.ru/proj/medcalc/sf36>

Пояснения: Общепринятым показателем состояния пациента, позволяющим объективизировать субъективные ощущения пациента, является качество жизни (КЖ). КЖ определяют с помощью анкет-опросников, разработанных в ходе специальных исследований. Анкета была создана для пациентов с хроническими заболеваниями и не имеет нозологической специфики. Анкета QLQ C30 изначально создавалась для оценки качества жизни пациентов онкологическими заболеваниями, однако

проведенные исследования доказали возможность ее использования и среди пациентов, страдающих ХП [213].

Приложение Г11. Анкеты по оценке качества жизни

Оригинальное название (если есть): EORTS QLQ C30

Источник (официальный сайт разработчиков, публикация с валидацией): <https://qol.eortc.org/>
D. Fitzsimmons, S. Kahl, G. Butturini. Symptoms and quality of life in chronic pancreatitis

assessed by structured interview and the EORTS QLQ-C30 and QLQ-PAN26. Am J Gastroenterol 2005;100:918–26/

Тип (подчеркнуть):

- шкала оценки

- индекс

- вопросник

Назначение: оценка качества жизни

Содержание (шаблон):

RUSSIAN



EORTC QLQ-C30 (версия 3)

Мы хотим задать Вам несколько вопросов, касающихся Вас и Вашего здоровья. Пожалуйста, ответьте самостоятельно на все вопросы, обведя кружком номер ответа, наиболее точно отражающего Вашу ситуацию. Здесь нет «верных» или «неверных» ответов. Вся предоставленная Вами информация будет сохранена в тайне. Пожалуйста, укажите:

Ваши инициалы (первые буквы Ф.И.О.):

Дату рождения (день, месяц, год):

Сегодняшнюю дату (день, месяц, год):

31

	Не было	Слегка	Существенно	Очень сильно
1. Испытываете ли Вы какие-нибудь затруднения при выполнении работы, требующей значительных физических усилий, например, когда несете тяжелую хозяйственную сумку или чемодан?	1	2	3	4
2. Испытываете ли Вы какие-нибудь затруднения, совершая <u>длительную</u> прогулку?	1	2	3	4
3. Испытываете ли Вы какие-нибудь затруднения, совершая <u>небольшую</u> прогулку на улице?	1	2	3	4
4. Требуется ли Вам находиться в постели или в кресле в течение дня?	1	2	3	4
5. Требуется ли Вам помощь при приеме пищи, одевании, умывании или пользовании туалетом?	1	2	3	4
В течение последней недели:				
6. Ограничивало ли Вас что-либо тем или иным образом при выполнении Вашей работы или других повседневных дел?	1	2	3	4
7. Ограничивало ли Вас что-либо тем или иным образом при занятиях любимым делом или при ином проведении свободного времени?	1	2	3	4
8. Была ли у Вас одышка?	1	2	3	4
9. Была ли у Вас боль?	1	2	3	4
10. Нуждались ли Вы в отдыхе?	1	2	3	4
11. Был ли у Вас нарушен сон?	1	2	3	4
12. Было ли у Вас чувство слабости?	1	2	3	4
13. Было ли у Вас снижение аппетита?	1	2	3	4
14. Чувствовали ли Вы тошноту?	1	2	3	4
15. Была ли у Вас рвота?	1	2	3	4

Пожалуйста, перейдите на следующую страницу.

В течение последней недели:	RUSSIAN			
	Не было	Слегка	Существенно	Очень сильно
16. Был ли у Вас запор?	1	2	3	4
17. Был ли у Вас понос?	1	2	3	4
18. Чувствовали ли Вы усталость?	1	2	3	4
19. Мешала ли Вам боль заниматься Вашими повседневными делами?	1	2	3	4
20. Было ли Вам трудно на чем-то сосредоточиться, например, читать газету или смотреть телевизор?	1	2	3	4
21. Испытывали ли Вы чувство напряженности?	1	2	3	4
22. Испытывали ли Вы чувство беспокойства?	1	2	3	4
23. Испытывали ли Вы чувство раздражения?	1	2	3	4
24. Испытывали ли Вы чувство подавленности?	1	2	3	4
25. Было ли Вам трудно что-то вспомнить?	1	2	3	4
26. Мешало ли Ваше физическое состояние или проводимое лечение Вашей <u>семейной</u> жизни?	1	2	3	4
27. Мешало ли Вам Ваше физическое состояние или проводимое лечение <u>появляться на людях</u> (ходить в гости, в кино и т.д.)?	1	2	3	4
28. Вызывало ли у Вас Ваше физическое состояние или проводимое лечение денежные затруднения?	1	2	3	4

При ответе на последующие вопросы, пожалуйста, обведите кружком номер ответа в интервале от 1 до 7, который наиболее точно отражает Вашу ситуацию.

29. Как бы Вы оценили в целом Ваше здоровье за последнюю неделю?
- 1 2 3 4 5 6 7
- Очень плохое Отличное
30. Как бы Вы оценили в целом Ваше качество жизни за последнюю неделю?
- 1 2 3 4 5 6 7
- Очень плохое Отличное

Ключ (интерпретация): https://www.eortc.org/app/uploads/sites/2/2018/02/reference_values_manual2008.pdf

Пояснения: Анкета QLQ C30 изначально создавалась для оценки качества жизни пациентов онкологическими заболеваниями, однако проведенные исследования доказали возможность ее использования и среди пациентов, страдающих ХП.

Приложение Г12. Номенклатура медицинских услуг, применяемых при диагностике и хирургическом лечении хронического панкреатита (в ред. Приказа Минздрава России от 16.04.2019 № 217н, с изм.)

Лабораторная диагностика:

В03.016.002 Общий (клинический) анализ крови

В03.016.003 Общий (клинический) анализ крови развернутый

В03.016.004 Анализ крови биохимический общетерапевтический

В03.016.005 Анализ крови по оценке нарушений липидного обмена биохимический

В03.016.006 Общий (клинический) анализ мочи

В03.016.010 Копрологическое исследование

В03.016.017 Комплексное определение концентрации жирных кислот в крови

В03.027.027 Комплекс исследований для диагностики злокачественных новообразований поджелудочной железы

А09.05.045 Определение активности амилазы в крови

А09.05.046 Определение активности щелочной фосфатазы в крови

А09.05.180 Определение активности панкреатической амилазы в крови

А09.28.027 Определение активности альфа-амилазы в моче

А09.30.009 Определение активности амилазы в перитонеальной жидкости

Инструментальная диагностика:

В03.052.001 Комплексное ультразвуковое исследование внутренних органов

А06.30.005 Компьютерная томография органов брюшной полости

А06.30.005.002 Компьютерная томография органов брюшной полости и забрюшинного пространства с внутривенным болюсным контрастированием

А06.30.005.003 Компьютерная томография органов брюшной полости с внутривенным болюсным контрастированием

А06.30.005.004 Спиральная компьютерная томография органов брюшной полости с внутривенным болюсным контрастированием, мультипланарной и трехмерной реконструкцией

А06.30.008 Фистулография

А06.30.008.001 Компьютерно-томографическая фистулография

А05.30.005 Магнитно-резонансная томография органов брюшной полости

А05.30.005.001 Магнитно-резонансная томография органов брюшной полости с внутривенным контрастированием

А05.14.002 Магнитно-резонансная холангиография

А05.15.001 Магнитно-резонансная томография поджелудочной железы

А05.15.002 Магнитно-резонансная холангиопанкреатография

А03.16.001 Эзофагогастродуоденоскопия

А03.16.002 Установка назоинтестинального зонда

А04.14.003 Эндосонография панкреатобилиарной зоны

А04.16.003 Эндосонография двенадцатиперстной кишки

Хирургическое и эндоскопическое лечение:

А16.15.010 Панкреатодуоденальная резекция

А16.15.010.002 Панкреатодуоденальная резекция с сохранением привратника

А16.15.010.003 Робот-ассистированная панкреатодуоденальная резекция

А16.15.010.004 Робот-ассистированная пилоро-сохраняющая панкреатодуоденальная резекция

А16.15.001.002 Резекция поджелудочной железы эндоскопическая

А16.15.001.003 Частичная резекция головки поджелудочной железы с панкреатикоеюноанастомозом (операция Фрея)

А16.15.002 Ушивание повреждения поджелудочной железы

А16.15.004 Цистоэнтеростомия

А16.15.006 Трансдуоденальная сфинктеровирсунгопластика

А16.15.007 Вирсунгодуоденостомия

А16.15.008 Продольная панкреатикоеюностомия

А16.15.009.001 Дистальная резекция поджелудочной железы с сохранением селезенки

А16.15.009.002 Дистальная резекция поджелудочной железы со спленэктомией

А16.15.015 Наружное дренирование кист поджелудочной железы

А16.15.015.001 Дренирование кист поджелудочной железы под контролем ультразвукового исследования

А16.15.015.002 Транскатетерное лечение кист поджелудочной железы под контролем ультразвукового исследования

А16.15.015.003 Окклюзия кист поджелудочной железы под контролем

ультразвукового исследования

А16.15.016 Окклюзия свищей поджелудочной железы

А16.15.016.001 Окклюзия наружных панкреатических свищей

А16.15.016.002 Разобщение внутренних панкреатических свищей

А16.15.017 Иссечение кист поджелудочной железы

А16.15.019 Наложение панкреато(цисто)еюноанастомоза

А16.15.020 Реконструктивные вмешательства при хроническом панкреатите

А16.14.031.003 Холедохоеюноанастомоз

A16.14.032 Стентирование желчных протоков
A16.14.032.001 Эндоскопическая вирсунготомия

A16.14.032.002 Стентирование желчных протоков под видеоскопическим контролем

A16.12.041.002 Эндоваскулярная окклюзия полости аневризмы с помощью микроспиралей

Сведения об авторах

Ивашкин Владимир Трофимович — доктор медицинских наук, академик РАН, 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, директор клиники пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии им. В.Х. Василенко УКБ № 2 Сеченовского Университета.

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>

Кригер Андрей Германович — доктор медицинских наук, профессор, заведующий отделением абдоминальной хирургии

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр хирургии имени А. В. Вишневского» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Контактная информация: kriger@ixv.ru; 117997, Москва, Большая Серпуховская ул., 27

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4539-9943>

Охлобыстин Алексей Викторович* — кандидат медицинских наук, доцент 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: okhlobystin_a_v@staff.sechenov.ru; 119435, г. Москва, ул. Погодинская, д. 1, стр. 1.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4617-2292>

Анищенко Мария Александровна — кандидат медицинских наук, научный сотрудник научно-исследовательской лаборатории хирургической гастроэнтерологии и эндоскопии при кафедре госпитальной хирургии № 2 лечебного факультета ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; врач-эндоскопист ГБУЗ «Городская клиническая больница № 31» Департамента здравоохранения г. Москвы.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4255-0783>

Кардашева Светлана Станиславовна — кандидат медицинских наук, доцент 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: kardasheva_s_s@staff.sechenov.ru; 119435, Москва, Погодинская ул., д. 1, стр. 1.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5116-2144>

Алексеев Сергей Алексеевич — доктор медицинских

A16.15.021 Эндоскопическое стентирование главного панкреатического протока

A03.16.002 Установка назоинтестинального зонда

A16.12.041.001 Эндоваскулярная окклюзия сосудов с помощью микроспиралей

Information about the authors

Vladimir T. Ivashkin — Dr. Sci. (Med.), Full Member of the Russian Academy of Sciences, Head of the Chair of Internal Disease Propaedeutics, Gastroenterology and Hepatology, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); Director, Vasilenko Clinic of Internal Disease Propaedeutics, Gastroenterology and Hepatology, University Clinical Hospital No. 2, 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>

Andrey G. Kriger — Dr. Sci. (Med.), Prof., Head of the Department of Abdominal Surgery, A.V. Vishnevsky Institute of Surgery.

Contact information: kriger@ixv.ru; 117997, Moscow, Bolshaya Serpukhovskaya str., 27.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4539-9943>

Aleksey V. Okhlobystin* — Cand. Sci. (Med.), Assoc. Prof., Chair of Internal Disease Propaedeutics, Gastroenterology and Hepatology, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).

Contact information: okhlobystin_a_v@staff.sechenov.ru;

119435, Moscow, Pogodinskaya str., 1, bld. 1.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4617-2292>

Mariya A. Anischenko — Cand. Sci. (Med.), Researcher, Research Laboratory of Surgical Gastroenterology and Endoscopy, Chair of Hospital Surgery No. 2, Faculty of General Medicine, N.I. Pirogov Russian National Research Medical University; Physician (endoscopy), City Clinical Hospital No. 31, Moscow City Department of Health.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4255-0783>

Svetlana S. Kardasheva — Cand. Sci. (Med.), Assoc. Prof., Chair of Internal Disease Propaedeutics, Gastroenterology and Hepatology, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).

Contact information: kardasheva_s_s@staff.sechenov.ru;

119435, Moscow, Pogodinskaya str., 1, bld. 1.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5116-2144>

Sergey A. Alekseenko — Dr. Sci. (Med.), Head of the Chair of Hospital Therapy, Far-Eastern State Medical University; Head of the Clinic of Internal Medicine, Khabarovsk-1 Railway Clinical Hospital, Far-Eastern Railways; Chief External

наук, заведующий кафедрой госпитальной терапии ФГБОУ ВО «Дальневосточный государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации»; руководитель Клиники внутренних болезней Дорожной клинической больницы на ст. Хабаровск-1 Дальневосточной железной дороги; главный внештатный гастроэнтеролог Дальневосточного федерального округа.
Контактная информация: sa.alexeeenko@gmail.com; 680000, г. Хабаровск, ул. Запарина, д. 83.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1724-9980>

Багненко Сергей Федорович — доктор медицинских наук, профессор, академик РАН, ректор ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.
Контактная информация: rector@1spbgmu.ru; 197022, г. Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6–8.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6380-137X>

Быков Михаил Ильич — доктор медицинских наук, профессор кафедры хирургии № 1 ФПК и ППС ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; заведующий эндоскопическим отделением № 2 НИИ-Краевая клиническая больница №1 им. С. В. Очаповского.
Контактная информация: 350000, г. Краснодар, ул. им. М. Седина, д. 4.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6806-1414>

Будзинский Станислав Александрович — доктор медицинских наук, старший научный сотрудник научно-исследовательской лаборатории хирургической гастроэнтерологии и эндоскопии при кафедре госпитальной хирургии № 2 ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; врач-эндоскопист ГБУЗ «Городская клиническая больница № 31» Департамента здравоохранения г. Москвы.
Контактная информация: stanislav.budzinskiy@mail.ru; 119415, г. Москва, ул. Лобачевского, д. 42.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4255-0783>

Бурiev Илья Михайлович — доктор медицинских наук, профессор, советник главного врача, хирург ГБУЗ «Городская клиническая больница № 4» Департамента здравоохранения г. Москвы.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1205-9152>

Вишневский Владимир Александрович — доктор медицинских наук, профессор, советник директора ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр хирургии имени А.В. Вишневского» Министерства здравоохранения Российской Федерации.
Контактная информация: 117997, Москва, ул. Большая Серпуховская, д. 27.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1467-5853>

Гальперин Эдуард Израилевич — доктор медицинских наук, профессор, почетный профессор и профессор кафедры госпитальной хирургии ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет) Министерства здравоохранения Российской Федерации; почетный президент Международной общественной организации «Ассоциация хирургов-гепатологов».
Контактная информация: 119991, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4255-0783>

Expert (gastroenterology), Far-Eastern Federal District.
Contact information: sa.alexeeenko@gmail.com; 680000, Khabarovsk, Zaporina str., 83.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1724-9980>

Sergey F. Bagnenko — Dr. Sci. (Med.), Prof., Full Member of the Russian Academy of Sciences, Rector, Pavlov First Saint-Petersburg State Medical University.
Contact information: rector@1spbgmu.ru; 197022, St. Petersburg, Lva Tolstogo str., 6–8.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6380-137X>

Mikhail I. Bykov — Dr. Sci. (Med.), Prof., Chair of Surgery No. 1, School of Advanced Vocational Training and Retraining, Kuban State Medical University; Head of Endoscopy Unit No. 2, Ochapovsky Regional Clinical Hospital No. 1 Research Institute.
Contact information: 350000, Krasnodar, Mitrofana Sedina str., 4.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6806-1414>

Stanislav A. Budzinskiy — Dr. Sci. (Med.), Senior Researcher, Research Laboratory of Surgical Gastroenterology and Endoscopy, Chair of Hospital Surgery No. 2, Faculty of General Medicine, N.I. Pirogov Russian National Research Medical University; Physician (endoscopy), City Clinical Hospital No. 31, Moscow City Department of Health.
Contact information: stanislav.budzinskiy@mail.ru; 119415, Moscow, Lobachevskogo str., 42.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4255-0783>

Ilya M. Buriev — Dr. Sci. (Med.), Prof., Advisor to Chief Physician, City Clinical Hospital No. 4, Moscow City Department of Health.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1205-9152>

Vladimir A. Vishnevskiy — Dr. Sci. (Med.), Prof., Advisor to Director, A.V. Vishnevsky Institute of Surgery.
Contact information: 117997, Moscow, Bolshaya Serpukhovskaya str., 27.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1467-5853>

Eduard I. Galperin — Dr. Sci. (Med.), Prof., Professor Emeritus, Chair of Hospital Surgery, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); Honorary President, Association of Surgical Hepatologists NGO.
Contact information: 119991, Moscow, Trubetskaya str., 8, bld. 2.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4255-0783>

Vladimir P. Glabay — Dr. Sci. (Med.), Prof., Chair of Surgery, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).

Глабай Владимир Петрович — доктор медицинских наук, профессор кафедры хирургии ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет) Министерства здравоохранения Российской Федерации, Контактная информация: glabay_v_p@staff.sechenov.ru; 119991, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2.

Гольцов Валерий Ремирович — доктор медицинских наук, руководитель Городского панкреатологического центра, ведущий научный сотрудник отдела неотложной хирургии ГБУ «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт скорой помощи им. И.И. Джанелидзе», Контактная информация: govare@yandex.ru; 192242, г. Санкт-Петербург, Будапештская ул., д. 3.

Дюжева Татьяна Геннадьевна — доктор медицинских наук, профессор кафедры госпитальной хирургии ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет) Министерства здравоохранения Российской Федерации, Контактная информация: dyuzheva_t_g@staff.sechenov.ru; 119991, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0573-7573>

Кармазановский Григорий Григорьевич — член-корреспондент РАН, доктор медицинских наук, профессор, заведующий отделением рентгенологии и магнитно-резонансных исследований с кабинетом ультразвуковой диагностики ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр хирургии имени А.В. Вишневского» Министерства здравоохранения Российской Федерации; профессор кафедры лучевой диагностики и терапии медико-биологического факультета ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации. Контактная информация: 117997, г. Москва, ул. Большая Серпуховская, д. 27. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9357-0998>

Королев Михаил Павлович — доктор медицинских наук, заведующий кафедрой общей хирургии с курсом эндоскопии ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, председатель Российского эндоскопического общества. Контактная информация: korolevmp@yandex.ru; 119014, г. Санкт-Петербург, Литейный проспект, д. 56.

Красильников Дмитрий Михайлович — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой хирургических болезней № 1 ФГАОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, руководитель хирургической клиники ГАУЗ РКБ МЗ РТ, руководитель хирургической клиники ГАУЗ «Республиканская клиническая больница» МЗ Республики Татарстан. Контактная информация: 420012, Казань, ул. Бутлерова, 49.

Кучерявый Юрий Александрович — кандидат медицинских наук, заведующий гастроэнтерологическим отделением АО «Ильинская больница»; научный руководитель образовательного проекта DiaGastro для врачей по вопросам гастроэнтерологии и смежных дисциплин агентства «Eventum Medical Consulting». Контактная информация: proped@mail.ru; 143421, Московская обл., г.о. Красногорск, д. Глухово, ул. Рублевское предместье, д. 2, к. 2. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7760-2091>

Contact information: glabay_v_p@staff.sechenov.ru; 119991, Moscow, Trubetskaya str., 8, bld. 2.

Valeriy R. Goltsov — Dr. Sci. (Med.), Head of the City Centre for Pancreatology; Leading Researcher, Department of Emergency Surgery, Saint-Petersburg I.I. Dzhanelidze Research Institute of Emergency Medicine. Contact information: govare@yandex.ru; 192242, St. Petersburg, Budapeshtskaya str., 3.

Tatyana G. Dyuzheva — Dr. Sci. (Med.), Prof., Chair of Hospital Surgery, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). Contact information: dyuzheva_t_g@staff.sechenov.ru; 119991, Moscow, Trubetskaya str., 8, bld. 2. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0573-7573>

Grigoriy G. Karmazanovskiy — Dr. Sci. (Med.), Prof., Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Head of the Department of Radiology and MRI with ultrasonic diagnostics unit, A.V. Vishnevsky Institute of Surgery; Prof., Chair of Diagnostic Radiology and Therapy, Faculty of Biomedicine, N.I. Pirogov Russian National Research Medical University. Contact information: 117997, Moscow, Bolshaya Serpukhovskaya str., 27. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9357-0998>

Mikhail P. Korolev — Dr. Sci. (Med.), Head of the Chair of General Surgery with course of endoscopy, St. Petersburg State Paediatric Medical University; Chairman, Russian Endoscopic Society. Contact information: korolevmp@yandex.ru; 119014, St. Petersburg, Liteyny Ave., 56.

Dmitriy M. Krasilnikov — Dr. Sci. (Med.), Prof., Head of Chair of Surgical Diseases No. 1, Kazan State Medical University; Director, Surgical Clinic, Republican Clinical Hospital. Contact information: 420012, Kazan, Butlerova str., 49.

Yuriy A. Kucheryavy — Cand. Sci. (Med.), Head of Gastroenterology Unit, Ilyinskaya Hospital JSC; Scientific Advisor, Eventum Medical Consulting Agency's DiaGastro Education Programme for Physicians in Gastroenterology and Related Specialties. Contact information: proped@mail.ru; 143421, Krasnogorsk, Glukhovo settl., Rublevskoe Predmestye str., 2, korp. 2. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7760-2091>

Igor V. Maev — Dr. Sci. (Med.), Prof., Full Member of the Russian Academy of Sciences, Head of the Chair of Internal Disease Propaedeutics and Gastroenterology, A.I. Yevdokimov

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>

Майстренко Николай Анатольевич — доктор медицинских наук, профессор, академик РАН, заведующий кафедрой факультетской хирургии им. С.П. Федорова ФГБОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» Министерства обороны Российской Федерации.

Контактная информация: 194044, г. Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, 6.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1405-7660>

Осипенко Марина Федоровна — доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой пропедевтики внутренних болезней ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Контактная информация: ngma@bk.ru;
630091, г. Новосибирск, Красный проспект, д. 52.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5156-2842>

Прудков Михаил Иосифович — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой хирургии, колопроктологии и эндоскопии ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2512-2760>

Симаненков Владимир Ильич — доктор медицинских наук, профессор кафедры внутренних болезней, клинической фармакологии и нефрологии ФГБОУ 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>

Солоницин Евгений Геннадьевич — кандидат медицинских наук, врач-эндоскопист, заведующий эндоскопическим отделением ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова».

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0794-232x>

Федоров Андрей Владимирович — доктор медицинских наук, профессор, главный научный сотрудник ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр хирургии имени А.В. Вишневского» Министерства здравоохранения Российской Федерации; профессор кафедры эндоскопической хирургии ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Федоров Евгений Дмитриевич — доктор медицинских наук, профессор, главный научный сотрудник кафедры госпитальной хирургии No 2 с научно-исследовательской лабораторией хирургической гастроэнтерологии и эндоскопии ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; клинический руководитель отделения эндоскопической хирургии ГБУЗ «Городская клиническая больница № 31» Департамента здравоохранения г. Москвы.

Контактная информация: efedo@mail.ru;

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>

Nikolay A. Maystrenko — Dr. Sci. (Med.), Prof., Full Member of the Russian Academy of Sciences, Head of the Chair of Theoretical Surgery named after S.P. Fedorov, S.M. Kirov Military Medical Academy.

Contact information: 194044, St. Petersburg, Akademika Lebedeva str., 6.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1405-7660>

Marina F. Osipenko — Dr. Sci. (Med.), Prof., Head of the Chair of Internal Medicine Propaedeutics, Novosibirsk State Medical University.

Contact information: ngma@bk.ru;
630091, Novosibirsk, Krasnyy Ave., 52.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5156-2842>

Mikhail I. Prudkov — Dr. Sci. (Med.), Prof., Head of the Chair of Surgery, Coloproctology and Endoscopy, Ural State Medical University.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2512-2760>

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

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

Evgeniy G. Solonitsin — Cand. Sci. (Med.), Physician (endoscopy), Head of the Department of Endoscopy, V.A. Almazov National Medical Research Centre.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0794-232x>

Andrey V. Fedorov — Dr. Sci. (Med.), Prof., Principal Researcher, A.V. Vishnevsky Institute of Surgery; Prof., Chair of Surgical Endoscopy, A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry.

Evgeniy D. Fedorov — Dr. Sci. (Med.), Prof., Principal Researcher, Research Laboratory of Surgical Gastroenterology and Endoscopy, Chair of Hospital Surgery No. 2, Faculty of General Medicine, N.I. Pirogov Russian National Research Medical University; Clinical Director, Surgical Endoscopy Unit, City Clinical Hospital No. 31, Moscow City Department of Health.

Contact information: efedo@mail.ru;
119415, Moscow, Lobachevskogo str., 42.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6036-7061>

119415, г. Москва, ул. Лобачевского, д. 42.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6036-7061>

Хлынов Игорь Борисович — доктор медицинских наук, доцент кафедры факультетской терапии и гериатрии ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; главный гастроэнтеролог Уральского федерального округа. Контактная информация: hlinov.doc@yandex.ru; 620028, г. Екатеринбург, ул. Репина, д. 3.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0944-9811>

Чикунова Марина Валерьевна — кандидат медицинских наук, доцент кафедры факультетской терапии и гериатрии ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации. Контактная информация: mvcchikunova@mail.ru; 620028, г. Екатеринбург, ул. Репина, д. 3.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0591-0535>

Шабунин Алексей Васильевич — доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент РАН, главный хирург Департамента здравоохранения г. Москвы; главный врач ГБУЗ «Городская клиническая больница им. С.П. Боткина» Департамента здравоохранения г. Москвы; заведующий кафедрой хирургии Российской медицинской академии непрерывного профессионального образования. Контактная информация: glavbotkin@zdrav.mos.ru; 125284, Москва, 2-й Боткинский пр-д, д. 5.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0522-0681>

Шаповальянц Сергей Георгиевич — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой госпитальной хирургии № 2 ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации. Контактная информация: sgs31@mail.ru; 119415, г. Москва, ул. Лобачевского, д. 42.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1571-8125>

Шептулин Аркадий Александрович — доктор медицинских наук, профессор кафедры пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный университет им. И.М. Сеченова» (Сеченовский университет) Министерства здравоохранения Российской Федерации. Контактная информация: sheptulin_a_a@staff.sechenov.ru; 119435, г. Москва, ул. Погодинская, д. 1, стр. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1395-9566>

Шифрин Олег Самуилович — 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: shifrin_o_s@staff.sechenov.ru; 119435, г. Москва, ул. Погодинская, д. 1, стр. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8148-2862>

Igor B. Khlynov — Dr. Sci. (Med.), Assoc. Prof., Chair of Intermediate Therapy and Geriatrics, Ural State Medical University; Chief Gastroenterologist, Ural Federal District. Contact information: hlinov.doc@yandex.ru; 620028, Ekaterinburg, Repina str., 3.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0944-9811>

Marina V. Chikunova — Cand. Sci. (Med.), Assoc. Prof., Chair of Intermediate Therapy and Geriatrics, Ural State Medical University. Contact information: mvcchikunova@mail.ru; 620028, Ekaterinburg, Repina str., 3.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0591-0535>

Aleksey V. Shabunin — Dr. Sci. (Med.), Prof., Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Chief Surgeon, Moscow City Department of Health; Chief Physician, Botkin Hospital; Head of the Chair of Surgery, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education. Contact information: glavbotkin@zdrav.mos.ru; 125284, Moscow, Vtoroy Botkinskiy proezd, 5.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0522-0681>

Sergey G. Shapovalyants — Dr. Sci. (Med.), Prof., Head of Chair of Hospital Surgery No. 2, N.I. Pirogov Russian National Research Medical University. Contact information: sgs31@mail.ru; 119415, Moscow, Lobachevskogo str., 42.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1571-8125>

Arkadiy A. Sheptulin — Dr. Sci. (Med.), Prof., Chair of Internal Disease Propaedeutics, Gastroenterology and Hepatology, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). Contact information: sheptulin_a_a@staff.sechenov.ru; 119435, Moscow, Pogodinskaya str., 1, bld. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1395-9566>

Oleg S. Shifrin — Dr. Sci. (Med.), Prof., Chair of Internal Disease Propaedeutics, Gastroenterology and Hepatology, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). Contact information: shifrin_o_s@staff.sechenov.ru; 119435, Moscow, Pogodinskaya str., 1, bld. 1.

Поступила: 15.01.2022 Принята: 31.01.2022 Опубликовано: 15.05.2022
Submitted: 15.01.2022 Accepted: 31.01.2022 Published: 15.05.2022

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author



Clinical Guidelines of the Russian Society of Surgeons, the Russian Gastroenterological Association, the Association of Surgeons-Hepatologists and the Endoscopic Society "REndO" on Diagnostics and Treatment of Chronic Pancreatitis

Vladimir T. Ivashkin¹, Andrey G. Krieger², Alexey V. Okhlobystin^{1,*},
Maria A. Anishchenko³, Svetlana S. Kardasheva¹, Sergey A. Alekseyenko⁴,
Sergey F. Bagnenko⁵, Mikhail I. Bykov⁶, Stanislav A. Budzinsky³, Ilya M. Buriyev⁷,
Vladimir A. Vishnevsky², Eduard I. Galperin¹, Vladimir P. Glabay¹, Valery R. Goltsov⁸,
Tatyana G. Dyuzheva¹, Grigory G. Karmazanovsky^{2,3}, Mikhail P. Korolev⁹,
Dmitry M. Krasilnikov¹⁰, Yuriy A. Kucheryavy¹¹, Igor V. Mayev¹²,
Nikolay A. Maistrenko¹³, Marina F. Osipenko¹⁴, Mikhail I. Prudkov¹⁵,
Vladimir I. Simanenko¹⁶, Evgeny G. Solonitsin¹⁷, Andrey V. Fedorov^{2,12},
Evgeniy D. Fedorov³, Igor B. Khlynov¹⁵, Marina V. Chikunova¹⁵, Alexey V. Shabunin¹⁸,
Sergey G. Shapovalyants³, Arkadiy A. Sheptulin¹, Oleg S. Shifrin¹

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

² A.V. Vishnevsky National Medical Research Center of Surgery, Moscow, Russian Federation

³ N.I. Pirogov Russian National Research Medical University Moscow, Russian Federation

⁴ Far Eastern State Medical University, Khabarovsk, Russian Federation

⁵ I.P. Pavlov First St. Petersburg State Medical University, St. Petersburg, Russian Federation

⁶ Kuban State Medical University, Krasnodar, Russian Federation

⁷ City Clinical Hospital No. 4, Moscow, Russian Federation

⁸ I.I. Dzhanlidze Research Institute of Emergency Care, St. Petersburg, Russian Federation

⁹ St. Petersburg State Pediatric Medical University, St. Petersburg, Russian Federation

¹⁰ Kazan State Medical University, Kazan, Russian Federation

¹¹ Ilyinskaya Hospital, Krasnogorsk, Moscow region, Russian Federation

¹² A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Moscow, Russian Federation

¹³ S.M. Kirov Military Medical Academy, St. Petersburg, Russian Federation

¹⁴ Novosibirsk State Medical University, Novosibirsk, Russian Federation

¹⁵ Ural State Medical University, Yekaterinburg, Russian Federation

¹⁶ I.I. Mechnikov North-Western State Medical University, St. Petersburg, Russian Federation

¹⁷ V.A. Almazov National Medical Research Center, St. Petersburg, Russian Federation

¹⁸ S.P. Botkin City Clinical Hospital, Moscow, Russian Federation

Aim: to present modern methods of diagnosis and treatment of chronic pancreatitis for gastroenterologists, general practitioners and physicians.

Chronic pancreatitis (CP) is a long-term inflammatory disease of the pancreas, manifested by irreversible morphological changes in the parenchyma and pancreatic ducts, which cause pain and/or persistent impairment of function. Current concept on the etiology of CP is reflected by the TIGAR-O classification. The criteria for establishing the diagnosis of CP include typical attacks of abdominal pain and/or clinical and laboratory signs of exocrine, endocrine insufficiency with the mandatory detection of characteristic morphological changes (calcifications in the parenchyma and pancreatic ductal stones, dilatation of the main pancreatic duct and its branches). CT, MRCP, and pancreatobiliary endosonography are recommended as the methods of choice to verify the diagnosis of CP. Conservative treatment of patients with CP is provided for symptom relief and prevention of complications. Individual cases with

severe non-interactable abdominal pain, as well as a complicated course of the disease (development of ductal hypertension due to main pancreatic duct stones or strictures, obstructive jaundice caused by compression of the common bile duct, symptomatic postnecrotic cysts, portal hypertension due to compression of the portal vein or thrombosis of the splenic vein, persistent duodenal obstruction, pseudoaneurysm of the celiac trunk basin and the superior mesenteric artery) serve as an indication for endoscopic or surgical treatment. The Guidelines set out modern approaches to the diagnosis, conservative, endoscopic and surgical treatment of CP, and the prevention of its complications.

Conclusion. The implementation of clinical guidelines can contribute to the timely diagnosis and improve the quality of medical care for patients with chronic pancreatitis.

Keywords: pancreas, chronic pancreatitis, diabetes mellitus, pancreatic pseudocyst, pancreatic hypertension, endoscopic stenting of the main pancreatic duct, lateral pancreaticojejunostomy

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

For citation: Ivashkin V.T., Krieger A.G., Okhlobystin A.V., Anishchenko M.A., Kardasheva S.S., Alekseyenko S.A., Bagnenko S.F., Bykov M.I., Budzinsky S.A., Buriyev I.M., Vishnevsky V.A., Galperin E.I., Glabay V.P., Goltsov V.R., Dyuzheva T.G., Karmazanovsky G.G., Korolev M.P., Krasilnikov D.M., Kucheryavy Yu.A., Mayev I.V., Maistrenko N.A., Osipenko M.F., Prudkov M.I., Simanenko V.I., Solonitsyn Ye.G., Fedorov A.V., Fedorov Ye.D., Khlynov I.B., Chikunova M.V., Shabunin A.V., Shapovalyants S.G., Sheptulin A.A., Shifrin O.S. Clinical Guidelines of the Russian Society of Surgeons, the Russian Gastroenterological Association, the Association of Surgeons-Hepatologists and the Endoscopic Society "REndO" on Diagnostics and Treatment of Chronic Pancreatitis. Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology. 2022;32(2):99–156. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2022-32-2-99-156>

Клинические рекомендации Российского общества хирургов, Российской гастроэнтерологической ассоциации, Ассоциации хирургов-гепатологов и Эндоскопического общества «РЭндО» по диагностике и лечению хронического панкреатита

В.Т. Ивашкин¹, А.Г. Кригер², А.В. Охлобыстин^{1,*}, М.А. Анищенко³, С.С. Кардашева¹, С.А. Алексеенко⁴, С.Ф. Багненко⁵, М.И. Быков⁶, С.А. Будзинский³, И.М. Буриев⁷, В.А. Вишневский², Э.И. Гальперин¹, В.П. Глабай¹, В.Р. Гольцов⁸, Т.Г. Дюжева¹, Г.Г. Кармазановский^{2,3}, М.П. Королёв⁹, Д.М. Красильников¹⁰, Ю.А. Кучерявый¹¹, И.В. Маев¹², Н.А. Майстренко¹³, М.Ф. Осипенко¹⁴, М.И. Прудков¹⁵, В.И. Симаненков¹⁶, Е.Г. Соловьев¹⁷, А.В. Федоров^{2,12}, Е.Д. Федоров³, И.Б. Хлынов¹⁵, М.В. Чикунова¹⁵, А.В. Шабунин¹⁸, С.Г. Шаповальянц³, А.А. Шептулин¹, О.С. Шифрин¹

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

² ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр хирургии имени А.В. Вишневского» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Российская Федерация

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

⁴ ФГБОУ ВО «Дальневосточный государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Хабаровск, Российская Федерация

⁵ ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Российская Федерация

⁶ ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Краснодар, Российская Федерация

⁷ ГБУЗ «Городская клиническая больница № 4» Департамента здравоохранения г. Москвы, Москва, Российская Федерация

⁸ ГБУ «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт скорой помощи им. И.И. Джанелидзе», Санкт-Петербург, Российская Федерация

⁹ ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Российская Федерация

¹⁰ ФГАОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Казань, Российская Федерация

¹¹ АО «Ильинская больница», Красногорск, Московская область, Российская Федерация

¹² ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Российская Федерация

¹³ ФГБОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» Министерства обороны Российской Федерации, Санкт-Петербург, Российская Федерация

¹⁴ ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Новосибирск, Российская Федерация

¹⁵ ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Екатеринбург, Российская Федерация

¹⁶ ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Российская Федерация

¹⁷ ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова», Санкт-Петербург, Российская Федерация

¹⁸ ГБУЗ «Городская клиническая больница им. С.П. Боткина» Департамента здравоохранения г. Москвы, Москва, Российская Федерация

Цель: представить современные методы диагностики и лечения хронического панкреатита для врачей-гастроэнтерологов, врачей общей практики и врачей-терапевтов.

Основное содержание. Хронический панкреатит (ХП) — длительное воспалительное заболевание поджелудочной железы, проявляющееся необратимыми морфологическими изменениями паренхимы и протоков органа, которые вызывают боль и/или стойкое снижение функции. Современные представления об этиологии ХП отражает классификация TIGAR-O. К критериям установления диагноза ХП относят характерные жалобы на приступы абдоминальной боли и/или клинические и лабораторные признаки экзокринной, эндокринной недостаточности при обязательном выявлении достоверных морфологических изменений (кальцификатов в паренхиме и камней в протоках поджелудочной железы, расширения главного панкреатического протока и его ветвей). КТ, МРХПГ и эндосонография панкреатобилиарной зоны рекомендуются как методы выбора для верификации диагноза ХП. Консервативное лечение пациентов с ХП направлено на купирование симптомов и предотвращение развития осложнений. Отдельные случаи с некупируемой болью в животе, а также осложненное течение заболевания (развитие протоковой гипертензии за счет вирсунголитиаза или стриктур протока ПЖ, механической желтухи, обусловленной компрессией холедоха, симптоматических постнекротических кист, портальной гипертензии за счет сдавления конfluence воротной вены или тромбоза селезеночной вены, стойкого нарушения пассажа пищи по двенадцатиперстной кишке, ложной аневризмы бассейна чревного ствола и верхней брыжеечной артерии) служат показанием к эндоскопическому или хирургическому лечению. В Рекомендациях представлены современные подходы к диагностике, консервативному, эндоскопическому и хирургическому лечению ХП, профилактике его осложнений.

Заключение. Выполнение клинических рекомендаций может способствовать своевременному установлению диагноза и улучшению качества оказания медицинской помощи пациентам с хроническим панкреатитом.

Ключевые слова: поджелудочная железа, хронический панкреатит, сахарный диабет, псевдокиста поджелудочной железы, панкреатическая гипертензия, эндоскопическое стентирование главного панкреатического протока, продольная панкреатикоюностомия

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования: Ивашкин В.Т., Кригер А.Г., Охлобыстин А.В., Анищенко М.А., Кардашева С.С., Алексеенко С.А., Багненко С.Ф., Быков М.И., Будзинский С.А., Буриев И.М., Вишневский В.А., Гальперин Э.И., Глабай В.П., Гольцов В.Р., Дюжева Т.Г., Кармазановский Г.Г., Королев М.П., Красильников Д.М., Кучерявый Ю.А., Маев И.В., Майстренко Н.А., Осипенко М.Ф., Прудков М.И., Симаненков В.И., Солоницин Е.Г., Федоров А.В., Федоров Е.Д., Хлынов И.Б., Чикунова М.В., Шабунин А.В., Шаповальянц С.Г., Шептулин А.А., Шифрин О.С. Клинические рекомендации Российского общества хирургов, Российской гастроэнтерологической ассоциации, Ассоциации хирургов-гепатологов и Эндоскопического общества «РЭндО» по диагностике и лечению хронического панкреатита. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2022;32(2):99–156. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2022-32-2-99-156>

List of abbreviations

ASA—American Association of Anesthetists
CFTR—cystic fibrosis transmembrane conductance regulator (cystic fibrosis transmembrane regulator gene)
ERAS—early recovery after surgery
FTS—fast track surgery
Hb_{A1c}—glycosylated hemoglobin
IL-1—interleukin-1
IL-6—interleukin-6
IL-8—interleukin-8
ISGPS—International Study Group for Pancreatic Surgery
SPINK1—serine protease inhibitor, Kazal type 1 (pancreatic secretory inhibitor of trypsin)

TNF-α—tumor necrosis factor α
AIP—autoimmune pancreatitis
MPD—the main pancreatic duct
CI—Confidence Interval
BMI—body mass index
PPI—proton pump inhibitor
CIT—cystic-inflammatory transformation
CT—computed tomography
PA—pseudoaneurysm
ICD 10—International Classification of Diseases 10 revision
MRI—magnetic resonance imaging,
MRCP—Magnetic Resonance Cholangiopancreatography
vf—field of view

PDR — pancreatoduodenal resection

P — pancreas

PF — pancreatic fistula

RGA — Russian Gastroenterological Association

RCT — Randomized Controlled Trial

ERCP — endoscopic retrograde cholangiopancreatography

DM — diabetes mellitus

TCBD — terminal section of the common bile duct

US — ultrasound examination

FPT — functional pancreatic tests

CP — chronic pancreatitis

ESMPD — endoscopic stenting of the main pancreatic duct

EUSPBA — endosonography of the pancreatobiliary area

PUD — peptic ulcer disease

Terms and definitions

Abscessing is the progression of the inflammatory process due to secondary infection that causes the formation of an abscess.

Pancreatic abscess is an infection localized in the tissues of the pancreas, filled with purulent and necrotic masses.

Virsungolite is a pancreatic duct stone.

Intraductal papillary mucinous tumor is a borderline malignant tumor of the pancreas, developing in its ductal system and characterized by the presence of papillary growths of the mucosa and the formation of mucin.

Cystic-inflammatory transformation (CIT) of the duodenum is an inflammatory and cystic lesion of its wall with localization in the descending part of the intestine, which occurs in patients with CP.

Pseudoaneurysm is a cavity that is located outside the vessel and communicates with its lumen. A pseudoaneurysm is formed when the vascular wall is damaged resulting in impaired integrity.

Pancreatic hypertension is an increase in pressure in the ductal system of the pancreas due to a violation of the outflow of pancreatic secretion, manifested by dilatation of the pancreatic duct.

Postnecrotic pancreatic cyst (pseudocyst) (Greek: κύστη — bubble) is a cavity that arose in the tissue of the pancreas as a result of necrosis of the parenchyma of the organ, containing pancreatic secretion and tissue detritus. True pancreatic cysts have an internal epithelial lining. The walls of pseudocysts lack such a lining and consist of fibrous tissue.

Steatorrhea or steatorrhea is a pathologic symptom characterized by the presence of an excessive amount of fat in the feces.

Functional tests of the pancreas are methods for determining the exocrine or endocrine pancreatic function.

Chronic pancreatitis is a long-term inflammatory disease of the pancreas, manifested by irreversible

morphological changes that cause pain and/or a persistent decrease in function.

Exocrine pancreatic insufficiency is a clinical syndrome that occurs when more than 90 % of the active pancreatic parenchyma is destroyed.

Endoscopic papillosphincterotomy is a dissection of the sphincter apparatus of the major papilla of the duodenum using papillotome through duodenoscope.

Endoscopic retrograde cholangiopancreatography is an endoscopic examination, which consists in the cannulation of the major papilla of the duodenum through a duodenoscope and the introduction of an X-ray contrast agent into the bile and pancreatic ducts under radiological control.

1. Brief information on a disease or condition (group of diseases or conditions)

1.1. Determination of a disease or condition (group of diseases or conditions)

Chronic pancreatitis (CP) is a long-term inflammatory disease of the pancreas, manifested by irreversible morphological changes in the parenchyma and ducts of the organ, which cause pain and/or a persistent decrease in function [1, 2].

1.2. Etiology and pathogenesis of a disease or condition (group of diseases or conditions)

Modern ideas about the etiology of CP are reflected in the classification TIGAR-O (toxic-metabolic, idiopathic, genetic, autoimmune, recurrent acute, obstructive) [3] according to which there are:

Toxic/metabolic

- Alcohol
- Tobacco smoking
- Hypertriglyceridemia
- Hypercalcemia
- Chronic renal failure
- Drug- or toxin-induced

Hereditary

- autosomal dominant:
 - ♦ cationic trypsinogen mutations (PRSS1)
- autosomal recessive:
 - ♦ CFTR mutations (cystic fibrosis transmembrane conductance regulator)
 - ♦ SPINK1 mutation (serine protease inhibitor, Kazal type 1)
 - ♦ cationic trypsinogen mutations

Autoimmune

- isolated AIP
- AIP associated with other autoimmune diseases

CP as a consequence of recurrent and severe acute pancreatitis

- postnecrotic (severe acute pancreatitis)
- recurrent acute pancreatitis

- vascular diseases / ischemic
- radiation

Obstructive

- stenosis of Oddi's sphincter
- obstruction of the duct (for example, tumor, periampullary cysts of the duodenum)
- post-traumatic scars of the pancreatic ducts (complication of endoscopic procedures: papilolosphincterotomy, stone extraction, etc.)

- *pancreas divisum*

Idiopathic

- early onset (average age 20 years, pain)
- late onset (average age 56 years, no pain in 50 % of patients; rapid development of calcification, exo- and endocrine insufficiency)
- tropical:
 - tropical calcifying pancreatitis
 - fibrocalculous pancreatic diabetes.

Toxic factors

Alcohol is the cause of CP in 60–70 % of cases. The daily dose of alcohol intake at which CP occurs over a period of 10–15 years is approximately 60–80 ml/day. Sex, hereditary, and other factors may play a basic role, and as a result, the term “toxic pancreatitis” does not necessarily imply chronic alcoholism or the effects of alcohol abuse [4]. Smoking significantly potentiates the effect of alcohol (multiplicative effect), increasing the risk of development and also progression of CP [5, 6]. The results of observational studies indicate that the importance of tobacco smoking in the genesis of CP may be even more significant than that of alcohol [7].

Diet

The relationship between nutritional deficiency, the presence of any specific foods in the diet, as well as hypertriglyceridemia, other hyperlipidemia and the CP development has not been reliably established.

For the diagnosis of hypertriglyceridemic pancreatitis, it is necessary to increase serum triglycerides by more than 1000 mg/dL (11.2 mmol/L). However, a relapse of pancreatitis can occur already with a smaller rise in the level of blood triglycerides – more than 500 mg/dL (5.6 mmol/L) [8, 9].

Hereditary factors

Mutations in the cationic trypsinogen gene (PRSS1) lead to the synthesis of pathologically active trypsin and the development of hereditary pancreatitis [10]. In patients with hereditary pancreatitis, symptoms usually occur much earlier (before the age of 20), the disease progresses rapidly, against this background, the risk of developing pancreatic adenocarcinoma increases.

In patients with idiopathic CP, mutations of the cystic fibrosis transmembrane conduction regulator (CFTR) gene [11] and the trypsin inhibitor (PSTI or SPINK1) [12]. In the general Russian population, the N34S mutation in the SPINK1 gene is significantly more common than in the control (14.6 and 2.9 %, respectively; $p < 0.05$). The ratio of the chances of developing idiopathic CP in the presence of the N34S mutation in this study was 4.6 [13]. The N34S mutation is detected in over 10 % of idiopathic CP cases [14].

Duct obstruction

Conditions associated with the development of obstructive CP are trauma, the presence of stones, pseudocysts and tumors. It is not conclusively proven whether CP occurs against the background of pancreas divisum and dysfunction of the sphincter of Oddi.

Immunological factors

AIP can occur in isolation or in combination with Sjögren's syndrome, inflammatory bowel disease, and many other autoimmune diseases [15]. In recent years, two types of AIP have been identified [16].

Other and rare metabolic factors

Proven causes of CP include chronic renal failure and hyperparathyroidism, ischemic lesions in atherosclerosis of the mesenteric vessels, while the exact role of drugs and toxic substances remains unproven [17].

Cystic-inflammatory transformation (CIT) of the duodenum is an inflammatory and cystic lesion of its wall with localization in the descending duodenal part, which occurs in patients with CP. Three mechanisms for the development of CIT are possible:

1. Inflammation of the dorsal part of the pancreatic head, embedded in the wall of the duodenum, due to obstructed outflow of secretion through the Santorini duct.
2. Secondary spread of the inflammatory process from the pancreatic head to the paraduodenal tissue and the wall of the duodenum.
3. Rarely – a primary cystic-inflammatory lesion of true heterotopic pancreatic tissue with secondary obstructive pancreatitis or with accompanying toxic CP development in alcohol abuse [18].

1.3. Epidemiology of disease or condition (group of diseases or conditions)

The prevalence of CP in Europe is 25.0–26.4 cases per 100 thousand population, in Russia – 27.4–50.0 cases per 100 thousand population [17]. The incidence of CP in developed countries ranges from 5–10 cases per 100 thousand population; in the world as a whole – 1.6–23.0 cases per 100,000

population per year [19–22]. In the world, there is a tendency to increase the incidence of acute and chronic pancreatitis, over the past 30 years — over 2-fold [17]. Usually CP develops in adulthood (35–50 years). In developed countries, the average age since diagnosis has decreased from 50 to 39 years, males develop CP 2 times more often than females, there is a tendency to increase the proportion of women among the CP patients (by 30 %); primary disability of patients reaches 15 % [8, 21].

Mortality after the initial diagnosis of CP is up to 20 % during the first 10 years, and more than 50 % — after 20 years, averaging 11.9 %. 15–20 % of patients with CP die from complications that occur during exacerbations of pancreatitis, others — due to secondary disorders of digestion and infectious complications [19, 20].

1.4. Encoding of disease or condition (group of diseases or conditions) according to the International Classification of Diseases and Related Health Problems

K.86.0 Alcoholic chronic pancreatitis

K.86.1 Other forms of chronic pancreatitis (infectious, continuously recurrent, recurrent)

K.86.2 Pancreatic cyst

K.86.3 Pancreatic pseudocysts

K.86.8 Other specified diseases of the pancreas (atrophy, lithiasis, fibrosis, cirrhosis, pancreatic infantilism, necrosis)

K.90.1 Pancreatic steatorrhea

1.5. Classification of disease or condition (group of diseases or conditions)

1. By etiology:

- Biliary-dependent
- Alcoholic
- Dysmetabolic
- Infectious
- Drug-induced
- Autoimmune
- Idiopathic

2. By clinical manifestations:

- Painful
- Dyspeptic
- Combined
- Latent

3. According to morphological signs:

- Interstitial-edematous
- Parenchymal
- Fibrous-sclerotic
- Hyperplastic
- Cystic

4. By the nature of the clinical course:

- Rarely recurrent
- Frequently recurring
- With persistently present symptoms of CP

5. Complications:

- Obstruction of the outflow of bile and the passage of duodenal contents
- Portal hypertension (subhepatic)
- Pseudoaneurysm
- Endocrine disorders:
 - ♦ pancreatic diabetes mellitus,
 - ♦ hypoglycemic conditions, etc.
- Inflammatory changes: abscess, cyst, parapancreatitis, «enzymatic» cholecystitis, pneumonia, exudative pleurisy, paranephritis, etc.

1.6. Clinical picture of a disease or condition (group of diseases or conditions)

The most typical clinical manifestations of CP are abdominal pain and symptoms of pancreatic insufficiency, but in some cases, the clinical presentation of the disease can manifest by signs of complications.

Abdominal pain is the main symptom of CP. Usually, the pain is localized in the epigastrium with irradiation in the back, intensifying after meals and decreasing in a sitting position or leaning forward. Pain is observed in 80–90 % of patients, in 10–20 % there is “painless pancreatitis” [23]. Attacks of pain can recur (type A: short attacks of pain lasting up to 10 days against the background of long painless periods), sometimes patients experience persistent pain (type B: more severe and prolonged pain episodes with painless periods lasting 1–2 months, more often observed in alcoholic CP) [24].

Symptomatic **exocrine** pancreatic **insufficiency** occurs only with a decrease in the functional activity of the gland by more than 90 %. Clinical manifestations of malabsorption of fats are steatorrhea and flatulence, weight loss (in 30–52 % of patients). Alcoholic pancreatitis more often than pancreatitis of another etiology leads to exocrine insufficiency [25]. In patients with alcoholic pancreatitis, signs of maldigestion occur on average 10 years after the appearance of the first clinical symptoms.

Endocrine pancreatic insufficiency develops over time in 70 % of patients with CP in the form of impaired glucose tolerance. Diabetes mellitus occurs with a long course of CP, the risk of diabetes mellitus gradually increases with 10 years from the beginning of CP [26, 27].

Pancreatogenic diabetes differs from type 1 and type 2 diabetes by a higher risk of hypoglycemia and a lower incidence of ketoacidosis [28, 29]. To date, pancreatic diabetes mellitus in the outcome of the CP development should be attributed as the type 3c [29].

Complications such as macro/microangiopathy, nephropathy, neuropathy, and retinopathy are as common as in type 1 diabetes [30].

The clinical manifestations of the disease vary significantly depending on its stage [31] (Table 1).

Table 1. Determination of the clinical stage of CP with prognosis assessment

Stage	Signs	Prognosis
1	Preclinical. Radiological signs of CP	Unknown
2	Initial manifestations. Type "A" pain. Repeated attacks of acute pancreatitis. Decreased quality of life. Duration: 4–7 years	Increased risk of pancreatic necrosis, complications of acute pancreatitis
3	Persistent symptoms. Endo- and/or exocrine insufficiency	Nutritional failure
4	Atrophy of the pancreas. Severe pancreatic insufficiency. The intensity of pain decreases, there are no episodes of acute pancreatitis	Diabetes mellitus, nutritional failure. Increased risk of pancreatic cancer

Complications of chronic pancreatitis

Approximately 1/3 of patients with CP have *pancreatic pseudocysts* [32] they can be of a wide variety of sizes, more often asymptomatic, or cause signs of compression of neighboring organs, causing pain in the upper half of the abdomen. Spontaneous regression of pseudocysts in CP occurs less often than in acute pancreatitis [32]; in patients with alcoholic CP, spontaneous regression is described in 25.7 % of cases, and persistence without clinical manifestations in 23 % [33]. The risk of severe complications in the asymptomatic chronic pseudocysts is <10 % [32].

Relapse of CP and repeated attacks of acute pancreatitis at the background of CP can lead to *pancreatic necrosis with the development of infectious complications* (inflammatory infiltrates, abscesses, purulent cholangitis, septic conditions). *Duodenal stenosis* develops in less than 5 % of the cases. The main cause of duodenal obstruction is the involvement of paraduodenal fat tissue and the duodenal wall to inflammatory process. The development of a decompensated stomach obstruction is rare [34–36].

Edema and the development of pancreatic fibrosis can cause compression of the common bile duct with the development of *obstructive jaundice* (in 16–35 % of patients). In some cases, jaundice can be permanent or recurrent, with a low risk of secondary biliary liver cirrhosis. The jaundice is preceded by upper abdominal pain, typical for CP relapse [22, 37, 38].

Portal hypertension caused by compression or thrombosis of the portal, superior mesenteric or splenic veins due to inflammation and fibrosis of the peripancreatic tissue is noted in 7–18 % of patients. Bleeding from esophageal or stomach varicose veins is not a common complication of CP [39].

Intestinal bleeding in patients with CP is a pathognomonic symptom of a *pseudoaneurysm (PA)* of the branches of the celiac trunk and the superior mesenteric artery. At the same time, gastroduodenoscopy does not detect stomach and duodenum ulcers, esophageal varices. Hemorrhage from the main

duodenal papilla during duodenoscopy is recorded in 14 % of cases.

The consequence of progressive pancreatic fibrosis and pancreatic maldigestion, not controlled by enzyme replacement therapy, is malabsorption syndrome with the development of micronutrient deficiency. Therefore, signs of deficiency of essential macro- and micronutrients are also attributed to complications of CP with exocrine pancreatic insufficiency [40, 41]. Patients with CP are primarily at risk of vitamin A, D, E and K [42, 43] and vitamin B₁₂ deficiency. Osteoporosis is a common complication of CP [41].

With a long course of CP, the risk of pancreatic cancer increases [44, 45]. For patients with a five-year history of CP, the risk of cancer increases 8 times [46] According to the meta-analysis, with a moderate risk of developing pancreatic cancer (OR 1.41; 95 % CI 1.07–1.84; $p = 0.013$) associated CFTR gene mutations in CP, and SPINK1 gene mutations do not increase cancer risk (OR 1.52; 95 % CI, 0.67–3.45; $p = 0.315$) [14]. Pancreatic intraepithelial neoplasia (PanIN)—specific morphological changes in the ductal epithelium [17].

Possible complications also include: *erosive esophagitis, Mallory-Weiss syndrome, gastroduodenal ulcers (they are caused by a significant decrease in the production of pancreatic bicarbonates), and abdominal ischemic syndrome.*

2. Diagnosis of disease or condition (group of diseases or conditions), medical indications and contraindications for diagnostic methods

Criteria for establishing the diagnosis of the disease / condition

The diagnosis of chronic pancreatitis is established on the basis of:

1) *past history (characteristic complaints of attacks of abdominal pain and/or clinical signs of*

exocrine and/or endocrine insufficiency of the pancreas, detection of chronic pancreatitis before),

2) physical examination (palpatory fullness of the abdominal wall in the projection of the pancreas),

3) laboratory examination (signs of exocrine and endocrine insufficiency of the pancreas according to functional tests),

4) instrumental tests (calcifications in the parenchyma and pancreatic duct stones, dilatation of the main pancreatic duct and its branches according to CT, MRCP, EUS).

Comments: *It is recommended that the diagnosis of CP be established on the basis of reliable morphological criteria or a combination of morphological and functional criteria. CT, as well as MRCP and EUS, are recommended as the methods of choice for verifying the diagnosis of CP. To verify the diagnosis, it may be necessary to perform one or all of the most accurate methods, including dynamic examination after 6-12 months if the detectable signs do not correspond sufficiently to the diagnosis of CP.*

2.1. Symptoms and anamnesis

Complaints and history data characteristic of patients with CP are indicated in subsection 1.6.

2.2. Physical examination

Physical examination during the period of exacerbation of CP allows you to determine the fullness in the Chauffard area at abdominal palpation, combined with moderate abdominal resistance; positive Mayo-Robson sign is pain at palpation in the region of the left costovertebral angle.

2.3. Laboratory tests

Determination of the activity of alpha-amylase, lipase in the blood serum is not a diagnostic marker of CP, but its determination is recommended for patients with CP on the first day of hospitalization and further in dynamics during one hospitalization for the diagnosis of complications and recurrence of acute pancreatitis on the background of CP [47–49].

Grade of Recommendation: B. Evidence level: 2.

Comments: *The level of amylase and blood lipase in CP may be slightly increased, within normal values or below normal values, which is explained by the focal inflammatory process and the severity of pancreatic fibrosis; in contrast to acute pancreatitis, which is almost always characterized by an increase in enzyme levels in the blood and urine. In the case of elevated amylase in CP, the formation of a pseudocyst or pancreatic ascites can be suspected. Persistently serum amylase elevation suggest macroamylasemia (with amylase forming large complexes with plasma proteins that cannot be filtered into primary urine, and urine amylase activity is normal) or extrapancreatic sources of*

hyperamylasemia (renal failure; diseases of the salivary glands (mumps, stones, radiation sialadenitis); complications of maxillofacial surgery; “neoplastic” hyperamylasemia (lung cancer, esophageal cancer, ovarian cancer); burns; diabetic ketoacidosis; pregnancy; kidney transplantation; brain injury; the use of drugs (morphine); diseases of the biliary tract (cholecystitis, choledocholithiasis), complications of peptic ulcer disease – perforation or penetration of ulcers, obstruction or infarction of the intestine, ectopic pregnancy, peritonitis, aortic aneurysm, postoperative hyperamylasemia)

• For the diagnosis of **exocrine pancreatic insufficiency** in clinical practice in patients with CP, it is recommended to determine the activity of pancreatic elastase-1 in stool [50–52].

Grade of Recommendation: A. Evidence level: 2.

Comments: Direct methods

Classical tube methods for determining the volume of pancreatic juice, assessment of enzyme and bicarbonate concentrations in it have extremely limited application for the diagnosis of CP due to invasiveness, high cost, low availability of stimulators (to date, substances are not registered for medical use in the Russian Federation), laboriousness and poor patient tolerance. According to these methods, it is impossible to distinguish CP from the insufficiency of the pancreatic function without CP. Direct methods can only be used in clinical trials in highly specialized clinics. In some complex cases, the technique is applicable for the differential diagnosis of steatorrhea.

The improvement of the pancreatobiliary EUS technique with secretin stimulation allows, in addition to examining pancreatic ducts, to carry out a time-based evacuation of duodenal contents after the secretin stimulation, thus reproducing the classic secretin test by endoscopy. The limitation of the method is a lack of experience and validation, which is reflected in the absence of this method in all foreign national recommendations for the diagnosis of pancreatic insufficiency today. In Russia, the main restriction for its use is the unregistered secretin.

Indirect methods

Indirect FPT indirectly assess the impairment of exocrine function, they are more accessible than direct methods, but have less sensitivity and mainly detect late stages of exocrine insufficiency.

A standard general stool test with microscopy of neutral fat droplets has low sensitivity, therefore, using it to verify the steatorrhea and assess the effectiveness of treatment, it is necessary to repeat test 3 times and take into account the patient's diet.

The quantitative stool fat content determination method was developed in 1949, it is sensitive to the

diagnosis of pancreatic function deficiency in the later stages [17]. The test is carried out after the keeping high-fat diet for 5 days at the absence of enzyme replacement therapy, the collection of feces is carried out within 72 hours. Normally, the fat absorption rate is at least 92 % [53]. The method of quantitative evaluation of the fat content in the feces is used mainly in clinical trials, in routine clinical practice it is difficult to apply.

Determination of the activity of elastase-1 in the feces. Elastase-1 maintains relative stability compared to other enzymes of the pancreas at the passage through the gastrointestinal tract. The greatest benefit is the determination of elastase in the feces by the enzyme immunoassay method (using monoclonal antibodies) as only human elastase is detected, so the test results do not depend on replacement therapy. The study is non-invasive and relatively inexpensive, but has a low sensitivity in mild to moderate exocrine pancreatic insufficiency, and low specificity in a certain gastrointestinal pathology not associated to the pancreas [54]. In mild exocrine insufficiency, the sensitivity of the method is 63 %.

The diagnostic accuracy of the fecal elastase test is significantly reduced by rapid transit, diarrhea, polyfecaly, leading to false positive results (low elastase activity) due to the dilution of the enzyme; a similar problem can occur with small intestinal bacterial overgrowth due to bacterial hydrolysis of elastase. The degree of exocrine pancreatic insufficiency can be assessed after stopping/minimizing the main symptoms of exocrine pancreatic insufficiency (diarrhea, steatorrhea) at the initial therapy with encapsulated enzyme preparations [68].

Decreased activity of elastase in stool indicates primary exocrine pancreatic insufficiency (severe: 0–100 ug/g; medium or mild: 101–200), which is most often indication for lifelong high-dose enzyme replacement therapy. It practically makes no use for repeated testing of elastase activity, because the number of remaining, functionally active secreting pancreatic cells cannot increase. Determination of elastase-1 activity in feces is recommended for the diagnosis of CP with equivocal results of imaging methods, when exocrine pancreatic insufficiency will serve as an indirect sign of CP.

Breath test. The oral breath test consists of administration of ^{13}C -labeled substrate (mixed triglycerides), which is hydrolyzed in the lumen of the intestine to a degree proportional to the activity of pancreatic lipase. Exhaled $^{13}\text{CO}_2$ is determined by mass spectrometry or infrared spectroscopy, but, as with other indirect tests, this analysis has variable sensitivity and specificity, depending on a large number of factors. In addition, we can observe contradictory results in recent years. It should be

recognized that the improvement and unification of this technique, the use of standard validated equipment, strict adherence to the test methodology all together open up broad prospects for its widespread use [53]. The lack of a substrate approved for use in Russia (^{13}C -mixed triglycerides) makes the test unavailable at present time.

- All patients with CP in order to assess **endocrine insufficiency** of the pancreas are recommended to undergo regular (at least once per year) study of glycosylated hemoglobin level, fasting blood glucose levels or a glucose tolerance test [27].

Grade of Recommendation: B. Evidence level: 2.

Comments: *Diagnosis of endocrine insufficiency should be timely and thorough by regularly (at least 1 time per year) examination of glycosylated hemoglobin, fasting blood glucose levels or glucose tolerance test. The optimal form of screening remains controversial [28]. The international expert committee recommended the use of Hb_{A1c} (at $\geq 6.5\%$), rather than blood glucose concentration for diabetes diagnosis [55].*

2.4. Instrumental diagnostic studies

The choice of imaging technique should be based on its availability, availability of appropriate experience of the staff and the degree of invasiveness of the method.

- All patients with clinical symptoms typical for CP, at the initial visit to doctors of any profile, should undergo specific examination using radiological diagnostic methods to confirm or exclude CP [38, 56, 57].

Grade of Recommendation: C. Evidence level: 5.

Comments: *The characteristic clinical picture, abnormal results of functional tests of the pancreas, allows the clinician to consider the diagnosis of CP as possible or uncertain (i.e. clinical suspicion of CP), which requires the use of more accurate radiological methods to confirm the diagnosis.*

Plain abdominal radiography allows you to identify only severe calcification in the projection of the pancreas. This method is obsolete. According to the results of the studies, plain radiography in 30–40 % of cases allows to detect calcification of the pancreas or intraductal stones, especially at oblique projection. Formally, such a finding previously excluded the need for further examination to confirm the diagnosis of chronic pancreatitis [58]. At the same time, pancreatic calcification is most often found in alcoholic, hereditary CP and rarely — in idiopathic pancreatitis [17]. Moreover, calcification may be also seen in pancreatic neoplasms, which, in combination with low sensitivity, does not allow us to recommend

this technique as competitive and having diagnostic value.

- Transabdominal ultrasound is recommended for the primary screening of patients with clinical symptoms typical of CP, to exclude other causes of abdominal pain due to the non-invasiveness of the method, easy accessibility, sufficient specificity in determining the main manifestations of CP — enlargement of the pancreas, the presence of pancreatic duct dilation, pancreatic duct stones and calcification of the parenchyma, postnecrotic cysts [38, 56, 57].

Grade of Recommendation: C. Evidence level: 5.

Comments: *Transabdominal ultrasound acts as a primary screening method for unexplained abdominal pain. This method allows to identify free fluid in the abdominal cavity, assess the changes of the liver, biliary tract, kidneys, the pathology of which can mimic or accompany CP, in some cases — to exclude surgical and gynecological diseases.*

Ultrasound has low sensitivity and specificity in the diagnosis of CP. Even in specially designed studies with a high-level specialists and equipment used, the absence of restrictions in the duration of the procedure, a standardized approach to the study and high inter-observer consistency, the sensitivity and specificity of transabdominal ultrasound do not exceed 70–80 %, which is definitely insufficient for the diagnosis of CP [59].

The study should include an examination of all organs of the abdominal cavity, retroperitoneal space and small pelvis. Characteristic ultrasound signs of CP, detected in the B-mode, are an increase in the echogenicity of the parenchyma, the heterogeneity of the structure due to multiple hyperechoic stranding — fibrosis sites, the presence of parenchymal calcifications and stones in pancreatic ducts, the diameter of the PD over 2 mm, postnecrotic cysts. Diffuse changes of pancreatic parenchyma properties and increase in its size without above mentioned changes do not allow to establish the presence of CP [60]. Transabdominal

ultrasound is able to confirm the diagnosis of CP at the late stage, to detect calcification of the pancreas and intraductal calcium stones (if their size exceeds 5 mm), pseudocysts, dilatation of the MPD and its lateral branches, atrophy of the pancreatic parenchyma [28, 61].

- Monitoring by transabdominal ultrasound is recommended for CP patients with asymptomatic pancreatic pseudocysts in order to diagnose possible complications in time [28, 61].

Grade of Recommendation: C. Evidence level: 5.

Comments: *High sensitivity to fluid collections makes ultrasound a method of choice for monitoring of patients with pancreatic pseudocysts.*

- In the absence of CP signs at transabdominal ultrasound, it is recommended to continue the investigation, to perform other instrumental studies — endosonography of the pancreatobiliary area (EUSPBA) and abdominal CT with intravenous bolus enhancement [62]

Grade of Recommendation: 5. Evidence level: C.

Comments: *To date, it can be argued that transabdominal ultrasound is not able to detect CP in the early stages [62] significantly inferior to CT and EUSPBA images, spatial and contrast resolution. Thus, a negative ultrasound result does not exclude even the presence of pancreatic stones. The term “diffuse pancreatic changes” according to ultrasound conclusion should not result in the diagnosis of chronic pancreatitis.*

- Abdominal computed tomography with intravenous bolus enhancement (with the obligatory recording the native, arterial, venous and delayed phases images) is the method of choice in the diagnosis of CP and is recommended to all patients in order to identify specific changes in the pancreas, including pancreatic necrosis. CT is recommended for all patients with suspected CP, no later than 2 weeks from the date of initial visit [28]. This recommendation is intended for the 3rd level medical institutions.

Table 2. Changes in the pancreas in CP according to radiological diagnostic methods

Feature	Changes
Organ size	Usually — enlargement of the part or the whole organ, rarely — decrease in the size of the pancreas
Tissue density	As a rule, it is increased, non-homogeneous, usually with cysts or calcification.
Contour	Uneven
Main duct	Dilated (diagnosis by CT is possible if the diameter of the duct > 5 mm)
Bile ducts	Dilated at enlarged pancreatic head
Duodenum	Compressed at enlarged pancreatic head
Splenic vein	Sometimes thrombosed, in sometimes -- with enlarged spleen
Other signs	Thickening of the peritoneum and renal fascia near the pancreas. Retroperitoneal fat tissue atrophy

Grade of Recommendation: C. Evidence level: 5.

Comments: Abdominal CT with intravenous bolus enhancement is the method of choice for the primary diagnosis of CP, significantly superior in diagnostic value to transabdominal ultrasound and is more available in Russia today than EUS and secretin-stimulated magnetic resonance cholangiopancreatography (sMRCP). For the effective use of all the possibilities of CT, reliable diagnosis of edema, necrosis, pancreatic tumors, it is of great importance to perform a study with intravenous bolus enhancement and scanning of all phases of contrast research. The native phase of the computer tomogram is necessary for the detection of pancreatic stones, arterial – for visualization of pseudoaneurysms of splenic, gastroduodenal artery, venous – for differential diagnosis with other diseases of the pancreas (IPMN 2 type), delayed – to determine the degree of fibrous changes in the pancreatic parenchyma.

CT with intravenous contrast allows you to detect areas of pancreatic necrosis (no accumulation of contrast agent). The sensitivity of the method in the diagnosis of CP is 75–90 % specificity – 85–90 % [28]. With exacerbation of CP, CT with intravenous contrast is able to confirm the diagnosis, assess the severity of the exacerbation and identify the presence of complications. The Cambridge classification of the severity of CP according to CT and ultrasound data is presented in Appendix G4 (Table 4).

- Abdominal computer tomography with intravenous bolus enhancement is recommended as the most effective method for determining the localization of stones and intraductal stones of the pancreas, as well as for the differential diagnosis of CP and pancreatic tumors over 5 mm in size in patients with CP. The absence of changes in the pancreas at CT does not exclude the presence of early stage CP, however, this probability is significantly lower regarding the use of transabdominal ultrasound [57, 59].

Grade of Recommendation: C. Evidence level: 5.

Comments: CT data indicative of CP are pancreatic atrophy, presence of ductal stones, dilation of MPD, intra- or peripancreatic cysts, thickening of peripancreatic fascia, and thrombosis of the splenic vein [63]. CT scan can reveal signs indicative of probable CP: heterogeneity of the parenchyma, fuzziness of contours, and enlargement of the pancreas [64].

- In patients with recurrent abdominal pain with negative CT results, endoscopic ultrasonography (EUS) is recommended for the differential diagnosis of CP and other inflammatory and neoplastic diseases of the pancreas [65–68].

Grade of Recommendation: C. Evidence level: 4.

Comments: Endoscopic ultrasonography is the most sensitive method for detecting CP at an early stage [65, 66] EUS is a minimally invasive imaging technique that is also used for therapeutic purposes [61] The severity of CP is assessed according to the classification adopted in 2007 (Rosemont classification) [65, 66] Rosemont's criteria include: 6 parenchymal signs reflecting the state of the organ parenchyma, which are divided into large (A, B) and small (Appendix G2): hyperechoic foci with shadowing, lobularity with "honeycombing", lobularity without the "honeycombing" sign, hyperechoic foci without shadow, hyperechoic cords, cysts and 5 ductal criteria, which are also divided into large and small signs: the presence of stones, dilation of the MPD, expansion of the lateral branches, irregularity of the main duct, hyperechoic duct walls. There are 4 groups of signs according to the reliability of the diagnosis of CP: definite, presumptive, uncertain and normal. The use of elastography and/or contrast during EUS can increase the sensitivity of the method in the detection of CP and differential diagnosis with tumors [69].

Differential diagnosis between inflammatory and malignant changes, as well as early detection of malignancy in patients diagnosed with CP, remains a difficult task for all imaging techniques, but the method that gives the most accurate tissue characterization is EUS with fine-needle biopsy [70].

Under endosonographic control, a diagnostic needle biopsy can be performed for cytological and histological verification of suspicious areas for differential diagnosis of CP, autoimmune pancreatitis and neoplasms [65–67].

- EUS is recommended for patients with suspected or diagnosed CP as the most informative method in the diagnosis of early CP (CP of minimal changes), especially with secretin stimulation, contrast enhancement and elastography of the pancreas, however, this method requires highly qualified specialist and a strictly standardized approach [79, 82, 84].

Grade of Recommendation: C. Evidence level: 3.

Comments: Pancreatobiliary EUS, as well as secretin-stimulated MRCP, are the most reliable methods for visualizing changes in the parenchyma and ducts of the pancreas in the early stages of CP, as well as ductal abnormalities [61, 71].

- Endoscopic endosonography of the pancreatobiliary zone is recommended for patients with suspected obstructive etiology of pancreatitis (clinical or radiological signs of pancreatic or biliary hypertension, endoscopic signs of changes in the major duodenal papilla) [66, 69, 70]. This recommendation is intended for 3rd level medical organizations.

Grade of Recommendation: C. Evidence level: 3.

- For patients with intolerance to iodine-containing contrast agents are recommended to perform MRI in order to detect CP and differential diagnosis of the causes of biliary and pancreatic hypertension. MRI data indicating CP are local or diffuse changes in signal intensity on T1-WI and T2-WI, including fat-suppressing signal, reducing contrast in the arterial and venous phases with dynamic MRI and increasing contrast in delayed phase due to contrast of fibrous tissue [72–75].

Grade of Recommendation: B. Evidence level: 2.

Comments: *MRI is preferable in patients with intolerance to iodine-containing contrast agents. MRI data indicating CP include decrease in the intensity of the signal at T1 and T2-WI in fat-suppressing mode and decrease in contrast enhancement. At magnetic resonance cholangiopancreatography (MRCP) it is possible to determine fluid-containing lesions with high accuracy – pancreatic duct and pseudocysts. The presence of fluid inside the pseudocyst is a natural contrast, which makes it possible to detect it both in standard MRI and in MRCP. In the T2 and T2-STIR mode, cysts have homogeneous hyperintense MR signal, clear smooth contours. MRI makes it possible to distinguish the hemorrhagic component of the fluid, which is determined as a hyperintense MR signal in T1-FFE-WI, which is explained by the significant paramagnetic effect of methemoglobin [68, 72–76].*

- MRCP is the most informative in the differential diagnosis of the causes of biliary and pancreatic hypertension and is recommended for patients with CP in order to clarify changes in the ductal system [77].

Grade of Recommendation: A. Evidence level: 2.

Comments: *Since the lateral branches are visualized only in 10–25 % of cases [68, 72–75], this study has limited diagnostic value in the early stages of CP. The disadvantage of MRI is that in the presence of calcifications (which is typical for CP), this method cannot have such a high specificity as CT. However, the presence of areas of very low signal intensity suggests the presence of calcified zones, indicative of inflammatory process [74, 75, 78] and may be valuable for a small group of patients in whom other diagnostic methods do not allow to confirm the alleged diagnosis of CP.*

- MRCP and pancreatobiliary EUS with secretin stimulation are recommended as the best imaging methods for diagnosing changes in the parenchyma and ducts in patients with CP in the early stages. Dynamic MRCP with a secretin test is recommended as the main non-invasive method of identifying initial morphological changes in the

pancreatic duct system, cystic lesions, as well as for evaluation of exocrine reserve of the pancreas [79, 80]. This recommendation is intended for 3rd level medical organizations.

Grade of recommendations B. Evidence level 3.

Comments: *The combination of MRI and MRCP with secretin stimulation is the most accurate method of verifying pancreatitis of minimal changes. The use of contrast significantly increases the sensitivity of the method in the differential diagnosis of CP and pancreatic tumors. When performing MRCP, fluid-filled structures can be determined with high accuracy: MPD and pseudocysts [79, 80].*

- MRCP and EUSPBA are recommended as the most accurate methods for diagnosing pancreatic abnormalities in patients with CP [79].

Grade of Recommendation: C. Evidence level: 5.

Comments: *Secretin-stimulated MRCP has high sensitivity [79] and may be valuable in a small group of patients with initial stages of ductal changes in CP, precancerous conditions (PanIN, intraductal papillary neoplasia), and pancreatic adenocarcinoma.*

- Retrograde cholangiopancreatography (ERCP) is not recommended as a method for diagnosing CP because of the risk of serious complications (acute pancreatitis, cholangitis, sepsis, retroduodenal perforation). ERCP in patients with CP is recommended to be considered as a component of therapeutic endoscopic intervention (for example, stenting of MPD at relapse or external fistula), and not only diagnostics [68, 76].

Grade of Recommendation: C. Evidence level: 5.

Comments: *ERCP is invasive procedure with a high risk of serious complications, allows you to assess the state of pancreatic duct and its branches in detail (irregular dilation of the ducts – the “chain of lakes”), pseudocysts, reliably establish the diagnosis of CP. It can be most valuable in the absence of ERCP or dubious results of MRCP. The disadvantage of the method is the inability to assess the state of the pancreatic parenchyma. However, this technique in chronic pancreatitis should not be performed only for diagnostic purposes. The criteria for assessing the pancreatograms of CP from the ERCP and MRCP data are given in Appendix G3, Table 3.*

2.5. Other diagnostic studies

- The study of the level of serum IgG₄ is recommended for patients with suspected autoimmune pancreatitis and with differential diagnosis with pancreatic cancer [81–83]. This recommendation is intended for 3rd level medical organizations.

Grade of Recommendation: A. Level of reliability of evidence 1.

Comments: Meta-analyses show high specificity and relatively low sensitivity of increased IgG₄ and IgG levels in the diagnosis of autoimmune pancreatitis and the differential diagnosis of focal tumor-like pancreatitis with pancreatic cancer. Clinically significant serum indicators for the diagnosis of AIP, differential diagnosis with pancreatic cancer include hypergammaglobulinemia, increased IgG levels, increased serum IgG₄ levels [81, 82] and the presence of antinuclear antibodies to Sm antigen. Timely detection of this condition is important, since it responds well to treatment with systemic corticosteroids.

- Nutritional status assessment using clinical and biochemical methods is recommended for all patients with CP upon admission to the hospital, as well as on outpatient treatment, to assess the severity of the course of CP and predict the risk of complications and adverse outcomes [84, 85].

Grade of Recommendation: C. Evidence level: 4.

Comments: The assessment is based on the calculation of the body mass index (BMI), evaluation of weight loss and its severity, the presence of indirect signs of nutritional failure during the physical examination — signs of anemia, trophic skin disorders, signs of kwashiorkor, etc. [84, 85]. The criteria for the clinical assessment of trophological status are given in Appendix G6.

Laboratory assessment of nutritional status is for most Russian clinics generally available and indicative even when using a combination of simple tests — determination of total protein, albumin, absolute count of peripheral blood lymphocytes, hemoglobin level. The expansion of the spectrum of biochemical markers of nutritional failure to the determination of the concentrations of retinol-binding protein, vitamin B₁₂, folic acid, transferrin, magnesium, zinc allows you to assess in detail the nutritional status of CP patient [41].

Since 90 % or more of patients with CP with various markers of nutritional failure have a loss of body weight [84] the practitioner needs to know that even patients with a normal or elevated BMI often develop nutritional failure, and weight loss is the most significant potential marker of the risk of developing nutritional failure.

- Patients with CP are encouraged to perform a one-time bone mineral density assessment (X-ray densitometry) for the early diagnosis of osteoporosis that develops with exocrine pancreatic insufficiency and vitamin D malabsorption [28, 61].

Grade of recommendations — C. Evidence level: 5.

Comments: Osteoporosis is a proven complication of CP resulting from pancreatic malabsorption,

including in the absence of obvious signs of exocrine pancreatic insufficiency [40].

3. Treatment, including drug and non-drug therapy, diet therapy, anesthesia, medical indications and contraindications to the use of treatment methods

3.1. Diet therapy

- All patients with CP are advised to completely stop drinking alcohol in order to reduce the incidence of severe complications and mortality [7, 33, 61, 86–89].

Grade of Recommendation: C. Evidence level: 4.

Comments: In conditions of abstinence, in some cases, there has been a decrease in the severity of symptoms and pain relief, while continued alcohol intake contributes to the progression of the disease [7, 33, 61, 86–89]. Exocrine pancreatic insufficiency, as a rule, does not progress at the background of alcohol abstinence [86]; the patients who abstain from alcohol have a better response to analgesics [24, 45, 86, 87, 90–92]. However, the refusal to drink alcohol does not always stop the progression of the disease. To stop alcohol use, it is necessary to involve narcologists-psychiatrists specializing in alcohol dependencies followed by a psychologist [28].

- All patients with CP are advised to quit smoking to reduce/relieve pain and prevent complications of CP [92, 93].

Grade of Recommendation: C. Evidence level: 4.

Comments: Regardless of the course of CP, patients are advised to quit smoking as a significant and independent factor in the CP development [92, 93]. In general, it is very difficult to evaluate the independent role of smoking with concomitant alcohol abuse, as an etiological factor and a modifying factor affecting the course of CP, since smoking and alcohol abuse are often combined [7, 89, 94].

- Patients with CP are recommended to take frequent small-volume meals with a high content of proteins and carbohydrates in order to improve the absorption of nutrients and make up for nutrient deficiencies. The degree of fat restriction depends on the severity of malabsorption and the efficacy of enzyme replacement therapy [108].

Grade of Recommendation: C. Evidence level: 5.

Comments: Frequent small-volume meals are recommended: in small portions 5–6 times per day, depending on the severity of the disease [95]. It is

desirable to have a high content of protein and carbohydrates in meals, if this does not increase pain and dyspeptic symptoms. The degree of fat restriction in exocrine pancreatic insufficiency depends on the severity of steatorrhea, in most cases intake of fats should not be restricted, especially — unrefined vegetable fats.

- Patients with severe exocrine pancreatic insufficiency, who at adequate replacement therapy, still experience severe steatorrhea, causing severe discomfort leading to social maladaptation, should keep a diet containing less than 40–60 g of fat per day [84, 85, 96].

Grade of Recommendation: C. Evidence level: 5.

Comments: *Protein-energy deficiency is common in patients with CP and is multifactorial in nature, due to the restriction of the amount of taken food, malabsorption, diabetes, impaired intestinal peristalsis and concomitant chronic alcohol intake [84, 85, 96]. Indicative recommendations for patients with severe exocrine pancreatic deficiency include a diet with daily energy value of 2,500 to 3,000 calories, and a intake of protein 1.0 to 1.5 g/kg/day [96]. Resolution of steatorrhea should be achieved not by limiting of fat intake (which is required for normal fat-soluble vitamin absorption (A, D, E and K), but by prescribing enzyme replacement therapy in an adequate dose.*

Complex carbohydrates and dietary fiber can be useful for slowing the development of diabetes, preventing the small intestinal bacteria overgrowth syndrome. Dietary fiber intake is often restricted in patients with CP on the basis of the belief that in the experiment, fibers adsorb digestive enzymes, thereby affecting their action [97]. However, this idea is based on indirect data (for example, triolein breath tests, the results of which may be affected by delayed evacuation of gastric contents due to action of fibers) [98].

- Patients with decompensated exocrine pancreatic insufficiency and/or long-standing CP (over 5 years) should be screened for vitamin deficiencies (A, D, E, and K) and, if necessary, their parenteral administration is indicated [61].

Grade of Recommendation: C. Evidence level: 5.

Comments: *Patients with CP may experience vitamin malabsorption (A, D, E, and K), accompanied by decreased serum levels [99]. At the same time, clinical manifestations of vitamin deficiency are rare [40, 100]. Patients with CP may develop vitamin B₁₂ deficiency, due to a violation of the breakdown of the vitamin B₁₂ complex with haptocorrin (Castle factor) by the pancreatic proteases. Patients with alcohol abuse also have a risk of developing thiamine (vitamin B₁), riboflavin (vitamin B₂) and pyridoxine (vitamin B₆) deficiency.*

In the case of low serum vitamins level, vitamin replacement therapy should be prescribed [41–43].

3.2 Conservative treatment

Conservative treatment of patients with CP is aimed at symptom relief and prevention of complications. At the same time, there are 6 main tasks of conservative therapy of CP [28].

- 1) cessation of alcohol consumption and stop of smoking, regardless of the suspected disease etiology, duration and daily doses of alcohol and the smoking intensity;

- 2) determining the cause of abdominal pain and reduction of its intensity;

- 3) treatment of pancreatic exocrine insufficiency;

- 4) detection and treatment of endocrine insufficiency in the early stages before the development of complications;

- 5) nutritional support;

- 6) screening of pancreatic adenocarcinoma, especially with hereditary (familial) pancreatitis, family history of pancreatic cancer, long history of proven CP, age over 60 years.

Relief of abdominal pain

- Patients with intense pain due to CP are recommended for on-demand or course administration of analgesics (e.g. paracetamol** 1000 mg tid), or non-steroidal anti-inflammatory drugs. At ineffectiveness preference should be given to tramadol** (not more than 400 mg / day). Duration of long-term therapy with paracetamol** — no more than 3 months with monitoring of the patient's physical signs, blood biochemistry [101].

Grade of Recommendation: C. Evidence level: 5.

Comments: *Within 3 months, the pain should stop or decrease when it is possible to take paracetamol** on demand (Algorithm 3). In the event that there is a postprandial increase in pain, analgesics should be taken 30 minutes before meals to minimize the increase in pain after a meal [28, 61]. If the patient does not have a dependence of pain on food intake, analgesics should be taken after meals to reduce the risk of damage to the gastric mucosa.*

- To reduce the manifestations of concomitant depression, reduce the pain severity and potentiate the effect of analgesics, prescription of antidepressants — non-selective tricyclic antidepressants [102].

Grade of Recommendation: C. Evidence level: 5.

Comments: *Antidepressants may alter the sensitivity of central nervous tissue and visceral nerves, which may play a role in the development of pain in CP. Non-selective tricyclic antidepressants due to potential cardiotoxicity and anticholinergic effects*

have a wide profile of adverse events. Since the analgesic effects of antidepressants are class-specific effects, as an alternative, selective serotonin reuptake inhibitors may be considered, but currently there are no RCTs showing their efficacy.

- Pregabalin** used in the treatment of neuropathic pain [103, 104] is recommended for relief of persistent pancreatic pain in CP.

Grade of Recommendation: B. Evidence level: 2.

Comments: The drug has analgesic and anti-anxiety effects, which may be an additional positive effect for some patients [103, 104].

- Patients with CP with dominant abdominal pain, no duct dilation, or minimal changes in the pancreatic parenchyma are advised to prescribe digestive enzyme preparations to reduce pain [105–108].

Grade of Recommendation: C. Evidence level: 2.

Comments: Trial 6-weeks treatment with high doses of enzymes (uncoated tablets) [23, 28, 109, 110] is unavailable due to the lack of such drugs on pharmaceutical market in Russia. At the same time, controlled studies have obtained little evidence of the effectiveness of such therapy [111] mainly due to the inconsistency of the results [112, 113] partly due to the short period of observation. Randomized trials of recent years indicate reduction of abdominal pain in patients taking pancreatin** capsules at a daily dose of over 240'000 lipase units for 1 [107] and 50 weeks [108, 114].

Enteric-coated pancreatin tablets** registered in Russia, has no evidence of efficacy, because it has not been tested in any placebo-controlled study. Most studies have not found the benefits of using enteric-coated macrotabs for the relief of pancreatic pain. In comparison, studies using non-enteric-coated tablets showed a reduction in pain compared to placebo. At the same time, a prerequisite for the use of uncoated digestive enzymes is the simultaneous prescription of antisecretory drugs (H_2 -histamine receptor blockers or proton pump inhibitors (PPI)), probably capable of decreasing the severity of pancreatic pain [115] and increasing the effectiveness of pancreatin**.

A large number of observational, simple comparative and interventional studies have been published suggesting the advisability of prescribing only pancreatin** in the form of enteric-coated microparticles in high doses in combination with antisecretory drugs for the relief of pancreatic pain [1, 116, 117], as well as a cross-sectional study showing the benefits of pancreatin capsules** over enteric-coated tablets [118].

- In the case of the prescription of uncoated digestive enzymes for the pain relief in patients with CP, simultaneous administration of antisecretory drugs (PPIs) is recommended, probably capable of

affecting the severity of pancreatic pain [115] and increasing the efficacy of pancreatin**.

Grade of Recommendation: A. Evidence level: 2.

At ineffectiveness of conservative therapy for abdominal pain for 3 months or the need to take opioid analgesics for 2 weeks (due to the high risk of dependence) patient should be examined by surgeon and endoscopist to assess the likelihood of pain relief using endoscopic or surgical treatment techniques [119].

Treatment of exocrine and endocrine pancreatic insufficiency

A clinically significant decrease of absorption of fats and proteins occurs only with decrease in the functional activity of the pancreas by more than 90 % [26]. Surgical resection of the pancreas can also cause the development and/or aggravation of exocrine pancreatic insufficiency [120, 121] and lifelong enzyme replacement therapy. Adequate and timely treatment allows to avoid the development of serious complications and reduce mortality due to malnutrition.

Enzyme replacement therapy. The goal of replacement therapy is to enable the patient to receive, digest and absorb the normal amount of essential nutrients and trace elements. Clinical indications for enzyme replacement therapy for CP:

- verified steatorrhea;
 - chronic diarrhea, polyfecaly;
 - nutritional deficiency;
 - previous pancreatic necrosis, severe CP (calcification of the pancreatic parenchyma or intraductal calcifications in combination to MPD dilation) [122];
 - previous pancreatic surgery with alteration of normal food passage (classical pancreatoduodenal resection, Roux-en-Y lateral pancreatic jejunostomy);
 - condition after any surgical interventions on the pancreas with exocrine insufficiency signs.
- Enzyme replacement therapy is recommended for patients with CP and exocrine pancreatic insufficiency because they improve fat digestion and absorption [61, 123, 124].

Grade of Recommendation: A. Evidence level: 1.

Comments: Patients with clinically obvious steatorrhea (abundant semi-liquid, oily sheen, fetid stool) should receive enzyme preparations based on clinical signs [61, 123].

- All patients with CP and clinical or biochemical signs of nutritional failure, including those without obvious steatorrhea [53, 120] are recommended to prescribe enzyme replacement therapy to normalize nutritional status (vitamin levels vitamin A, D, E, and K levels, prealbumin and ferritin), and to prevent osteoporosis caused by vitamin D malabsorption [40, 100].

Grade of Recommendation: C. Evidence level: 5.

Comments: To monitor the efficacy of treatment in the world practice, laboratory methods for assessing fat digestion are used: quantitative evaluation of neutral fat content in feces (in clinical studies), breath tests with ^{13}C -mixed triglycerides (in studies and routine practice) [53]. Both methods are not yet available in Russia. At the same time, it is no less effective and more accessible to use BMI and laboratory nutritional markers (serum level of retinol-binding protein, vitamin B_{12} , transferrin, magnesium, zinc, absolute lymphocyte count in the absence of other causes for lymphocytopenia) [84, 85].

- Enzyme replacement therapy is recommended to improve the quality of life of patients with CP [117, 125–127].

Grade of Recommendation: B. Evidence level: 2.

Comments: There is a strong relationship between improvement of quality of life, increasing body weight, and reducing the fat excretion with feces [117, 125–127].

- All patients with CP at enzyme replacement therapy are advised to take pancreatin** during or right after meals [124, 128, 129].

Grade of Recommendation: A. Evidence level: 1.

Comments: Prescription of average of 40–50 thousand lipase IU for the main meal and 20 thousand IU for snacks leads to normalization of fat absorption, significant increase in body weight, normalization of retinol-binding protein and prealbumin levels in most CP patients [53].

- Patients with CP for the treatment of malabsorption in exocrine pancreatic insufficiency are advised to take pancreatin capsules** containing microparticles (microtablets, minimicrospheres, etc.) with enteric coating [107, 108, 114].

Grade of Recommendation: B. Evidence level: 1.

Comments: Pancreatin capsules with enteric-coated microparticles are significantly more effective than tablets in the treatment of steatorrhea because improved pharmacokinetics are available to provide more likely contact of enzymes with chyme and larger surface area [130].

- In patients with exocrine pancreatic insufficiency signs, recommended minimal dose for initial treatment is 25–40 thousand IU lipase units for the main meal and 10–25 thousand IU lipase — for an intermediate meal, overall — at least 5 times per day [114, 124, 129].

Grade of Recommendation: A. Evidence level: 1.

Comments: Prognosis for enzyme replacement therapy effectiveness is definitely affected by the

choice of the drug. The patient should receive at least 25–40 thousand lipase IU at the main meal and 10–25 thousand IU lipase per snack [28, 61].

- All patients with CP receiving enzyme replacement therapy should be monitored to evaluate the initial treatment efficacy by weight gain and reduction in symptom severity 6 months after the start of therapy; however, any doubts about the efficacy of replacement therapy should be regarded as indications for laboratory and instrumental control of enzyme replacement therapy [74].

Grade of Recommendation: C. Evidence level: 5.

Comments: Clinical markers: relief of diarrhea, normalization of dyspeptic symptoms are often used as criteria for assessing the efficacy of enzyme replacement therapy, [61]. At the same time, in many patients, the normalization of stool occurs at the doses of enzymes that are insufficient to normalize fat digestion.

- If patients receiving the maximum doses of enteric-coated of digestive enzymes do not achieve symptomatic response, it is recommended to prescribe antisecretory drugs — PPIs in standard doses [115, 120, 124, 131].

Grade of Recommendation: A. Evidence level: 1.

Comments: Patients with persistent symptoms, despite initial doses of modern enteric-coated digestive enzymes (25–40 thousand lipase units for the main meals and 10–25 thousand lipase units for snacks), should double the doses of pancreatin capsules** or prescribe antisecretory drugs [130] to improve fat emulsification [115, 120, 131]. Preferred drugs are PPIs in standard doses (e.g.: #omeprazole** 20 mg $\times$ bid). There are some small studies demonstrating the effectiveness of such approach in patients with severe pancreatic insufficiency [131–133].

- With persistent steatorrhea in patients with CP, it is recommended to exclude other causes of diarrhea, in particular those associated with small intestinal bacterial overgrowth, frequent in CP [134] invasion of protozoa, celiac disease.

Grade of Recommendation: C. Evidence level: 4.

- In patients with severe pancreatic insufficiency after pancreatic necrosis, either in the presence of calcifying pancreatitis, or in patients with significantly reduced fecal elastase-1 (less than 200 ug/g), lifelong replacement therapy in selected dose [61, 122].

Grade of Recommendation: C. Evidence level: 5.

Comments: In proven CP with signs of nutritional deficiency (weight loss, muscle hypotrophy, osteoporosis, signs of vitamin deficiency), prescription of enzyme replacement therapy may be

indicated even without steatorrhea verification [61, 122].

- When treating patients with CP-related diabetes, it is recommended to monitor blood glucose levels to prevent complications, avoiding the development of hypoglycemia and ketoacidosis [28, 55].

Grade of Recommendation: C. Evidence level: 5.

Comments: *In the development of diabetes in the outcome of severe fibrosis of the pancreatic parenchyma, oral hypoglycemic agents do not play a significant role [28, 55]. Most patients with pancreatic diabetes and the inefficacy of the corresponding diet require the insulin prescription [29]. The diet for pancreatic diabetes mellitus corresponds to that for type 1 diabetes, with the exception of the requirement to correct malabsorption, vitamin deficiency and trace elements; fractional nutrition may prevent hypoglycemia [61].*

3.3. Surgical treatment

Surgical treatment: indications and methods

With complicated course of the disease, as well as in some cases with non-stop abdominal pain, endoscopic or surgical treatment [61]. The decision to perform the intervention should be made in a center specializing in conservative and surgical methods of treating pancreatic diseases.

Complications of CP include: 1) persistent pain syndrome, not amenable to drug therapy; 2) ductal hypertension of the pancreas for MPD stones or strictures of the pancreatic duct; 3) symptomatic postnecrotic cysts of the pancreas; 4) mechanical jaundice caused by TCBD compression; 4) portal hypertension due to compression of the portal vein confluence or thrombosis of the splenic vein; 5) persistent violation of the passage of food through the duodenum; 6) pseudoaneurysm of the celiac trunk branches and the superior mesenteric artery [135–140]. At the background of these complications, pancreatic ascites and/or pleurisy may occur; in patients operated for pancreatitis or who have suffered a pancreas injury — pancreatic fistulas requiring surgical treatment [141–144]. An unconditional indication for surgical treatment is the inability to exclude pancreatic cancer.

In the treatment of symptomatic pseudocysts, surgical and endoscopic methods are effective [33]. In the surgical treatment of pseudocysts, jejunum or stomach Roux-en-Y anastomosis can be applied, and a lateral pancreatojejunostomy is performed with concomitant dilatation of MPD (>7 mm) [145].

Recurrent jaundice or clinical picture of cholangitis is an indication for endoscopic stent-endoprosthesis, which is a safe and effective procedure (with complication rate of 4 to 7 %) [146] installation of stent-endoprosthesis, full resolution of the

bile duct stricture can be achieved only in a small proportion of patients, especially with calcifying pancreatitis. The best results are achieved with the phased placement of several stent-endoprostheses [65].

In the case of isolated duodenal obstruction (up to 1 % CP patients) gastrojejunostomy is carried out [147]. At combination of duodenal obstruction with other complications of CP (pain and/or bile duct obstruction), duodenum/pyloric-preserving resection is performed.

RCTs compared to the effectiveness of surgical and endoscopic drainage of the biliary tract in CP were not performed.

Thus, in the absence of data for pancreatic cancer, surgery should be the treatment of choice in the presence of biliary tract stricture with clinical manifestations of jaundice lasting more than one month. The optimal procedure has not yet been determined. Various operations are performed from the creation of a bypass biliary anastomosis (choledocho- or hepatojejunostomy) to PDR. In the presence of inflammatory formation and/or suspected cancer, in all cases, resection of the pancreatic head should be performed [61].

With *uncomplicated disease course*, invasive interventions are aimed at correcting morphological changes in the pancreatic duct system (strictures, stones), inflammatory changes in the parenchyma or performing neurolysis.

Pain management. Prospective RCTs compared efficacy of conservative and surgical treatment of pain in CP have not been conducted. Studies evaluating the dynamics of pain after surgical treatment have noted greater variability in effect (from 47 to 80 % of patients) [24, 88].

- In patients with verified CP, it is recommended to consider of performing surgical intervention in the following conditions: intense unpurchased abdominal pain, leading to a decrease or loss of ability to work; lack of effect from conservative treatment for 3 months; the risk of developing dependence on analgesics and/or psychotropic drugs; the occurrence of complications of CP that require invasive elimination (bleeding, duodenal obstruction, symptomatic pseudocysts, etc.); suspected pancreatic cancer [91, 148–155].

Evidence level: 1. Grade of Recommendation: A.

Comments: *In seven randomized trials, meta-analyses [91, 148, 151–155] a total of 302 patients had a significant pain reduction [149, 150]. In patients with asymptomatic CP and duct dilatation (>7 mm), surgical decompression of the pancreatic duct is not mandatory, but it can be carried out to prevent progression of exocrine and endocrine insufficiency [61]. If it is impossible to exclude cancer, resection is indicated to obtain material for histological examination. Untimely diagnosis of*

pancreatic cancer significantly worsens the prognosis [156].

- Surgical treatment of patients with CP is recommended with the ineffectiveness of the consistent use of conservative methods for 3 months (strict adherence to the diet, therapy with encapsulated pancreatin**, vitamins, analgesics, incl. tramadol**, antidepressants, pregabalin**), with significant decrease in the quality of life and disability [28].

Evidence level: 5, Grade of recommendations is C.

Comments: *The decision to intervene should be carefully weighed against the assessment of the risk of early and long-term complications. Other causes of pain in the upper gastrointestinal tract should be excluded.*

Endoscopic treatment

- Patients with asymptomatic dilation of the pancreatic duct are not candidates for endoscopic treatment [74].

Grade of Recommendation: C. Evidence level: 5.

Comments: *There are no studies to assess the effects of endoscopic treatment on endocrine and exocrine pancreatic function in these patients [61].*

- Endoscopic treatment is recommended in patients with pain and dilatation of the pancreatic duct in order to eliminate pain [157, 158].

Grade of Recommendation: C. Evidence level: 4.

Comments: *Prospective studies indicate the effectiveness of endoscopic treatment in patients with pain and dilatation of the pancreatic duct [157, 158].*

Endoscopic stenting of the main pancreatic duct (ESMPD)

- Lithoextraction and mechanical lithotripsy are recommended for solitary MPD stones under 5 mm in size, located at the level of pancreatic head [56, 157, 158].

Evidence level: 4, Grade of recommendations is C.

Comments: *For the purpose of fragmentation of MPD stones, shock wave lithotripsy is used (in the presence of X-ray contrast stones in the main pancreatic duct), shock wave lithotripsy is possible with subsequent ERCP, virsungotomy and lithoextraction or contact lithotripsy (mechanical, laser or electrohydraulic [56, 76, 159–163].*

- ESMPD with the help of pancreatic polymer stents is recommended for patients in the presence of dominant stricture and prestenotic dilation of the duct of at least 6 mm. It is recommended to install one or more stents of 7 Fr, 8.5 Fr or 10 Fr with replacement with 2 to 5 months interval, depending on the diameter and number of stents while

maintaining the final total diameter for a period of at least 1 year. Before performing stenting, endoscopic virsungotomy, mechanical and/or balloon dilatation of the stricture is recommended. The presence of multiple strictures is a contraindication to duct stenting [56, 76, 159, 164].

Grade of Recommendation: C. Evidence level: 5.

Comments: *Stenting of the pancreatic duct is advisable to perform in the presence of significant strictures – an increase in the diameter of the duct more distal than the stricture. The presence of multiple strictures and multiple MPD stones is a contraindication to stenting of the pancreatic duct. For successful stenting, it is required to perform pancreatic sphincterotomy and dilatation of the stricture, eliminate MPD stones and strictures of the pancreatic duct. Stenting is carried out by polymer pancreatic stents with diameter of 7–10 Fr, the length and shape of which are selected individually. Obturation of polymeric pancreatic stents occurs after 2–5 months, depending on their diameter and number, which requires their replacement [159, 165, 166]. Complications of pancreatic duct stenting (exacerbation of pancreatitis, proximal or distal stent migration, pancreatic abscess) are observed in 6 to 39 % of cases [56, 76].*

In case of recurrence of pain, repeated endoscopic procedures are highly effective [167]. Endoscopic drainage may be proposed as a method of choice in patients with minor changes in the pancreas parenchyma and the absence of multiple complications of CP, as well as in patients with contraindications to surgery or refusal to do so, as well as be a preliminary stage for assessing the effectiveness of the planned surgical treatment [152].

In patients with frequent bouts of pain, a sphincterotomy can be performed to improve the outflow of pancreatic secretion. However, there is no data on the effectiveness of this method for treating pain in patients without duct dilatation and obstruction.

Currently, there are two strategies for main pancreatic duct stenting:

- removal of the stent after 6–12 months, regardless of the resolution of the pancreatic duct stricture;
- subsequent stent replacements until the stricture disappears.

Relief of pain within 12 months after stenting is achieved in 2/3 of patients, but the complete disappearance of strictures was observed in a small proportion of patients [167]. A promising approach is an accurate measurement of the stricture of the distal part of the pancreatic duct with a stepwise installation of stents of increasing diameter (an increase in size by 2–4 units every 6 months). After the final removal of the stent established by this technique, the disappearance of the stricture was

observed in 95 % of cases [168]. At the same time, such aggressive endoscopic treatment with the sequential installation of several polymeric pancreatic stents can lead to the resolution of stricture in 44–90 % of cases, followed by a relapse-free course within 13–48 months. after removal of the pancreatic stent [78, 185].

- In the absence of the effect of endoscopic stenting of the pancreatic duct or a relapse of intense abdominal pain, surgical treatment is recommended for patients [61, 65, 169, 170].

Evidence level: 4. Grade of Recommendation: C.

- Endoscopic treatment is recommended as a temporary measure to effectively treat cholestasis, jaundice, or cholangitis in patients with CP [61, 65, 169, 170].

Evidence level: 5, Grade of recommendation: C.

Comments: *The shortness of the stent's presence in the common bile duct is determined by frequent complications — occlusion, stent migration, suppurative and septic conditions [61]. Complete elimination of biliary stricture in the long term of observation according to prospective studies was noted in no more than 10 % of patients [184].*

- Endoscopic treatment is recommended for pancreatic pseudocysts with the presence of clinical manifestations, as well as for complicated non-hemorrhagic pseudocysts [32, 61].

Evidence level: 4, Grade of recommendation: C.

Comments: *Treatment of asymptomatic and uncomplicated pseudocysts is not indicated, regardless of their size [32]. Endoscopic drainage may be preferable to surgical treatment because it has a better benefit/risk profile, being a less invasive method that provides drainage of similar efficacy [61].*

Endoscopic treatment of external and internal pancreatic fistulas

- Endoscopic drainage of the pancreatic duct in pancreatic fistulas is recommended for patients in the presence of a duct defect confirmed by fistulography and MRCP data in order to overlap the area of damage to the duct with a stent [165, 171].

Grade of Recommendation: C. Evidence level: 4.

Comments: *External pancreatic fistulas occur, as a rule, after external drainage of postnecrotic pancreatic cysts, less often — after pancreatic surgery. One of the rare complications of CP are internal fistulas of the pancreas, which open into the abdominal and sometimes thoracic cavities. One should strive for stenting (drainage) with overlapping of the area of damage to the duct. Installation of a stent or silicone drainage for nasopancreatic drainage is proximal to the defect, as well as isolated vursungotomy is also possible, but is less effective. The recommended period of stenting in*

cases of absence of a stenosing intraductal component (strictures) is at least 6 weeks [172].

Draining operations for pancreatic postnecrotic/parapancreatic pancreatic cyst

Indications for drainage of a postnecrotic cyst are its size of more than 5 cm, abscessing, pain, impaired outflow of bile or stomach obstruction, portal hypertension, perforation of a postnecrotic cyst into the abdominal cavity. Postnecrotic asymptomatic cysts with a diameter of less than 5 cm with an unformed capsule and not communicating with the duct of the pancreas tend to self-heal, so patients are subject to dynamic observation [171, 173, 174]. The elimination of cysts can be performed through internal endoscopic drainage into the lumen of the duodenum or stomach, as well as “open” surgical access.

- External drainage of a postnecrotic cyst is recommended in abscessing, the absence of a formed capsule or the ability to perform a more complex intervention due to the severity of the patient's condition or technical reasons [171, 173, 174].

Grade of Recommendation: C. Evidence level: 5.

Comments: *External drainage under ultrasound guidance is a coerced measure and is indicated only for abscessing, opening a cyst into the abdominal cavity or an extremely serious condition of the patient. The outcome of external drainage of a postnecrotic cyst, as a rule, is the formation of an external pancreatic fistula, which subsequently often requires surgical treatment [57]. The tactics of surgical treatment are determined by the severity of the cyst wall, the presence or absence of sequestrators and infection in the lumen of the cyst, the technical equipment and level of qualification of surgical personnel.*

- Endoscopic internal drainage of a postnecrotic pancreatic cyst is recommended when the cyst size is more than 5 cm without a tendency to regress within 6 weeks after its occurrence, the cyst wall is more than 5 mm, the absence of large sequestrators in its lumen, close application of the cyst cavity to the wall of the stomach or duodenum [173, 174].

Grade of Recommendation: C. Evidence level: 4.

Comments: *Transmural access is recommended under endosonographic control, which allows you to choose a safe route for puncture. For drainage, self-expanding nitinol fully covered stents (biliary nitinol coated stents) should be used that have elements for internal fixation, which prevents stent migration. It is possible to use at least 2 biliary plastic stents with bilateral fixatives of the “double pigtail” type (plastic stents-endoprotheses to maintain the patency of the bile ducts in sets and individual packages). Stents should not be removed until instrumental confirmation of the collapse of*

the cyst walls and earlier than 1-2 months after their implantation. This method allows you to succeed in 92 % of cases. However, the immediate results are better than long-term ones, relapses occur in 8.5–23.0 %, complications—14.4 % [159, 171].

Transpapillary access with cystoduodenal stenting is used for small (up to 5 cm) collections associated with the pancreatic duct at the level of the head [159, 171].

- Cystopancreatojejunostomy in an “open” way or through mini-access is recommended for postnecrotic cysts of large size of any localization with the presence of a well-formed capsule, large sequestrations [175, 176].

Grade of Recommendation: A. Evidence level: 1.

Comments: *Cystopancreatojejunostomy provides recovery in 90–100 % of cases in the absence of fibrotic changes in pancreatic tissue proximal to postnecrotic cysts. Postoperative complications occur in 20 % of observations [174, 175]. Preference should be given to minimally invasive accesses. Cyst anastomosis should be performed with a Roux-en-Y loop of the jejunum with a length of at least 70 cm in a single-row wrapped suture thread of synthetic monofilament resorptive. Roux-en-Y loop of the jejunum is placed behind the colon, when shortening or involving in the inflammatory infiltrate of the mesentery of the transverse colon, — in front of the intestine. Interintestinal anastomosis end-to-side is imposed at the level of the first or second vascular arcade of the mesentery of the jejunum. The walls of the cyst are partially excised, and necessarily undergoes a pathological study to exclude the presence of a cystic tumor of the pancreas. Laparoscopic cystopancreatojejunostomy can be performed only in centers with the necessary experience in laparoscopic operations.*

Treatment of biliary hypertension in chronic pancreatitis

- Endoscopic elimination of biliary hypertension in chronic pancreatitis is recommended for clinically significant cholangitis and mechanical jaundice. Bile duct placement is a temporary measure and is performed with multiple biliary plastic stents. Every 3 months, stent replacement is required. The course of treatment is at least 1 year after reaching the location of the maximum number of stents in the lumen of the biliary tree [159, 171, 177].

Grade of Recommendation: A. Evidence level: 2.

Comments: *With the ineffectiveness of previous endoscopic stenting and non-compliance with the patient's treatment regimen, endoscopic treatment is not indicated. Patients require dynamic observation because of the risk of developing septic complications associated with occlusion or migration of stents. It is unacceptable to use uncovered and*

partially covered biliary nitinol stent-endoprostheses as a final method of treatment due to the short duration of the stent functioning and the impossibility of its endoscopic extraction. With a high short-term clinical effect (up to 92 %), the effectiveness of endoscopic stenting in the long term, compared with the surgical method, is low (31–62 %), and therefore biliary stenting is recommended for the purpose of preoperative preparation or in case of refusal of surgery [159, 171, 177].

Surgical treatment of pancreatic hypertension, MPD stones

- Lateral pancreaticojejunostomy is recommended in the presence of ductal hypertension and expansion of the pancreatic duct due to its strictures or stones at the level of the isthmus, body and tail of the pancreas and the absence of fibrous degeneration of the head and uncinate process of the pancreas. In the presence of a cyst and pancreatic hypertension, a combination of interventions is possible — Roux-en-Y lateral cystopancreatojejunostomy [56, 76, 138, 139, 175].

Grade of recommendations: A. Level of reliability of evidence: 1.

Comments: *Lateral pancreaticojejunostomy allows you to reliably eliminate ductal hypertension at the level of the dorsal segment of the head, body and tail of the pancreas. With fibrous degeneration of the parenchyma of the head and uncinate process of the pancreas, the presence of stones or strictures in the terminal part of the duct of the pancreas, this operation is not effective. Since in most cases with CP the greatest sclerotic changes occur precisely in the pancreatic head, indications for longitudinal pancreatojejunostomy are rare. Lumen of the pancreatic duct is opened all the way — from the head to the tail of the pancreas. Hemostasis with capillary bleeding is provided by coagulation, bleeding arterial and venous vessels are stitched. Stones are removed from the duct of the pancreas and its branches. In case of difficulties in detecting the duct of the gland, as well as to assess the radicality of the operation, intraoperative ultrasound should be performed. The pancreatic parenchyma, even in the presence of intraparenchymal calcifications, is not excised. Pancreatojejunoanastomosis with isolated Roux-en-Y loop of the intestine is formed by a continuous suture of a synthetic monofilament absorbable thread. The Roux-en-Y loop is carried out through a window in the mesentery of the transverse colon.*

Resection operations for chronic pancreatitis

Resection interventions on the pancreas are currently well developed and are a priority, since they can radically eliminate the complications of CP caused by fibrocystic degeneration of the pancreatic

head or distal departments [56, 76, 138, 139, 175]. There are several options for resection of the pancreatic head, each of which has strict indications [56, 76, 138, 139, 175, 178–180].

- Resection of the pancreatic head with longitudinal pancreatojejunostomy (Frey's operation) is recommended for fibrous transformation of the pancreas head, pancreatic hypertension caused by vironolithiasis or ductal strictures [56, 76, 138, 139, 175, 178].

Grade of Recommendation: A. Evidence level: 1.

Comments: Resection of the pancreatic head with longitudinal pancreatic jejunostomy (Frey's operation) provides a reliable elimination of pancreatic hypertension and removal of most of the sclerosed tissue of the pancreatic head, as proposed in the version of the operation modified in 2003 [180]. The duct of the pancreas is opened throughout. The tissue of the head and uncinate process is excised, while maintaining no more than 5 mm of parenchyma adjacent to the wall of the duodenum, the intramural part of the common bile duct and portal vein, remove the stones from the duct of the pancreas and lateral ducts, as far as possible. With the edges of the resulting cavity in the pancreatic head and the opened duct of the pancreas, an anastomosis is formed with the Roux-en-Y of the jejunum with a continuous wrapping suture absorbable synthetic monofilament suture material. A Roux-en-Y at least 60 cm long is conducted through the mesentery of the transverse colon. This operation does not provide a complete exposure from the tissue of the pancreas of the terminal section of the common bile duct and portal vein. Due to the large wound surface in the resection zone of the head, uncinate process and dissected duct of the pancreas in the immediate postoperative period, there is a danger of early bleeding into the lumen of the anastomosis [179, 180].

- The Berne modification of the resection of the pancreatic head is recommended in the presence of not only fibrous degeneration of the parenchyma of the head, but also biliary hypertension [139, 178–181].

Grade of Recommendation: C. Evidence level: 5.

Comments: With the Berne modification of the resection of the pancreatic head, the volume of the removed pancreatic tissue increases due to the complete excision of the parenchyma adjacent to the intramural part of the common bile duct [181]. In the presence of bile hypertension, mechanical jaundice, the lumen of the bile duct can be opened. The resulting flaps of the bile duct wall are sewn to the remaining gland tissue. The duct of the pancreas, if there are stones or strictures in it, dissected, as in Frey's operation. The Roux-en-Y of the jejunum

is sewn along the perimeter of the resected head, uncinate process and MPD. The disadvantage of this operation is the risk of a stricture of the common bile duct inside the cavity of the anastomosis [76, 140]. In the presence of an extended stricture of the common bile duct, it is impractical to open its lumen in the cavity formed after resection of the head. The most reliable way to eliminate biliary hypertension is the formation of hepaticojejunostomy on Roux-en-Y loop of the jejunum.

- Subtotal Beger resection of the pancreatic head is recommended in the presence of these complications in combination with portal hypertension due to compression of the confluence of the superior mesenteric and splenic veins [76, 140, 179–181].

Grade of Recommendation: A. Evidence level: 1.

Comments: The pancreas is mobilized in the region of the isthmus, under which a tunnel is created, exposing the anterior surface of the confluence of the portal vein. The portal and upper mesenteric vein are isolated from the cicatricial case surrounding and squeezing the veins. The tissue of the head and uncinate process is resected with the leave of a strip of parenchyma along the medial wall of the duodenum and the terminal part of the common bile duct no more than 5 mm thick. The stump of the gland body and the remains of the parenchyma along the wall jejunal loop anastomosis with the Roux-en-Y of the jejunum with two joints, and with a small volume of proximal stump of the pancreas, there is no need for its anastomosis with the intestine [179–181].

- Pancreatoduodenal resection is recommended in cases where it is not possible to exclude the presence of a malignant tumor of the pancreatic head, as well as with fibrocystic changes in the pancreatic head in combination with persistent duodenal stenosis that is not amenable to conservative therapy [139, 175, 179–184].

Evidence level: 1, Grade of Recommendation: A.

- Distal resection of the pancreas is recommended in cases where it is not possible to exclude the presence of a tumor of the tail of the pancreas, with postnecrotic pancreatic cyst, replacing the parenchyma of the distal part of the organ [139, 175].

Grade of Recommendation: A. Evidence level: 1.

Comments: Distal resection of the pancreas in CP is performed in cases where it is not possible to exclude the presence of a tumor of the tail of the pancreas; in rare cases — with postnecrotic cysts that completely replace the tail of the pancreas, provided that there is no violation of the outflow of secretion through the duct of the pancreas in the body and pancreatic head. When performing distal resection of the pancreas, in cases where the splenic vessels can be separated from the walls of the postnecrotic cyst, splenectomy should be avoided.

In the presence of subhepatic portal hypertension caused by thrombosis of the splenic vein with varicose veins of the stomach fundus, splenectomy with one of the types of resection-draining intervention is indicated [139, 175].

- When performing resection intervention for CP, it is recommended to perform a pathological examination of the resected pancreatic specimen [47, 90].

Grade of Recommendation: C. Evidence level: 5.

Endovascular interventions for pseudoaneurysms of the celiac trunk basin and the superior mesenteric artery

- Patients with PA branches of the celiac trunk and superior mesenteric artery that have a connection with the pancreatic duct (PA type 1) are recommended a two-stage treatment: endovascular “disconnection” of the aneurysm cavity from the bloodstream, followed by radical surgical treatment of complications of CP. In the presence of type 2 PA, which is not connected to MPD, it is possible to perform endovascular surgery aimed at closing the aneurysm cavity or endoprosthesis of the artery with a coated nitinol stent, which will be the final stage of treatment [185–187].

Grade of Recommendation: C. Evidence level: 4.

Comments: *Patients with PA type 1 at the time of diagnosis are often in serious condition due to anemia due to recurrent intestinal bleeding. Due to the severity of the patients' condition, radical surgical treatment cannot be performed. At the first stage of treatment, it is necessary to stop recurrent bleeding through urgent endovascular intervention [185–187]. The following options for endovascular interventions are recommended: occlusion of the artery distal and proximal to the neck of the aneurysm; occlusion of the aneurysm cavity and afferent artery; endoprosthetics of the artery with a coated stent at the level of the neck of the aneurysm. Endovascular “shutdown” of PA from the bloodstream allows you to eliminate recurrent intestinal bleeding. However, due to the communication of the PA type 1 cavity with the lumen of the pancreatic duct, the effect of pancreatic juice leads to the lysis of thrombotic masses 2–3 weeks after embolization (except in cases where endoprosthetics with a coated stent is performed) [186]. After intensive preparation aimed at eliminating anemia and hypoproteinemia, it is necessary to carry out radical surgical intervention aimed at eliminating complications of CP, which led to the emergence of PA.*

Postoperative complications

Operations for CP are accompanied by a large number of postoperative complications, reaching 20–40 % [188]. In cases where the pancreatic

parenchyma at the time of surgery has not lost exocrine activity, there is a real threat of postoperative pancreatitis and the formation of a pancreatic fistula [175]. Extensive resections of the pancreatic head with a large area of the wound surface create conditions for the occurrence of early bleeding into the lumen of pancreatic jejunoanastomosis.

Postoperative pancreatitis

Postoperative pancreatitis is a frequent complication after pancreatic surgery. Macroscopic manifestations of pancreatitis in the form of vitreous edema of parapancreatic tissue and even plaques of steatonecrosis can be recorded already during surgery [188]. In the immediate postoperative period, clinical signs of pancreatitis are manifestations of endogenous intoxication (persistent tachycardia in the absence of hypovolemia, acrocyanosis, inhibition of spontaneous breathing), discharge from the abdominal cavity through drainage tubes of brown exudate with high content of amylase, gastrostasis and paralytic intestinal obstruction. The listed symptoms indicate the development of severe pancreatitis. The biochemical marker of pancreatitis is an increase in the level of amylase in the blood over 500 u/l. Treatment of postoperative pancreatitis should be conservative and carried out in the intensive care unit [189, 190].

- In postoperative pancreatitis, patients who have undergone surgery for the pancreas are recommended to conduct intensive conservative therapy in the intensive care unit in order to eliminate signs of hyperamylasemia and endogenous intoxication [190].

Grade of Recommendation: C. Evidence level: 4.

Comments: *The scheme of basic conservative therapy includes antibiotic therapy for the prevention and treatment of septic complications; drug suppression of the secretion of the pancreas, stomach and duodenum; elimination of hypovolemia with correction of water-electrolyte and metabolic disorders; improvement of rheological properties of the blood; prevention and treatment of functional insufficiency of the gastrointestinal tract; analgesic and anti-enzymatic therapy. With pancreatic necrosis it is advisable to use extracorporeal methods of detoxification [188–190].*

- For the prevention of complications, patients who have undergone surgery for the pancreas are recommended the prescription of octreotide** in accordance with the instructions for a particular drug [90, 203, 227].

Grade of Recommendation: B. Evidence level: 2.

Comments: *The use of octreotide** in patients with postoperative pancreatitis significantly reduces the level of pro-inflammatory mediators and cytokines in the blood serum (TNF- α , IL-1, IL-6, IL-8), and also reduces the level of systemic inflammatory response [203].*

Pancreatic fistula

• With pancreatic fistulas, conservative therapy and dynamic observation are recommended to ensure adequate outflow of pancreatic secretions. In the presence of pancreatic fistula, there is a real threat of arrosion bleeding [141–143].

Grade of Recommendation: C. Evidence level: 4.

Comments: *Pancreatic fistula is the result of postoperative pancreatitis, against which there is a failure of the sutures of pancreatodigestive anastomosis or pancreatic stump after distal resections [143]. According to the revision of the ISGPF classification of 2017, pancreatic fistulas are divided into 3 types: clinically insignificant pancreatic fistula (former type A according to the ISGPF classification of 2005). B and C [191, 192].*

Intra-abdominal and intestinal bleeding

• With follow operative non-intense bleeding, conservative therapy is recommended aimed at correcting hemodynamics and the hemostasis system. To clarify the source of bleeding, CT with contrast and/or angiography should be performed [193–198].

Evidence level: 4, Grade of recommendations: C.

• If a bleeding artery is detected during an angiographic examination, endovascular hemostasis [193–198].

Evidence level: 2, Grade of recommendations: B.

• With intense bleeding and the inability to perform endovascular intervention, it is recommended to perform relaparotomy in order to identify the source of bleeding. With bleeding from soft tissues and in the absence of pancreatic necrosis, necrotic parapancreatitis, it is possible to ensure hemostasis by stitching. With arrosion bleeding from the main vessels (mesenteric portal trunk, splenic vein, arteries of the celiac trunk basin and upper mesenteric arteries), resulting from postoperative pancreatic necrosis, it is possible to perform pancreatectomy and splenectomy [193–198].

Evidence level: 2, Grade of recommendations: B.

Comments: *The probability of bleeding after resection operations on the pancreas reaches 10 %, while the mortality rate is 1.2 % [196, 197]. (Level of reliability of evidence 2, Grade of recommendations B). Adequate external drainage of the surgical zone reduces the risk of developing arrosive bleeding.*

Bleeding after pancreatic resection surgery should be classified according to the recommendations of the international group of researchers in the field of pancreatic surgery (ISGPS) [192, 193] taking into account the following factors:

1 — the time of onset of bleeding — the first 24 hours after the completion of the operation — early bleeding; later than 24 hours is arrosive as a rule;

2 — the severity of bleeding — the patient's condition, the level of hemoglobin and the need for transfusion of blood components;

3 — the source and localization of bleeding — intraluminal (into the lumen of the gastrointestinal tract), or intra-abdominal bleeding [191–193].

Bleeding onset time (ISGPS, 2007):

– early — occurs in the first 24 hours after surgery, caused by technical reasons: inadequate hemostasis during surgery, coagulopathy, damage to the vessel wall by coagulation when performing lymphatic dissection;

– later — occurs more than 24 hours after the end of the operation; the causes of bleeding are postoperative pancreatitis and pancreatic fistula, intra-abdominal abscesses, ulcerations at the site of anastomosis, the formation of arterial pseudoaneurysms [192].

In a multicenter study conducted by E. Yekebas (2007) based on the analysis of 1669 resection interventions for the pancreas, the classification of bleeding according to the severity of ISGPS [198].

1. “Sentinel bleeding”, characterized by a short flow of a small amount of blood through the drains from the abdominal cavity or nasogastric tube, there may be vomiting of “coffee grounds” or melena; there are no clinical manifestations of acute blood loss (tachycardia, lowering blood pressure), the hemoglobin level does not decrease by more than 15 g/l. Bleeding stops on its own, there is no need for blood transfusion. In this case, recurrence of bleeding is possible within 12 hours.

2. Non-intensive post-resection bleeding is characterized by blood flow through drains from the abdominal cavity, a decrease in hemoglobin levels to 30 g/l, the presence of clinical manifestations of acute blood loss or without them.

3. Intensive post-resection bleeding is characterized by a decrease in hemoglobin levels of more than 30 g/l, the presence of pronounced clinical manifestations of acute blood loss [192].

Early postoperative bleeding. *A specific feature of operations in CP (longitudinal pancreatojejunostomy, Frey's operation, the Berne modification of the resection of the pancreatic head) is the formation of a large wound surface of the pancreatic parenchyma and a significant length of dissection of the wall of the jejunum used for anastomosis. As a result, in the immediate postoperative period, bleeding may occur into the lumen of the anastomosis both from the pancreatic parenchyma and the wall of the jejunum. Clinical manifestations are reduced to severe pain in the upper abdomen. As a result, in the early postoperative period, bleeding may occur in the lumen of the anastomosis both*

from the pancreatic parenchyma and the wall of the jejunum. Clinical manifestations are reduced to severe pain in the upper abdomen due to blood overstretching of the Roux-en-Y, general symptoms of acute blood loss and melena.

Early non-intense bleeding into the lumen of pancreatic jejunoanastomosis is subject to conservative treatment. With intense bleeding, an emergency angiographic examination should be performed, followed by embolization of the bleeding vessel. If it is not possible to perform endovascular intervention, relaparotomy is performed. With relaparotomy, it is necessary to separate the anterior lip of pancreatojejunoanastomosis and stitch the bleeding vessel, and then perform reanastomosing. It is unacceptable to do enterotomy through the anterior lip of the anastomosis, as this inevitably leads to the failure of the sutures due to a violation of the blood supply to the intestinal wall.

Late postoperative bleeding. Later bleeding, which is arrosic, creates a real threat to the life of the patient and requires conservative therapy for non-intensive bleeding, and with intensive — emergency endovascular intervention with embolization of an arrosed vessel or emergency relaparotomy [199]. With relaparotomy, it is necessary to take into account the state of pancreatic degenerative anastomosis, pancreatic stump and parapancreatic tissue. Bleeding at the time of surgery can be taken into account to cease, which makes it very difficult to identify its source. Postoperative pancreatic necrosis and necrotic parapancreatitis, in combination with arrosion bleeding from the great vessels, is an unfavorable factor and, as an exclusive measure, may require the performance of pancreatic extirpation and splenectomy.

4. Medical rehabilitation, medical indications and contraindications to the use of rehabilitation methods

- For patients with preserved exocrine pancreatic function after the termination of the relapse of CP prescription of digestive enzyme preparations in a daily dose of 100–150 thousand lipase units per day for 3–6 months is recommended [92].

Grade of Recommendation: B. Evidence level: 2.

- With the development of exocrine pancreatic insufficiency, patients with CP are recommended lifelong enzyme replacement therapy, often with the addition of PPN (for example: #omeprazole** from 10 to 40 mg bid) to increase the efficacy of digestive enzyme [111, 112, 116–118].

Grade of Recommendation: C. Evidence level: 4.

Comments: The further prognosis for patients with CP is determined by the possible development

of complications requiring surgical correction (associated to corresponding intraoperative mortality rate). The standardized mortality rate of patients with CP is 3.6: 1 (i.e., patients with any form of CP die 3.6 times more often than people of the same age from the general population) [200].

- All patients preparing for surgery for CP are recommended to carry out the prevention of infectious complications with broad-spectrum antibacterial drugs 30 minutes before surgery (in the absence of medical contraindications) [195, 201, 202].

Grade of Recommendation: C. Evidence level: 4.

Comments: Postoperative rehabilitation of patients with chronic pancreatitis complies with the principles of accelerated rehabilitation after surgery (ERAS- early recovery after surgery). Recent studies have shown that the ERAS program reduces the length of hospital stay by 30–50 %. At the same time, there is also a decrease in the postoperative complications rate by 40 % [195, 202–204].

- Early postoperative activation is recommended to all patients operated for complicated chronic pancreatitis to reduce the risk of postoperative complications [202–205].

Grade of Recommendation: B. Evidence level: 2.

Comments: Bed rest increases the risk of deep vein thrombosis, atelectasis and hypostatic pneumonia, contributes to impaired microcirculation and increases the risk of cardiovascular complications in the postoperative period [33]. The patient can be activated and transferred to upright position during the first 4 hours after surgery [26, 28]. Of particular importance is early physical activation for patients with a high risk of developing postoperative complications. Early activation involves the transfer of patients from the intensive care unit to the specialized department the day after surgery at “smooth” early postoperative period, independent physical activity within the ward.

- All patients operated for complicated forms of chronic pancreatitis should undergo multimodal analgesia for painless activation and accelerated rehabilitation [202–205].

Grade of Recommendation: B. Evidence level: 2.

Comments: The multimodal analgesia strategy provides a parallel effect for all parts of the pathogenesis of pain and includes the paracetamol** prescription along with one of the types of neuroaxial or regional analgesia.

- Early resumption of enteral nutrition for rapid rehabilitation for all patients operated for complicated forms of chronic pancreatitis [202–205].

Grade of Recommendation: B. Evidence level: 2.

Comments: Oral intake of water up to 1000 ml/day at ongoing infusion therapy the day after

surgery; after 2 days — increase in the volume of drinking fluid to 1500 ml along with decrease in the intravenous infusion volume, beginning of enteral nutrition; complete cancellation of infusion therapy, enteral nutrition.

- Early removal of catheters (central venous, urinary) and abdominal drains is recommended for all patients operated for complicated forms of chronic pancreatitis [202–205].

Grade of Recommendation: B. Evidence level: 2.

Comments: *Prolonged nasogastric intubation in the postoperative period is associated with high risk of gastroesophageal reflux, the development of pneumonia and atelectasis, delay in the recovery of gastrointestinal peristalsis [205] as a result it should not be used routinely in the postoperative period. Nasogastric tube installed for decompression of the upper gastrointestinal tract intraoperatively should be removed at the end of anesthesia, in rare cases (at the risk of developing gastrostasis) — in the first postoperative day. Removal of drainage from the abdominal cavity — for 4–5 postoperative days with the volume of discharge under 100 ml and the absence of 2-fold increase of amylase in it. If there are signs of pancreatic fistula, the drainage tube is not removed until the discharge is completely stopped.*

- All patients operated for complicated forms of chronic pancreatitis are recommended to administer the prophylactic dose of heparin in 12 hours prior to surgery and for up to 4 weeks after surgery in order to prevent thromboembolism [202–205].

Grade of Recommendation: B. Evidence level: 2.

Comments: *Long-term operations increase the risk of thromboembolism, so almost all patients when planning extensive operations on the pancreas are shown the prevention of deep vein thrombosis. Mechanical prevention of thrombosis (elastic and dynamic compression) is recommended for all hospitalized patients [205].*

5. Prevention and dispensary observation, medical indications and contraindications for prevention methods

Prevention of CP is based on extrapolation of data from cohort epidemiological studies, according to the results of which it can be assumed that the restriction of alcohol intake and tobacco smoking (categorical ban in patients with acute pancreatitis or established diagnosis of CP) may be a factor reducing the risk of progression of CP. In persons with symptomatic cholelithiasis, attacks of chronic calculous cholecystitis and biliary pancreatitis by preventing

subsequent attacks of pancreatitis, elective cholecystectomy can be considered.

Empirical recommendations on dietary prophylaxis, the need to abandon almost all types of food, including coffee, chocolate, fats of any origin today are not scientifically based. It is possible (since not enough has been studied) that other factors associated with nutrition may be more significant for provoking an exacerbation of CP — obesity, overeating and hypokinesia after eating (with the development of high intra-abdominal pressure), chronic deficiency of antioxidants in food, hypercholesterolemia, combined effect of dietary factors, ethanol and components of tobacco smoke, etc. At the same time, we must remember the reverse side of the coin, when some highly compliant patients scrupulously follow a strict diet in order to prevent repeated attacks of pancreatitis (these are, as a rule, persons without alcoholic history, non-smokers) and bring themselves to nutritional deficiency with multivitamin deficiency, kwashiorkor, anemia, etc.

- Thus, based on the results of a number of experimental, epidemiological and pilot studies, empirical long-term experience to all patients with CP in order to prevent exacerbations of the disease, the following measures for lifestyle modification can be recommended: fractional nutrition (4–5 times per day, in uniform portions with the same proportion of fat-containing foods in the diet), refusal to overeat; creating a balanced diet with a restriction of saturated fats and cholesterol; including in the diet a sufficient amount of dietary fiber (vegetable fiber); sufficient physical activity; eating a variety of foods low in saturated fats and cholesterol (unrefined vegetable fats are somewhat limited only in overweight people); choosing a diet with a sufficient amount of dietary fiber, contained in cereal products, vegetables and fruits; balance between the amount of food taken and physical activity (to stabilize weight with aiming for ideal body mass age-adjusted) [202–204].

Grade of Recommendation: C. Evidence level: 5.

- All patients suffering from CP are advised to completely stop drinking alcohol in order to reduce the frequency of exacerbations and mortality [24, 90, 206].

Grade of Recommendation: C. Evidence level: 4.

Comments: *Stop of alcohol intake reduces the symptoms of CP, primarily reducing/completely relieving pain, slowing the development of exocrine pancreatic insufficiency [24, 90, 206].*

- All patients suffering from CP are advised to quit smoking completely in order to reduce pain and prevent the development of complications of CP [92].

Evidence level: 5, Grade of recommendation: C.

Comments: *All patients with CP are advised to quit smoking as significant and independent factor in the CP development [92].*

- Patients with gallstone disease in order to prevent attacks of biliary pancreatitis are recommended to undergo surgical treatment: cholecystectomy, endoscopic choledocholithoextraction [203].

Grade of Recommendation: C. Evidence level: 5.

- Dispensary observation by local physician, general practitioner or gastroenterologist at the place of residence is recommended after surgical treatment with comprehensive examination 1 time per year for patients who have undergone invasive interventions for chronic pancreatitis [38, 56, 61].

Grade of Recommendation: C. Evidence level: 5.

For effective primary prevention of CP the concept of total dispensary observation of the population may be effective in order to timely identify the pathology of the biliary tract, hyperlipidemia, stigmata of latent alcohol abuse, etc. However, so far in no country in the world has such an idea found practical application, since its implementation is worth a lot of material costs. The answer about the expediency of such tactics can be given by pharmacoeconomic studies, but to expect their initiation, taking into account the growing, but relatively low frequency of CP in the population should be recognized as unrealistic for the time being.

6. Organization of medical care

Stages of medical care

Outpatient and polyclinic stage — the identification of persons with suspected CP, the prescription of diagnostic manipulations, the diagnosis of CP, the prescription of conservative therapy followed by dynamic observation. With the ineffectiveness of conservative therapy — referral for surgical treatment.

Stationary stage

In the inpatient treatment of patients with CP, a three-level system of medical care should be implemented.

Levels of inpatient care for the population

The first level is medical organizations that have in their structure units that provide the population with primary health care and/or specialized (with the exception of high-tech) medical care **within the municipality**.

The scope of medical care at the first level: conservative therapy of CP during the relapse period, referral to second-level institutions to perform palliative interventions in case of biliary hypertension, duodenal obstruction, additional treatment/rehabilitation of patients after operations performed in the

2nd and 3rd level hospitals. Patients with urgent complications requiring specialized high-tech care (X-ray endovascular stopping portal or arterial bleeding, stenting of pancreatic ducts), are referred to the 3rd level hospitals, bypassing the 2nd level.

Indications for hospitalization in first-level hospital — a clinical picture of exacerbation of CP, laboratory, ultrasound diagnostics, conservative therapy.

The grounds for discharge from the hospital of the first level are the copulation of the pain syndrome, the normalization of laboratory parameters (general amylase, pancreatic amylase, urine amylase, leukocyte level).

The second level is medical organizations that have departments and (or) centers that provide specialized (with the exception of high-tech) medical care to the population of **several municipalities** in their structure, as well as emergency medical care hospitals.

The scope of medical care at the second level: palliative operations for obstruction of the biliary tract, subcompensated and decompensated duodenal obstruction, transfer from the first-level hospital in the development of conditions requiring treatment in intensive care and surgical intervention (bleeding from PA).

Indications for hospitalization in a second-level hospital: the presence of a symptom complex of biliary obstruction, subcompensated, decompensated duodenal stenosis, pronounced persistent pain syndrome.

The grounds for discharge from the second-level hospital are clinical and laboratory signs of relief of mechanical jaundice after intervention, restoration of evacuation from the stomach, relief of pain.

The third level is medical organizations that have in their structure units that provide the population with high-tech medical care associated with technically complex interventions, with a high risk of perioperative complications that require joint work of diagnostic, surgical, endoscopic, anesthesiology and resuscitation, X-ray endovascular services, which should be available around the clock. This condition may be implemented only in high-volume centers.

Indications for hospitalization in a third-level hospital — complicated course of CP (persistent pain syndrome that is not amenable to drug therapy; ductal hypertension of the pancreas due to MPD stones or strictures of the pancreatic duct; postnecrotic pancreatic cysts of the pancreas; mechanical jaundice caused by compression of terminal CBD; portal hypertension with bleeding from varicose veins due to compression of the portal vein confluence; persistent violation of the passage of food through the duodenum; PA arteries pool of the celiac trunk and superior mesenteric artery, suspected malignancy,

external and internal fistulas of the pancreas), requiring surgery in the volume of resection of the pancreas, PDR, distal resection of the pancreas, endovascular interventions.

The grounds for discharge from the third-level hospital are a satisfactory condition in the postoperative period, the absence of complications [202, 204].

Tactics of managing patient with CP for general practitioner and gastroenterologist

The tactics of managing a patient with CP are based on several important components:

1. Determination of the diagnosis of CP (i.e. confirmation or exclusion of CP, causing difficulties in the early stages of the disease);
2. Attempt to determine the etiology of CP (since the etiotropic treatment is most effective);
3. Determination of the stage of CP (which determines the choice of treatment tactics and affects the prognosis);
4. Diagnosis of pancreatic insufficiency (is the basis for choosing a scheme of enzyme replacement therapy and insulin therapy, doses of drugs or recognition of the need for surgical treatment);
5. Development of a treatment plan (in some cases, a joint decision with surgeons, endoscopists, endocrinologists);
6. Determination of the prognosis, taking into account the initial situation and the chosen medical tactics.

The diagnosis of “definite CP” (Algorithm 1) is established using highly informative radiological methods according to morphological signs in combination with clinical manifestations (at indecisive conclusion of ultrasound — at least CT). In the event that neither ultrasound nor CT give confirmation of the diagnosis, the patient can be observed and treated with a probable diagnosis of CP. So, if the diagnosis of CP is convincingly proven, on the first an attempt at an etiotropic (most effective) effect is carried out. First of all, this applies to etiological forms that require timely and specific effects — at AIP — corticosteroids for systemic use, in obstructive pancreatitis — surgical or endoscopic decompression, etc. In the presence of exocrine pancreatic insufficiency, it is advisable to determine its type — primary (with a decrease in elastase-1 if the conditions of collection are met) or secondary (with a normal level of elastase), which will determine the duration enzyme replacement therapy. The duration of pancreatin capsules** in secondary pancreatic insufficiency intake is determined by the period of resolution of symptoms, the possibility of identification and eliminating secondary causes of insufficiency (e.g. small intestinal bacterial overgrowth syndrome). In case of relapse of steatorrhea after discontinuation or reduction of the dose of pancreatin** despite the normal values of fecal elastase-1, lifelong enzyme

replacement therapy is necessary. For a patient with low values of fecal elastase-1 in the absence of condition for false-positive result pancreatin lifelong enzyme replacement therapy is indicated. In persistent pain resistant to combined pharmacotherapy using pancreatin**, analgesics, pregabalin** for 3 months, it is advisable to discuss the patient in team-based discussion together with surgeons and endoscopists for endoscopic or surgical treatment. When prescribing narcotic analgesics, high risk of dependence develops, which dictates a more compressed time frame to decide on the possible need for endoscopic and/or surgical treatment.

If it is impossible for various reasons to carry out adequate morphological verification of CP, as well as the fact that the most common method for assessing the state of the pancreatic parenchyma in Russia at the present time is ultrasound, in some patients the diagnosis of “chronic pancreatitis” is probable or possible depending on the history data and clinical signs (Algorithm 2). A similar situation develops with insufficient CT data, and in some cases even EUS, in the diagnosis of CP (uncertain, probable CP or possible CP). In the presence/suspicion of exocrine pancreatic insufficiency, it is also advisable to determine its type — primary (with a decrease in elastase-1) or secondary (with a normal level of elastase), which will determine the duration of enzyme replacement therapy and allow us to assert with greater confidence the presence of CP (a combination of inconclusive radiological criteria and pancreatic insufficiency). Duration of intake of pancreatin capsules** in secondary pancreatic insufficiency is also determined by the period of resolution of symptoms, the possibility of revealing and eliminating secondary causes of insufficiency (for example, the small intestinal bacteria overgrowth syndrome). Due to the lack of confidence in the “pancreatic” type of diabetes, the choice of hypoglycemic agent should be decided together with endocrinologist. In the absence of the effect of conservative techniques aimed at relieving pain, in contrast to the situation of “definite CP”, before consulting with a surgeon, it is advisable, first of all, to clarify the diagnosis of CP using reliable methods for assessing the pancreatic morphology (EUS, CT, MRCP).

7. Additional information (including factors affecting the outcome of the disease or condition)

Factors affecting the outcome of surgical treatment of chronic pancreatitis

Up to 20 % of operated patients are not satisfied with the result of surgical treatment [205]. This primarily concerns the recurrence or persistence of pain after surgery [205, 207]. The factors affecting

the efficacy of surgery are not fully understood. One of them is the volume of resection of the pancreatic head. As a result of meta-analysis conducted in 2016, which included 323 patients after resection-draining interventions on the pancreas in various modifications, it was noted that in all cases surgical treatment had a satisfactory result [208, 209]. However, none of the publications included in the meta-analysis described a method for objectively estimating the volume of resection of the pancreatic head.

Another possible factor affecting the outcome of treatment is the duration of surgery. Surgery for CP performed in the early stages of the disease (up to 3 years from the initial manifestation) leads to better long-term results. Recently, there have been isolated single-center studies noting the advantage of surgical treatment of CP in the early stages from the initial manifestation of the disease (up to 3 years) [208, 209].

Prognosis of the course of CP

Currently, there is no prognostic system of the course of chronic pancreatitis approved by the professional community. Large cohort studies and

meta-analyses are needed to more accurately identify the factors that affect the outcome of CP.

Obviously, when predicting the course of CP, it is necessary to rely on the data of the physical state of the patient (BMI), the influence of toxic factors (alcohol, smoking), laboratory test data (the level of glycosylated hemoglobin of the blood, C-reactive protein, albumin), the state of the pancreas (post-necrotic cysts and stones), the presence of biliary strictures.

For an objective assessment of the patient's condition in dynamics, questionnaires are widely used, such as the visual-analog scale (VAS) (appendix G8), numeric rating scale (NRS) (appendix G9), as well as questionnaires for assessing the quality of life (QOL) SF-36 (appendix G10), QLQ -C30 (appendix G10) [209–211].

To slow down fibrous and inflammatory processes in the pancreas and improve the condition of patients, lifestyle modification is necessary, including complete rejection of alcohol, compliance with dietary recommendations, and adequate [201].

Criteria for assessing the quality of medical care

№	Quality criteria	UDD	CID
1	Determination of the activity of serum alpha-amylase in exacerbation of pancreatitis – completed on the first day after hospitalization of the patient	2	C
2	Determination of the activity of serum alpha-amylase in relapse of pancreatitis at least 2 times in dynamics during single hospitalization	2	B
3	Abdominal ultrasound performed	5	C
4	Examination by surgeon in the presence of persistent pain syndrome or complications of chronic pancreatitis	2	B
5	Relief of abdominal pain achieved	2	B
6	CT with intravenous contrast to verify the diagnosis of «chronic pancreatitis» in the primary diagnosis of the disease (The study was performed according to the pancreatic protocol with iv contrast enhancement and description of all 4 phases of contrast) (<i>for 3rd level medical organizations</i>)	3	C
7	MRI / MRCP in patients with chronic pancreatitis and newly diagnosed cystic formation of the pancreas (<i>for 3rd level medical organizations</i>)	2	B
8	Endoscopic ultrasound examination of the pancreatobiliary zone with suspected obstructive etiology of pancreatitis (clinical or radiological signs of pancreatic or biliary hypertension, endoscopic signs of changes in the large duodenal papilla) (<i>for 3rd level medical organizations</i>)	2	B
9	Determination of the level of IgG ₄ in the blood serum with suspected autoimmune etiology of chronic pancreatitis (diffuse or focal enlargement of the pancreas according to CT or MRI) (<i>for 3rd level medical organizations</i>)	2	B
10	Pancreatin form** for replacement therapy of exocrine pancreatic insufficiency should be capsules	1	A
11	For replacement therapy, the prescription of pancreatin** in capsules at a dose of 25-40 thousand IU lipase for the main meal and 10-25 IU lipase for an intermediate meal, with a multiplicity of at least 5 times / day.	1	A
12	Monitoring the efficacy of replacement therapy according to clinical indicators of trophological status after 6 months from onset of replacement therapy (for the outpatient stage of treatment)	2	B
13	Prevention of infectious complications with broad-spectrum antibacterial drugs was carried out 30 minutes before surgery (in the absence of medical contraindications)	2	B
14	A pathologic examination of the surgical material of the pancreas was performed (during surgical intervention)	5	C

References / Литература

- Ивашкин В.Т. Горизонты клинической гастроэнтерологии. Рос журн гастроэнтерол гепатол колопроктол. 1993;1:6–12. [Ivashkin V.T. Horizons of clinical gastroenterology. Rus J Gastroenterol Hepatol Coloproctol. 1993;1:6–12 (In Russ.).]
- Clain J.E., Pearson R.K. Diagnosis of chronic pancreatitis. Is a gold standard necessary? Surg Clin North Am. 1999;79(4):829–45. DOI: 10.1016/s0039-6109(05)70046-3
- Etemad B., Whitcomb D.C. Chronic Pancreatitis: Diagnosis, Classification, and New Genetic Developments. Gastroenterology. 2001;120(3):682–707. DOI: 10.1053/gast.2001.22586
- Григорьева И.Н., Никитенко Т.М., Ямлиханова А.Ю., Максимов В.Н., Мироненко Т.В., Воевода М.И. Алкогольный панкреатит: гендерные, возрастные, генетические особенности. Бюллетень Сибирского отделения Российской академии медицинских наук. 2009;3:42–7. [Grigorieva I.N., Nikitenko T.M., Yamlikhanova A.Yu., Maksimov V.N., Mironenko T.V., Voevoda M.I. Alcoholic pancreatitis: gender, age, genetic features. Bulletin of the Siberian Branch of the Russian Academy of Medical Sciences. 2009;3:42–7 (In Russ.).]
- Andriulli A., Botteri E., Almasio P.L., Vantini I., Uomo G., Maisonneuve P., et al. Smoking as a cofactor for causation of chronic pancreatitis: a meta-analysis. Pancreas. 2010;39(8):1205–10. DOI: 10.1097/MPA.0b013e3181df27c0
- Lugea A., Gerloff A., Su H.Y., Xu Z., Go A., Hu C., et al. The Combination of Alcohol and Cigarette Smoke Induces Endoplasmic Reticulum Stress and Cell Death in Pancreatic Acinar Cells. Gastroenterology. 2017;153(6):1674–86. DOI: 10.1053/j.gastro.2017.08.036
- Cote G.A., Yadav D., Slivka A., Hawes R.H., Anderson M.A., Burton F.R., et al. Alcohol and smoking as risk factors in an epidemiology study of patients with chronic pancreatitis. Clin Gastroenterol Hepatol. 2011;9(3):266–73; quiz e27. DOI: 10.1016/j.cgh.2010.10.015
- Xiao A.Y., Tan M.L., Wu L.M., Asrani V.M., Windsor J.A., Yadav D., et al. Global incidence and mortality of pancreatic diseases: a systematic review, meta-analysis, and meta-regression of population-based cohort studies. Lancet Gastroenterol Hepatol. 2016;1(1):45–55. DOI: 10.1016/S2468-1253(16)30004-8
- Wu B.U., Batech M., Dong E.Y., Duan L., Yadav D., Chen W. Influence of Ambulatory Triglyceride Levels on Risk of Recurrence in Patients with Hypertriglyceridemic Pancreatitis. Dig Dis Sci. 2019;64(3):890–7. DOI: 10.1007/s10620-018-5226-x
- Whitcomb D.C., Gorry M.C., Preston R.A., Furey W., Sossenheimer M.J., Ulrich C.D., et al. Hereditary pancreatitis is caused by a mutation in the cationic trypsinogen gene. Nat Genet. 1996;14(2):141–5. DOI: 10.1038/ng1096-141
- Sharer N., Schwarz M., Malone G., Howarth A., Painter J., Super M., et al. Mutations of the cystic fibrosis gene in patients with chronic pancreatitis. N Engl J Med. 1998;339(10):645–52. DOI: 10.1056/NEJM199809033391001
- Ohmuraya M., Yamamura K. Roles of serine protease inhibitor Kazal type 1 (SPINK1) in pancreatic diseases. Exp Anim. 2011;60(5):433–44. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22041280>
- Кучерявый Ю.А., Петрова Н.В., Тибилова З.Ф. Мутации гена панкреатического секреторного ингибитора трипсина N34S у больных хроническим идиопатическим панкреатитом. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2011;7:7–12. [Kucheryavy Yu.A., Petrova N.V., Tibilova Z.F. Mutations of the gene of the pancreatic secretory inhibitor trypsin N34S in patients with chronic idiopathic pancreatitis. Experimental and clinical gastroenterology. 2011;7:7–12 (In Russ.).]
- Di Leo M., Bianco M., Zupparado R.A., Guslandi M., Calabrese F., Mannucci A., et al. Meta-analysis of the impact of SPINK1 p.N34S gene variation in Caucasian patients with chronic pancreatitis. An update. Dig Liver Dis. 2017;49(8):847–53. DOI: 10.1016/j.dld.2017.04.023
- Кучерявый Ю.А., Оганесян Т.С. Аутоиммунный панкреатит: алгоритмы диагностики и подходы к лечению. Клинические перспективы гастроэнтерологии, гепатологии. 2010;6:3–10. [Kucheryavy Yu.A., Hovhannisyan T.A. Autoimmune pancreatitis: diagnostic algorithms and treatment approaches. Clinical perspectives of gastroenterology, hepatology. 2010;6:3–10 (In Russ.).]
- Охлобыстин А.В. Аутоиммунный панкреатит: новые представления о патогенезе, диагностике и лечении. Доказательная гастроэнтерология. 2013;1:22–7. [Okhlobystin A.V. Autoimmune pancreatitis: new concepts of pathogenesis, diagnostics, and treatment. Russian Journal of Evidence-Based Gastroenterology. 2013;1:22–7 (In Russ.).]
- Маев И.В., Кучерявый Ю.А. Болезни поджелудочной железы. В 2-х т. М.: Медицина — Шико, 2008. 976 с. [Maev I.V., Kucheryavy Yu.A. Pancreatic diseases. In 2 vol. Moscow: Medicine Publ. — Shiko Publ., 2008. 976 p. (In Russ.).]
- Kager L.M., Lekkerkerker S.J., Arvanitakis M., Delhaye M., Fockens P., Boermeester M.A., et al. Outcomes After Conservative, Endoscopic, and Surgical Treatment of Groove Pancreatitis: A Systematic Review. J Clin Gastroenterol. 2017;51(8):749–54. DOI: 10.1097/MCG.0000000000000746
- DiMaggio M.J., DiMaggio E.P. Chronic pancreatitis. Curr Opin Gastroenterol. 2010;26(5):490–8. DOI: 10.1097/MOG.0b013e32833d11b2
- Jupp J., Fine D., Johnson C.D. The epidemiology and socioeconomic impact of chronic pancreatitis. Best Pract Res Clin Gastroenterol. 2010;24(3):219–31. DOI: 10.1016/j.bpg.2010.03.005
- Shimizu K., Shiratori K. Chronic pancreatitis. 1. Its epidemiology and symptoms. Nihon Naika Gakkai Zasshi. 2010;99(1):36–40. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20373578>
- Spanier B.W., Dijkgraaf M.G., Bruno M.J. Epidemiology, aetiology and outcome of acute and chronic pancreatitis: An update. Best Pract Res Clin Gastroenterol. 2008;22(1):45–63. DOI: 10.1016/j.bpg.2007.10.007
- Warshaw A.L., Banks P.A., Fernandez-Del Castillo C. AGA technical review: treatment of pain in chronic pancreatitis. Gastroenterology. 1998;115(3):765–76. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9721175>
- Ammann R.W., Muellhaupt B. The natural history of pain in alcoholic chronic pancreatitis. Gastroenterology. 1999;116(5):1132–40. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10220505>
- Holleman R.A., Hallensleben N.D.L., Mager D.J., Kelder J.C., Besselink M.G., Bruno M.J., et al. Pancreatic exocrine insufficiency following acute pancreatitis: Systematic review and study level meta-analysis. Pancreatology. 2018;18(3):253–62. DOI: 10.1016/j.pan.2018.02.009
- Ahmed S.A., Wray C., Rilo H.L., Choe K.A., Gelrud A., Howington J.A., et al. Chronic pancreatitis: recent advances and ongoing challenges. Curr Probl Surg. 2006;43(3):127–238. DOI: 10.1067/j.cpsurg.2005.12.005
- Zhu X., Liu D., Wei Q., Lin H., Zhi M., Chen Y., et al. New-Onset Diabetes Mellitus After Chronic Pancreatitis Diagnosis: A Systematic Review and Meta-analysis. Pancreas. 2019;48(7):868–75. DOI: 10.1097/MPA.0000000000001359
- Borrmann P.C., Botha J.F., Ramos J.M., Smith M.D., Van der Merwe S., Watermeyer G.A., et al. Guideline for the diagnosis and treatment of chronic pancreatitis. S Afr Med J. 2010;100(12 Pt 2):845–60. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21414280>

29. Cui Y., Andersen D.K. Pancreatogenic diabetes: special considerations for management. *Pancreatology*. 2011;11(3):279–94. DOI: 10.1159/000329188
30. Malka D., Hammel P., Maire F., Rufat P., Madeira I., Pessione F., et al. Risk of pancreatic adenocarcinoma in chronic pancreatitis. *Gut*. 2002;51(6):849–52. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12427788>
31. Lankisch P.G. Natural course of chronic pancreatitis. *Pancreatology*. 2001;1(1):3–14. DOI: 10.1159/000055786
32. Yeo C.J., Bastidas J.A., Lynch-Nyhan A., Fishman E.K., Zinner M.J., Cameron J.L. The natural history of pancreatic pseudocysts documented by computed tomography. *Surg Gynecol Obstet*. 1990;170(5):411–7. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2326721>
33. Gouyon B., Levy P., Ruzsiewicz P., Zins M., Hammel P., Vilgrain V., et al. Predictive factors in the outcome of pseudocysts complicating alcoholic chronic pancreatitis. *Gut*. 1997;41(6):821–5. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9462217>
34. Li Z.R., Cao D., Li J., Yang H., Han X.L., Xue H.D., et al. Clinical Features and Outcomes of Paraduodenal Pancreatitis. *Zhongguo Yi Xue Ke Xue Yuan Xue Bao*. 2018;40(3):328–33. DOI: 10.3881/j.issn.1000-503X.2018.03.005
35. Larjani S., Bruckschwaiger V.R., Stephens L.A., James P.D., Martel G., Mimeault R., et al. Paraduodenal pancreatitis as an uncommon cause of gastric outlet obstruction: A case report and review of the literature. *Int J Surg Case Rep*. 2017;39:14–8. DOI: 10.1016/j.ijscr.2017.07.043
36. Барванян Г.М. Хирургическая тактика при хроническом панкреатите, осложненном обструкцией желчных путей и двенадцатиперстной кишки. *Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова*. 2016;11:33–7. [Barvanian G.M. Surgical management of chronic pancreatitis complicated by biliary and duodenal obstruction. *Pirogov Russian Journal of Surgery = Khirurgiya. Zhurnal im. N.I. Pirogova*. 2016;11:33–7 (In Russ.)]. DOI: 10.17116/hirurgia20161133-37
37. Kleeff J., Whitcomb D.C., Shimosegawa T., Esposito I., Lerch M.M., Gress T., et al. Chronic pancreatitis. *Nat Rev Dis Primers*. 2017;3:17060. DOI: 10.1038/nrdp.2017.60
38. Conwell D.L., Lee L.S., Yadav D., Longnecker D.S., Miller F.H., Morteale K.J., et al. American Pancreatic Association Practice Guidelines in Chronic Pancreatitis: evidence-based report on diagnostic guidelines. *Pancreas*. 2014;43(8):1143–62. DOI: 10.1097/MPA.0000000000000237
39. Latorre Fragua R.A., Manuel Vazquez A., Lopez Marciano A.J., Gijon De La Santa L., de la Plaza Llamas R., Ramia Angel J.M. Pancreatic Surgery in Chronic Pancreatitis Complicated by Extrahepatic Portal Hypertension or Cavernous Transformation of the Portal Vein: A Systematic Review. *Scand J Surg*. 2019;1457496919857260. DOI: 10.1177/1457496919857260
40. Кубышкин В.А., Кригер А.Г., Цыганков В.Н., Варва А.Б. Лечение больных хроническим панкреатитом, осложненным ложными аневризмами артерий бассейна брюшного ствола и верхней брыжеечной артерии. *Вестник экспериментальной и клинической хирургии*. 2012;V(1):12–21. [Kubishkin V.A., Krieger A.G., Tsygankov V.N., Varava A.B. Treatment of patients with chronic pancreatitis complicated with false aneurysm of celiac trunk artery basin and superior mesenteric artery. *Journal of Experimental and Clinical Surgery*. 2012;V(1):12–21 (In Russ.)]. DOI: 10.18499/2070-478X-2012-5-1-12-21
41. Haaber A.B., Rosenfalck A.M., Hansen B., Hilsted J., Larsen S. Bone mineral metabolism, bone mineral density, and body composition in patients with chronic pancreatitis and pancreatic exocrine insufficiency. *Int J Pancreatol*. 2000;27(1):21–7. DOI: 10.1385/IJGC:27:1:21
42. Lindkvist B., Dominguez-Munoz J.E., Luaces-Requeira M., Castineiras-Alvarino M., Nieto-Garcia L., Iglesias-Garcia J. Serum nutritional markers for prediction of pancreatic exocrine insufficiency in chronic pancreatitis. *Pancreatology*. 2012;12(4):305–10. DOI: 10.1016/j.pan.2012.04.006
43. Martinez-Moneo E., Stigliano S., Hedstrom A., Kaczka A., Malvik M., Waldthaler A., et al. Deficiency of fat-soluble vitamins in chronic pancreatitis: A systematic review and meta-analysis. *Pancreatology*. 2016;16(6):988–94. DOI: 10.1016/j.pan.2016.09.008
44. Hoogenboom S.A., Lekkerkerker S.J., Fockens P., Boermeester M.A., van Hooft J.E. Systematic review and meta-analysis on the prevalence of vitamin D deficiency in patients with chronic pancreatitis. *Pancreatology*. 2016;16(5):800–6. DOI: 10.1016/j.pan.2016.07.010
45. Kamisawa T., Tu Y., Egawa N., Nakajima H., Tsuruta K., Okamoto A. The incidence of pancreatic and extra-pancreatic cancers in Japanese patients with chronic pancreatitis. *Hepatogastroenterology*. 2007;54(77):1579–81. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17708304>
46. Thulwath P.J., Imperio D., Nair S., Cameron J.L. Chronic pancreatitis. Long-term pain relief with or without surgery, cancer risk, and mortality. *J Clin Gastroenterol*. 2003;36(2):159–65. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12544201>
47. Kirkegaard J., Mortensen F.V., Cronin-Fenton D. Chronic Pancreatitis and Pancreatic Cancer Risk: A Systematic Review and Meta-analysis. *Am J Gastroenterol*. 2017;112(9):1366–72. DOI: 10.1038/ajg.2017.218
48. Olesen S.S., Krarup H., Poulsen J.L., Christensen J.H., Sheel A.R.G., Sutton R., et al. Pancreas-specific plasma amylase for assessment and diagnosis of chronic pancreatitis: New insights on an old topic. *United European Gastroenterol J*. 2019;7(7):955–64. DOI: 10.1177/2050640619846011
49. Oh H.C., Kwon C.I., El Hajj I.I., Easler J.J., Watkins J., Fogel E.L., et al. Low Serum Pancreatic Amylase and Lipase Values Are Simple and Useful Predictors to Diagnose Chronic Pancreatitis. *Gut Liver*. 2017;11(6):878–83. DOI: 10.5009/gnl17066
50. Pezzilli R., Melzi d'Eril G., Barassi A. Can Serum Pancreatic Amylase and Lipase Levels Be Used as Diagnostic Markers to Distinguish Between Patients With Mucinous Cystic Lesions of the Pancreas, Chronic Pancreatitis, and Pancreatic Ductal Adenocarcinoma? *Pancreas*. 2016;45(9):1272–5. DOI: 10.1097/MPA.0000000000000638
51. Benini L., Amodio A., Campagnola P., Agugiaro F., Cristofori C., Micciolo R., et al. Fecal elastase-1 is useful in the detection of steatorrhea in patients with pancreatic diseases but not after pancreatic resection. *Pancreatology*. 2013;13(1):38–42. DOI: 10.1016/j.pan.2012.11.307
52. Siegmund E., Lohr J.M., Schuff-Werner P. Die diagnostische Validität nichtinvasiver Pankreasfunktionstests – Eine Metaanalyse [The diagnostic validity of non-invasive pancreatic function tests – a meta-analysis]. *Z Gastroenterol*. 2004;42(10):1117–28. German. DOI: 10.1055/s-2004-813604
53. Dominguez-Munoz J.E., P D.H., Lerch M.M., Lohr M.J. Potential for Screening for Pancreatic Exocrine Insufficiency Using the Fecal Elastase-1 Test. *Dig Dis Sci*. 2017;62(5):1119–30. DOI: 10.1007/s10620-017-4524-z
54. Dominguez-Munoz J.E., Iglesias-Garcia J., Vilarino-Insua M., Iglesias-Rey M. 13C-mixed triglyceride breath test to assess oral enzyme substitution therapy in patients with chronic pancreatitis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2007;5(4):484–8. DOI: 10.1016/j.cgh.2007.01.004
55. Gullo L., Ventrucci M., Tomassetti P., Migliori M., Pezzilli R. Fecal elastase 1 determination in chronic pancreatitis. *Dig Dis Sci*. 1999;44(1):210–3. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9952246>
56. Olson D.E., Rhee M.K., Herrick K., Ziemer D.C., Twombly J.G., Phillips L.S. Screening for diabetes and pre-diabetes with proposed A1C-based diagnostic criteria.

- Diabetes Care. 2010;33(10):2184–9. DOI: 10.2337/dc10-0433
57. Hoffmeister A., Mayerle J., Beglinger C., Buchler M.W., Bufler P., Dathe K., et al. S3-Consensus guidelines on definition, etiology, diagnosis and medical, endoscopic and surgical management of chronic pancreatitis German Society of Digestive and Metabolic Diseases (DGVS). *Z Gastroenterol.* 2012;50(11):1176–224. DOI: 10.1055/s-0032-1325479
 58. Glasbrenner B., Kahl S., Malfertheiner P. Modern diagnostics of chronic pancreatitis. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2002;14(9):935–41. DOI: 10.1097/00042737-200209000-00003
 59. James O., Agnew J.E., Bouchier I.A. Chronic pancreatitis in England: a changing picture? *Br Med J.* 1974;2(5909):34–8. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/4821040>
 60. Badea R., Diaconu B. Contribution of ultrasound to the diagnosis of chronic pancreatitis and to evaluating its main complications. *Rom J Gastroenterol.* 2005;14(2):183–9. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15990941>
 61. Friess H., Kleeff J., Buchler M.W. Molecular pathophysiology of chronic pancreatitis—an update. *J Gastrointest Surg.* 2003;7(8):943–5. DOI: 10.1016/j.gasur.2003.10.002
 62. Frulloni L., Falconi M., Gabbriellini A., Gaia E., Graziani R., Pezzilli R., et al. Italian consensus guidelines for chronic pancreatitis. *Dig Liver Dis.* 2010;42 Suppl 6:S381–406. DOI: 10.1016/S1590-8658(10)60682-2
 63. Kalra M.K., Maher M.M., Sahani D.V., Digmurthy S., Saini S. Current status of imaging in pancreatic diseases. *J Comput Assist Tomogr.* 2002;26(5):661–75. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12439296>
 64. Lankisch P.G. Diagnosis of chronic pancreatitis. *Lancet.* 1998;351(9102):599–600. DOI: 10.1016/S0140-6736(05)78589-5
 65. Ивашкин В.Т., Шифрин О.С., Соколова И.А. Хронический панкреатит и стеатоз поджелудочной железы. М.: ЛитТерра; 2012. [Ivashkin V.T., Shifrin O.S., Sokolova I.A. Chronic pancreatitis and steatosis of the pancreas. Moscow: LitTerra; 2012 (In Russ.)].
 66. Catalano M.F., Linder J.D., George S., Alcocer E., Geenen J.E. Treatment of symptomatic distal common bile duct stenosis secondary to chronic pancreatitis: comparison of single vs. multiple simultaneous stents. *Gastrointest Endosc.* 2004;60(6):945–52. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15605010>
 67. Catalano M.F., Sahai A., Levy M., Romagnuolo J., Wiersema M., Brugge W., et al. EUS-based criteria for the diagnosis of chronic pancreatitis: the Rosemont classification. *Gastrointest Endosc.* 2009;69(7):1251–61. DOI: 10.1016/j.gie.2008.07.043
 68. Jacobson B.C., Baron T.H., Adler D.G., Davila R.E., Egan J., Hirota W.K., et al. ASGE guideline: The role of endoscopy in the diagnosis and the management of cystic lesions and inflammatory fluid collections of the pancreas. *Gastrointest Endosc.* 2005;61(3):363–70. DOI: 10.1016/s0016-5107(04)02779-8
 69. Anaizi A., Hart P.A., Conwell D.L. Diagnosing Chronic Pancreatitis. *Dig Dis Sci.* 2017;62(7):1713–20. DOI: 10.1007/s10620-017-4493-2
 70. Iglesias-Garcia J., Dominguez-Munoz J.E., Castineira-Alvarino M., Luaces-Requeira M., Larino-Noia J. Quantitative elastography associated with endoscopic ultrasound for the diagnosis of chronic pancreatitis. *Endoscopy.* 2013;45(10):781–8. DOI: 10.1055/s-0033-1344614
 71. Morris-Stiff G., Webster P., Frost B., Lewis W.G., Puntis M.C., Roberts S.A. Endoscopic ultrasound reliably identifies chronic pancreatitis when other imaging modalities have been non-diagnostic. *JOP.* 2009;10(3):280–3. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19454820>
 72. Morteale K.J., Rocha T.C., Streeter J.L., Taylor A.J. Multimodality imaging of pancreatic and biliary congenital anomalies. *Radiographics.* 2006;26(3):715–31. DOI: 10.1148/rg.263055164
 73. Tirkes T., Yadav D., Conwell D.L., Territo P.R., Zhao X., Venkatesh S.K., et al. Magnetic resonance imaging as a non-invasive method for the assessment of pancreatic fibrosis (MINIMAP): a comprehensive study design from the consortium for the study of chronic pancreatitis, diabetes, and pancreatic cancer. *Abdom Radiol (NY).* 2019;44(8):2809–21. DOI: 10.1007/s00261-019-02049-5
 74. Yasokawa K., Ito K., Kanki A., Yamamoto A., Torigoe T., Sato T., et al. Evaluation of pancreatic exocrine insufficiency by cine-dynamic MRCP using spatially selective inversion-recovery (IR) pulse: Correlation with severity of chronic pancreatitis based on morphological changes of pancreatic duct. *Magn Reson Imaging.* 2018;48:70–3. DOI: 10.1016/j.mri.2017.12.007
 75. Trikudanathan G., Walker S.P., Munigala S., Spilseth B., Malli A., Han Y., et al. Diagnostic Performance of Contrast-Enhanced MRI With Secretin-Stimulated MRCP for Non-Calculic Chronic Pancreatitis: A Comparison With Histopathology. *Am J Gastroenterol.* 2015;110(11):1598–606. DOI: 10.1038/ajg.2015.297
 76. Tirkes T., Fogel E.L., Sherman S., Lin C., Swenson J., Akisik F., et al. Detection of exocrine dysfunction by MRI in patients with early chronic pancreatitis. *Abdom Radiol (NY).* 2017;42(2):544–51. DOI: 10.1007/s00261-016-0917-2
 77. Zhao X., Cui N., Wang X., Cui Y. Surgical strategies in the treatment of chronic pancreatitis: An updated systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Medicine (Baltimore).* 2017;96(9):e6220. DOI: 10.1097/MD.0000000000006220
 78. Хатьков И.Е., Маев И.В., Абдулхаков С.Р., Алексеенко С.А., Алиева Э.И., Алиханов Р.Б. и др. Российский консенсус по диагностике и лечению хронического панкреатита. *Терапевтический архив.* 2017;89(2):105–13. [Khatkov I.E., Maev I.V., Abdulkhakov S.R., Alekseenko S.A., Aliyeva E.I., Alikhanov R.B., et al. The Russian Consensus on the Diagnosis and Treatment of Chronic Pancreatitis. *Terapevticheskiy arkhiv.* 2017;89(2):105–13 (In Russ.)]. DOI: 10.17116/terarkh2017892105-113
 79. Zator Z., Whitcomb D.C. Insights into the genetic risk factors for the development of pancreatic disease. *Therap Adv Gastroenterol.* 2017;10(3):323–36. DOI: 10.1177/1756283X16684687
 80. Kinney T.P., Punjabi G., Freeman M. Technology insight: applications of MRI for the evaluation of benign disease of the pancreas. *Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol.* 2007;4(3):148–59. DOI: 10.1038/ncpgasthep0760
 81. Matos C., Metens T., Deviere J., Nicaise N., Braude P., Van Yperen G., et al. Pancreatic duct: morphologic and functional evaluation with dynamic MR pancreatography after secretin stimulation. *Radiology.* 1997;203(2):435–41. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9114101>
 82. Dai C., Cao Q., Jiang M., Sun M.J. Serum Immunoglobulin G4 in Discriminating Autoimmune Pancreatitis From Pancreatic Cancer: A Diagnostic Meta-analysis. *Pancreas.* 2018;47(3):280–4. DOI: 10.1097/MPA.0000000000000994
 83. Lian M.J., Liu S., Wu G.Y., Liu S.Y. Serum IgG4 and IgG for the diagnosis of autoimmune pancreatitis: A systematic review with meta-analysis. *Clin Res Hepatol Gastroenterol.* 2016;40(1):99–109. DOI: 10.1016/j.clinre.2015.06.002
 84. Ghazale A., Chari S.T., Smyrk T.C., Levy M.J., Topazian M.D., Takahashi N., et al. Value of serum IgG4 in the diagnosis of autoimmune pancreatitis and in distinguishing it from pancreatic cancer. *Am J Gastroenterol.* 2007;102(8):1646–53. DOI: 10.1111/j.1572-0241.2007.01264.x
 85. Кучерявый Ю.А., Маев И.В., Москалева А.Б., Сайдуллаева М.Г., Цуканов В.В., Джазатханова Р.Т. и др. Влияние нутритивного статуса на течение хронического панкреатита. *Медицинский Совет.* 2012;2:100–4. [Kucheryavyy Yu.A., Maev I.V., Moskalova A.B., Saidullayeva M.G., Tsukanov V.V., Dzhazatkhonova R.T. et al.

- Yu.A., Maev I.V., Moskaleva A.B., Saidullaeva M.G., Tsukanov V.V., Javatkhanova R.T., et al. Effect of Nutritional Status on Chronic Pancreatitis. Meditsinskiy sovet = Medical Council. 2012;2:100–4 (In Russ.).
86. Кучерявый Ю.А., Москалева А.Б., Свиридова А.В. Нутритивный статус как фактор риска осложнений хронического панкреатита и развития панкреатической недостаточности. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2012;7:10–6. [Kucheryavy Yu.A., Moskaleva A.B., Sviridova A.V. Nutritional status as a risk factor for complications of chronic pancreatitis and the development of pancreatic insufficiency. Experimental and clinical gastroenterology. 2012;7:10–6 (In Russ.).]
 87. Gullo L., Barbara L., Labo G. Effect of cessation of alcohol use on the course of pancreatic dysfunction in alcoholic pancreatitis. Gastroenterology. 1988;95(4):1063–8. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3410221>
 88. Hayakawa T., Kondo T., Shibata T., Sugimoto Y., Kitagawa M. Chronic alcoholism and evolution of pain and prognosis in chronic pancreatitis. Dig Dis Sci. 1989;34(1):33–8. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2910680>
 89. Lankisch P.G., Seidensticker F., Lohr-Happe A., Otto J., Creutzfeldt W. The course of pain is the same in alcohol- and nonalcohol-induced chronic pancreatitis. Pancreas. 1995;10(4):338–41. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7792289>
 90. Nakamura Y., Kobayashi Y., Ishikawa A., Maruyama K., Higuchi S. Severe chronic pancreatitis and severe liver cirrhosis have different frequencies and are independent risk factors in male Japanese alcoholics. J Gastroenterol. 2004;39(9):879–87. DOI: 10.1007/s00535-004-1405-y
 91. Ammann R.W., Heitz P.U., Kloppel G. Course of alcoholic chronic pancreatitis: a prospective clinicomorphological long-term study. Gastroenterology. 1996;111(1):224–31. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8698203>
 92. Cahen D.L., Gouma D.J., Nio Y., Rauws E.A., Boermeester M.A., Busch O.R., et al. Endoscopic versus surgical drainage of the pancreatic duct in chronic pancreatitis. N Engl J Med. 2007;356(7):676–84. DOI: 10.1056/NEJMoa060610
 93. Witt H., Apte M.V., Keim V., Wilson J.S. Chronic pancreatitis: challenges and advances in pathogenesis, genetics, diagnosis, and therapy. Gastroenterology. 2007;132(4):1557–73. DOI: 10.1053/j.gastro.2007.03.001
 94. Maisonneuve P., Lowenfels A.B., Mullhaupt B., Cavallini G., Lankisch P.G., Andersen J.R., et al. Cigarette smoking accelerates progression of alcoholic chronic pancreatitis. Gut. 2005;54(4):510–4. DOI: 10.1136/gut.2004.039263
 95. Rothenbacher D., Low M., Hardt P.D., Klor H.U., Ziegler H., Brenner H. Prevalence and determinants of exocrine pancreatic insufficiency among older adults: results of a population-based study. Scand J Gastroenterol. 2005;40(6):697–704. DOI: 10.1080/00365520510023116
 96. Ивашкин В.Т., Шевченко В.П. Питание при болезнях органов пищеварения. Военно-медицинский журнал. 2006;327(1):54. [Ivashkin V.T., Shevchenko V.P. Nutrition in diseases of the digestive system. Military Medical Journal. 2006;327(1):54 (In Russ.).]
 97. Scolapio J.S., Malhi-Chowla N., Ukleja A. Nutrition supplementation in patients with acute and chronic pancreatitis. Gastroenterol Clin North Am. 1999;28(3):695–707. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10503145>
 98. Sommer H., Kasper H. Effect of long-term administration of dietary fiber on the exocrine pancreas in the rat. Hepatogastroenterology. 1984;31(4):176–9. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6207085>
 99. Dutta S.K., Hlasko J. Dietary fiber in pancreatic disease: effect of high fiber diet on fat malabsorption in pancreatic insufficiency and in vitro study of the interaction of dietary fiber with pancreatic enzymes. Am J Clin Nutr. 1985;41(3):517–25. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2579539>
 100. Dutta S.K., Bustin M.P., Russell R.M., Costa B.S. Deficiency of fat-soluble vitamins in treated patients with pancreatic insufficiency. Ann Intern Med. 1982;97(4):549–52. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6922690>
 101. Moran C.E., Sosa E.G., Martinez S.M., Geldern P., Messina D., Russo A., et al. Bone mineral density in patients with pancreatic insufficiency and steatorrhea. Am J Gastroenterol. 1997;92(5):867–71. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9149203>
 102. Drewes A.M., Bouwense S.A.W., Campbell C.M., Ceyhan G.O., Delhaye M., Demir I.E., et al. Guidelines for the understanding and management of pain in chronic pancreatitis. Pancreatol. 2017;17(5):720–31. DOI: 10.1016/j.pan.2017.07.006
 103. Охлобыстин А.В., Ивашкин В.Т. Алгоритмы ведения больных острым и хроническим панкреатитом. Consilium-Medicum. 2000;2(7):18–23. [Okhlobystin A.V., Ivashkin V.T. Algorithms for the management of patients with acute and chronic pancreatitis. Consilium-Medicum. 2000;2(7):18–23 (In Russ.).]
 104. Bouwense S.A., Olesen S.S., Drewes A.M., Poley J.W., van Goor H., Wilder-Smith O.H. Effects of pregabalin on central sensitization in patients with chronic pancreatitis in a randomized, controlled trial. PLoS One. 2012;7(8):e42096. DOI: 10.1371/journal.pone.0042096
 105. Olesen S.S., Bouwense S.A., Wilder-Smith O.H., van Goor H., Drewes A.M. Pregabalin reduces pain in patients with chronic pancreatitis in a randomized, controlled trial. Gastroenterology. 2011;141(2):536–43. DOI: 10.1053/j.gastro.2011.04.003
 106. Охлобыстин А.В. Применение препаратов пищеварительных ферментов в гастроэнтерологии. Клинические перспективы гастроэнтерологии, гепатологии. 2001;2:35–8. [Okhlobystin A.V. The use of preparations of digestive enzymes in gastroenterology. Clinical perspectives of gastroenterology, hepatology. 2001;2:35–8 (In Russ.).]
 107. Lieb J.G., 2nd, Forsmark C.E. Review article: pain and chronic pancreatitis. Aliment Pharmacol Ther. 2009;29(7):706–19. DOI: 10.1111/j.1365-2036.2009.03931.x
 108. Whitcomb D.C., Lehman G.A., Vasileva G., Malecka-Panas E., Gubergrits N., Shen Y., et al. Pancrelipase delayed-release capsules (CREON) for exocrine pancreatic insufficiency due to chronic pancreatitis or pancreatic surgery: A double-blind randomized trial. Am J Gastroenterol. 2010;105(10):2276–86. DOI: 10.1038/ajg.2010.201
 109. Ramesh H., Reddy N., Bhatia S., Rajkumar J.S., Bapaye A., Kini D., et al. A 51-week, open-label clinical trial in India to assess the efficacy and safety of pancreatin 40000 enteric-coated minimicrospheres in patients with pancreatic exocrine insufficiency due to chronic pancreatitis. Pancreatol. 2013;13(2):133–9. DOI: 10.1016/j.pan.2013.01.009
 110. Pancreas Study Group C.S.o.G. Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic pancreatitis (Nanjing, 2005). Chin J Dig Dis. 2005;6(4):198–201. DOI: 10.1111/j.1443-9573.2005.00232.x
 111. Tandon R.K., Sato N., Garg P.K., Consensus Study G. Chronic pancreatitis: Asia-Pacific consensus report. J Gastroenterol Hepatol. 2002;17(4):508–18. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11982735>
 112. Brown A., Hughes M., Tenner S., Banks P.A. Does pancreatic enzyme supplementation reduce pain in patients with chronic pancreatitis: a meta-analysis. Am J Gastroenterol. 1997;92(11):2032–5. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9362186>
 113. Шифрин О.С., Ивашкин В.Т. Роль ферментных препаратов в лечении пациентов с болевой формой хронического панкреатита. Клинические перспективы

- гастроэнтерологии, гепатологии. 2009;3:3–8. [Shifrin O.S., Ivashkin V.T. The role of enzyme preparations in the treatment of patients with a painful form of chronic pancreatitis. Clinical perspectives of gastroenterology, hepatology. 2009;3:3–8 (In Russ.)].
114. Yaghoobi M., McNabb-Baltar J., Bijarchi R., Cotton P.B. Pancreatic Enzyme Supplements Are Not Effective for Relieving Abdominal Pain in Patients with Chronic Pancreatitis: Meta-Analysis and Systematic Review of Randomized Controlled Trials. *Can J Gastroenterol Hepatol*. 2016;2016:8541839. DOI: 10.1155/2016/8541839
 115. Shafiq N., Rana S., Bhasin D., Pandhi P., Sriastava P., Sehmbly S.S., et al. Pancreatic enzymes for chronic pancreatitis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2009(4):CD006302. DOI: 10.1002/14651858.CD006302.pub2
 116. Кучерявый Ю.А. Оценка эффективности комбинированной антисекреторной и полиферментной терапии при хроническом панкреатите с тяжелой внешнесекреторной недостаточностью. *Рос журн гастроэнтерол гепатол колопроктол*. 2004;2:78–83. [Kucheryavy Yu.A. Evaluation of the effectiveness of combined antisecretory and polyenzyme therapy in chronic pancreatitis with severe exocrine insufficiency. *Rus J Gastroenterol Hepatol Coloproctol*. 2004;2:78–83 (In Russ.)].
 117. Белоусова Е.А., Никитина Н.В., Подиков Г.В. Оптимизация схем лечения хронического панкреатита ферментными препаратами. *Фарматека*. 2008;13:103–8. [Belousova E.A., Nikitina N.V., Tsodikov G.V. Optimization of treatment regimens for chronic pancreatitis with enzyme preparations. *Farmateka*. 2008;13:103–8 (In Russ.)].
 118. Маев И.В., Свиридова А.В., Кучерявый Ю.А. Длительная заместительная ферментная терапия различными препаратами панкреатина у больных хроническим панкреатитом с экзокринной недостаточностью поджелудочной железы. *Фарматека*. 2011;2:32–9. [Maev I.V., Sviridova A.V., Kucheryavy Yu.A. Long-term enzyme replacement therapy with various pancreatin preparations in patients with chronic pancreatitis with exocrine pancreatic insufficiency *Farmateka*. 2011;2:32–9 (In Russ.)].
 119. Маев И.В., Кучерявый Ю.А., Свиридова А.В., Самсонов А.А., Оганесян Т.С., Казюлин А.Н. и др. Эффективность лечения внешнесекреторной недостаточности поджелудочной железы различными препаратами панкреатина. *Клинические перспективы гастроэнтерологии, гепатологии*. 2010;6:29–37. [Maev I.V., Kucheryavy Yu.A., Sviridova A.V., Samsonov A.A., Oganessian T.S., Kazulin A.N., et al. Effectiveness of treatment of exocrine pancreatic insufficiency with various pancreatin preparations. *Clinical perspectives of gastroenterology, hepatology*. 2010;6:29–37 (In Russ.)].
 120. Ивашкин В.Т., Охлобыстин А.В., Баярмаа Н. Эффективность микрокапсулированных ферментов, покрытых энтеросолюбильной оболочкой, при хроническом панкреатите. *Клинические перспективы гастроэнтерологии, гепатологии*. 2001;5:15–9. [Ivashkin V.T., Okhlobystin A.V., Bayarmaa N. Efficiency of microencapsulated enzymes covered with enteric membrane in chronic pancreatitis. *Clinical perspectives of gastroenterology, hepatology*. 2001;5:15–9 (In Russ.)].
 121. Dominguez-Munoz J.E. Pancreatic enzyme therapy for pancreatic exocrine insufficiency. *Curr Gastroenterol Rep*. 2007;9(2):116–22. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17418056>
 122. Matsumoto J., Traverso L.W. Exocrine function following the whipple operation as assessed by stool elastase. *J Gastrointest Surg*. 2006;10(9):1225–9. DOI: 10.1016/j.gassur.2006.08.001
 123. Dumasy V., Delhaye M., Cotton F., Deviere J. Fat malabsorption screening in chronic pancreatitis. *Am J Gastroenterol*. 2004;99(7):1350–4. DOI: 10.1111/j.1572-0241.2004.30661.x
 124. Waljee A.K., Dimagno M.J., Wu B.U., Schoenfeld P.S., Conwell D.L. Systematic review: pancreatic enzyme treatment of malabsorption associated with chronic pancreatitis. *Aliment Pharmacol Ther*. 2009;29(3):235–46. DOI: 10.1111/j.1365-2036.2008.03885.x
 125. de la Iglesia-Garcia D., Huang W., Szatmary P., Baston-Rey I., Gonzalez-Lopez J., Prada-Ramallal G., et al. Efficacy of pancreatic enzyme replacement therapy in chronic pancreatitis: systematic review and meta-analysis. *Gut*. 2017;66(8):1354–5. DOI: 10.1136/gutjnl-2016-312529
 126. Буклис Э.Р., Ивашкин В.Т. Хронический панкреатит: этиология, патофизиология и консервативная терапия. *Рос журн гастроэнтерол гепатол колопроктол*. 2006;16(6):79–86. [Buklis E.R., Ivashkin V.T. Chronic pancreatitis: etiology, pathophysiology and conservative therapy. *Rus J Gastroenterol Hepatol Coloproctol*. 2006;16(6):79–86 (In Russ.)].
 127. Маев И.В., Кучерявый Ю.А., Оганесян Т.С., Трошина И.В., Москалева А.Б., Устинова Н.Н. и др. Фармакоэкономическая эффективность заместительной терапии различными препаратами панкреатина у больных хроническим панкреатитом с экзокринной недостаточностью. *Фарматека*. 2010;(15):98–104. [Maev I.V., Kucheryavy Yu.A., Oganessian T.S., Troshina I.V., Moskaleva A.B., Ustinova N.N., et al. Pharmacoeconomic efficacy of replacement therapy with various pancreatin preparations in patients with chronic pancreatitis with exocrine pancreatic insufficiency. *Farmateka*. 2010;(15):98–104 (In Russ.)].
 128. Czako L., Takacs T., Hegyi P., Pronai L., Tulassay Z., Lakner L., et al. Quality of life assessment after pancreatic enzyme replacement therapy in chronic pancreatitis. *Can J Gastroenterol*. 2003;17(10):597–603. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14571298>
 129. Dominguez-Munoz J.E., Iglesias-Garcia J., Iglesias-Rey M., Figueiras A., Vilarino-Insua M. Effect of the administration schedule on the therapeutic efficacy of oral pancreatic enzyme supplements in patients with exocrine pancreatic insufficiency: a randomized, three-way crossover study. *Aliment Pharmacol Ther*. 2005;21(8):993–1000. DOI: 10.1111/j.1365-2036.2005.02390.x
 130. Thorat V., Reddy N., Bhatia S., Bapaye A., Rajkumar J.S., Kini D.D., et al. Randomised clinical trial: the efficacy and safety of pancreatin enteric-coated minimicrospheres (Creon 40000 mmS) in patients with pancreatic exocrine insufficiency due to chronic pancreatitis—a double-blind, placebo-controlled study. *Aliment Pharmacol Ther*. 2012;36(5):426–36. DOI: 10.1111/j.1365-2036.2012.05202.x
 131. Krishnamurthy D.M., Rabiee A., Jagannath S.B., Andersen D.K. Delayed release pancrelipase for treatment of pancreatic exocrine insufficiency associated with chronic pancreatitis. *Ther Clin Risk Manag*. 2009;5(3):507–20. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19707261>
 132. Dominguez-Munoz J.E., Iglesias-Garcia J., Iglesias-Rey M., Vilarino-Insua M. Optimising the therapy of exocrine pancreatic insufficiency by the association of a proton pump inhibitor to enteric coated pancreatic extracts. *Gut*. 2006;55(7):1056–7. DOI: 10.1136/gut.2006.094912
 133. Кучерявый Ю.А. Опыт применения эзомерпазола в комплексной терапии обострения хронического панкреатита. *Клинические перспективы гастроэнтерологии, гепатологии*. 2005;6:35–41. [Kucheryavy Yu.A. Experience in the use of esomeprazole in the complex therapy of exacerbation of chronic pancreatitis. *Clinical Perspectives of Gastroenterology, Hepatology*. 2005;6:35–41 (In Russ.)].

134. *Damborg F., Damborg S.B., Schaffalitzky de Muckadell O.B.* Does intake of gastric acid pump inhibitor affect the evaluation of the Lundh test? *Ugeskr Laeger.* 2002;164(35):4070–3. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12229307>
135. *Mancilla A.C., Madrid S.A., Hurtado H.C., Orellana B.C., Pena Z.M., Tobar A.E., et al.* Sobrecrecimiento bacteriano intestinal en pacientes con pancreatitis crónica [Small intestine bacterial overgrowth in patients with chronic pancreatitis]. *Rev Med Chil.* 2008;136(8):976–80. Spanish. DOI: /S0034-98872008000800003
136. *Kempeneers M.A., Besselink M.G., Issa Y., van Hoof J.E., van Goor H., Bruno M.J., et al.* Multidisciplinaire behandelplan van chronische pancreatitis. [Multidisciplinary treatment of chronic pancreatitis: an overview of current step-up approach and new options]. *Ned Tijdschr Geneesk.* 2017;161:D1454. Dutch. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28984211>
137. *D'Haese J.G., Ceyhan G.O., Demir I.E., Tiefertunk E., Friess H.* Treatment options in painful chronic pancreatitis: a systematic review. *HPB (Oxford).* 2014;16(6):512–21. DOI: 10.1111/hpb.12173
138. *Dominguez-Munoz J.E., Drewes A.M., Lindkvist B., Ewald N., Czako N., Rosendahl J., et al.* Recommendations from the United European Gastroenterology evidence-based guidelines for the diagnosis and therapy of chronic pancreatitis. *Pancreatol.* 2018;18(8):847–54. DOI: 10.1016/j.pan.2018.09.016
139. *Skube M.E., Beilman G.J.* Surgical treatment of pain in chronic pancreatitis. *Curr Opin Gastroenterol.* 2018;34(5):317–21. DOI: 10.1097/MOG.0000000000000460
140. *Tillou J.D., Tatum J.A., Jolissaint J.S., Strand D.S., Wang A.Y., Zaydfudim V., et al.* Operative management of chronic pancreatitis: A review. *Am J Surg.* 2017;214(2):347–57. DOI: 10.1016/j.amjsurg.2017.03.004
141. *Jawad Z.A.R., Kyriakides C., Pai M., Wadsworth C., Westaby D., Vlavianos P., et al.* Surgery remains the best option for the management of pain in patients with chronic pancreatitis: A systematic review and meta-analysis. *Asian J Surg.* 2017;40(3):179–85. DOI: 10.1016/j.asjsur.2015.09.005
142. *Bivins B.A., Bell R.M., Rapp R.P., Toedebusch W.H.* Pancreatic exocrine response to parenteral nutrition. *JPEN J Parenter Enteral Nutr.* 1984;8(1):34–6. DOI: 10.1177/014860718400800134
143. *Pederzoli P., Bassi C., Falconi M., Albrigo R., Vantini I., Micciolo R.* Conservative treatment of external pancreatic fistulas with parenteral nutrition alone or in combination with continuous intravenous infusion of somatostatin, glucagon or calcitonin. *Surg Gynecol Obstet.* 1986;163(5):428–32. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2877505>
144. *de Castro S.M., Busch O.R., Gouma D.J.* Management of bleeding and leakage after pancreatic surgery. *Best Pract Res Clin Gastroenterol.* 2004;18(5):847–64. DOI: 10.1016/j.bpg.2004.06.001
145. *Jawad Z.A.R., Tsim N., Pai M., Bansi D., Westaby D., Vlavianos P., et al.* Short and long-term post-operative outcomes of duodenum preserving pancreatic head resection for chronic pancreatitis affecting the head of pancreas: a systematic review and meta-analysis. *HPB (Oxford).* 2016;18(2):121–8. DOI: 10.1016/j.hpb.2015.10.003
146. *Nealon W.H., Walser E.* Duct drainage alone is sufficient in the operative management of pancreatic pseudocyst in patients with chronic pancreatitis. *Ann Surg.* 2003;237(5):614–20; discussion 20–2. DOI: 10.1097/01.SLA.0000064360.14269.EF
147. *Arsanlar S., Jain R.* Benign biliary strictures related to chronic pancreatitis: balloons, stents, or surgery. *Curr Treat Options Gastroenterol.* 2007;10(5):369–75. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17897575>
148. *Vijungco J.D., Prinz R.A.* Management of biliary and duodenal complications of chronic pancreatitis. *World J Surg.* 2003;27(11):1258–70. DOI: 10.1007/s00268-003-7246-7
149. *Farkas G., Leindler L., Daroczi M., Farkas G., Jr.* Prospective randomised comparison of organ-preserving pancreatic head resection with pylorus-preserving pancreaticoduodenectomy. *Langenbecks Arch Surg.* 2006;391(4):338–42. DOI: 10.1007/s00423-006-0051-7
150. *Lu W.P., Shi Q., Zhang W.Z., Cai S.W., Jiang K., Dong J.H.* A meta-analysis of the long-term effects of chronic pancreatitis surgical treatments: duodenum-preserving pancreatic head resection versus pancreaticoduodenectomy. *Chin Med J (Engl).* 2013;126(1):147–53. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23286494>
151. *Yin Z., Sun J., Yin D., Wang J.* Surgical treatment strategies in chronic pancreatitis: a meta-analysis. *Arch Surg.* 2012;147(10):961–8. DOI: 10.1001/archsurg.2012.2005
152. *Buchler M.W., Friess H., Muller M.W., Wheatley A.M., Beger H.G.* Randomized trial of duodenum-preserving pancreatic head resection versus pylorus-preserving Whipple in chronic pancreatitis. *Am J Surg.* 1995;169(1):65–9; discussion 9–70. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7818000>
153. *Dite P., Ruzicka M., Zboril V., Novotny I.* A prospective, randomized trial comparing endoscopic and surgical therapy for chronic pancreatitis. *Endoscopy.* 2003;35(7):553–8. DOI: 10.1055/s-2003-40237
154. *Izbicki J.R., Bloechle C., Knoefel W.T., Kuechler T., Binmoeller K.F., Soehendra N., et al.* Drainage versus Resektion in der chirurgischen Therapie der chronischen Kopfpankreatitis: eine randomisierte Studie [Drainage versus resection in surgical therapy of chronic pancreatitis of the head of the pancreas: a randomized study]. *Chirurg.* 1997;68(4):369–77. German. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9206631>
155. *Izbicki J.R., Bloechle C., Broering D.C., Knoefel W.T., Kuechler T., Broelsch C.E.* Extended drainage versus resection in surgery for chronic pancreatitis: a prospective randomized trial comparing the longitudinal pancreaticojejunostomy combined with local pancreatic head excision with the pylorus-preserving pancreaticoduodenectomy. *Ann Surg.* 1998;228(6):771–9. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9860476>
156. *Klempa I., Spatny M., Menzel J., Baca I., Nustede R., Stockmann F., et al.* Pankreasfunktion und Lebensqualität nach Pankreaskopfresektion bei der chronischen Pankreatitis. Eine prospektive, randomisierte Vergleichsstudie nach duodenumerhaltender Pankreaskopfresektion versus Whipple'scher Operation [Pancreatic function and quality of life after resection of the head of the pancreas in chronic pancreatitis. A prospective, randomized comparative study after duodenum preserving resection of the head of the pancreas versus Whipple's operation]. *Chirurg.* 1995;66(4):350–9. German. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7634946>
157. *Sakorafas G.H., Sarr M.G.* Pancreatic cancer after surgery for chronic pancreatitis. *Dig Liver Dis.* 2003;35(7):482–5. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12870734>
158. *Dumonceau J.M., Deviere J., Le Moine O., Delhaye M., Vandermeeren A., Baize M., et al.* Endoscopic pancreatic drainage in chronic pancreatitis associated with ductal stones: long-term results. *Gastrointest Endosc.* 1996;43(6):547–55. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8781931>
159. *Gabbriellini A., Pandolfi M., Mutignani M., Spada C., Perri V., Petruzzello L., et al.* Efficacy of main pancreatic-duct endoscopic drainage in patients with chronic

- pancreatitis, continuous pain, and dilated duct. *Gastrointest Endosc.* 2005;61(4):576–81. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15812411>
160. *Dumonceau J.M., Delhaye M., Tringali A., Arvanitakis M., Sanchez-Yague A., Vaysse T., et al.* Endoscopic treatment of chronic pancreatitis: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Guideline – Updated August 2018. *Endoscopy.* 2019;51(2):179–93. DOI: 10.1055/a-0822-0832
 161. *Li B.R., Liao Z., Du T.T., Ye B., Chen H., Ji J.T., et al.* Extracorporeal shock wave lithotripsy is a safe and effective treatment for pancreatic stones coexisting with pancreatic pseudocysts. *Gastrointest Endosc.* 2016;84(1):69–78. DOI: 10.1016/j.gie.2015.10.026
 162. *Hodo Y., Shiota Y., Suda T., Wakabayashi T.* Transcatheter pancreatoscopy-guided electrohydraulic lithotripsy for large pancreatic duct stones. *Endoscopy.* 2017;49(6):E147–E8. DOI: 10.1055/s-0043-105575
 163. *Goodchild G., Sivalokanathan S., Webster G.* Cholangioscopy and electrohydraulic lithotripsy in the management of fistulated pancreatic duct stones. *Endoscopy.* 2018;50(7):E163–E4. DOI: 10.1055/a-0599-0280
 164. *Novikov A., Xu M.M., Tyberg A., Kahaleh M.* Endoscopic management of chronic pancreatitis with a fully covered self-expanding metal stent and laser lithotripsy. *Endoscopy.* 2017;49(12):E296–E7. DOI: 10.1055/s-0043-118214
 165. *Heyries L., Sahel J.* Endoscopic treatment of chronic pancreatitis. *World J Gastroenterol.* 2007;13(46):6127–33. DOI: 10.3748/wjg.v13.i46.6127
 166. *Eleftheriadis N., Dinu F., Delhaye M., Le Moine O., Baize M., Vandermeeren A., et al.* Long-term outcome after pancreatic stenting in severe chronic pancreatitis. *Endoscopy.* 2005;37(3):223–30. DOI: 10.1055/s-2005-860988
 167. *Testoni P.A.* Endoscopic stenting in benign pancreatic diseases. *JOP.* 2007;8(1 Suppl):141–50. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17228146>
 168. *Ponchon T., Bory R.M., Hedelius F., Roubein L.D., Paliard P., Napoleon B., et al.* Endoscopic stenting for pain relief in chronic pancreatitis: results of a standardized protocol. *Gastrointest Endosc.* 1995;42(5):452–6. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8566637>
 169. *Costamagna G., Bulajic M., Tringali A., Pandolfi M., Gabbriellini A., Spada C., et al.* Multiple stenting of refractory pancreatic duct strictures in severe chronic pancreatitis: long-term results. *Endoscopy.* 2006;38(3):254–9. DOI: 10.1055/s-2005-921069
 170. *Kahl S., Zimmermann S., Genz I., Glasbrenner B., Pross M., Schulz H.U., et al.* Risk factors for failure of endoscopic stenting of biliary strictures in chronic pancreatitis: a prospective follow-up study. *Am J Gastroenterol.* 2003;98(11):2448–53. DOI: 10.1111/j.1572-0241.2003.08667.x
 171. *Pozsar J., Sahin P., Laszlo F., Forro G., Topa L.* Medium-term results of endoscopic treatment of common bile duct strictures in chronic calcifying pancreatitis with increasing numbers of stents. *J Clin Gastroenterol.* 2004;38(2):118–23. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14745285>
 172. *ASGE Standards of Practice Committee, Chandrasekhara V., Chathadi K.V., Acosta R.D., Decker G.A., Early D.S., et al.* The role of endoscopy in benign pancreatic disease. *Gastrointest Endosc.* 2015;82(2):203–14. DOI: 10.1016/j.gie.2015.04.022
 173. *Chebli J.M., Gaburri P.D., de Souza A.F., Ornelas A.T., Martins Junior E.V., Chebli L.A., et al.* Internal pancreatic fistulas: proposal of a management algorithm based on a case series analysis. *J Clin Gastroenterol.* 2004;38(9):795–800. DOI: 10.1097/01.mcg.0000139051.74801.43
 174. *Lerch M.M., Stier A., Wahnschaffe U., Mayerle J.* Pancreatic pseudocysts: observation, endoscopic drainage, or resection? *Dtsch Arztebl Int.* 2009;106(38):614–21. DOI: 10.3238/arztebl.2009.0614
 175. *Morton J.M., Brown A., Galanko J.A., Norton J.A., Grimm I.S., Behrns K.E.* A national comparison of surgical versus percutaneous drainage of pancreatic pseudocysts: 1997–2001. *J Gastrointest Surg.* 2005;9(1):15–20; discussion 20–1. doi: 10.1016/j.gassur.2004.10.005
 176. *Kleeff J., Stoss C., Mayerle J., Stecher L., Maak M., Simon P., et al.* Evidence-Based Surgical Treatments for Chronic Pancreatitis. *Dtsch Arztebl Int.* 2016;113(29–30):489–96. DOI: 10.3238/arztebl.2016.0489
 177. *Kozarek R.A., Ball T.J., Patterson D.J., Raltz S.L., Traverso L.W., Ryan J.A., et al.* Transpapillary stenting for pancreaticocutaneous fistulas. *J Gastrointest Surg.* 1997;1(4):357–61. DOI: 10.1016/s1091-255x(97)80057-1
 178. *Haapamaki C., Kylanpaa L., Udd M., Lindstrom O., Gronroos J., Saarela A., et al.* Randomized multicenter study of multiple plastic stents vs. covered self-expandable metallic stent in the treatment of biliary stricture in chronic pancreatitis. *Endoscopy.* 2015;47(7):605–10. DOI: 10.1055/s-0034-1391331
 179. *Frey C.F., Amikura K.* Local resection of the head of the pancreas combined with longitudinal pancreaticojejunostomy in the management of patients with chronic pancreatitis. *Ann Surg.* 1994;220(4):492–504; discussion 504–7. DOI: 10.1007/bf02348284
 180. *Gloor B., Friess H., Uhl W., Buchler M.W.* A modified technique of the Beger and Frey procedure in patients with chronic pancreatitis. *Dig Surg.* 2001;18(1):21–5. DOI: 10.1159/000050092
 181. *Frey C.F., Mayer K.L.* Comparison of local resection of the head of the pancreas combined with longitudinal pancreaticojejunostomy (frey procedure) and duodenum-preserving resection of the pancreatic head (beger procedure). *World J Surg.* 2003;27(11):1217–30. DOI: 10.1007/s00268-003-7241-z
 182. *Strobel O., Buchler M.W., Werner J.* Duodenumhaltende Pankreaskopfresektion : Technik nach Beger, Technik nach Frey und Berner Modifikation [Duodenum-preserving pancreatic head resection: technique according to Beger, technique according to Frey and Berne modifications]. *Chirurg.* 2009;80(1):22–7. German. DOI: 10.1007/s00104-008-1577-8
 183. *Sukhramwala P.B., Patel K.D., Teta A.F., Parikh S., Ross S.B., Ryan C.E., et al.* Long-term Outcomes Favor Duodenum-preserving Pancreatic Head Resection over Pylorus-preserving Pancreaticoduodenectomy for Chronic Pancreatitis: A Meta-analysis and Systematic Review. *Am Surg.* 2015;81(9):909–14. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26350671>
 184. *Aguilera F., Tsamalaidze L., Raimondo M., Puri R., Asbun H.J., Stauffer J.A.* Pancreaticoduodenectomy and Outcomes for Groove Pancreatitis. *Dig Surg.* 2018;35(6):475–81. DOI: 10.1159/000485849
 185. *Witzigmann H., Max D., Uhlmann D., Geissler F., Schwarz R., Ludwig S., et al.* Outcome after duodenum-preserving pancreatic head resection is improved compared with classic Whipple procedure in the treatment of chronic pancreatitis. *Surgery.* 2003;134(1):53–62. DOI: 10.1067/msy.2003.170
 186. *Fankhauser G.T., Stone W.M., Naidu S.G., Oderich G.S., Ricotta J.J., Bjarnason H., et al.* The minimally invasive management of visceral artery aneurysms and pseudoaneurysms. *J Vasc Surg.* 2011;53(4):966–70. DOI: 10.1016/j.jvs.2010.10.071
 187. *De Rosa A., Gomez D., Pollock J.G., Bungay P., De Nunzio M., Hall R.I., et al.* The radiological management of pseudoaneurysms complicating pancreatitis. *JOP.* 2012;13(6):660–6. DOI: 10.6092/1590-8577/1193
 188. *Кригер А.Г., Кубышкин В.А., Кармазановский Г.Г., Свитина К.А., Кочатков А.В., Берелавичус С.В. и др.* Послеоперационный панкреатит при хирургических

- вмешательствах на поджелудочной железе. Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова. 2012;(4):14–9. [Krieger A. G., Kubishkin V. A., Karmazanovsky G. G., Svitina K.A., Kochatkov A.V., Berelavichus S.V., et al. The postoperative pancreatitis after the pancreatic surgery. Pirogov Russian Journal of Surgery = Khirurgiya. Zurnal im. N.I. Pirogova. 2012;(4):14–9 (In Russ.)].
189. Connor S. Defining post-operative pancreatitis as a new pancreatic specific complication following pancreatic resection. HPB (Oxford). 2016;18(8):642–51. DOI: 10.1016/j.hpb.2016.05.006
 190. Hu Y., Xiong W., Li C., Cui Y. Continuous blood purification for severe acute pancreatitis: A systematic review and meta-analysis. Medicine (Baltimore). 2019;98(12):e14873. DOI: 10.1097/MD.00000000000014873
 191. Pulvirenti A., Ramera M., Bassi C. Modifications in the International Study Group for Pancreatic Surgery (ISGPS) definition of postoperative pancreatic fistula. Transl Gastroenterol Hepatol. 2017;2:107. DOI: 10.21037/tgh.2017.11.14
 192. Bassi C., Marchegiani G., Dervenis C., Sarr M., Abu Hilal M., Adham M., et al. The 2016 update of the International Study Group (ISGPS) definition and grading of postoperative pancreatic fistula: 11 Years After. Surgery. 2017;161(3):584–91. DOI: 10.1016/j.surg.2016.11.014
 193. Wente M.N., Veit J.A., Bassi C., Dervenis C., Fingerhut A., Gouma D.J., et al. Postpancreatectomy hemorrhage (PPH): an International Study Group of Pancreatic Surgery (ISGPS) definition. Surgery. 2007;142(1):20–5. DOI: 10.1016/j.surg.2007.02.001
 194. Roulin D., Cerantola Y., Demartines N., Schafer M. Systematic review of delayed postoperative hemorrhage after pancreatic resection. J Gastrointest Surg. 2011;15(6):1055–62. DOI: 10.1007/s11605-011-1427-8
 195. Potrc S., Ivanecz A., Pivec V., Marolt U., Rudolf S., Iljevec B., et al. Impact Factors for Perioperative Morbidity and Mortality and Repercussion of Perioperative Morbidity and Long-term Survival in Pancreatic Head Resection. Radiol Oncol. 2018;52(1):54–64. DOI: 10.1515/raon-2017-0036
 196. Koukoutsis I., Bellagamba R., Morris-Stiff G., Wickremesekera S., Coldham C., Wigmore S.J., et al. Haemorrhage following pancreaticoduodenectomy: risk factors and the importance of sentinel bleed. Dig Surg. 2006;23(4):224–8. DOI: 10.1159/000094754
 197. Choi S.H., Moon H.J., Heo J.S., Joh J.W., Kim Y.I. Delayed hemorrhage after pancreaticoduodenectomy. J Am Coll Surg. 2004;199(2):186–91. DOI: 10.1016/j.jamcollsurg.2004.04.005
 198. Yekebas E.F., Wolfram L., Cataldegirmen G., Habermann C.R., Bogoevski D., Koenig A.M., et al. Post-pancreatectomy hemorrhage: diagnosis and treatment: an analysis in 1669 consecutive pancreatic resections. Ann Surg. 2007;246(2):269–80. DOI: 10.1097/01.sla.0000262953.77735.db
 199. Кругер А.Г., Горин Д.С., Гоев А.А., Варавя А.Б., Берелавичус С.В., Ахтанин Е.А. Послеоперационное кровотечение в хирургии поджелудочной железы. Анналы хирургической гепатологии. 2017;22(2):36–44. [Kriger A.G., Gorin D.S., Goev A.A., Varava A.B., Berelavichus S.V., Akhtanin E.A. Post-pancreatectomy hemorrhage. Annaly khirurgicheskoy gepatologii = Annals of HPB Surgery. 2017;22(2):36–44 (In Russ.)]. DOI: 10.16931/1995-5464.2017236-44
 200. Lowenfels A.B., Maisonneuve P., Cavallini G., Ammann R.W., Lankisch P.G., Andersen J.R., et al. Prognosis of chronic pancreatitis: an international multicenter study. International Pancreatitis Study Group. Am J Gastroenterol. 1994;89(9):1467–71. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8079921>
 201. Ito T., Ishiguro H., Ohara H., Kamisawa T., Sakagami J., Sata N., et al. Evidence-based clinical practice guidelines for chronic pancreatitis 2015. J Gastroenterol. 2016;51(2):85–92. DOI: 10.1007/s00535-015-1149-x
 202. Makar M., Worple E., Dove J., Hunsinger M., Arora T., Oxenberg J., et al. Disparities in Care: Impact of Socioeconomic Factors on Pancreatic Surgery: Exploring the National Cancer Database. Am Surg. 2019;85(4):327–34. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31043190>
 203. Xiong J., Szatmary P., Huang W., de la Iglesia-Garcia D., Nunes Q.M., Xia Q., et al. Enhanced Recovery After Surgery Program in Patients Undergoing Pancreaticoduodenectomy: A PRISMA-Compliant Systematic Review and Meta-Analysis. Medicine (Baltimore). 2016;95(18):e3497. DOI: 10.1097/MD.00000000000003497
 204. Brown E.G., Bateni S.B., Burgess D., Li C.S., Bold R.J. Interhospital Variability in Quality Outcomes of Pancreatic Surgery. J Surg Res. 2019;235:453–8. DOI: 10.1016/j.jss.2018.10.035
 205. Есаков Ю.С., Раевская М.Б., Сизов В.А., Печетов А.А., Ручкин Д.В., Горин Д.С. и др. Философия ускоренной реабилитации в торакоабдоминальной хирургии. Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова. 2016;11:88–92. [Esakov Yu.S., Raevskaya M.B., Sizov V.A., Pechetov A.A., Ruchkin D.V., Gorin D.S., et al. The philosophy of rapid rehabilitation in thoracoabdominal surgery. Pirogov Russian Journal of Surgery = Khirurgiya. Zurnal im. N.I. Pirogova. 2016;11:88–92 (In Russ.)]. DOI: 10.17116/hirurgia20161188-92
 206. Ammann R.W., Muellhaupt B. Progression of alcoholic acute to chronic pancreatitis. Gut. 1994;35(4):552–6. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8174996>
 207. Rasmussen M.S., Jorgensen L.N., Wille-Jorgensen P. Prolonged thromboprophylaxis with low molecular weight heparin for abdominal or pelvic surgery. Cochrane database of systematic reviews. 2009(1):CD004318. DOI: 10.1002/14651858.CD004318.pub2
 208. Suchsland T., Aghdassi A., Kuhn K., Simon P., Lerch M.M., Mayerle J., et al. Predictive factors for and incidence of hospital readmissions of patients with acute and chronic pancreatitis. Pancreatol. 2015;15(3):265–70. DOI: 10.1016/j.pan.2015.03.008
 209. Ahmed Ali U., Nieuwenhuijs V.B., van Eijck C.H., Gooszen H.G., van Dam R.M., Busch O.R., et al. Clinical outcome in relation to timing of surgery in chronic pancreatitis: a nomogram to predict pain relief. Archives of surgery. 2012;147(10):925–32. DOI: 10.1001/archsurg.2012.1094
 210. Beyer G., Mahajan U.M., Budde C., Bulla T.J., Kohlmann T., Kuhlmann L., et al. Development and Validation of a Chronic Pancreatitis Prognosis Score in 2 Independent Cohorts. Gastroenterology. 2017;153(6):1544–54 e2. DOI: 10.1053/j.gastro.2017.08.073
 211. Lin Y.C., Kor C.T., Su W.W., Hsu Y.C. Risk factors and prediction score for chronic pancreatitis: A nationwide population-based cohort study. World journal of gastroenterology: WJG. 2018;24(44):5034–45. DOI: 10.3748/wjg.v24.i44.5034
 212. Patton R., Hilton C., Crawford M.J., Touquet R. The Paddington Alcohol Test: a short report. Alcohol and alcoholism. 2004;39(3):266–8. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15082467>
 213. Wehler M., Reulbach U., Nichterlein R., Lange K., Fischer B., Farnbacher M., et al. Health-related quality of life in chronic pancreatitis: a psychometric assessment. Scandinavian journal of gastroenterology. 2003;38(10):1083–9. DOI: 10.1080/00365520310005956

Appendix A2. Methodology for the development of clinical guidelines

The proposed recommendations are aimed at bringing to practitioners modern ideas about the etiology and pathogenesis of CP, to acquaint them with the currently used algorithm for the diagnosis and treatment of CP.

The target audience of these clinical guidelines:

1. Doctors-gastroenterologists
2. Doctors-therapists
3. General practitioners (family medicine)
4. Endoscopists
5. Surgeons

Levels of evidence (LE) Rating Scale for Diagnostic Methods (Diagnostic Interventions)

LE	Explanation
1	Systematic reviews of reference-controlled studies or systematic review of randomized clinical trials using meta-analysis
2	Individual reference control studies or separate randomized clinical trials and systematic reviews of studies of any design, with the exception of randomized clinical trials, using meta-analysis
3	Studies without sequential control by the reference method or studies with a reference method that is not independent of the method under study or non-randomized comparative studies, including cohort studies
4	Incomparable studies, description of a clinical case
5	There is only a justification for the mechanism of action or the opinion of experts

Scale for assessing levels of evidence (LE) for methods of prevention, treatment and rehabilitation (preventive, curative, rehabilitation interventions)

LE	Explanation
1	Systematic review of randomized clinical trials using meta-analysis
2	Individual randomized clinical trials and systematic reviews of studies of any design, with the exception of randomized clinical trials, using meta-analysis
3	Non-randomized comparative studies, including cohort studies
4	Non-comparative studies, description of a clinical case or a series of cases, case-control study
5	There is only a justification for the mechanism of action of the intervention (preclinical studies) or the opinion of experts

Scale for assessing the grades of recommendations (GR) for methods of prevention, diagnosis, treatment and rehabilitation (preventive, diagnostic, therapeutic, rehabilitative interventions)

GR	Explanation
A	Strong recommendation (all outcomes considered are important, all studies are of high or satisfactory methodological quality, their conclusions on outcomes of interest are consistent)
B	Conditional recommendation (not all outcomes considered are important, not all studies are of high or satisfactory methodological quality, and/or their conclusions on outcomes of interest are not consistent)
C	Weak recommendation (lack of evidence of good quality (all outcomes considered are unimportant, all studies have low methodological quality and their conclusions on outcomes of interest are not consistent)

Procedure for updating clinical guidelines

The mechanism for updating clinical guidelines provides for their systematic updating — at least once every three years, as well as when new data appear from the standpoint of evidence-based

medicine on the diagnosis, treatment, prevention and rehabilitation of specific diseases, the presence of justified additions / comments to previously approved CD, but not more than 1 time in 6 months.

Appendix A3. Reference materials, including the correspondence of indications for use and contraindications, methods of use and doses of drugs, instructions for use of the medicinal product

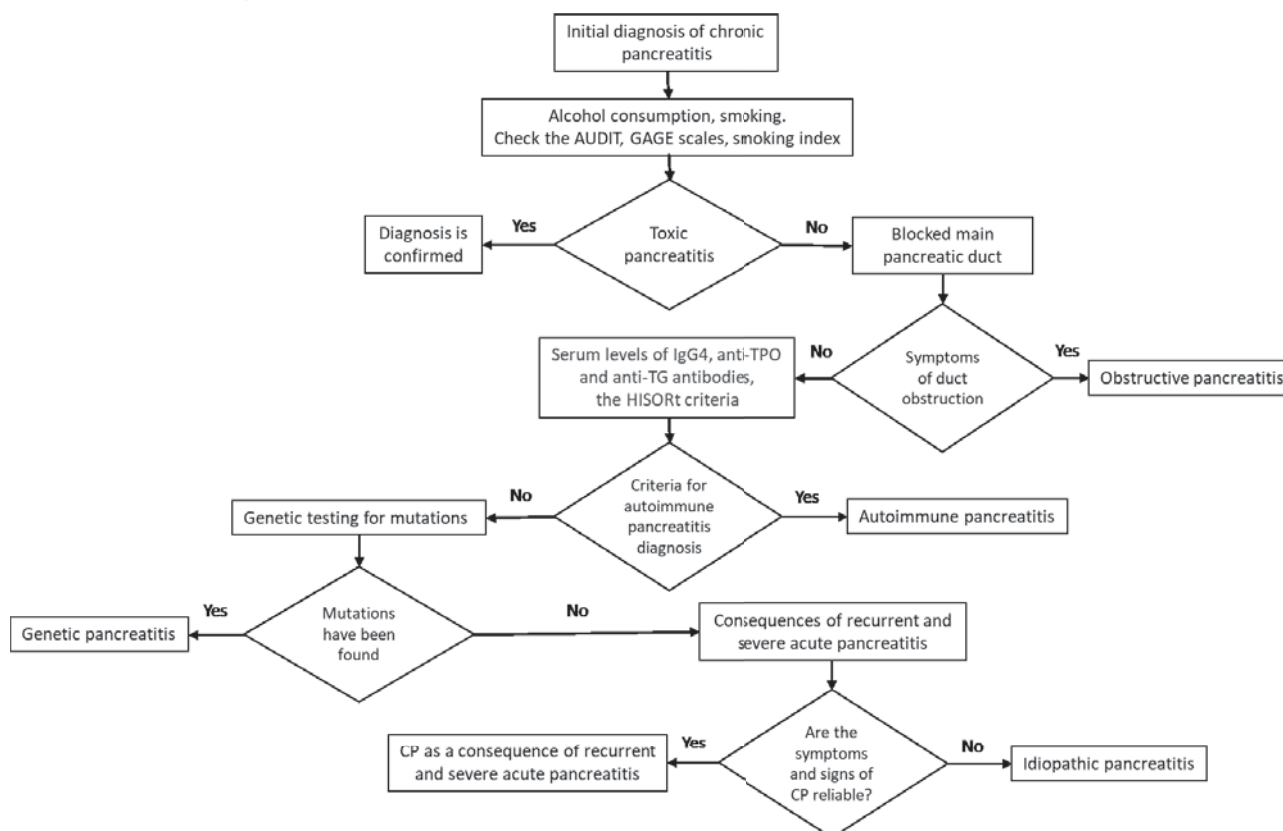
These clinical guidelines are developed taking into account the following regulatory and legal documents:

1. Federal Law of the Russian Federation dated November 21, 2011 No. 323-FZ “On the Basics of Protecting the Health of Citizens in the Russian Federation”.

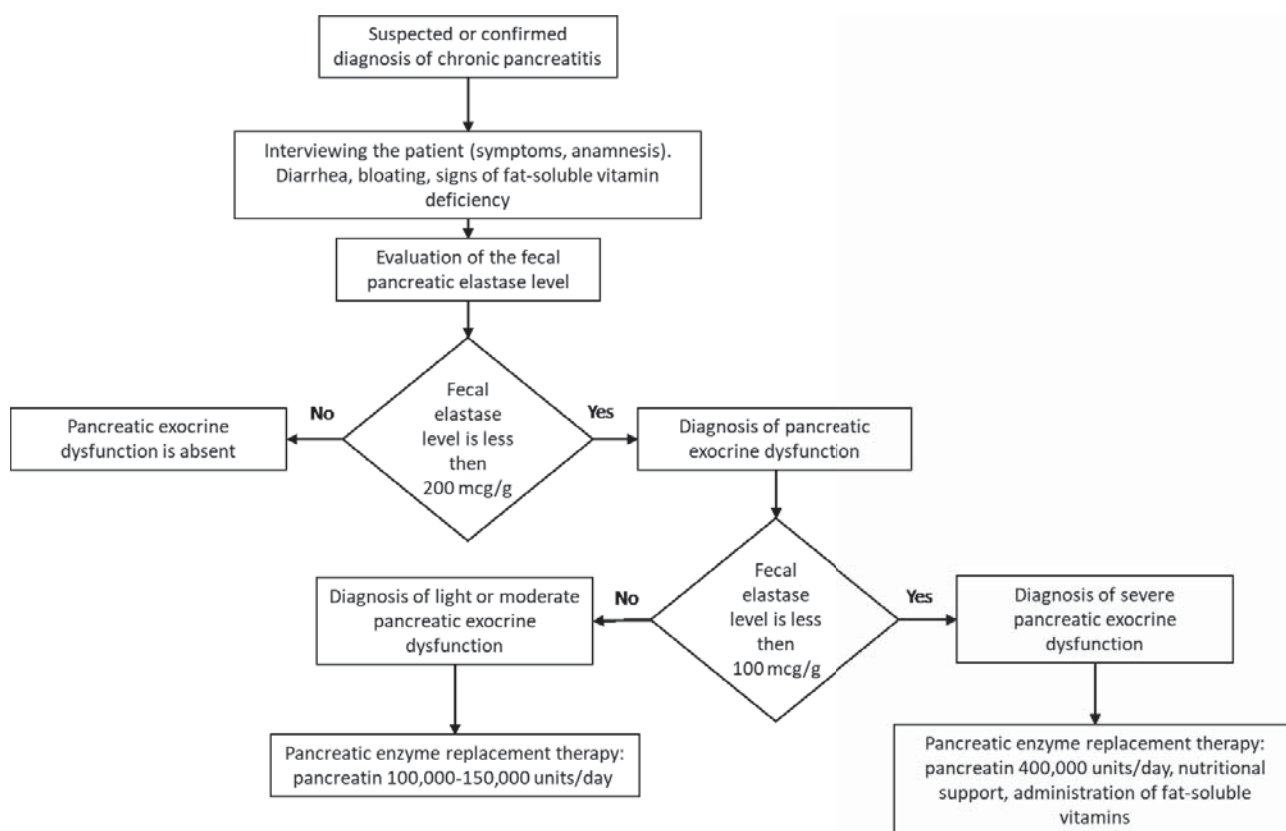
2. Order of the ministry of Health of the Russian Federation dated October 13, 2017 No. 804n (as amended on 12.07.2018) “On Approval of the Nomenclature of Medical Services”.

3. Order of the ministry of Health of the Russian Federation dated 05.03.2020 No. 148n “On Amendments to Section II “Nomenclature of Medical Services” of the nomenclature of medical services approved by the Order of the ministry of Health of the Russian Federation dated October 13, 2017 No. 804n”.

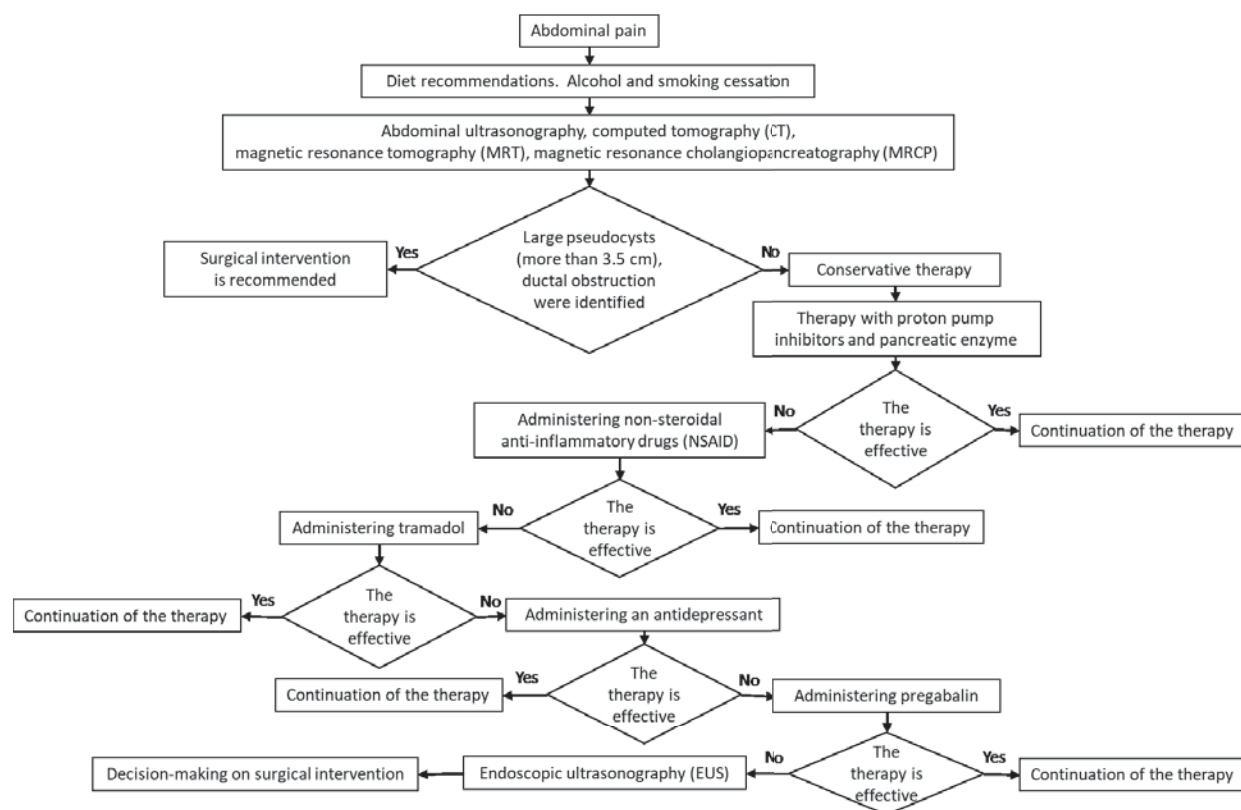
Appendix B. Algorithms of the doctor's actions



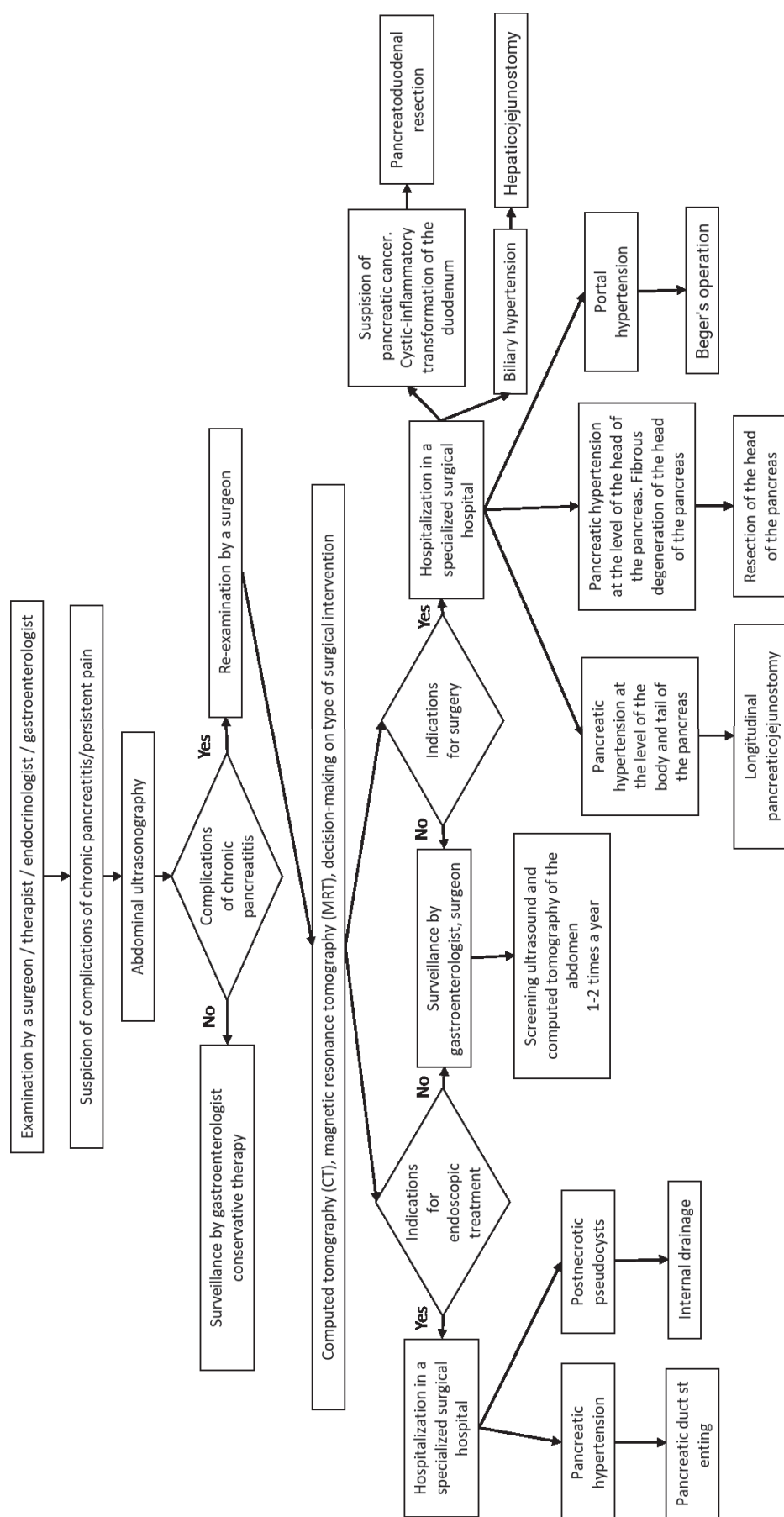
Algorithm 1. Tactics of managing a patient with a proven diagnosis of “chronic pancreatitis”



Algorithm 2. Tactics of managing a patient with a probable diagnosis of “chronic pancreatitis”



Algorithm 3. Tactics of examination and treatment of a patient with chronic pancreatitis with dominant abdominal pain



Algorithm 4. Tactics of the surgeon for CP

Appendix B “Patient Information”

If pancreatitis is suspected, a comprehensive examination is necessary in order to establish an accurate diagnosis (in the first two to three years of the disease, many laboratory and instrumental indicators may be within normal limits, and clinical signs are not characteristic only of this disease). Treatment of chronic pancreatitis involves: dieting, analgesic therapy, taking vitamins, enzyme replacement therapy, treatment of diabetes mellitus and other endocrine disorders, timely treatment of cholelithiasis.

Appendix G1–G11. Rating scales, questionnaires and other assessment tools of the patient’s condition given in the clinical guidelines

Appendix G1. AIP Diagnostic Criteria (HISORT System)

The HISORT system includes the following groups of features [61]:

- morphological features (“Histology”) – periductal lymphoplasmacytic infiltrate with obliterating phlebitis, fibrosis in the form of vortices, and/or lymphoplasmacytic infiltrate with fibrosis in the form of vortices and a large number of IgG₄-positive cells ≥ 10 in the field of view (vf);
- data of radiological diagnostic methods (“Imaging”): diffuse increase in the pancreas with a delayed accumulation of contrast in the form of a “rim”, diffuse unevenness of the main pancreatic duct (MPD);
- Serological markers (“Serology”): an increase in serum IgG₄ levels (8–140 mg%);

- involvement of other organs (“Other organ involvement”): strictures of the bile ducts, fibrosis of the retroperitoneal tissue, damage to the salivary / lacrimal glands, mediastinal lymphadenopathy;

- response to treatment (“Response to steroid therapy”): the positive effect of the prescription of 30–40 mg / day of prednisolone for 1 month.

Diagnostic criteria give the following levels of probability of diagnosing AIP:

Level A: Typical histological features.

One or more of the following symptoms are present:

- a tissue area with characteristic features of lymphoplasmacytic sclerosing pancreatitis;

- ≥ 10 IgG₄-positive cells in vf against the background of lymphoplasmacytic infiltration.

Level B: Typical Laboratory and Instrumental Data.

Presence of all signs:

- diffuse increase in the pancreas according to computed and magnetic resonance imaging (CT, MRI) with delayed contrast enhancement and the presence of a rim (“capsule”);

- diffuse unevenness of the lumen of the MPD in endoscopic retrograde pancreatocholangiography (ERCP);

- Increased serum IgG₄ levels.

Level C: Positive Response to Steroid Hormones.

Presence of all signs:

- exclusion of all other causes of pancreatic lesions;

- an increase in serum IgG₄ levels or damage to other organs, confirmed by the detection of a large number of IgG₄-positive cells;

- disappearance / significant improvement of pancreatic or extrapancreatic changes against the background of steroid therapy.

Appendix G2. Rosemont pancreatobiliary EUS Diagnostic Criteria

Parenchymal signs of CP					
Sign	Definition	Criteria		Rank	Histological correlation
		Main	Additional		
Hyperechoic foci with shade	Echogenic structures ≥ 2 mm in length and width with shadow	Main A		1	Calcinosis of the parenchyma
Lobularity	Well-demarcated structures of ≥ 5 mm in size with a hyperechoic rim and a relatively hypoechoic center			2	Unknown
With cellularity	Availability of adjacent ≥ 3 slices	Main B			
Without cellularity	Presence of non-contiguous lobules		Yes		
Hyperechoic foci without shadow	Echogenic structures focuses ≥ 2 mm in length and width without shadow		Yes	3	Unknown
Cysts	Anechoic, rounded / elliptical structure, with or without lintels		Yes	4	Pseudocyst
Heaviness	Hyperechoic strands ≥ 3 mm in length in at least 2 different directions relative to the plane of image		Yes	5	Unknown
Ductal signs of CP					
Stones in the MPD	Echogenic structure(s) in MPD with acoustic shadow	A		1	Stones
MPD contour unevenness	Unevenness or irregularity contour and tendency to expand		Yes	2	Unknown
Expansion of lateral ducts	≥ 3 anechoic cylindrical structures, each ≥ 1 mm wide, running from the MPD		Yes	3	Expansion of lateral ducts
Expansion of lateral ducts	≥ 3 anechoic cylindrical structures, each ≥ 1 mm wide, running from the MPD		Yes	3	Expansion of the MPD
Expansion of the MPD	≥ 3.5 mm in body or > 1.5 mm in tail		Yes	4	
Hyperechogenicity of the MPD wall	Echogenic structures with clear boundaries > 50 % of MPD in the body and tail		Yes	5	Duct fibrosis

Criteria for the diagnosis of CP according to EUSPBA data:

Definite CP

- 1 main A sign (+) ≥ 3 additional features
- 1 main A sign (+) main B sign
- 2 Main A signs

Presumptive CP*

- 1 main A feature (+) < 3 additional signs
- 1 main B feature (+) ≥ 3 additional features
- ≥ 5 additional features (any)

Possible CP**

- 3–4 additional features, absence of main features
- One main B sign or combined with < 3 additional features

Norm

- < 2 additional features***, absence of main features

Note: * Diagnosis of CP by EUS should be carried out in appropriate clinical settings. ** Requires confirmation by additional imaging (ERCP, CT, MRI or pancreatic functional tests — PFT). *****With the exception of cysts, dilatation of the MPD, hyperechoic lesions without a shadow, dilatation of the lateral ducts.

With the exception of cysts, dilatation of MPD, hyperechoic foci without shadow, dilatation of lateral ducts.

Appendix G3. Classification of ERPG data in CP**Table 3.** Classification of pancreatograms in CP

Terminology	MPD	Modified side branches	Additional symptoms
Norm	Norm	No	
Questionable data	Norm	<3	
Easy CP	Norm	≥3	
Moderately severe CP	Changed	>3	
Severe CP	Changed	>3	One or more: large cavity, obstruction, filling defects, pronounced expansion or unevenness

Appendix G4. Classification of the severity of CP according to CT and ultrasound data**Table 4.** Cambridge Classification of CP by CT and Ultrasound (81)

Severity	Changes
Norm	MPD <2 mm Normal size and shape of the pancreas Homogeneity of the parenchyma
Doubtful	One sign of the following: MPD 2–4 mm Slight enlargement (up to 2N) Heterogeneity of the parenchyma
Light	Two or more signs are necessary: MPD 2–4 mm Slight enlargement (up to 2N) Heterogeneity of the parenchyma
Moderately severe	Small cavities <10 mm Uneven diameter of ducts Focal acute pancreatitis Increased echogenicity of the duct wall Uneven contours
Heavy	See above + one or more signs: Large cavities (>10 mm) Significant enlargement of the gland (>2N) Filling defects inside ducts or stones Obstruction of ducts, strictures or pronounced unevenness of diameter Damage to neighboring organs

Appendix G5. Paddington Alcohol Test**Title in Russian: Paddington Alcohol Test****Original title (if any):** The Paddington Alcohol Test**Source** R. Patton, C. Hilton, M.J. Crawford, R. Touquet. The Paddington Alcohol Test: a short report. Alcohol and alcoholism. 2004;39(3):266–8.**Type (underline):**

- Rating scale
- Index
- Questionnaire

Purpose: Evaluation of alcohol consumption

Content**Paddington Alcohol Test**

1. Do you drink alcohol?					
Yes—go to step 2.					
No					
2. Almost most people sometimes drink more than usual, how much maximum could you drink on such a day?					
	Standard drinks	Vodka (ml) 40 %	Fortified wine (ml) 17–20 %	Dry wine 11–13 %	Beer (bottle) 5 %
(0)	1 or 2	30–60	75–150	75–150	250 ml–1 b
(1)	3 or 4	90–120	225–300	300–400	1.5–2 b.
(2)	5 or 6	150–180	375–450	500–600	2.5–3 b.
(3)	7 or 8	210–240	525–600	700	3.5–4 b.
(4)	10 or more	300 and more	750 and more	1000 and more	5 b. and more
3. How often do you consume 8/6 (for men and women, respectively) standard drinks of alcoholic beverages per day:					
• once a week or more often = PAT status +					
• or, if less frequently:					
• at least once a month = PAT status +					
• less than once a month = PAT status – (go to 4)					
4. Do you think this examination by your doctor is related to alcohol intake?					
Yes = PAT status +					
No = PAT status –					

Key: The Paddington Alcohol Test (PAT) [212] takes little time and is comparable in sensitivity to AUDIT, it is considered positive (alcohol abuse), with a positive answer to the 3rd and/or 4th question.

Appendix G6. Key antropometric indicators of nutritional status [173]

Index	Norms	
	Men	Women
TTS, mm	12,5	16,5
SC, cm	26–29	25–28
WMD, cm	25,3	23,2

Note. The circumference of the muscles of the shoulder is determined by the formula

$$\text{WMD (cm)} = \text{OP (cm)} - 0.314 \times \text{FGST (mm)}$$

SC—shoulder circumference, TTS—thickness of triceps skinfolds

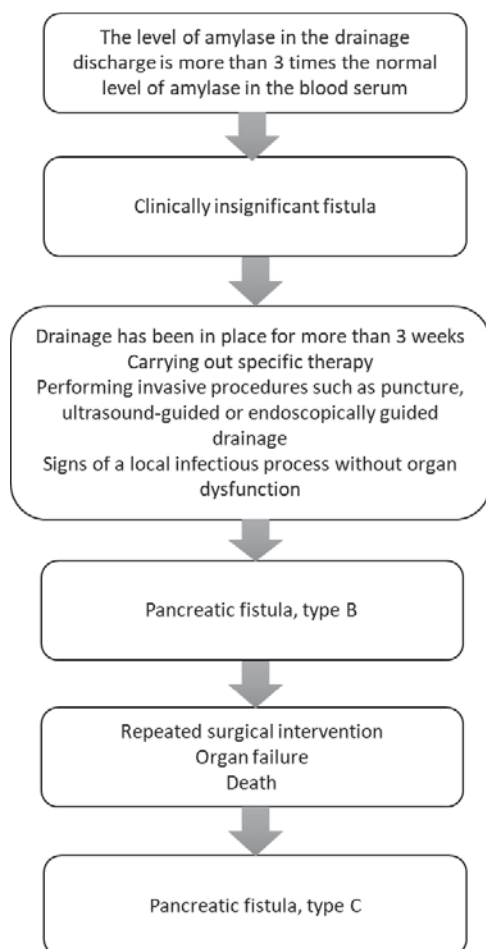
Nutritional status according to TTS and WMD:

Normal	90–100 %
Mild impairment	90–80 % of the norm
Violation of moderate severity	80–70 % of normal value
Severe impairment	<70 % of the norm

BMI Nutrition Status

Classification	BMI (kg/m ²)	Risk of comorbidities
Hypotrophy 3 grade	below 15.0	Extremely high
Hypotrophy 2 grade	15.0–16.9	Taut
Hypotrophy 1 grade	17.0–18.4	High
Normal MT	18.5–24.9	Usual
Excess MT	25.0–29.9	Taut

Appendix G7. Diagnostic criteria for pancreatic fistulas after pancreatic surgery, ISGPF2017



Appendix G8. Visual Analog Scale (VAS)

Title in Russian: Visual Analog Scale (VAS)

Original title (if any): Visual analogue scale (VAS)

Source (official website of the developers, publication with validation): <http://img.medscape.com/article/742/580/VAS.pdf>

Type (underline):

- Rating scale
- Index
- Questionnaire

Purpose: Assessment of pain levels

Contents (template):



Key (interpretation): Each centimeter on the scale corresponds to one point. So pain from 0 to 2 points is classified as weak, from 2 to 4 — moderate, from 4 to 6 — strong, from 6 to 8 — the strongest, up to 10 cm — unbearable.

Explanation: The visual analog scale is a segment of 10 cm in length, its starting point corresponds to the absence of pain — “there is no pain”, and the end is the most pronounced pain sensation “unbearable pain”. The patient is asked to choose a point on the segment that corresponds to the intensity of the pain that he is experiencing at the present time. The distance from the segment to the marked point is measured and rounded to the whole.

Appendix G9: Numeric rating scale

Original title (if any): Numeric rating scale (NRS)

Source (official website of the developers, publication with validation): <https://www.sciencedirect.com/topics/medicine-and-dentistry/numeric-rating-scale>

Type (underline):

- Rating scale
- Index
- Questionnaire

Purpose: Assessment of pain levels

Contents (template):

Please rate the intensity of the pain you are currently experiencing										
0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
no pain					Moderate pain					Very severe pain

Digital rank scale of pain in graphic form.

Key (interpretation): THE CRS consists of a sequential series of numbers from 0 to 10. Patients are asked to estimate the intensity of pain with numbers: 0 — no pain, 5 — moderate pain and 10 — the most severe pain that can be imagined

Explanation: An alternative to VAS is the digital (digital rank) pain scale (CRS: NRS). The advantage of the CRS is the ability to use it both graphically and orally (including during a telephone survey)

Appendix G10. Quality of Life Assessment Questionnaires

Original title: Short form 36 (SF-36)

Source (official website of the developers, publication with validation): https://www.rand.org/health-care/surveys_tools/mos/36-item-short-form.html

M. Wehler, U. Reulback, R. Nichterlein, et al. Health-related quality of life in chronic pancreatitis: a psychometric assessment. Scan J Gastroenterol 2003; 38 :1083–9 [213].

Type (underline):

- Rating scale
- Index

- Questionnaire

Purpose: Quality of Life Assessment

Contents (template):

RAND 36-Item Health Survey 1.0 Questionnaire Items

Choose one option for each questionnaire item.

1. In general, would you say your health is:

- ☐ 1 - Excellent
- ☐ 2 - Very good
- ☐ 3 - Good
- ☐ 4 - Fair
- ☐ 5 - Poor

2. Compared to one year ago, how would you rate your health in general now?

- ☐ 1 - Much better now than one year ago
- ☐ 2 - Somewhat better now than one year ago
- ☐ 3 - About the same
- ☐ 4 - Somewhat worse now than one year ago
- ☐ 5 - Much worse now than one year ago

The following items are about activities you might do during a typical day. Does **your health now limit you** in these activities? If so, how much?

	Yes, limited a lot	Yes, limited a little	No, not limited at all
3. Vigorous activities , such as running, lifting heavy objects, participating in strenuous sports	☐ 1	☐ 2	☐ 3
4. Moderate activities , such as moving a table, pushing a vacuum cleaner, bowling, or playing golf	☐ 1	☐ 2	☐ 3
5. Lifting or carrying groceries	☐ 1	☐ 2	☐ 3
6. Climbing several flights of stairs	☐ 1	☐ 2	☐ 3
7. Climbing one flight of stairs	☐ 1	☐ 2	☐ 3
8. Bending, kneeling, or stooping	☐ 1	☐ 2	☐ 3
9. Walking more than a mile	☐ 1	☐ 2	☐ 3
10. Walking several blocks	☐ 1	☐ 2	☐ 3
11. Walking one block	☐ 1	☐ 2	☐ 3
12. Bathing or dressing yourself	☐ 1	☐ 2	☐ 3

During the **past 4 weeks**, have you had any of the following problems with your work or other regular daily activities **as a result of your physical health?**

	Yes	No
13. Cut down the amount of time you spent on work or other activities	☐	☐
	1	2
14. Accomplished less than you would like	☐	☐
	1	2
15. Were limited in the kind of work or other activities	☐	☐
	1	2
16. Had difficulty performing the work or other activities (for example, it took extra effort)	☐	☐
	1	2

During the **past 4 weeks**, have you had any of the following problems with your work or other regular daily activities **as a result of any emotional problems** (such as feeling depressed or anxious)?

	Yes	No
17. Cut down the amount of time you spent on work or other activities	☐ 1	☐ 2
18. Accomplished less than you would like	☐ 1	☐ 2
19. Didn't do work or other activities as carefully as usual	☐ 1	☐ 2

20. During the **past 4 weeks**, to what extent has your physical health or emotional problems interfered with your normal social activities with family, friends, neighbors, or groups?

- ☐ 1 - Not at all
- ☐ 2 - Slightly
- ☐ 3 - Moderately
- ☐ 4 - Quite a bit
- ☐ 5 - Extremely

21. How much **bodily** pain have you had during the **past 4 weeks**?

- ☐ 1 - None
 - ☐ 2 - Very mild
 - ☐ 3 - Mild
 - ☐ 4 - Moderate
 - ☐ 5 - Severe
 - ☐ 6 - Very severe
-

22. During the **past 4 weeks**, how much did **pain** interfere with your normal work (including both work outside the home and housework)?

- ☐ 1 - Not at all
 - ☐ 2 - A little bit
 - ☐ 3 - Moderately
 - ☐ 4 - Quite a bit
 - ☐ 5 - Extremely
-

These questions are about how you feel and how things have been with you **during the past 4 weeks**. For each question, please give the one answer that comes closest to the way you have been feeling.

How much of the time during the **past 4 weeks**...

	All of the time	Most of the time	A good bit of the time	Some of the time	A little of the time	None of the time
23. Did you feel full of pep?	☐ 1	☐ 2	☐ 3	☐ 4	☐ 5	☐ 6
24. Have you been a very nervous person?	☐ 1	☐ 2	☐ 3	☐ 4	☐ 5	☐ 6
25. Have you felt so down in the dumps that nothing could cheer you up?	☐ 1	☐ 2	☐ 3	☐ 4	☐ 5	☐ 6
26. Have you felt calm and peaceful?	☐ 1	☐ 2	☐ 3	☐ 4	☐ 5	☐ 6
27. Did you have a lot of energy?	☐ 1	☐ 2	☐ 3	☐ 4	☐ 5	☐ 6
28. Have you felt downhearted and blue?	☐ 1	☐ 2	☐ 3	☐ 4	☐ 5	☐ 6
29. Did you feel worn out?	☐ 1	☐ 2	☐ 3	☐ 4	☐ 5	☐ 6
30. Have you been a happy person?	☐ 1	☐ 2	☐ 3	☐ 4	☐ 5	☐ 6
31. Did you feel tired?	☐ 1	☐ 2	☐ 3	☐ 4	☐ 5	☐ 6

32. During the **past 4 weeks**, how much of the time has **your physical health or emotional problems** interfered with your social activities (like visiting with friends, relatives, etc.)?

- ☐ 1 - All of the time
- ☐ 2 - Most of the time
- ☐ 3 - Some of the time
- ☐ 4 - A little of the time
- ☐ 5 - None of the time

How TRUE or FALSE is **each** of the following statements for you.

	Definitely true	Mostly true	Don't know	Mostly false	Definitely false
33. I seem to get sick a little easier than other people	☐ 1	☐ 2	☐ 3	☐ 4	☐ 5
34. I am as healthy as anybody I know	☐ 1	☐ 2	☐ 3	☐ 4	☐ 5
35. I expect my health to get worse	☐ 1	☐ 2	☐ 3	☐ 4	☐ 5
36. My health is excellent	☐ 1	☐ 2	☐ 3	☐ 4	☐ 5

Key (interpretation): http://abdugaliev.ru/proj/medcalc/sf36__

Explanations: The generally accepted indicator of the patient's condition, which allows to objectify the subjective sensations of the patient, is the quality of life (QOL). QOL is determined using questionnaires developed in the course of special studies. The questionnaire was created for patients with chronic diseases and has no nosological specificity. QLQ questionnaire C30 was originally created to assess the quality of life of cancer patients, but studies have shown the possibility of its use among patients suffering from CP [213].

Appendix G11. Questionnaires for assessing the quality of life.

Original title (if any): EORTC QLQ-C30

Source (official website of the developers, publication with validation): <https://qol.eortc.org/>
D. Fitzsimmons, S. Kahl, G. Butturini, et al. Symptoms and quality of life in chronic pancreatitis assessed by structured interview and the EORTC QLQ-C30 and QLQ-PAN26. Am J Gastroenterol. 2005;100:918–26.

Type (underline):

- Rating scale

- Index

- Questionnaire

Purpose: Quality of Life Assessment

Contents (template):



EORTC QLQ-C30 (version 3)

We are interested in some things about you and your health. Please answer all of the questions yourself by circling the number that best applies to you. There are no "right" or "wrong" answers. The information that you provide will remain strictly confidential.

Please fill in your initials:

Your birthdate (Day, Month, Year):

Today's date (Day, Month, Year):

31				

	Not at All	A Little	Quite a Bit	Very Much
1. Do you have any trouble doing strenuous activities, like carrying a heavy shopping bag or a suitcase?	1	2	3	4
2. Do you have any trouble taking a <u>long</u> walk?	1	2	3	4
3. Do you have any trouble taking a <u>short</u> walk outside of the house?	1	2	3	4
4. Do you need to stay in bed or a chair during the day?	1	2	3	4
5. Do you need help with eating, dressing, washing yourself or using the toilet?	1	2	3	4

During the past week:

	Not at All	A Little	Quite a Bit	Very Much
6. Were you limited in doing either your work or other daily activities?	1	2	3	4
7. Were you limited in pursuing your hobbies or other leisure time activities?	1	2	3	4
8. Were you short of breath?	1	2	3	4
9. Have you had pain?	1	2	3	4
10. Did you need to rest?	1	2	3	4
11. Have you had trouble sleeping?	1	2	3	4
12. Have you felt weak?	1	2	3	4
13. Have you lacked appetite?	1	2	3	4
14. Have you felt nauseated?	1	2	3	4
15. Have you vomited?	1	2	3	4
16. Have you been constipated?	1	2	3	4

During the past week:

	Not at All	A Little	Quite a Bit	Very Much
17. Have you had diarrhea?	1	2	3	4
18. Were you tired?	1	2	3	4
19. Did pain interfere with your daily activities?	1	2	3	4
20. Have you had difficulty in concentrating on things, like reading a newspaper or watching television?	1	2	3	4
21. Did you feel tense?	1	2	3	4
22. Did you worry?	1	2	3	4
23. Did you feel irritable?	1	2	3	4
24. Did you feel depressed?	1	2	3	4
25. Have you had difficulty remembering things?	1	2	3	4
26. Has your physical condition or medical treatment interfered with your <u>family</u> life?	1	2	3	4
27. Has your physical condition or medical treatment interfered with your <u>social</u> activities?	1	2	3	4
28. Has your physical condition or medical treatment caused you financial difficulties?	1	2	3	4

For the following questions please circle the number between 1 and 7 that best applies to you29. How would you rate your overall health during the past week?

1 2 3 4 5 6 7

Very poor

Excellent

30. How would you rate your overall quality of life during the past week?

1 2 3 4 5 6 7

Very poor

Excellent

Key (interpretation): https://www.eortc.org/app/uploads/sites/2/2018/02/reference_values_manual2008.pdf

Explanation: The QLQ C30 questionnaire was originally created to assess the quality of life of cancer patients, but studies have shown the possibility of its use among patients suffering from CP.

Appendix G12. Nomenclature of medical services used in the diagnosis and surgical treatment of chronic pancreatitis

as amended by the Order of the ministry of Health of Russia dated 16.04.2019 No. 217n, with amendments,

Laboratory diagnostics:

B03.016.002 General (clinical) blood test
B03.016.003 General (clinical) blood test detailed
B03.016.004 Biochemical general therapy blood test

B03.016.005 Blood test for the assessment of lipid metabolism disorders biochemical

B03.016.006 General (clinical) analysis of urine

B03.016.010 Coprologic study

B03.016.017 Complex determination of the concentration of fatty acids in the blood

B03.027.027 Complex of studies for the diagnosis of malignant neoplasms of the pancreas

A09.05.045 Determination of amylase activity in the blood

A09.05.046 Determination of alkaline phosphatase activity in blood

A09.05.180 Determination of pancreatic amylase activity in the blood

A09.28.027 Determination of alpha-amylase activity in urine

A09.30.009 Determination of amylase activity in peritoneal fluid

Instrumental diagnostics:

B03.052.001 Complex ultrasound examination of internal organs

A06.30.005 Computed tomography of the abdominal organs

A06.30.005.002 Computed tomography of the abdominal organs and retroperitoneal space with intravenous bolus contrast-enhancement

A06.30.005.003 Computed tomography of the abdominal organs with intravenous bolus enhancement

A06.30.005.004 Spiral computed tomography of the abdominal organs with intravenous bolus enhancement, multiplanar and three-dimensional reconstruction

A06.30.008 Fistulography

A06.30.008.001 Computed tomography fistulography

A05.30.005 Magnetic resonance imaging of the abdominal organs

A05.30.005.001 Magnetic resonance imaging of the abdominal organs with intravenous contrast

A05.14.002 Magnetic resonance cholangiography

A05.15.001 Magnetic resonance imaging of the pancreas

A05.15.002 Magnetic resonance cholangiopancreatography

A03.16.001 Esophagogastroduodenoscopy

A03.16.002 Installation of a nasointestinal probe

A04.14.003 Endosonography of the pancreatobiliary zone

A04.16.003 Duodenal endosonography

Surgical and endoscopic treatment:

A16.15.010 Pancreatoduodenal resection

A16.15.010.002 Pancreatoduodenal resection with preservation of the pylorus

A16.15.010.003 Robotic pancreatoduodenal resection

A16.15.010.004 Robotic supporting sawmill pancreatoduodenal resection

A16.15.001.002 Endoscopic pancreatic resection

A16.15.001.003 Partial resection of the pancreatic head with pancreatoejunoanastomosis (Frey's operation)

A16.15.002 Suturing of pancreatic damage

A16.15.004 Cystoenterostomy

A16.15.006 Transduodenal sphincterovirsungoplasty

A16.15.007 Virsungoduodenostomy

A16.15.008 Longitudinal pancreatoeyenostomy

A16.15.009.001 Distal pancreatic resection with preservation Spleen

A16.15.009.002 Distal resection of the pancreas with splenectomy

A16.15.015 External drainage of pancreatic cysts

A16.15.015.001 Drainage of pancreatic cysts under control Ultrasound

A16.15.015.002 Transcatheter treatment of pancreatic cysts under ultrasonic testing control

A16.15.015.003 Occlusion of pancreatic cysts under control Ultrasound

A16.15.016 Occlusion of pancreatic fistulas

A16.15.016.001 Occlusion of external pancreatic fistulas

A16.15.016.002 Separation of internal pancreatic fistulas

A16.15.017 Excision of pancreatic cysts

A16.15.019 Imposition of pancreatic (cysto)eunoanastomosis

A16.15.020 Reconstructive interventions in chronic pancreatitis

A16.14.031.003 Choledochoyenoanastomosis

A16.14.032 Bile duct stenting

A16.14.032.001 Endoscopic virsungotomy

A16.14.032.002 Bile duct stenting under videoscopic control

A16.15.021 Endoscopic stenting of the main pancreatic duct

A03.16.002 Installation of a nasointestinal probe

A16.12.041.001 Endovascular occlusion by means of microspirals

A16.12.041.002 Endovascular occlusion of the aneurysm cavity by means of microspirals

Information about the authors

Vladimir T. Ivashkin — Dr. Sci. (Med.), Full Member of the Russian Academy of Sciences, Head of the Chair of Internal Disease Propaedeutics, Gastroenterology and Hepatology, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); Director, Vasilenko Clinic of Internal Disease Propaedeutics, Gastroenterology and Hepatology, University Clinical Hospital No. 2, 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>

Andrey G. Kriger — Dr. Sci. (Med.), Prof., Head of the Department of Abdominal Surgery, A.V. Vishnevsky Institute of Surgery.

Contact information: kriger@ixv.ru; 117997, Moscow, Bolshaya Serpukhovskaya str., 27.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4539-9943>

Aleksey V. Okhlobystin* — Cand. Sci. (Med.), Assoc. Prof., Chair of Internal Disease Propaedeutics, Gastroenterology and Hepatology, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).

Contact information: okhlobystin_a_v@staff.sechenov.ru;
119435, Moscow, Pogodinskaya str., 1, bld. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4617-2292>

Mariya A. Anischenko — Cand. Sci. (Med.), Researcher, Research Laboratory of Surgical Gastroenterology and Endoscopy, Chair of Hospital Surgery No. 2, Faculty of General Medicine, N.I. Pirogov Russian National Research Medical University; Physician (endoscopy), City Clinical Hospital No. 31, Moscow City Department of Health.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4255-0783>

Svetlana S. Kardasheva — Cand. Sci. (Med.), Assoc. Prof., Chair of Internal Disease Propaedeutics, Gastroenterology and Hepatology, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).

Contact information: kardasheva_s_s@staff.sechenov.ru;
119435, Moscow, Pogodinskaya str., 1, bld. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5116-2144>

Sergey A. Alekseenko — Dr. Sci. (Med.), Head of the Chair of Hospital Therapy, Far-Eastern State Medical University; Head of the Clinic of Internal Medicine, Khabarovsk-1 Railway Clinical Hospital, Far-Eastern Railways; Chief External Expert (gastroenterology), Far-Eastern Federal District.

Contact information: sa.alekseenko@gmail.com;
680000, Khabarovsk, Zaparina str., 83.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1724-9980>

Sergey F. Bagnenko — Dr. Sci. (Med.), Prof., Full Member of the Russian Academy of Sciences, Rector, Pavlov First Saint-Petersburg State Medical University.

Сведения об авторах

Ивашкин Владимир Трофимович — доктор медицинских наук, академик РАН, 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, директор клиники пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии им. В.Х. Василенко УКБ № 2 Сеченовского Университета.

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>

Кригер Андрей Германович — доктор медицинских наук, профессор, заведующий отделением абдоминальной хирургии

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр хирургии имени А. В. Вишневского» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Контактная информация: kriger@ixv.ru; 117997, Москва, Большая Серпуховская ул., 27
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4539-9943>

Охлобыстин Алексей Викторович* — кандидат медицинских наук, доцент 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: okhlobystin_a_v@staff.sechenov.ru;
119435, г. Москва, ул. Погодинская, д. 1, стр. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4617-2292>

Анищенко Мария Александровна — кандидат медицинских наук, научный сотрудник научно-исследовательской лаборатории хирургической гастроэнтерологии и эндоскопии при кафедре госпитальной хирургии № 2 лечебного факультета ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; врач-эндоскопист ГБУЗ «Городская клиническая больница № 31» Департамента здравоохранения г. Москвы.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4255-0783>

Кардашева Светлана Станиславовна — кандидат медицинских наук, доцент 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: kardasheva_s_s@staff.sechenov.ru;
119435, Москва, Погодинская ул., д. 1, стр. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5116-2144>

Алексеенко Сергей Алексеевич — доктор медицинских наук, заведующий кафедрой госпитальной терапии ФГБОУ ВО «Дальневосточный государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации»; руководитель Клиники внутренних болезней Дорожной клинической больницы на ст. Хабаровск-1 Дальневосточной железной дороги; главный внештатный гастроэнтеролог Дальневосточного федерального округа.

Контактная информация: sa.alekseenko@gmail.com;
680000, г. Хабаровск, ул. Запарина, д. 83.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1724-9980>

Багненко Сергей Федорович — доктор медицинских наук, профессор, академик РАН, ректор ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский уни-

Contact information: rector@1spbgbmu.ru;
197022, St. Petersburg, Lva Tolstogo str., 6–8.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6380-137X>

Mikhail I. Bykov — Dr. Sci. (Med.), Prof., Chair of Surgery No. 1, School of Advanced Vocational Training and Retraining, Kuban State Medical University; Head of Endoscopy Unit No. 2, Ochapovsky Regional Clinical Hospital No. 1 Research Institute.

Contact information: 350000, Krasnodar, Mitrofana Sedina str., 4.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6806-1414>

Stanislav A. Budzinskiy — Dr. Sci. (Med.), Senior Researcher, Research Laboratory of Surgical Gastroenterology and Endoscopy, Chair of Hospital Surgery No. 2, Faculty of General Medicine, N.I. Pirogov Russian National Research Medical University; Physician (endoscopy), City Clinical Hospital No. 31, Moscow City Department of Health.

Contact information: stanislav.budzinskiy@mail.ru;

119415, Moscow, Lobachevskogo str., 42.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4255-0783>

Ilya M. Buriev — Dr. Sci. (Med.), Prof., Advisor to Chief Physician, City Clinical Hospital No. 4, Moscow City Department of Health.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1205-9152>

Vladimir A. Vishnevskiy — Dr. Sci. (Med.), Prof., Advisor to Director, A.V. Vishnevsky Institute of Surgery.

Contact information: 117997, Moscow, Bolshaya Serpukhovskaya str., 27.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1467-5853>

Eduard I. Galperin — Dr. Sci. (Med.), Prof., Professor Emeritus, Chair of Hospital Surgery, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); Honorary President, Association of Surgical Hepatologists NGO.

Contact information: 119991, Moscow, Trubetskaya str., 8, bld. 2.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4255-0783>

Vladimir P. Glabay — Dr. Sci. (Med.), Prof., Chair of Surgery, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).

Contact information: glabay_v_p@staff.sechenov.ru;

119991, Moscow, Trubetskaya str., 8, bld. 2.

Valeriy R. Goltsov — Dr. Sci. (Med.), Head of the City Centre for Pancreatology; Leading Researcher, Department of Emergency Surgery, Saint-Petersburg I.I. Dzhanelidze Research Institute of Emergency Medicine.

Contact information: govare@yandex.ru;

192242, St. Petersburg, Budapeshtskaya str., 3.

верситет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Контактная информация: rector@1spbgbmu.ru;

197022, г. Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6–8.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6380-137X>

Быков Михаил Ильич — доктор медицинских наук, профессор кафедры хирургии № 1 ФПК и ППС ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; заведующий эндоскопическим отделением № 2 НИИ-Краевая клиническая больница №1 им. С. В. Очаповского.

Контактная информация: 350000, г. Краснодар, ул. им. М. Седина, д. 4.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6806-1414>

Будзинский Станислав Александрович — доктор медицинских наук, старший научный сотрудник научно-исследовательской лаборатории хирургической гастроэнтерологии и эндоскопии при кафедре госпитальной хирургии № 2 ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; врач-эндоскопист ГБУЗ «Городская клиническая больница № 31» Департамента здравоохранения г. Москвы.

Контактная информация: stanislav.budzinskiy@mail.ru;

119415, г. Москва, ул. Лобачевского, д. 42.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4255-0783>

Бурiev Илья Михайлович — доктор медицинских наук, профессор, советник главного врача, хирург ГБУЗ «Городская клиническая больница № 4» Департамента здравоохранения г. Москвы,

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1205-9152>

Вишневский Владимир Александрович — доктор медицинских наук, профессор, советник директора ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр хирургии имени А.В. Вишневского» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Контактная информация: 117997, Москва, ул. Большая Серпуховская, д. 27.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1467-5853>

Гальперин Эдуард Израилевич — доктор медицинских наук, профессор, почетный профессор и профессор кафедры госпитальной хирургии ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет) Министерства здравоохранения Российской Федерации, почетный президент Международной общественной организации «Ассоциация хирургов-гепатологов».

Контактная информация: 119991, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4255-0783>

Глабай Владимир Петрович — доктор медицинских наук, профессор кафедры хирургии ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет) Министерства здравоохранения Российской Федерации,

Контактная информация: glabay_v_p@staff.sechenov.ru;

119991, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2.

Гольцов Валерий Ремирович — доктор медицинских наук, руководитель Городского панкреатологического центра, ведущий научный сотрудник отдела неотложной хирургии ГБУ «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт скорой помощи им. И.И. Джанелидзе»,

Контактная информация: govare@yandex.ru;

192242, г. Санкт-Петербург, Будапештская ул., д. 3.

Tatyana G. Dyuzheva — Dr. Sci. (Med.), Prof., Chair of Hospital Surgery, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).
Contact information: dyuzheva_t_g@staff.sechenov.ru;
119991, Moscow, Trubetskaya str., 8, bld. 2.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0573-7573>

Grigoriy G. Karmazanovskiy — Dr. Sci. (Med.), Prof., Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Head of the Department of Radiology and MRI with ultrasonic diagnostics unit, A.V. Vishnevsky Institute of Surgery; Prof., Chair of Diagnostic Radiology and Therapy, Faculty of Biomedicine, N.I. Pirogov Russian National Research Medical University.
Contact information: 117997, Moscow, Bolshaya Serpukhovskaya str., 27.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9357-0998>

Mikhail P. Korolev — Dr. Sci. (Med.), Head of the Chair of General Surgery with course of endoscopy, St. Petersburg State Paediatric Medical University; Chairman, Russian Endoscopic Society.
Contact information: korolevmp@yandex.ru;
119014, St. Petersburg, Liteyny Ave., 56.

Dmitriy M. Krasilnikov — Dr. Sci. (Med.), Prof., Head of Chair of Surgical Diseases No. 1, Kazan State Medical University; Director, Surgical Clinic, Republican Clinical Hospital.
Contact information: 420012, Kazan, Butlerova str., 49.

Yuriy A. Kucheryavy — Cand. Sci. (Med.), Head of Gastroenterology Unit, Ilyinskaya Hospital JSC; Scientific Advisor, Eventum Medical Consulting Agency's DiaGastro Education Programme for Physicians in Gastroenterology and Related Specialties.
Contact information: proped@mail.ru;
143421, Krasnogorsk, Glukhovo settl., Rublevskoe Predmestye str., 2, korp. 2.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7760-2091>

Igor V. Maev — Dr. Sci. (Med.), Prof., Full Member of the Russian Academy of Sciences, Head of the Chair of Internal Disease Propaedeutics and Gastroenterology, A.I. 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>

Nikolay A. Maystrenko — Dr. Sci. (Med.), Prof., Full Member of the Russian Academy of Sciences, Head of the Chair of Theoretical Surgery named after S.P. Fedorov, S.M. Kirov Military Medical Academy.
Contact information: 194044, St. Petersburg, Akademika Lebedeva str., 6.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1405-7660>

Дюжева Татьяна Геннадьевна — доктор медицинских наук, профессор кафедры госпитальной хирургии ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет) Министерства здравоохранения Российской Федерации, Контактная информация: dyuzheva_t_g@staff.sechenov.ru; 119991, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0573-7573>

Кармазановский Григорий Григорьевич — член-корреспондент РАН, доктор медицинских наук, профессор, заведующий отделением рентгенологии и магнитно-резонансных исследований с кабинетом ультразвуковой диагностики ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр хирургии имени А.В. Вишневского» Министерства здравоохранения Российской Федерации; профессор кафедры лучевой диагностики и терапии медико-биологического факультета ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации. Контактная информация: 117997, г. Москва, ул. Большая Серпуховская, д. 27.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9357-0998>

Королёв Михаил Павлович — доктор медицинских наук, заведующий кафедрой общей хирургии с курсом эндоскопии ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, председатель Российского эндоскопического общества.
Контактная информация: korolevmp@yandex.ru;
119014, г. Санкт-Петербург, Литейный проспект, д. 56.

Красильников Дмитрий Михайлович — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой хирургических болезней № 1 ФГАОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, руководитель хирургической клиники ГАУЗ РКБ МЗ РТ, руководитель хирургической клиники ГАУЗ «Республиканская клиническая больница» МЗ Республики Татарстан. Контактная информация: 420012, Казань, ул. Бутлерова, 49.

Кучерявый Юрий Александрович — кандидат медицинских наук, заведующий гастроэнтерологическим отделением АО «Ильинская больница»; научный руководитель образовательного проекта DiaGastro для врачей по вопросам гастроэнтерологии и смежных дисциплин агентства «Eventum Medical Consulting». Контактная информация: proped@mail.ru; 143421, Московская обл., г.о. Красногорск, д. Глухово, ул. Рублевское предместье, д. 2, к. 2.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7760-2091>

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>

Майстренко Николай Анатольевич — доктор медицинских наук, профессор, академик РАН, заведующий кафедрой факультетской хирургии им. С.П. Федорова ФГБОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» Министерства обороны Российской Федерации.
Контактная информация: 194044, г. Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, 6.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1405-7660>

Marina F. Osipenko — Dr. Sci. (Med.), Prof., Head of the Chair of Internal Medicine Propaedeutics, Novosibirsk State Medical University.
Contact information: ngma@bk.ru;
630091, Novosibirsk, Krasnyy Ave., 52.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5156-2842>

Mikhail I. Prudkov — Dr. Sci. (Med.), Prof., Head of the Chair of Surgery, Coloproctology and Endoscopy, Ural State Medical University.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2512-2760>

Vladimir I. Simanenko — Dr. Sci. (Med.), Prof., Chair of Internal Medicine, Clinical Pharmacology and Nephrology, Mechnikov North-Western State Medical University.
Contact information: visimanenkov@mail.ru;
191015, St. Petersburg, Kirochnaya str., 41.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1956-0070>

Evgeniy G. Solonitsin — Cand. Sci. (Med.), Physician (endoscopy), Head of the Department of Endoscopy, V.A. Almazov National Medical Research Centre.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0794-232x>

Andrey V. Fedorov — Dr. Sci. (Med.), Prof., Principal Researcher, A.V. Vishnevsky Institute of Surgery; Prof., Chair of Surgical Endoscopy, A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry.

Evgeniy D. Fedorov — Dr. Sci. (Med.), Prof., Principal Researcher, Research Laboratory of Surgical Gastroenterology and Endoscopy, Chair of Hospital Surgery No. 2, Faculty of General Medicine, N.I. Pirogov Russian National Research Medical University; Clinical Director, Surgical Endoscopy Unit, City Clinical Hospital No. 31, Moscow City Department of Health.
Contact information: efedo@mail.ru;
119415, Moscow, Lobachevskogo str., 42.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6036-7061>

Igor B. Khlynov — Dr. Sci. (Med.), Assoc. Prof., Chair of Intermediate Therapy and Geriatrics, Ural State Medical University; Chief Gastroenterologist, Ural Federal District.
Contact information: hlinov.doc@yandex.ru;
620028, Ekaterinburg, Repina str., 3.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0944-9811>

Marina V. Chikunova — Cand. Sci. (Med.), Assoc. Prof., Chair of Intermediate Therapy and Geriatrics, Ural State Medical University.
Contact information: mvchikunova@mail.ru;
620028, Ekaterinburg, Repina str., 3.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0591-0535>

Осипенко Марина Федоровна — доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой пропедевтики внутренних болезней ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.
Контактная информация: ngma@bk.ru;
630091, г. Новосибирск, Красный проспект, д. 52.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5156-2842>

Прудков Михаил Иосифович — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой хирургии, колопроктологии и эндоскопии ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2512-2760>

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>

Солоницин Евгений Геннадьевич — кандидат медицинских наук, врач-эндоскопист, заведующий эндоскопическим отделением ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова».
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0794-232x>

Федоров Андрей Владимирович — доктор медицинских наук, профессор, главный научный сотрудник ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр хирургии имени А.В. Вишневского» Министерства здравоохранения Российской Федерации; профессор кафедры эндоскопической хирургии ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Федоров Евгений Дмитриевич — доктор медицинских наук, профессор, главный научный сотрудник кафедры госпитальной хирургии No 2 с научно-исследовательской лабораторией хирургической гастроэнтерологии и эндоскопии ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; клинический руководитель отделения эндоскопической хирургии ГБУЗ «Городская клиническая больница № 31» Департамента здравоохранения г. Москвы.
Контактная информация: efedo@mail.ru;
119415, г. Москва, ул. Лобачевского, д. 42.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6036-7061>

Хлынов Игорь Борисович — доктор медицинских наук, доцент кафедры факультетской терапии и гериатрии ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; главный гастроэнтеролог Уральского федерального округа.
Контактная информация: hlinov.doc@yandex.ru;
620028, г. Екатеринбург, ул. Репина, д. 3.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0944-9811>

Чикунова Марина Валерьевна — кандидат медицинских наук, доцент кафедры факультетской терапии и гериатрии ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.
Контактная информация: mvchikunova@mail.ru;
620028, г. Екатеринбург, ул. Репина, д. 3.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0591-0535>

Aleksey V. Shabunin — Dr. Sci. (Med.), Prof., Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Chief Surgeon, Moscow City Department of Health; Chief Physician, Botkin Hospital; Head of the Chair of Surgery, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education.
Contact information: glavbotkin@zdrav.mos.ru;
125284, Moscow, Vtoroy Botkinskiy proezd, 5.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0522-0681>

Sergey G. Shapovalyants — Dr. Sci. (Med.), Prof., Head of Chair of Hospital Surgery No. 2, N.I. Pirogov Russian National Research Medical University.
Contact information: sgs31@mail.ru;
119415, Moscow, Lobachevskogo str., 42.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1571-8125>

Arkadiy A. Sheptulin — Dr. Sci. (Med.), Prof., Chair of Internal Disease Propaedeutics, Gastroenterology and Hepatology, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).
Contact information: sheptulin_a_a@staff.sechenov.ru;
119435, Moscow, Pogodinskaya str., 1, bld. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1395-9566>

Oleg S. Shifrin — Dr. Sci. (Med.), Prof., Chair of Internal Disease Propaedeutics, Gastroenterology and Hepatology, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).
Contact information: shifrin_o_s@staff.sechenov.ru;
119435, Moscow, Pogodinskaya str., 1, bld. 1.

Шабунин Алексей Васильевич — доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент РАН, главный хирург Департамента здравоохранения г. Москвы; главный врач ГБУЗ «Городская клиническая больница им. С.П. Боткина» Департамента здравоохранения г. Москвы; заведующий кафедрой хирургии Российской медицинской академии непрерывного профессионального образования.
Контактная информация: glavbotkin@zdrav.mos.ru;
125284, Москва, 2-й Боткинский пр-д, д. 5.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0522-0681>

Шаповальянц Сергей Георгиевич — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой госпитальной хирургии № 2 ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.
Контактная информация: sgs31@mail.ru;
119415, г. Москва, ул. Лобачевского, д. 42.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1571-8125>

Шептулин Аркадий Александрович — доктор медицинских наук, профессор кафедры пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный университет им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет) Министерства здравоохранения Российской Федерации.
Контактная информация: sheptulin_a_a@staff.sechenov.ru;
119435, г. Москва, ул. Погодинская, д. 1, стр. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1395-9566>

Шифрин Олег Самуилович — 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: shifrin_o_s@staff.sechenov.ru;
119435, г. Москва, ул. Погодинская, д. 1, стр. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8148-2862>

Submitted: 15.01.2022 Accepted: 31.01.2022 Published: 15.05.2022
Поступила: 15.01.2022 Принята: 31.01.2022 Опубликовано: 15.05.2022

* Corresponding author / Автор, ответственный за переписку

ДОСТАТОЧНО ОДНОГО **РАЗО®***

 * **РАЗО® 20 мг**
принимается
один раз в сутки
для лечения ГЭРБ.¹

 Согласно результатам исследования GERBERA, заживление эрозий через 4 недели отмечалось у 90,5% пациентов с эрозивным эзофагитом при применении Разо® в дозе 20 мг 1 раз в сутки.²



ИПП – ингибиторы протонной помпы

1. Инструкция к медицинскому применению лекарственного препарата Разо® 20 мг. Дата обращения в www.grls.rosminzdrav.ru 16.02.22.

2. Цуканов В.В. и соавт. Эффективность рабепразола (Разо®) для лечения различных клинических вариантов ГЭРБ: результаты исследования GERBERA. Медицинский совет. 2022;16(7):28–35.