



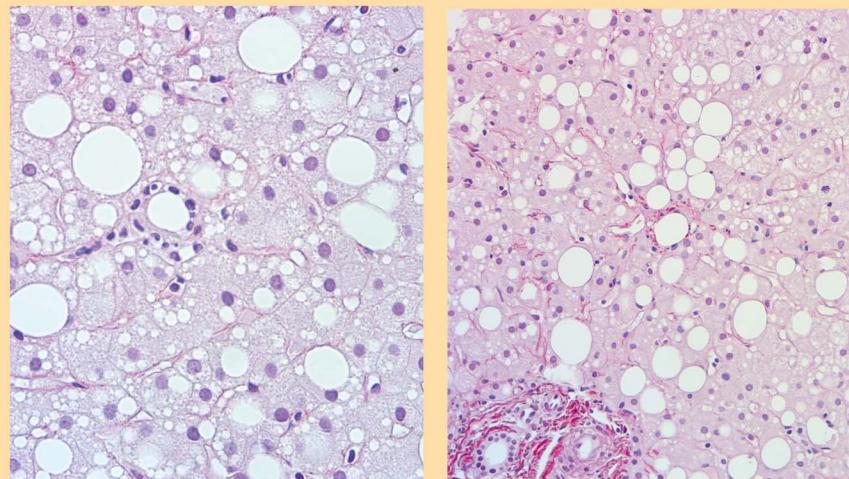
Российская гастроэнтерологическая ассоциация

Российское общество по изучению печени  
Научное сообщество по изучению микробиома человека



# Российский журнал Гастроэнтерологии, Гепатологии, Колопроктологии

Russian Journal of Gastroenterology,  
Hepatology, Coloproctology



Гистологическая картина при неалкогольной жировой болезни печени.  
Окраска пикросириус, х 400. Клинические рекомендации по диагностике  
и лечению неалкогольной жировой болезни печени см. на С 104–140.  
Histological picture of non-alcoholic fatty liver disease. Picosirius stain,  
x 400. Clinical guidelines on the diagnosis and treatment of non-alcoholic  
fatty liver disease see P 104–140.

№ 4

32  
Мю

2022

# УРСОСАН® ФОРТЕ

БОЛЬШЕ ЧЕМ ГЕПАТОПРОТЕКТОР

В форме таблеток в дозе 500 мг



Помогает:

- ЗАЩИЩАТЬ ПЕЧЕНЬ
- ЗАБОТИТЬСЯ О СОСУДАХ\*
- ОБЛЕГЧАТЬ СИМПТОМЫ РЕФЛЮКСА



реклама ЛП-003388 от 28.12.15

**УРСОСАН®** – препарат с множественными регуляторными эффектами для патогенетической терапии заболеваний печени, желчевыводящих путей и билиарного рефлюкса.

Способствует комплексному подходу к лечению коморбидных пациентов с НАЖБП на фоне метаболического синдрома.

## УРСОСАН® – ЭТАЛОНЫЙ ПРЕПАРАТ УДХК В РОССИИ

- Основные исследования эффективности УДХК в России выполнены именно на препарате Урсосан\*.
- Урсосан – лидер врачебных назначений среди препаратов УДХК и гепатопротекторов в России.\*\*

**PRO.MED.CS**  
Praha a.s.

[WWW.URSOSAN.RU](http://WWW.URSOSAN.RU)

\* Мультицентровое исследование РАКУРС,  
исследование СТОПГЭРБ,

Мультицентровое исследование УСПЕХ

\*\* Prindex «Мониторинг назначений ЛП» 2021

# ИНФОРМАЦИЯ ДЛЯ МЕДИЦИНСКИХ И ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ РАБОТНИКОВ

Основан в 1993 году

**ISSN:** 1382-4376 (Print)

**ISSN:** 2658-6673 (Online)

Учредитель:

Общероссийская общественная организация «Российская гастроэнтерологическая ассоциация» [www.gastro.ru](http://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](http://www.gastro-j.ru)

Редакция: [editorial@gastro-j.ru](mailto: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, ул. Прянишникова,  
д. 19А, стр. 4

Тираж: 3000 экз.

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

Подписано в печать: 01.10.2022

«Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопротологии» является официальным научным изданием Общероссийской общественной организации «Российская гастроэнтерологическая ассоциация». Информацию о целях, структуре и деятельности РГА см. на сайте [www.gastro.ru](http://www.gastro.ru).

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

Цель «Российского журнала гастроэнтерологии, гепатологии, колопротологии» — обеспечить читателей актуальной и достоверной информацией в области гастроэнтерологии, гепатологии, колопротологии, а также смежных клинических и фундаментальных дисциплин. Журнал рассчитан не только на специалистов-гастроэнтерологов, абдоминальных хирургов, колопротологов, 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, колопротологии» — предоставить врачам объективные источники информации для непрерывного последипломного образования, в том числе благодаря партнерству с Национальной школой гастроэнтерологии, гепатологии РГА ([www.gastrohep.ru](http://www.gastrohep.ru)).

«Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопротологии» 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, колопротологии» 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 Грачевич** — д.м.н., профессор, Научно-исследовательский институт курортологии и физической медицины, Ереван, Армения

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

**Касаца Джованни** — доцент, Университет Милана, Милан, Италия

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

**Тертычный Александр Семенович** — д.м.н., профессор, 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](http://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](http://www.gastro-j.ru)

Editorial office;  
[editorial@gastro-j.ru](mailto:editorial@gastro-j.ru)  
127282, Moscow,  
Studenyy 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: «Pechatnyj Dom» LLC, 127550, Moscow, Pryanishnikova ul., 19A-4

Circulation: 3000 copies

© Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology, 2022

Signed to print: 01.10.2022

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](http://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](http://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. Huberhrts** — Dr. Sci. (Med.), professor, Into-Sana Multifield Clinic, Odessa, Ukraine

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

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

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

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

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

**Alexander S. Tertychny** — Dr. Sci. (Med.), professor, 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

Туркина А.А., Маевская М.В., Жаркова М.С., Ивашик В.Т. Особенности строения и функций сывороточного альбумина у пациентов с циррозом печени .....	7
---	---

Маев И.В., Левченко А.И., Андреев Д.Н Изменения кишечной микробиоты у пациентов с хроническим панкреатитом: систематизация литературных данных .....	17
--	----

### Оригинальные исследования

Макушина А.А., Сторонова О.А., Трухманов А.С., Лапина Т.Л., Ивашик В.Т. Эффективность монотерапии топическими глюокортикоидами в достижении и поддержании клинической и гистологической ремиссии у подростков и взрослых пациентов с эозинофильным эзофагитом: систематический обзор и мета-анализ .....	27
--	----

КучерявыЙ Ю.А., Андреев Д.Н., Ерёмина Е.Ю., Гильманов А.А., Назарова О.В., Сиднева Е.А., Топалова Ю.Г. от имени коллектива исследователей протокола EXTRASOXX Эффективность эзофагопротектора в лечении гастроэзофагеальной рефлюксной болезни с внепищеводной симптоматикой: результаты открытого наблюдательного многоцентрового исследования .....	38
---	----

Кручинина М.В., Светлова И.О., Осипенко М.Ф., Абалтусова Н.В., Громов А.А., Шашков М.В., Соколова А.С. , Яковина И.Н., Борисова А.В. Жирные кислоты мембран эритроцитов и сыворотки крови для дифференциальной диагностики воспалительных заболеваний кишечника .....	50
--	----

Ахмедханов С.Ш., Абакарова Г.Г. Возрастные и гендерные аспекты воспалительных заболеваний кишечника в Республике Дагестан .....	68
---	----

Петкау В.В., Султанбаев А.В., Меньшиков К.В., Антипин А.С., Волконский М.В., Филиппова В.М., Васильева Ю.В., Тарханов А.А., Мухитова М.Р., Мурзалина М.Ж., Сафарова А.Р. Ленватиниб у пациентов с нерезектабельной гепатоцеллюлярной карциномой в реальной клинической практике .....	75
---	----

### Национальная школа гастроэнтерологии, гепатологии

Шептулин А.А., Сторонова О.А., Румянцева Д.Е., Трухманов А.С. Согласительное совещание Европейского общества нейрогастроэнтерологии и моторики по гастропарезу (2020): какие вопросы остаются нерешенными? .....	89
--	----

Мехтиев С.Н., Мехтиева О.А., Берко О.М. Синдром перекреста функциональных гастроинтестинальных расстройств: общие механизмы патогенеза как ключ к рациональной терапии .....	95
--	----

### Клинические рекомендации

Ивашик В.Т., Маевская М.В., Жаркова М.С., Котовская Ю.В., . Ткачева О.Н, Трошина Е.А., Шестакова М.В., Маев И.В., Бредер В.В., Гейвандова Н.И., Дощин В.Л., Е.Н. Дудинская, Е.В. Ершова, Кодзоева Х.Б., Комшилова К.А., Корочанская Н.В., Майоров А.Ю., Мишина Е.Е., Надинская М.Ю., Никитин И.Г., Погосова Н.В., Тарзиманова Н.В., Шамхалова М.Ш. Клинические рекомендации Российского общества по изучению печени, Российской гастроэнтерологической ассоциации, Российской ассоциации эндокринологов, Российской ассоциации геронтологов и гериатров и национального общества профилактической кардиологии по диагностике и лечению неалкогольной жировой болезни печени .....	104
--	-----

## Contents

### Reviews

Anastasia A. Turkina, Marina V. Maevskaya, Maria S. Zharkova, Vladimir T. Ivashkin Structure and Functions of Human Serum Albumin in Normal Conditions and in Patients With Liver Cirrhosis .....	7
Igor V. Maev, Anna I. Levchenko*, Dmitry N. Andreev Changes in the Intestinal Microbiota in Patients with Chronic Pancreatitis: Systematizing Literature Data .....	17

### Original articles

Anastasia A. Makushina, Olga A. Storonova, Aleksandr S. Trukhmanov, Tatiana L. Lapina, Vladimir T. Ivashkin Efficacy of Topical Corticosteroid Monotherapy in Inducing and Maintaining Clinical and Histologic Remission in Adolescent and Adult Patients with Eosinophilic Esophagitis: a Systematic Review and Meta-Analysis.....	27
Yury A. Kucheryavy, Dmitry N. Andreyev, Elena Yu. Eryomina, Albert A. Gilmanov, Olga V. Nazarova, Yevgeniya A. Sidneva, Yuliya G. Topalova on behalf of EXTRASOXX study team Efficacy of Esophageal Protector in Treating Gastroesophageal Reflux Disease with Extraesophageal Symptoms: a Multicenter, Open-Label, Observational Study.....	38
Margarita V. Kruchinina, Irina O. Svetlova, Marina F. Osipenko, Natalia V. Abaltusova, Andrey A. Gromov, Mikhail V. Shashkov, Anastasia S. Sokolova, Irina N. Yakovina, Angela V. Borisova Fatty Acids of Erythrocyte Membranes and Blood Serum in Differential Diagnosis of Inflammatory Bowel Diseases.....	50
Seypula Sh. Akhmedkhanov, Gulbariyat G. Abakarova, Albina T. Beibalayeva, Bariyat S. Abdullayeva, Zaira M. Saidova Age-related and Gender Aspects of Inflammatory Bowel Diseases in the Republic of Dagestan.....	68
Vladislav V. Petkau, Alexander V. Sultanbaev, Konstantin V. Menshikov, Artur S. Antipin, Mikhail V. Volkonsky, Viktoria M. Filippova, Yuliya V. Vasilyeva, Andrey A. Tarkhanov, Milyausha R. Mukhitova, Makhabbat Zh. Murzalina, Alfiya R. Safarova Lenvatinib Therapy in Patients with Unresectable Hepatocellular Carcinoma in Real Clinical Practice.....	75

### National college of gastroenterology, hepatology

Arkadiy A. Sheptulin, Alexander S. Trukhmanov, Olga A. Storonova, Diana E. Rumyantseva European Society of Neurogastroenterology and Motility Consensus on Gastroparesis (2020): What Issues Remain Unresolved?.....	89
Sabir N. Mekhtiev, Olga A. Mekhtieva, Olesya M. Berko Overlap of Functional Gastrointestinal Disorders: Common Mechanisms of Pathogenesis as a Key to Rational Therapy .....	95

### Clinical cases

Vladimir T. Ivashkin, Marina V. Maevskaya, Maria S. Zharkova, Yulia V. Kotovskaya, Olga N. Tkacheva, Ekaterina A. Troshina, Marina V. Shestakova, Igor V. Maev, Valeriy V. Breder, Natalia I. Gheivandova, Vladimir L. Doshchitsin, Ekaterina N. Dudinskaya, Ekaterina V. Ershova, Khava B. Kodzoeva, Kseniya A. Komshilova, Natalia V. Korochanskaya, Alexander Yu. Mayorov, Ekaterina E. Mishina, Maria Yu. Nadinskaya, Igor G. Nikitin, Nana V. Pogosova, Aida I. Tarzimanova, Minara Sh. Shamkhalova Clinical Practice Guidelines of the Russian Scientific Liver Society, Russian Gastroenterological Association, Russian Association of Endocrinologists, Russian Association of Gerontologists and Geriatricians and National Society for Preventive Cardiology on Diagnosis and Treatment of Non-Alcoholic Liver Disease .....	104
--	-----



# ШАГ ЗА ШАГОМ КОЛОФОРТ ВОЗВРАЩАЕТ В ЖИЗНЬ КОМФОРТ

## КОЛОФОРТ –

препарат для курсовой патогенетической терапии СРК, снижающий висцеральную гиперчувствительность.

для специалистов здравоохранения



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



[www.kolofort.ru](http://www.kolofort.ru)  
[www.materiamedica.ru](http://www.materiamedica.ru)  
 реклама

Инструкция по медицинскому применению препарата Колофорт

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

Имеются противопоказания, ознакомьтесь с инструкцией



...

# 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](http://www.gastro.ru)



# Особенности строения и функций сывороточного альбумина в норме и у пациентов с циррозом печени

А.А. Туркина\*, М.В. Маевская, М.С. Жаркова, В.Т. Ивашкин

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

**Цель обзора:** осветить основные моменты синтеза, посттрансляционной модификации и функции альбумина в норме и при циррозе печени.

**Основные положения.** В плазме крови альбумин находится в наибольшей концентрации. Наряду с онкотическими свойствами альбумин выполняет транспортную, антиоксидантную, иммуномодулирующую, эндотелиопротективную функции. При циррозе печени сывороточный альбумин подвергается посттрансляционной модификации, ведущей к нарушению его функции. Сывороточный альбумин человека состоит из меркаптальбумина человека с остатками цистеина, обладающими восстанавливающей способностью, и окисленного немеркаптальбумина человека. При циррозе печени доля необратимо окисленного немеркаптальбумина-2 с нарушенной функциональной активностью возрастает.

**Заключение.** Конформационная структура молекулы альбумина играет важную роль в поддержании его неонкотических функций. Изучение его структурных и функциональных свойств у пациентов с печеночной недостаточностью может служить дополнительным критерием для оценки выраженности цирроза и предиктором осложнений.

**Ключевые слова:** альбумин, посттрансляционные модификации, немеркаптальбумин-2, цирроз печени

**Конфликт интересов:** авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Для цитирования:** Туркина А.А., Маевская М.В., Жаркова М.С., Ивашкин В.Т. Особенности строения и функций сывороточного альбумина в норме и у пациентов с циррозом печени. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2022;32(4):7–16. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2022-32-4-7-16>

## Structure and Functions of Human Serum Albumin in Normal Conditions and in Patients with Liver Cirrhosis

Anastasia A. Turkina\*, Marina V. Maevskaya, Maria S. Zharkova, Vladimir T. Ivashkin

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

**The aim:** to highlight the main points of albumin synthesis, posttranslational modifications and functions in normal conditions and in patients with liver cirrhosis.

**Key points.** Albumin is the most abundant protein in blood plasma. Along with oncotic properties, albumin performs transport, antioxidant, immunomodulatory and endothelioprotective functions. Serum albumin in patient with liver cirrhosis undergoes modifications, leading to functional impairment. Human serum albumin is a compound of human mercaptalbumin with cysteine residues having a reducing ability, and oxidized human non-mercaptopalbumin. The proportion of irreversibly oxidized non-mercaptopalbumin-2 with impaired functional activity increases in liver cirrhosis.

**Conclusion.** The conformational structure of the albumin molecule plays an important role in maintaining its non-oncotic functions. Non-oncotic functions depend on albumin conformation. Further investigation of albumin conformation and albumin functions in patients with hepatic insufficiency can serve as an additional criterion for assessing the severity of cirrhosis and predictor of complications may become an additional criterion to new clinical applications and treatment strategies of liver failure.

**Keywords:** albumin, posttranslational modifications, non-mercaptopalbumin-2, liver cirrhosis

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

**For citation:** Turkina A.A., Maevskaya M.V., Zharkova M.S., Ivashkin V.T. Structure and Functions of Human Serum Albumin in Normal Conditions and in Patients with Liver Cirrhosis. Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology. 2022;32(4):7–16. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2022-32-4-7-16>

## Введение

Альбумины относятся к группе шаровидных водорастворимых белков, которые синтезируются в печени [1]. К группе альбуминов также относятся витамин-D-связывающий протеин,  $\alpha$ -фетопротеин,  $\alpha$ -альбумин (афамин) [2, 3]. Альбумин – это молекула в форме сердца с молекулярной массой (MW) 66 438 кДа [4] и периодом полураспада в организме около 19 дней. Он стабилен в диапазоне рН 4–9 и выдерживает нагревание до 60 °C в течение 10 часов [1]. Сывороточный альбумин присутствует в плазме крови в наиболее высокой концентрации (35–50 г/л) и составляет, по разным данным, 50–60 % всех белков [5, 6].

В других компартментах содержание альбумина не столь высоко: в лимфатической системе – 15–36 г/л, в межклеточной жидкости – 3–10 г/л, в ликворе – 0,3 г/л, в слюне – менее 0,5 мг/мл [5, 7]. В сосудистом русле присутствует 120–140 г альбумина (30 %), в интерстиции – около 300 г (70 %). Таким образом, в организме взрослого человека в норме содержится 400–450 г альбумина [5].

Одно из первых упоминаний об альбумине, выпавшем в осадок в моче, относится к 1500 году [8]. Первое клиническое использование очищенного человеческого альбумина (ЧА) имело место во времена Второй мировой войны. Семи пациентам с ожогами тяжелой степени, полученными в ходе сражения за Перл-Харбор [9], вводили ЧА на протяжении 10 дней. У пациентов активизировались reparативные процессы, и все семь человек, несмотря на обширные ожоги, выжили [10].

## Структура

В 1959 г. было установлено, что молекула альбумина состоит из аминокислотной последовательности, соединенной дисульфидными мостиками, и не содержит углеводных остатков [11]. В 1975 г. J.R. Brown и B. Meloun, независимо друг от друга, идентифицировали первичную последовательность ЧА [5, 12].

Первичная последовательность белка содержит один остаток триптофана (Trp214) и несколько заряженных аминокислотных остатков (лизин, аргинин, глутаминовая и аспарагиновая кислоты), которые придают суммарный отрицательный заряд белку при физиологическом рН, что обеспечивает альбумину гидрофильные свойства [13, 14].

В 1989 г. D.C. Carter и соавт. была впервые визуализирована трехмерная структура молекулы альбумина методом многократного изоморфного замещения с разрешением 6,0 ангстрем ( $\text{\AA}$ ) [15]. В 1999 г. группе японских ученых во главе с S. Sugio удалось определить трехмерную структуру альбумина с более высоким разрешением (2,5  $\text{\AA}$ ). На основании представленных данных установлено, что ЧА – спиральный белок в форме асимметричного сердца [16].

В структуре альбумина выделяются три гомологичных  $\alpha$ -спиральных домена, I (остатки 1–195), II

(196–383) и III (384–585), которые имеют схожую структуру. Эти три домена состоят из десяти антипараллельных спиралей и разделены на два поддомена: поддомен A с шестью спиральами (h1–h6) и поддомен B с четырьмя спиральами (h7–h10). Кроме того, молекула альбумина состоит из 35 остатков цистеина, 34 из которых участвуют в образовании 17 дисульфидных связей, которые стабилизируют структуру этой шаровидной молекулы. Таким образом, шаровидная конфигурация придает аллостерические свойства мономерному ЧА, делая его способным связываться с множеством лигандов [17].

ЧА содержит только один остаток триптофана Trp-214 (W214), который расположен в непосредственной близости от гидрофобной части поддомена IIIA (рис. 1) [9, 18].

Окружающая область W214 включает в себя два высокоаффинных сайта связывания лекарственных средств (Sudlow I и II). Сайт I находится в поддомене IIIA, а сайт II – в IIIA [13]. Также W214 выступает в качестве зонда в спектроскопических исследованиях [19, 20].

Единственный из 35 остатков Cys не участвует в формировании дисульфидных связей и остается свободным в положении 34 (Cys34) [14].

Этот свободный Cys34 наблюдается у всех исследованных млекопитающих и определяет гетерогенность изоформ альбумина. В зависимости от статуса Cys34 альбумин может быть разделен на три фракции [21]: меркаптальбумин с восстановленным Cys34 (содержит свободную сульфидрильную группу [22]), немеркаптальбумин-1, который формирует дисульфиды с низкомолекулярными тиолами, такими

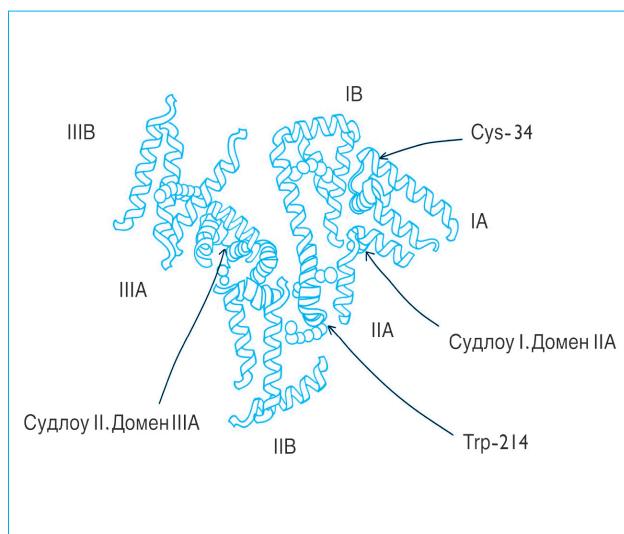


Рис. 1. Строение молекулы альбумина. В молекуле альбумина выделяют три домена (I, II, III), которые подразделены на поддомены А и В. Свободный Cys-34 не участвует в формировании дисульфидных связей, определяет гетерогенность изоформ альбумина. Высокоаффинные сайты связывания лекарственных средств Sudlow I и II находятся в поддоменах IIIA и IIIA соответственно

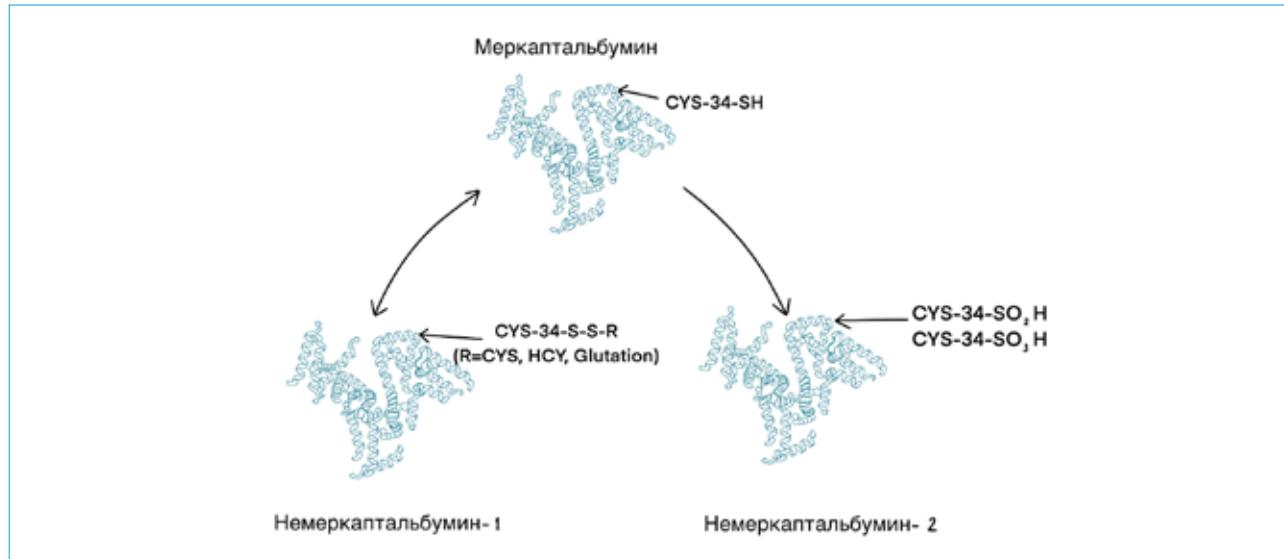


Рис. 2. Фракции альбумина. В зависимости от статуса Cys-34 альбумин может находиться в свободной, неокисленной форме — меркаптальбумин (на его долю приходится более 70 %), обратимо окисленной форме — немеркаптальбумин-1 и необратимо окисленной — немеркаптальбумин-2 (CYS — цистеин, HCY — гомоцистеин, SO<sub>2</sub>H — сульфтиновая кислота, SO<sub>3</sub>H — сульфоновая кислота)

как цистеин, гомоцистеин, глутатион; немеркаптальбумин-2 с тиолом Cys34, окисленным до сульфиновой или сульфокислоты (рис. 2) [21].

В плазме здоровых взрослых содержание меркаптальбумина (свободная сульфидрильная группа) составляет наибольшую часть из трех изоформ, более 70 % [23]. Однако при развитии некоторых патологических процессов доля окисленных форм увеличивается [22, 24]. Окислительно-восстановительное состояние сывороточного альбумина было широко исследовано у пациентов с печеночной недостаточностью. О его переходе в окисленное состояние сообщалось у пациентов с хроническими заболеваниями печени [25]. Так, при прогрессировании заболеваний печени значительно повышается немеркаптальбумин-2 [26]. Данный сдвиг, по-видимому, связан

с нарушением циркуляции альбумина и окислительным стрессом в результате нарушения работы печени [24, 27, 28].

### Транскрипция и трансляция

Ген альбумина человека расположен на хромосоме 4 q (11–22), и мутации этого гена приводят к синтезу аномального белка. Ген альбумина имеет 1691 нуклеотид и содержит 14 инtronов и 15 экзонов [29]. Всякий раз во время синтеза из-за неизбежных ошибок несколько копий могут сложиться неправильно. В таком случае эти дефектные копии ковалентно связываются с молекулами убиквитина для дальнейшей деструкции в протеасомах [30] (рис. 3).

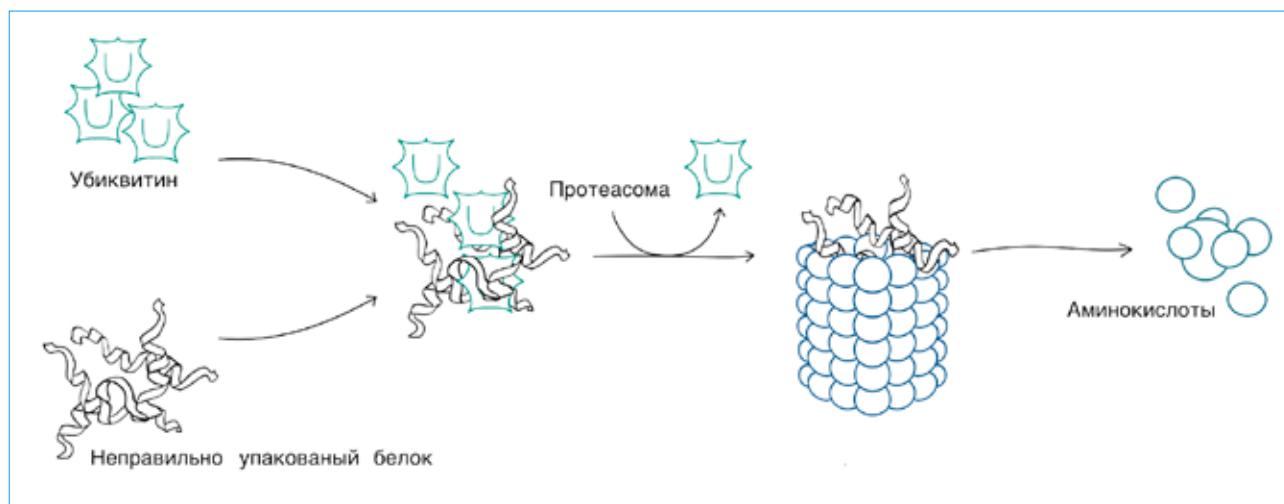


Рис. 3. Деградация неправильно сложенного белка в протеасомах. Неверно сложенный белок маркируется молекулой убиквитина для дальнейшего разрушения в протеасомах до аминокислотных остатков

В печени ежедневно синтезируется около 10–15 г альбумина, что составляет около 25–30 % всего синтезированного белка в печени. При этом за синтез альбумина отвечают только 20–30 % всех гепатоцитов [31]. Синтезированный белок не накапливается печенью, а поступает в портальную циркуляцию [14]. Этот процесс регулируется рН-зависимым рецептором неонатального кристаллизующегося фрагмента (FcRn). FcRn связывает альбумин на поверхности гепатоцитов и эндотелиальных клеток, перенаправляя альбумин в сосудистое русло, минуя желчь и внеклеточное пространство. Хотя эпителиальные клетки почечных канальцев также экспрессируют рецептор FcRn, рециркуляция альбумина и поддержание его уровня в плазме зависят от экспрессии FcRn гепатоцитами и эндотелиальными клетками, а отсутствие рецептора FcRn на поверхности гепатоцитов и эндотелиальных клеток приводит к развитию гипоальбуминемии [32].

Также известно, что FcRn-рецептор предотвращает лизосомальную деградацию альбумина, способствуя увеличению его периода полувыведения. Низкий эндосомный рН способствует соединению здорового альбумина и FcRn в подкисленной эндосоме. Когда рециркулирующая эндосома контактирует с более высоким рН плазмы, здоровый альбумин выделяется в системный кровоток [32].

Около 30–40 % альбумина остается в плазме, остальная часть перераспределяется в интерстициальное пространство со скоростью 4–5 % в час. Из интерстиция альбумин попадает в лимфатические каналы и в конечном счете возвращается в системный кровоток [14]. Скорость, с которой альбумин покидает компартмент плазмы, определяется законом Старлинга. При циррозе величина градиента изменяется из-за повышения сосудистой проницаемости, что, в свою очередь, увеличивает скорость его перераспределения до 9–11 % в час. Сохранившаяся задержка натрия и воды у пациентов с циррозом печени приводит к гемодилюции и снижению концентрации альбумина. Эти факторы в сочетании со сниженной белково-синтетической функцией печени при циррозе приводят к гипоальбуминемии [33].

Синтез альбумина также зависит от гормонов, таких как стероиды, инсулин и глюкагон. В частности, было показано, что стероиды усиливают экспрессию генов для синтеза альбумина на животных моделях [34, 35].

Катаболизм альбумина осуществляется вблизи сосудистого эндотелия, а его деградации способствует предсердный натрийуретический фактор [4]. Рецепторы gp18 и gp30, экспрессируемые во многих тканях, регулируют деградацию альбумина и демонстрируют более высокое сродство к химически модифицированному альбумину (окисленному альбумину). В дальнейшем этот модифицированный альбумин разрушается в лизосомах [32].

## Свойства альбумина

Еще не так давно клинические эффекты альбумина объяснялись почти исключительно его способностью увеличивать объем плазмы крови, тем самым противодействуя гиповолемии и связанными с ней гемодинамическими изменениями, которые характерны для прогрессирующего цирроза печени. Альбумин является основным модулятором распределения жидкости между компартментами тела, на него приходится около 70–80 % онкотического давления плазмы. Онкотические свойства альбумина обусловлены осмотическим эффектом, непосредственно связанным с его молекулярной массой (около 2/3), и эффектом Гиббса – Доннана (около 1/3). Эффект Гиббса – Доннана заключается в способности отрицательно заряженного альбумина притягивать положительно заряженные молекулы, такие как натрий, таким образом, вызывая перемещение воды из внесосудистого во внутрисосудистое пространство [36, 37]. Однако в последнее десятилетие экспериментальные и клинические данные показали, что ряд важных функций альбумина также обусловлен неонкотическими свойствами молекулы и связан с конформационной структурой молекулы. Альбумин играет важную роль в связывании, транспорте и детоксикации многих эндогенных и экзогенных соединений, модулирует воспалительный и иммунный ответ, стабилизирует эндотелий, участвует в регуляции свертывания крови и функции тромбоцитов [38].

## Антиоксидантная функция альбумина

### *Антиоксидантные свойства ЧА, связанные с лиганд-связывающей способностью*

ЧА проявляет специфические антиоксидантные функции благодаря своей способности связывания множества лигандов и свойствам инактивации свободных радикалов, которые зависят от его структурной организации [39]. Основными лигандами ЧА, участвующими в прямых или косвенных антиоксидантных функциях белка, являются ионы переходных металлов (в основном меди и железа) [40]. Свободные ионы переходных металлов (Cu (II) и Fe (II)) выступают в качестве прооксидантов. При взаимодействии с перекисью водорода ( $H_2O_2$ ) они вступают в реакцию Фентона, катализируя образование агрессивных форм кислорода (АФК) [41]. Связывание белков со свободными переходными металлами существенно ограничивает доступность последних для участия в реакции Фентона. Таким образом, альбумин выступает в роли акцептора радикалов свободной тиольной группой на остатке Cys-34 [41–44]. M. Khosravifarsani и соавт. подтверждают эти данные, предполагая, что антиоксидантная активность альбумина связана с простым восстановлением сульфидильных групп на Cys-34 в результате

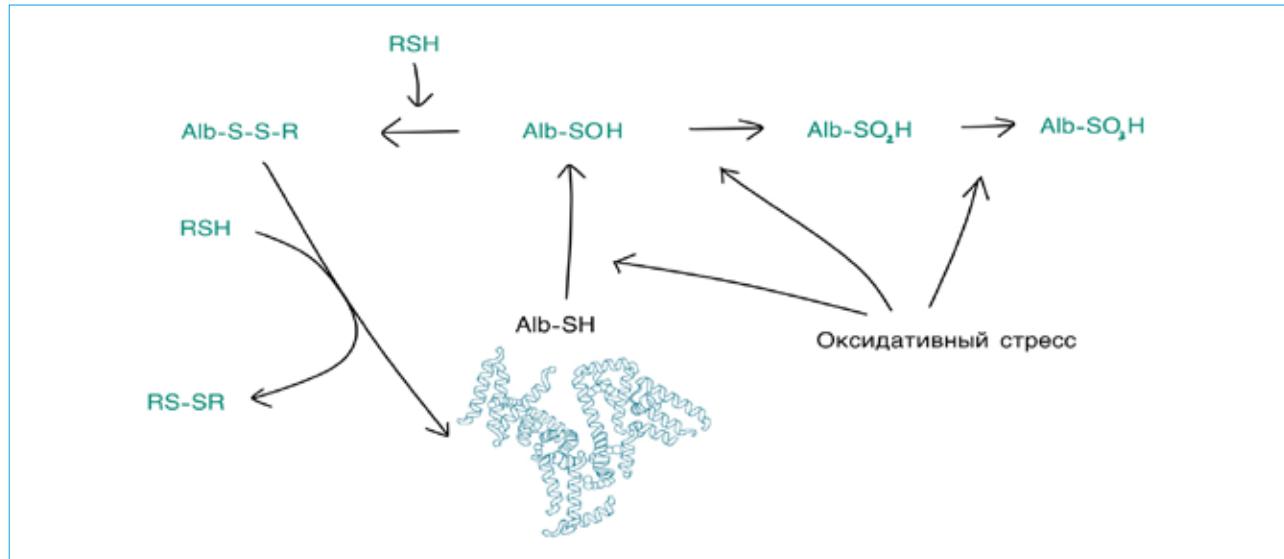


Рис. 4. Молекула сывороточного альбумина в условиях окислительного стресса. В физиологических условиях 2/3 молекул альбумина находятся в восстановленной форме со свободным остатком Cys-34 (Alb-SH) — меркаптальбумин. При окислительном стрессе Cys-34 окисляется с образованием сульфеновой кислоты (Alb-SOH). Сульфеновая кислота может быть окислена до конечных продуктов — сульфиновой (Alb-SO<sub>2</sub>H) или сульфоновой (Alb-SO<sub>3</sub>H) кислот либо превращена в дисульфид (Alb-SSR) с последующим возвращением в восстановленную форму — меркаптальбумин (Alb-SH)

возросшего количества радикалов OH, продуцируемых системой Фентона [45]. Другие аспекты антиоксидантной активности альбумина обусловлены его способностью связывать билирубин, гомоцистеин и липиды, но имеют второстепенное значение по сравнению с участием ионов металлов в антиоксидантных свойствах ЧА [39].

#### *Антиоксидантные свойства ЧА, связанные с захватом свободных радикалов*

В физиологических условиях большая часть молекул альбумина (Alb) (2/3) находится в восстановленной форме со свободным тиолом в остатке Cys-34 (Alb-SH — меркаптальбумин человека), который способен улавливать несколько реактивных форм кислорода и азота, таких как перекись водорода (H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>), пероксинитрит (ONOO<sup>-</sup>), супероксид или хлорноватистая кислота (HOCl), выполняя функцию нейтрализации свободных радикалов [39, 40].

При окислительном стрессе, обусловленном взаимодействием с пероксинитритом или перекисью водорода, тиол Cys34 переходит в открытую конформацию и сам окисляется, что приводит к образованию сульфеновой кислоты (Alb-SOH). Сульфеновая кислота является центральным промежуточным продуктом в окислительно-восстановительных реакциях. Конечный результат окислительного процесса зависит от того, окисляется ли сульфеновая кислота дальше или восстанавливается до Alb-SH. Сульфеновая кислота может быть окислена до конечных продуктов — сульфиновой (Alb-SO<sub>2</sub>H) или сульфоновой (Alb-SO<sub>3</sub>H) кислот. Сульфеновая кислота также может быть превращена в дисульфид (Alb-SSR) посредством

реакций с тиолом с низкой молекулярной массой (RSH, глутатион или свободный цистеин), что позволяет альбумину вернуться в восстановленную форму Alb-SH [46]. Это участие ЧА в образовании дисульфидов поддерживает важную функцию Alb-SH как внеклеточного редокс-регулятора [39] (рис.4).

Роль альбумина как модулятора воспалительных и иммунологических реакций привлекает все больший интерес исследователей. Некоторые работы показывают, что альбумин способен оказывать влияние на окислительно-восстановительное состояние и биодоступность многих молекул, участвующих в процессах иммунного и воспалительного ответа. Примерами воспалительной активации являются связывание бактериальных продуктов (например, липополисахарида) [47, 48] или простагландин E2 (PGE2) [49]. Однако более поздние данные показывают, что после захвата иммунными клетками в ранних эндосомах альбумин также снижает продукцию цитокинов, блокируя передачу сигналов TLR3 и TLR4 [50]. Кроме того, альбумин может активно участвовать в иммунном ответе: одним из примеров является его способность специфически связывать токсин *Clostridium difficile* в домене II в экспериментальной модели эмбрионов зебры, так что альбумин предотвращает проникновение токсина в клетки хозяина. Также в данном исследовании получена корреляционная взаимосвязь между гипоальбуминемией и тяжестью течения клостридиальной инфекции [51].

Наконец, альбумин регулирует проницаемость капилляров, связывая эндотелиальный внеклеточный матрикс, тем самым модулируя транскапиллярный

обмен жидкости. Предполагается, что ЧА отвечает за проницаемость мембран. Гипотеза механизма обусловлена связыванием ЧА с субэндотелием и интерстициальными слоями, а затем изменением их проницаемости [52].

Сообщается, что ЧА имеет нейропротективную функцию в отношении нейронов и глиальных клеток и регулирует кровообращение в головном мозге. Так, на основании экспериментальной модели ишемии и болезни Альцгеймера можно предположить, что введение ЧА оказывает нейропротекторную функцию за счет антиоксидантных свойств молекулы, также альбумин ингибитирует полимеризацию и увеличивает клиренс амилоида  $\beta$  [53].

## Посттрансляционные модификации

Длительный период полураспада сывороточного альбумина обуславливает его высокую чувствительность к различным посттрансляционным модификациям, в частности к гликозилированию. Сывороточный альбумин имеет 85 сайтов гликозилирования, включая 59 остатков лизина и 24 остатка аргинина [54]. Гликозилирование альбумина, как и других сывороточных белков, начинается с присоединения глюкозы к N-концевому остатку альбумина (или остаткам лизина или аргинина). В результате данного взаимодействия через неустойчивое промежуточное соединение, называемое основанием Шиффа, образуется стабильная форма (форма Амадори). Гликозилирование сывороточного альбумина изменяет его двумерную структуру, особенно путем спиралевидного образования бета-листа. Изменение конформационного статуса альбумина приводит к снижению антиоксидантной активности за счет уменьшения количества тиоловых групп и изменения связывающих свойств альбумина. Транспортная функция также снижается за счет затруднения распознавания и связывания лигандов с альбумином [55–57].

Гликозилирование альбумина может оказывать различное влияние на его способность связывать лекарственные препараты. При этом аффинность связывания обычно снижается, например для сульфонилмочевины, салицилата и ибупрофена [58–60]. Однако в ряде случаев сродство альбумина остается неизменным для некоторых других препаратов, таких как диазепам и напроксен [61].

Гликозилированный альбумин приобретает патологический фенотип, вызывает необратимое повреждение органов и тканей и органов-мишеней при развитии осложнений сахарного диабета. Например, гликозилированный альбумин способствует повреждению почек за счет увеличения продукции эпителиальными и мезангимальными клетками прооксидантных молекул. Что касается сердечно-сосудистых заболеваний, то гликозилированный альбумин реагирует в основном через активацию рецепторов конечных продуктов гликозилирования (RAGE-рецептор). Он ускоряет окисление

и играет важную роль в активации и агрегации тромбоцитов, а также стимулирует экспрессию молекул адгезии, способствующих образованию атеросклеротических бляшек [62]. Гликозилированный альбумин также способствует инсулинерезистентности, стимулируя выработку внутриклеточных активных форм кислорода, которые, в свою очередь, ингибируют трансмембранный транспорт глюкозы в мышечных клетках и адipoцитах [63].

Гликозилированный гемоглобин (HbA1c) служит эталонным тестом для длительного мониторинга уровня глюкозы. Однако применение HbA1c в качестве диагностического маркера СД не рекомендуется при ряде состояний, таких как гемоглобинопатии, беременность или хронические заболевания почек. Количественное определение сывороточного гликозилированного альбумина (ГА) может служить альтернативой в этих ситуациях [63]. Результаты недавних исследований показывают, что посттрансляционные модификации человеческого альбумина (ЧА), такие как окисление, гликозилирование, усечение, димеризация и карбамилирование, связаны с определенными типами заболеваний.

Так, группой ученых во главе с M. Domenicali [64] проводилось исследование, направленное на выявление структурных изменений ЧА, возникающих при циррозе, и определение их связи с конкретными клиническими осложнениями и выживаемостью пациентов. В исследование были включены 168 пациентов с циррозом печени; из них 35 пациентов со стабильным состоянием и 133 — с осложнениями на фоне декомпенсации цирроза; а также 94 здоровых пациента контрольной группы. С помощью высокоаффинной жидкостной хроматографии / масс-спектрометрии с ионизацией электрораспылением в дополнение к собственной изоформе ЧА удалось идентифицировать семь изоформ с одним или двумя изменениями: усечение двух последних остатков аминокислот в N-концевой части (HSA-DA); усечение последнего аминокислотного остатка в C-концевой части (HSA-L); цистеинилирование остатка Cys34 (HSA1CYS); сульфинилирование остатка Cys-34 (HSA1SO<sub>2</sub>H) и гликозилирование (HSA1GLYC). Кроме того, две дополнительные изоформы HSA были получены из комбинации цистеинилированной с N-концевой усеченной формой (HSA1CYS-DA) или гликозилированной формой (HSA1CYS1GLYC) [64]. Было установлено, что у пациентов с циррозом печени возникают существенные посттранскрипционные изменения ЧА, затрагивающие несколько молекулярных сайтов и увеличивающиеся параллельно с тяжестью заболевания.

Вместе с тем у здоровых лиц данные изменения регистрировались значительно реже. Нативная, неизмененная, изоформа ЧА была значительно снижена при циррозе. Нативный ЧА и большинство измененных изоформ коррелировали как с баллами по шкале Чайлда — Пью, так и с результатами

модели терминальной стадии заболевания печени. У госпитализированных пациентов окисленные и усеченные по N-концу изоформы были независимо связаны с асцитом, почечной недостаточностью и бактериальной инфекцией. Наконец,-native ЧА и цистеинилированные / укороченные на N-конце изоформы были предикторами годичной выживаемости с большей прогностической точностью, чем общая концентрация сывороточного альбумина. Полученные данные легли в основу концепции «эффективной концентрации альбумина», которая подразумевает, что глобальная функция ЧА связана не только с его концентрацией в сыворотке, но и с сохранением его структурной целостности [64].

Вместе с тем небольшая по объему выборка пациентов и большое количество различных модификаций альбумина, выявленных исследователями, не позволяют получить достоверных данных об изменении функциональной полноценности альбумина при различных заболеваниях; это требует дальнейших научных исследований в данной области.

Примечательно, что высокий уровень ЧНА (немеркаптальбумин — необратимо окисленная форма альбумина (HNA)) способен изменять функцию иммунных клеток у пациентов с циррозом печени по сравнению со здоровыми людьми [65]. У данной группы пациентов воспаление развивается за счет продукции провоспалительных цитокинов (ИЛ-6, ИЛ-1, ФНО- $\alpha$  и ИЛ-8), а последующий цитокиновый штурм инициируется активированными лейкоцитами. Далее ЧА увеличивает уровень воспалительных эйказаноидов (простагландин E2, ПГ F2a, тромбоксана B2 и лейкотриена B4). Влияние ЧА на иммунные клетки при цитокиновом штурме вызывается фосфорилированием p38 митоген-активированной протеинкиназы с последующей активацией транскрипционных факторов,

что в конечном счете приводит к гиперпродукции воспалительных цитокинов [65]. Кульминацией системного воспаления является развитие бактериального перитонита, осложняющегося декомпенсацией функций печени. В лабораторных показателях данной группы пациентов определяются более очевидные признаки системного воспаления (высокий уровень С-реактивного белка (СРБ) в плазме; растворимые воспалительные медиаторы (провоспалительные и противовоспалительные цитокины и хемокины)) а также показатели оксидативного стресса (необратимая форма альбумина человека — немеркаптальбумин 2 (HNA2)), чем у здоровых лиц и пациентов с компенсированным циррозом печени [32].

В ряде последних работ была продемонстрирована связь между гипоальбуминемией и риском высокой летальности при COVID-19. По мнению ряда авторов, контроль и поддержание нормального уровня альбумина способны предотвратить развитие полиорганной недостаточности у пациентов с COVID-19 [66–68], поскольку альбумин подавляет экспрессию рецептора ангиотензин-превращающего фермента-2, являющегося рецептом-мишенью для COVID-19 [69].

## Заключение

Альбумин — наиболее распространенный многофункциональный белок в плазме человека. Вместе с нарушением синтетической функции печени альбумин не только снижается в количественном соотношении, но и претерпевает молекулярные изменения, неизбежно ведущие подавлению его функциональной активности. Определение эффективного альбумина может служить дополнительным критерием для оценки тяжести цирроза и предиктором осложнений [70].

## Литература / References

- Karimia M., Bahramia S.B., Ravaric S.B., Zangabadd P.S., Mirshekarie H., Bozorgomidf M., et al. Albumin nanostructures as advanced drug delivery systems. *Expert Opin Drug Deliv.* 2016;13(11):1609–23. DOI: 10.1080/17425247.2016.1193149
- Клигуненко Е.Н., Зозуля О.А. Человеческий сывороточный альбумин (прошлое и будущее). Медицина неотложных состояний. 2017;5(84):26-30. [Klygunko E.N., Zozulya O.A. Human serum albumin (past and future). Emergency Medicine. 2017;5(84):26-30 (In Russ.)] DOI: 10.22141/2224-0586.5.84.2017.109356
- Gounden V., Vashisht R., Jialal I. Hypoalbuminemia. 2021. In: StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021.
- Fanali G., Di Masi A., Trezza V., Marino M., Fasanò M., Ascenzi P. Human serum albumin: from bench to bedside. *Mol Asp Med.* 2012;33:209–90. DOI: 10.1016/j.mam.2011.12.002
- Грызунов Ю.А. Свойства связывающих центров альбумина: метод исследования в биологических жидкостях и опыт его применения для оценки состояния организма: дис. ... д-ра мед. наук. М.: НИИ физико-химической медицины, 2003. [Gryzunov Yu.A. Properties of albumin binding centers: a method of investigation in biological fluids and the experience of its application to assess the state of the body: dissertation for the degree of Dr. Sci. (Med.). Moscow: Research Institute of Physico-Chemical Medicine, 2003.]
- Маевская М.В., Жаркова М.С. Роль человеческого альбумина в ведении пациентов с циррозом печени. *Медицинский Совет.* 2020;5:62–9. [Maevskaya M.V., Zharkova M.S. Role of human albumin in the management of liver cirrhosis. *Meditinskii sovet* = Medical Council. 2020;5:62–9 (In Russ.)]. DOI: 10.21518/2079-701X-2020-5-62-69
- Rabbani G., Ahn S.N. Structure, enzymatic activities, glycation and therapeutic potential of human serum albumin: A natural cargo. *Biomac.* 2018. DOI: 10.1016/j.ijbiomac.2018.11.053
- Pagel W. Paracelsus: an Introduction to philosophical medicine in the Era of the Renaissance. Basel, Karger. 1982:126–202.
- Maciążek-Jurczyk M., Szkudlarek A., Chudzik M., Pożyczka J., Sulkowska A. Alteration of human serum albumin binding properties induced by modifications: A review. *Spectrochim Acta A Mol Biomol Spectrosc.* 2018;188:675–83. DOI: 10.1016/j.saa.2017.05.023

10. Peters T.J. All about albumin: biochemistry, genetics, and medical applications. *San Diego: Academic Press*, 1996. DOI: 10.1002/food.19970410631
11. Peters T.J. Serum albumin. *Adv Protein Chem.* 1985;37:161–245. DOI: 10.1016/s0065-3233(08)60065-0
12. Meloun B., Morávek L., Kostka V. Complete amino acid sequence of human serum albumin. *FEBS Lett.* 1975;58(1):134–7. DOI: 10.1016/0014-5793(75)80242-0
13. Kragh-Hansen U., Chuang V.T., Otagiri M. Practical aspects of the ligand-binding and enzymatic properties of human serum albumin. *Biol Pharm Bull.* 2002;25:695–704. DOI: 10.1248/bpb.25.695
14. Quinlan G.J., Martin G.S., Evans T.W. Albumin: biochemical properties and therapeutic potential. *Hepatology.* 2005;41:1211–9. DOI: 10.1002/hep.20720
15. Carter D.C., He X.M., Munson S.H., Twigg P.D., Gernert K.M., Broom M.B., et al. Three-dimensional structure of human serum albumin. *Science.* 1989;244(4909):1195–8. DOI: 10.1126/science.2727704
16. Sugio S., Kashima A., Mochizuki S., Noda M., Kobayashi K. Crystal structure of human serum albumin at 2.5 Å resolution. *Protein Eng.* 1999;12(6):439–46. DOI: 10.1093/protein/12.6.439
17. Zunszain P.A., Ghuman J., McDonagh A.F., Curry S. Crystallographic analysis of human serum albumin complexed with 4Z,15E-bilirubin-IXalpha. *J Mol Biol.* 2008;381(2):394–406. DOI: 10.1016/j.jmb.2008.06.016
18. Birkett D.J., Myers S.P., Sudlow G. Effects of fatty acids on two specific drug binding sites on human serum albumin. *Mol Pharmacol.* 1977;13(6):987–92.
19. Sudlow G., Birkett D.J., Wade D.N. Further characterization of specific drug binding sites on human serum albumin. *Mol Pharmacol.* 1976;12(6):1052–61.
20. Maciążek-Jurczyk M., Szkudlarek A., Chudzik M., Pożycka J., Sulkowska A. Alteration of human serum albumin binding properties induced by modifications: A review. *Spectrochim Acta A Mol Biomol Spectrosc.* 2018;188:675–83. DOI: 10.1016/j.saa.2017.05.023
21. Hayashi T., Suda K., Imai H., Era S. Simple and sensitive high-performance liquid chromatographic method for the investigation of dynamic changes in the redox state of rat serum albumin. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci.* 2002;772(1):139–46. DOI: 10.1016/s1570-0232(02)00068-5
22. Лотош Н.Ю., Савельев С.В., Селищева А.А. Гликирование альбумина in vitro при нормальной и повышенной концентрации глюкозы. *Патогенез.* 2015;13(2):42–6. [Lotosh N.Yu., Savelyev S.V., Selishcheva A.A. Glycation of albumin in vitro at normal and elevated glucose concentrations. *Pathogenesis.* 2015;13(2):42–6 (In Russ.)].
23. Kubota K., Nakayama A., Takehana K., Kawakami A., Yamada N., Suzuki E. A simple stabilization method of reduced albumin in blood and plasma for the reduced/oxidized albumin ratio measurement. *Int J Biomed Sci.* 2009;5(3):293–301.
24. Wada Y., Takeda Y., Kuwahata M. Potential Role of Amino Acid/Protein Nutrition and Exercise in Serum Albumin Redox State. *Nutrients.* 2017;10(1):17. DOI: 10.3390/nu10010017
25. Setoyama H., Tanaka M., Nagumo K., Naoe H., Watanabe T., Yoshimaru Y., et al. Oral branched-chain amino acid granules improve structure and function of human serum albumin in cirrhotic patients. *J Gastroenterol.* 2017;52(6):754–65. DOI: 10.1007/s00535-016-1281-2
26. Stauber R.E., Spindelboeck W., Haas J., Putz-Bankuti C., Stadlbauer V., Lackner C., et al. Human nonmercaptalbumin-2: a novel prognostic marker in chronic liver failure. *Ther Apher Dial.* 2014;18(1):74–8. DOI: 10.1111/1744-9987.12024
27. Sen S., Williams R., Jalan R. The pathophysiological basis of acute-on-chronic liver failure. *Liver.* 2002;22:5–13. DOI: 10.1034/j.1600-0676.2002.00001.x
28. Moriwaki H., Miwa Y., Tajika M., Kato M., Fukushima H., Shiraki M. Branched-chain amino acids as a protein- and energy-source in liver cirrhosis. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2004;313:405–9. DOI: 10.1016/j.bbrc.2003.07.016
29. Raoufinia R., Mota A., Keyhanvar N., Safari F., Shamekh S., Abdolalizadeh J. Overview of Albumin and Its Purification Methods. *Adv Pharm Bull.* 2016;6(4):495–507. DOI: 10.15171/apb.2016.063
30. Komander D. The emerging complexity of protein ubiquitination. *Biochem Soc Trans.* 2009;37(Pt 5):937–53. DOI: 10.1042/BST0370937
31. Walayat S., Martin D., Patel J., Ahmed U., N. Asghar M., Pai A.U., et al. Role of albumin in cirrhosis: from a hospitalist's perspective. *J Community Hosp Intern Med Perspect.* 2017;7(1):8–14. DOI: 10.1080/20009666.2017.1302704
32. Bernardi M., Angeli P., Claria J., Moreau R., Gines P., Jalan R., et al. Albumin in decompensated cirrhosis: new concepts and perspectives. *Gut.* 2020;69(6):1127–38. DOI: 10.1136/gutjnl-2019-318843
33. Henriksen J.H., Siemssen O., Krintel J.J., Malmö-Möller A., Bendtsen F., Ring-Larsen H. Dynamics of albumin in plasma and ascitic fluid in patients with cirrhosis. *J Hepatol.* 2001;34(1):53–60. DOI: 10.1016/s0168-8278(00)00009-x
34. Kimball S.R., Horetsky R.L., Jefferson L.S. Hormonal regulation of albumin gene expression in primary cultures of rat hepatocytes. *Am J Physiol.* 1995;268(Pt 1):E6–14. DOI: 10.1152/ajpendo.1995.268.1.E6
35. Nawaz K., Nakamura T., Kumatori A., Noda C., Ichihara A. Glucocorticoid-dependent expression of the albumin gene in adult rat hepatocytes. *J Biol Chem.* 1986;261(36):16883–8.
36. Tufoni M., Baldassarre M., Zaccherini G., Antognoli A., Caraceni P. Hemodynamic and Systemic Effects of Albumin in Patients with Advanced Liver Disease. *Curr Hepatol Rep.* 2020;1:1–12. DOI: 10.1007/s11901-020-00521-1
37. Peters T. All about albumin. Elsevier, 1995. DOI: 10.1016/B978-012552110-9/50004-0
38. Garcia-Martinez R., Caraceni P., Bernardi M., Gines P., Arroyo V., Jalan R. Albumin: pathophysiologic basis of its role in the treatment of cirrhosis and its complications. *Hepatology.* 2013;58:1836–46. DOI: 10.1002/hep.26338
39. Taverna M., Marie A.L., Mira J.P., Guidet B. Specific antioxidant properties of human serum albumin. *Ann Intensive Care.* 2013;3(1):4. DOI: 10.1186/2110-5820-3-4
40. Roche M., Rondeau P., Singh N.R., Tarnus E., Bourdon E. The antioxidant properties of serum albumin. *FEBS Lett.* 2008;582:1783–7. DOI: 10.1016/j.febslet.2008.04.057
41. Rezaei F., Vione D. Effect of pH on Zero Valent Iron Performance in Heterogeneous Fenton and Fenton-Like Processes: A Review. *Molecules.* 2018;23(12):3127. DOI: 10.3390/molecules23123127
42. Shevtsova A., Gordienko I., Tkachenko V., Ushakova G. Ischemia-Modified Albumin: Origins and Clinical Implications. *Dis Markers.* 2021;9945424. DOI: 10.1155/2021/9945424
43. Wang Y., Xiong H., Xiuhua Z., Wang S. Electrochemical study of bovine serum albumin damage induced by Fenton reaction using tris (2,2-bipyridyl) cobalt (III) perchlorate as the electroactive indicator. *Electrochimica Acta.* 2012;67:147–51. DOI: 10.1016/j.electacta.2012.02.010
44. Mishra K., Ojha H., Kallepalli S., Alok A., Kumar Chaudhury N. Protective effect of ferulic acid on ionizing radiation induced damage in bovine serum albumin. *Int J Radiat Res.* 2014;12(2):113–21.
45. Khosravifarsani M., Monfared A.S., Pouramir M., Zabihi E. Effects of Fenton Reaction on Human Serum Albumin: An In Vitro Study. *Electron Physician.* 2016;8(9):2970–6. DOI: 10.19082/2970
46. Turell L., Carballal S., Botti H., Radi R., Alvarez B. Oxidation of the albumin thiol to sulfenic acid and its implications in the intravascular compartment. *Braz J Med Biol Res.* 2009;42(4):305–11. DOI: 10.1590/s0100-879x2009000400001
47. Gioannini T.L., Zhang D., Teghanemt A., Weiss J.P. An essential role for albumin in the interaction of endotoxin with lipopolysaccharide-binding protein and sCD14 and re-

- sultant cell activation. *J Biol Chem.* 2002;277(49):47818–25. DOI: 10.1074/jbc.M206404200
48. Jürgens G., Müller M., Garidel P., Koch M.H., Nakakubo H., Blume A., et al. Investigation into the interaction of recombinant human serum albumin with Re-lipopolysaccharide and lipid A. *J Endotoxin Res.* 2002;8(2):115–26. DOI: 10.1179/096805102125000263
49. Yang J., Petersen C.E., Ha C.E., Bhagavan N.V. Structural insights into human serum albumin-mediated prostaglandin catalysis. *Protein Sci.* 2002;11(3):538–45. DOI: 10.1110/ps.28702
50. Casulleras M., Alcaraz-Quiles J., Duran-Güell M., Flores-Costa R., Titos E., López-Vicario C., Horrillo R., et al. FRI-111-albumin modulates endosomal TLR9 signaling in human peripheral leukocytes: a mechanism for its anti-inflammatory role in ACLF. *J Hepatol.* 2019;70:e436. DOI: 10.1016/s0618-8278(19)30856-4
51. Di Masi A., Leboffe L., Politicelli F., Tonon F., Zennaro C., Caterino M., et al. Human serum albumin is an essential component of the host defense mechanism against Clostridium difficile intoxication. *J Infect Dis.* 2018; 218:1424–35. DOI: 10.1093/infdis/jiy338
52. Qiao R., Siflinger-Birnboim A., Lum H., Tiruppathi C., Malik A.B. Albumin and Ricinus communis agglutinin decrease endothelial permeability via interactions with matrix. *Am J Phys.* 1993; 265:C439–46. DOI: 10.1152/ajpcell.1993.265.2.C439
53. Prajapati K.D., Sharma S.S., Roy N. Current perspectives on potential role of albumin in neuroprotection. *Rev Neurosci.* 2011;22(3):355–63. DOI: 10.1515/RNS.2011.028
54. Anguizola J., Matsuda R., Barnaby O.S., Hoy K.S., Wa C., DeBolt E., et al. Glycation of human serum albumin. *Clinica Chimica Acta.* 2013;425:64–76. DOI: 10.1016/j.cca.2013.07.013
55. Raghavet A., Ahmad J. Glycated serum albumin: A potential disease marker and an intermediate index of diabetes control. *Diabetes Metabo Syndr.* 2014;8(4):245–51.
56. Freitas P.A.C., Ehler L.R., Camargo J.L. Glycated albumin: a potential biomarker in diabetes. *Arch Endocrinol Metab.* 2017;61(3):296–304. DOI: 10.1590/2359-3997000000272
57. Neelofar K., Arif Z., Alam K., Ahmad J. Hyperglycemia induced structural and functional changes in human serum albumin of diabetic patients: a physico-chemical study. *Mol Biosyst.* 2016;12(8):2481–9. DOI: 10.1039/c6mb00324a
58. Okabe N., Hashizume N. Drug binding properties of glycosylated human serum albumin as measured by fluorescence and circular dichroism. *Biol Pharm Bull.* 1994;17(1):16–21. DOI: 10.1248/bpb.17.16
59. Matsuda R., Li Z., Zheng X., Hage D.S. Analysis of multi-site drug-protein interactions by high-performance affinity chromatography: Binding by glimepiride to normal or glycated human serum albumin. *J Chromatogr A.* 2015;1408:133–44. DOI: 10.1016/j.chroma.2015.07.012
60. Koizumi K., Ikeda C., Ito M., Suzuki J., Kinoshita T., Yasukawa K., et al. Influence of glycosylation on the drug binding of human serum albumin. *Biomed Chromatogr.* 1998;12(4):203–10. DOI: 10.1002/(SICI)1099-0801(199807/08)12:4<203::AID-BMC736>3.0.CO;2-L
61. Dozio E., Di Gaetano N., Findeisen P., Corsi Romanello M.M. Glycated albumin: from biochemistry and laboratory medicine to clinical practice. *Endocrine.* 2017;55(3):682–90. DOI: 10.1007/s12020-016-1091-6
62. Paradela-Dobarro B., Bravo S.B., Rozados-Luis A., et al. Inflammatory effects of in vivo glycated albumin from cardiovascular patients. *Biomedicine & Pharmacotherapy = Biomedecine & Pharmacotherapie.* 2019;113:108763. DOI: 10.1016/j.biopha.2019.108763
63. Zendjabil M. Glycated albumin. *Clin Chim Acta.* 2020;502:240–4. DOI: 10.1016/j.cca.2019.11.007
64. Domenicali M., Baldassarre M., Giannone F.A., Naldi M., Mastroroberto M., Biselli M., et al. Posttranscriptional changes of serum albumin: clinical and prognostic significance in hospitalized patients with cirrhosis. *Hepatology.* 2014;60(6):1851–60. DOI: 10.1002/hep.27322
65. Alcaraz-Quiles J., Casulleras M., Oettl K., Titos E., Flores-Costa R., Duran-Güell M., et al. Oxidized Albumin Triggers a Cytokine Storm in Leukocytes Through P38 Mitogen-Activated Protein Kinase: Role in Systemic Inflammation in Decompensated Cirrhosis. *Hepatology.* 2018;68(5):1937–52. DOI: 10.1002/hep.30135
66. Liu J., Han P., Wu J., Gong J., Tian D. Prevalence and predictive value of hypocalcemia in severe COVID-19 patients. *J Infect Public Health.* 2020;13(9):1224–8. DOI: 10.1016/j.jiph.2020.05.029
67. Wu M.A., Fossali T., Pandolfi L., Carsana L., Ottolina D., Frangipane V., et al. Hypoalbuminemia in COVID-19: assessing the hypothesis for underlying pulmonary capillary leakage. *J Intern Med.* 2021;289(6):861–72. DOI: 10.1111/joim.13208
68. Violi F., Ceccarelli G., Loffredo L., Alessandri F., Cipollone F., D'ardes D., et al. Albumin supplementation dampens hypercoagulability in COVID-19: a preliminary report. *Thromb Haemost.* 2021;121(1):102–5. DOI: 10.1055/s-0040-1721486
69. Rabbani G., Ahn S.N. Review: Roles of human serum albumin in prediction, diagnoses and treatment of COVID-19. *Int J Biol Macromol.* 2021;193(Pt A):948–55. DOI: 10.1016/j.ijbiomac.2021.10.095
70. Turkina A., Maevskaia M., Zharkova M., Ivashkin V. Effective albumin as a novel biomarker in the assessment of Child-Pugh liver cirrhosis. *United European Gastroenterol J.* 2021;9(S8):221. DOI: 10.1002/ueg2.12140

### Сведения об авторах

**Туркина Анастасия Андреевна\*** — 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.

Контактная информация: turkina\_a\_a@student.sechenov.ru; 119435, г. Москва, ул. Погодинская, д. 1, стр. 1.  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9991-3691>

**Маевская Марина Викторовна** — доктор медицинских наук, профессор ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет).

Контактная информация: maevskaya\_m\_v@staff.sechenov.ru; 119435, г. Москва, ул. Погодинская, д. 1, стр. 1.  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8913-140X>

### Information about the authors

**Anastasia A. Turkina\*** — PhD student, Department of Propaediatrics of Internal Diseases Gastroenterology and Hepatology, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).

Contact information: turkina\_a\_a@student.sechenov.ru; 119435, Moscow, Pogodinskaya str., 1, build. 1.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9991-3691>

**Marina V. Mayevskaya** — Dr. Sci. (Med.), Professor, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).

Contact information: maevskaya\_m\_v@staff.sechenov.ru; 119435, Moscow, Pogodinskaya str., 1, build. 1.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8913-140X>

**Жаркова Мария Сергеевна** — кандидат медицинских наук, заведующая отделением гепатологии Клиники пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии, гепатологии им. В.Х. Василенко ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный университет им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет).

Контактная информация: zharkova\_maria\_s@staff.sechenov.ru; 119435, г. Москва, ул. Погодинская, 1, стр. 1.  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5939-1032>

**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).

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>

**Maria S. Zharkova** — Cand. Sci. (Med.), Head of the Hepatology Department, Vasilenko Clinic of Internal Disease Propaedeutics, Gastroenterology and Hepatology, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).

Contact information: zharkova\_maria\_s@staff.sechenov.ru; 119435, Moscow, Pogodinskaya str., 1, bld. 1.  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5939-1032>

**Vladimir T. Ivashkin** — Dr. Sci. (Med.), RAS Academician, Prof., Head of the Department of Propaedeutics of Internal Diseases, Gastroenterology and Hepatology, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).  
Contact information: ivashkin\_v\_t@staff.sechenov.ru; 119435, Moscow, Pogodinskaya str., 1, bld. 1.  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6815-6015>

Поступила: 13.12.2021 Принята: 07.06.2022 Опубликована: 30.08.2022  
Submitted: 13.12.2021 Accepted: 07.06.2022 Published: 30.08.2022

\* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author



# Structure and Functions of Human Serum Albumin in Normal Conditions and in Patients with Liver Cirrhosis

Anastasia A. Turkina\*, Marina V. Maevskaya, Maria S. Zharkova, Vladimir T. Ivashkin

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

**The aim:** to highlight the main points of albumin synthesis, posttranslational modifications and functions in normal conditions and in patients with liver cirrhosis.

**Key points.** Albumin is the most abundant protein in blood plasma. Along with oncotic properties, albumin performs transport, antioxidant, immunomodulatory and endothelioprotective functions. Serum albumin in patient with liver cirrhosis undergoes modifications, leading to functional impairment. Human serum albumin is a compound of human mercaptalbumin with cysteine residues having a reducing ability, and oxidized human non-mercaptopalbamin. The proportion of irreversibly oxidized non-mercaptopalbamin-2 with impaired functional activity increases in liver cirrhosis.

**Conclusion.** The conformational structure of the albumin molecule plays an important role in maintaining its non-oncotic functions. Non-oncotic fuctions depend on albumin conformation. Further investigation of albumin conformation and albumin functions in patients with hepatic insufficiency can serve as an additional criterion for assessing the severity of cirrhosis and predictor of complications may become an additional criterion to new clinical applications and treatment strategies of liver failure.

**Keywords:** albumin, posttranslational modifications, non-mercaptopalbamin-2, liver cirrhosis

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

**For citation:** Turkina A.A., Maevskaya M.V., Zharkova M.S., Ivashkin V.T. Structure and Functions of Human Serum Albumin in Normal Conditions and in Patients with Liver Cirrhosis. Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology. 2022;32(4):7-16. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2022-32-4-7-16>

## Особенности строения и функций сывороточного альбумина в норме и у пациентов с циррозом печени

А.А. Туркина\*, М.В. Маевская, М.С. Жаркова, В.Т. Ивашкин

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

**Цель обзора:** осветить основные моменты синтеза, посттрансляционной модификации и функции альбумина в норме и при циррозе печени.

**Основные положения.** В плазме крови альбумин находится в наибольшей концентрации. Наряду с онкотическими свойствами альбумин выполняет транспортную, антиоксидантную, иммуномодулирующую, эндотелиопротективную функции. При циррозе печени сывороточный альбумин подвергается посттрансляционной модификации, ведущей к нарушению его функции. Сывороточный альбумин человека состоит из меркаптальбумина человека с остатками цистеина, обладающими восстанавливающей способностью, и окисленного немеркаптальбумина человека. При циррозе печени доля необратимо окисленного немеркаптальбумина-2 с нарушенной функциональной активностью возрастает.

**Заключение.** Конформационная структура молекулы альбумина играет важную роль в поддержании его неонкотических функций. Изучение его структурных и функциональных свойств у пациентов с печеночной недостаточностью может служить дополнительным критерием для оценки выраженности цирроза и предиктором осложнений.

**Ключевые слова:** альбумин, посттрансляционные модификации, немеркаптальбумин-2, цирроз печени

**Конфликт интересов:** авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Для цитирования:** Туркина А.А., Маевская М.В., Жаркова М.С., Ивашкин В.Т. Особенности строения и функций сывороточного альбумина в норме и у пациентов с циррозом печени. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2022;32(4):7-16. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2022-32-4-7-16>

## Introduction

Albumin (Alb) belongs to the group of globular and water-soluble proteins that are synthesized by the liver [1]. Vitamin-D-binding protein,  $\alpha$ -fetoprotein,  $\alpha$ -albumin (afamin) are also included in the Alb group [2, 3]. Albumin is a heart-shaped molecule with a molecular weight (mw) of 66.438 kDa [4] and a half-life about 19 days. It is stable in the pH 4–9 and can withstand heating up to 60 °C for 10 hours [1]. Serum albumin is presented in the blood plasma in the highest concentration (35–50 g/l) and, according to various data, accounts for 50–60 % of all proteins [5, 6].

Alb exists in other compartments in lesser concentration: in the lymphatic system – 15–36 g/l, in the intercellular fluid – 3–10 g/l, in the liquor – 0.3 g/l, in saliva – less than 0.5 mg/ml [5, 7]. Vessels contain approximately 120–140 g of albumin (30 %), there are around 300 g (70 %) in the interstitial. Therefore, typically there are 400–450 g of Alb in adult's body [5].

One of the earliest mentions of albumin precipitated in urine goes back to 1500 AD [8]. The first clinical use of purified human albumin took place during the Second World War. There were reported seven cases with severe burns during the Battle of Pearl Harbor [9] treated with human serum albumin (HSA) for 10 days. Despite extensive burns, reparative processes were increased and all patients survived [10].

## Albumin structure

In 1959, it was found that the albumin molecule consists of an amino acid sequence connected by disulfide bridges and does not contain carbohydrate residues [11]. In 1975, the primary sequence of HSA was independently identified by J.R. Brown and B. Meloun [5, 12].

The primary sequence of the protein contains one tryptophan residue (Trp214) and several charged amino acid residues (arginine, lysine, glutamic and aspartic acids), they give a total negative charge to the protein at physiological pH, and provide Alb with hydrophilic properties [13, 14]. In 1989, Carter and colleagues first visualized the three-dimensional structure of an albumin molecule by multiple isomeric substitution with a resolution of 6.0 angstroms (A) [15]. In 1999, a group of Japanese scientists led by S. Sugio determined the three-dimensional structure of albumin with a higher resolution (2.5 Å). Based on the presented data, it was established that HSA is a spiral protein in the form of an asymmetric heart [16].

There are three homologous  $\alpha$ -helical domains in the albumin structure: I (residues from 1 to 195,

II (196–383) and III (384–585), all they have a similar structure. These three domains consist of ten antiparallel spirals and are divided into two subdomains: subdomain A with six spirals (h1–h6) and subdomain B with four spirals (h7–h10). In addition, the albumin molecule consists of 35 cysteine residues, 34 of which are involved in the formation of 17 disulfide bonds that stabilize the structure of this spherical molecule. Thus, the spherical configuration gives allosteric properties to the monomeric protein, making it capable of binding to a variety of ligands [17].

Alb contains only one tryptophan residue Trp214 (W214), located closely to the hydrophobic part of subdomain IIA (Fig. 1) [9, 18].

The surrounding area of W214 includes two high affinity drug binding sites (Sudlow I and II). Site I is in subdomain IIA, and site II is in subdomain IIIA [13], W214 also acts as a probe in spectroscopic studies [19, 20]. And just one of the 35 Cys residues does not participate in the formation of disulfide bonds and remains free at position 34 (Cys34) [14]. This single free Cys34 is observed in all mammals studied and determines the diversity of albumin isoforms. According to the Cys34 status, Alb can exist in three fractions [21]: mercaptalbumin with reduced Cys34 (contains a vacant sulphydryl group [22]), non-mercaptalbumin-1, which forms disulfides with low molecular weight thiols like homocysteine, cysteine, glutathione; non-mercaptalbumin-2 with thiol Cys34 oxidized to sulfenic or sulfonic acid (Fig. 2) [21].

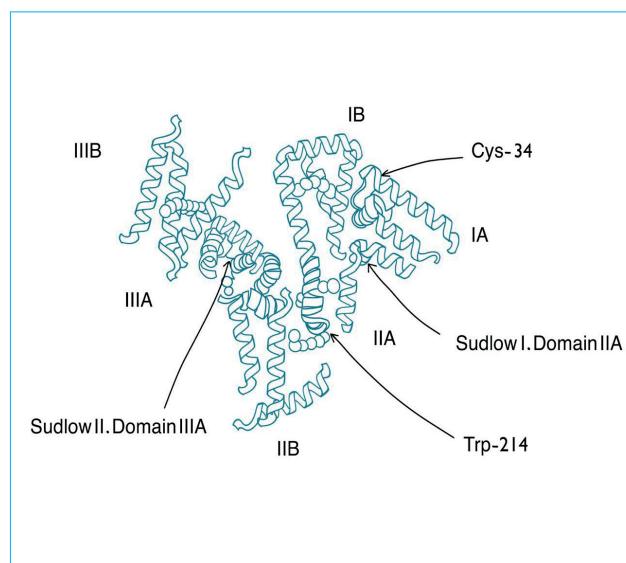


Fig. 1. Albumin structure. Three domains (I, II, III) are distinguished in the albumin molecule, which are subdivided into subdomains A and B. Free Cys-34 does not participate in the formation of disulfide bonds, and determines the heterogeneity of the albumin isoforms. The high-affinity drug binding sites Sudlow I and II are located in subdomains IIA and IIIA, respectively

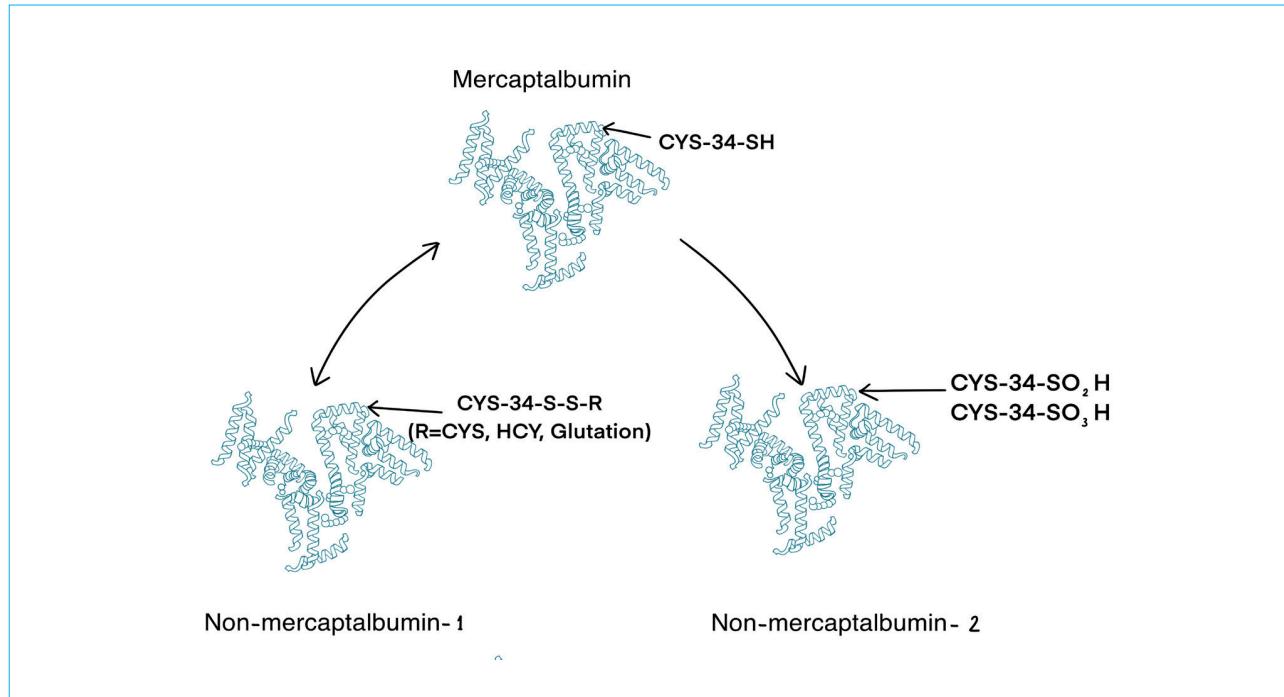


Fig. 2. Albumin fractions. Depending on the status of Cys-34, albumin may be in a free, non-oxidized form – mercaptalbumin (it accounts for more than 70 %), a reversibly oxidized form – non-mercaptalbumin-1 and irreversibly oxidized – non-mercaptalbumin-2 (CYS – cysteine; HCY – homocysteine; SO<sub>2</sub>H – sulfenic acid; SO<sub>3</sub>H-sulfonic acid)

Human serum mercaptalbumin (free sulphydryl group) is the largest part of the three isoforms in healthy adults, comprising more than 70 % [23]. However, with the development of some pathological processes, the proportion of oxidized forms increases [22, 24]. The redox state of serum albumin has been extensively studied in patients with hepatic insufficiency.

Its transition to an oxidized state has been reported in patients with chronic liver diseases [25]. Thus, with the progression of liver diseases, non-mercaptalbumin-2 (NMA-2) increases significantly [26]. This shift seems to be associated with impaired albumin circulation and oxidative stress as a result of impaired liver function [24, 27, 28].

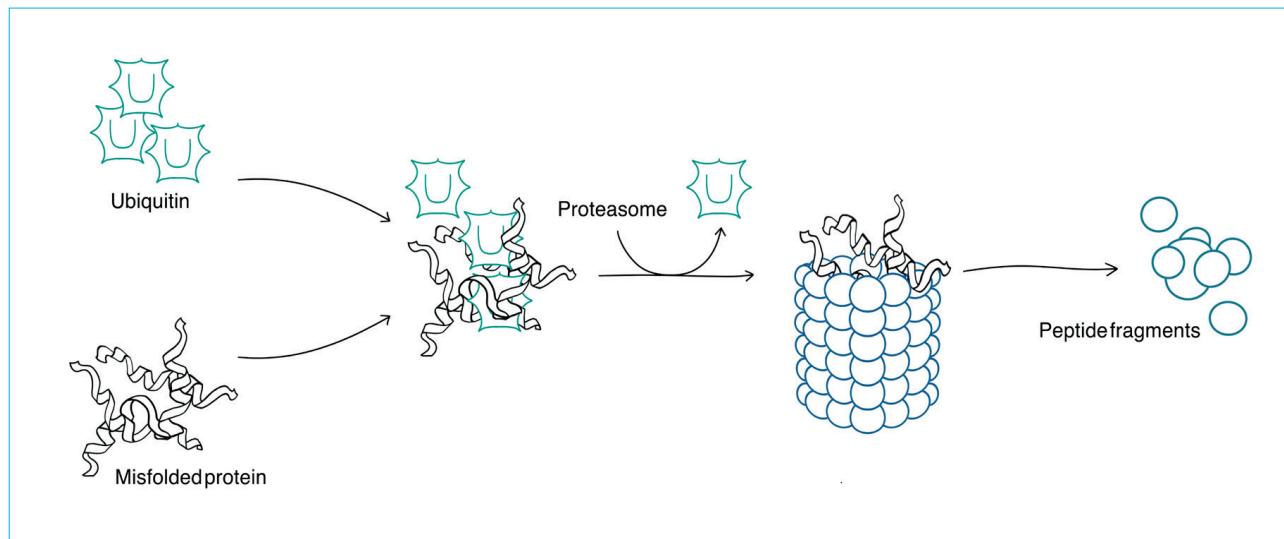


Fig. 3. Degradation of improperly folded protein in proteasomes. An incorrectly folded protein is labeled with a ubiquitin molecule for further destruction in proteasomes to amino acid residues

## Transcription and translation

The human albumin gene is located on chromosome 4 q (11–22), and mutations of this gene lead to the synthesis of an abnormal protein. The Alb gene has 1691 nucleotides and contains 14 introns and 15 exons [29]. Every time during synthesis, due to unavoidable errors, several copies may form incorrectly. In this case, these defective copies covalently bind to ubiquitin molecules for further destruction in proteasomes [30] (Fig. 3).

Approximately 10–15 g of Alb is synthesized by liver daily, which is about 25–30 % of the total synthesized protein. At the same time, only 20–30 % of all hepatocytes are responsible for the synthesis of albumin [31]. The synthesized protein is not accumulated by the liver, but enters the portal circulation [14]. This process is regulated by the pH-dependent receptor of the neonatal crystallizing fragment (FcRn). FcRn binds albumin on the surface of hepatocytes and endothelial cells, redirecting albumin into the vascular bed, bypassing bile and extracellular space. Although epithelial cells of the renal tubules also express the FcRn receptor, albumin recycling and maintenance of its plasma level depend on the expression of FcRn by hepatocytes and endothelial cells, and the absence of the FcRn receptor on the surface of hepatocytes and endothelial cells leads to the development of hypoalbuminemia [32].

About 30–40 % of albumin stay in the plasma, remaining albumin is redistributing into the interstitial space at a rate of 4–5 % per hour. From the interstitial space albumin enters the lymphatic vessels and eventually returns to the systemic circulation [14]. The rate at which albumin leaves the plasma compartment is determined by Starling's law. In cirrhosis, the gradient value changes due to an increase in vascular permeability, which boosts the rate of its redistribution to 9–11 % per hour. Persistent sodium and water retention in patients with liver cirrhosis leads to hemodilution and a decrease in albumin concentration. These factors, combined with reduced protein-synthetic liver function in cirrhosis, lead to hypoalbuminemia [33].

Albumin synthesis also depends on hormones such as steroids, insulin and glucagon. In particular, steroids have been shown to enhance gene expression for albumin synthesis in animal models [34, 35]. Albumin catabolism occurs near the vascular endothelium, and its degradation is promoted by atrial natriuretic factor (peptide) [4]. Receptors gp18 and gp30 are expressed in many tissues and regulate albumin degradation and demonstrate a higher affinity for chemically modified albumin

(oxidized albumin). Further this modified albumin is destroyed in lysosomes [32].

## Albumin properties

Previously clinical effects of albumin were explained almost exclusively by its ability to increase the blood volume, thereby counteracting hypovolemia and related hemodynamic changes that are characteristic of progressive liver cirrhosis. Albumin is the main modulator of fluid distribution between the body compartments, it accounts for about 70–80 % of the oncotic plasma pressure. The oncotic properties of albumin are related to its molecular weight (about 2/3) and the Gibbs–Donnan effect (about 1/3). The Gibbs–Donnan effect is the ability of negatively charged albumin to attract positively charged molecules such as sodium, thus causing the movement of water from the extravascular to the intravascular space [36, 37]. However, in the last decade, experimental and clinical data have shown that a number of important functions of albumin are also due to the non-oncotic properties of the molecule and are related to the conformational structure. Albumin plays an important role in the binding, transport and detoxification of many endogenous and exogenous substances, modulates the inflammatory and immune response, stabilizes the endothelium, participates in the regulation of blood clotting and platelet function [38].

## Antioxidant function of albumin. Antioxidant properties associated with ligand-binding ability

Albumin exhibits specific antioxidant functions due to its ability to bind multiple ligands and free radical inactivation, which depends on its structural configuration [39]. Transition metal ions (mainly copper and iron) act as a ligands in the direct or indirect oxidative reactions [40]. When interacting with hydrogen peroxide ( $H_2O_2$ ), they initiate Fenton reaction, catalyzing the formation of reactive oxygen species (ROS) [41]. Free transition metals binding to albumin significantly limits their ability to participate in the Fenton reaction. Thus, albumin acts as a radical acceptor by a free thiol group on the Cys-34 residue [41–44]. M. Khosravifarsani et al. and co-authors confirm these data, suggesting that the antioxidant activity of albumin is associated with the simple reduction of sulfhydryl groups on Cys-34 as an attempt to neutralize increased number of OH radicals produced by the Fenton system [45]. Other aspects of the antioxidant activity of albumin are due to its ability to bind bilirubin, homocysteine and lipids [39].

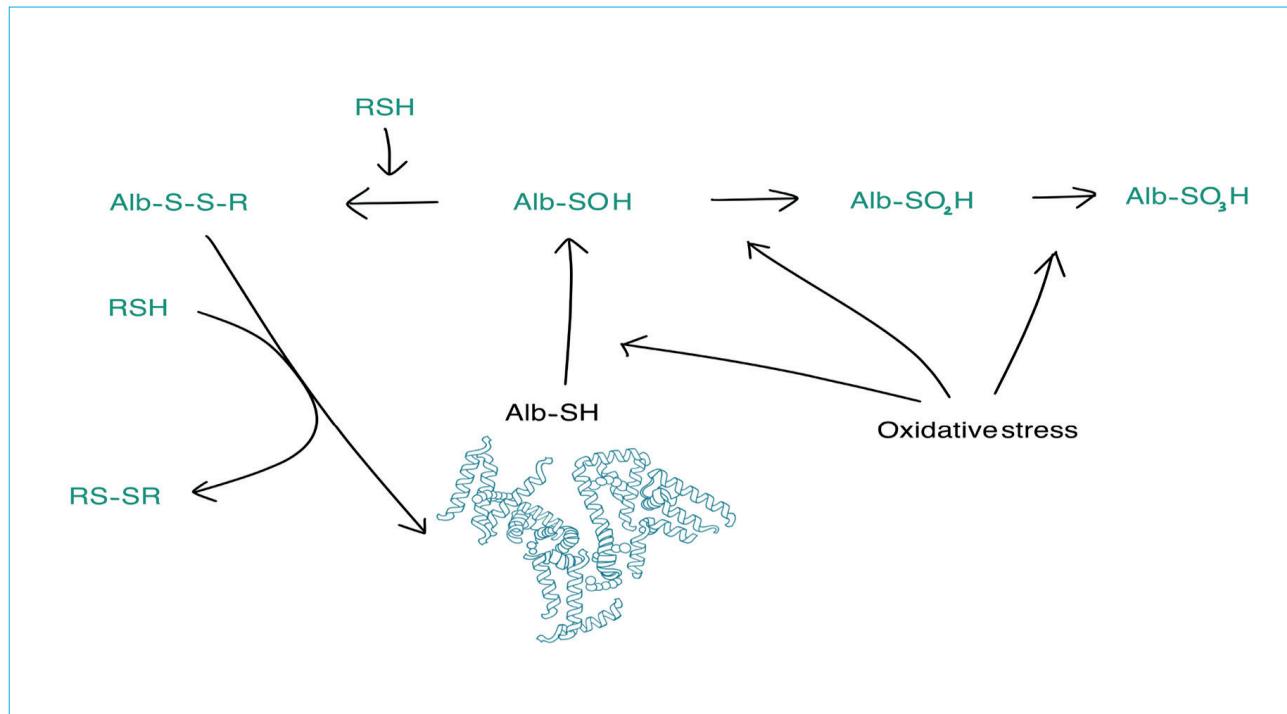


Fig. 4. Serum albumin molecule modifications in redox reactions. Under physiological conditions, 2/3 of the albumin molecules are in the reduced form with a free residue of Cys-34 (Alb-SH) — mercaptalbumin. In oxidative stress, Cys-34 is oxidized to form sulfenic acid (Alb-SOH). Sulfenic acid can be oxidized to the final products — sulfenic (Alb-SO<sub>2</sub>H) or sulfonic (Alb-SO<sub>3</sub>H) acids, or converted into disulfide (Alb-SSR), followed by a return to the reduced form — mercaptalbumin (Alb-SH)

#### Antioxidant properties of albumin are associated with inactivation of free radicals

Under physiological conditions, most of the albumin molecules (2/3) are in a reduced form with free thiol in the residue of Cys-34 (Alb-SH — human mercaptalbumin), which is capable of capturing several reactive oxygen and nitrogen forms such as hydrogen peroxide ( $H_2O_2$ ), peroxy nitrite ( $ONOO^-$ ), superoxide or hypochlorous acid (HOCl), performing the function of neutralization of free radicals [39, 40].

Under oxidative stress caused by interaction with peroxy nitrite or hydrogen peroxide, thiol Cys34 passes into an open conformation and oxidizes itself, which leads to the formation of sulfenic acid (Alb-SOH). Sulfenic acid is a central intermediate in redox reactions. The final result of the oxidative process depends on whether the sulfenic acid is further oxidized or reduced to Alb-SH. Sulfenic acid can be oxidized to the final products — sulfenic (Alb-SO<sub>2</sub>H) or sulfonic (Alb-SO<sub>3</sub>H) acids. Sulfenic acid can also be converted to disulfide (Alb-SSR) by reactions with low molecular weight thiol (RSH, glutathione or free cysteine), which allows albumin to return to the reduced form of Alb-SH [46].

Participation of Alb in formation of disulfides supports the important function of Alb-SH as an extracellular redox regulator [39] (Fig. 4).

Alb as an inflammatory and immunological modulator is in focus of interest for researches. Some studies show that albumin is able to influence the redox state and bioavailability of many molecules involved in the processes of immune and inflammatory response. Examples of inflammatory activation are the binding of bacterial products (for example, lipopolysaccharide) [47, 48] or prostaglandin E2 (PGE 2) [49]. However, more recent data show that after capture by immune cells in early endosomes, albumin also reduces cytokine production by blocking the transmission of TLR3 and TLR4 signals [50]. In addition, albumin can actively participate in the immune response: one example is its ability to specifically bind the Clostridium difficile toxin in domain II in an experimental model of zebra embryos, so that albumin prevents the toxin entering the host cells.

Also, in this study, a correlation was obtained between hypoalbuminemia and the severity of the course of clostridial infection [51]. Finally, albumin regulates capillary permeability by binding the endothelial extracellular matrix, thereby modulating transcapillary fluid exchange. Hypothetically it binds to the subendothelium and interstitial

layers, modifying their permeability [52]. It is reported that Alb has a neuroprotective function and regulates brain blood circulation. Thus, based on the experimental model of ischemia and Alzheimer's disease, it can be assumed that the introduction of Alb has a neuroprotective function due to the antioxidant properties. Albumin also inhibits polymerization and increases the clearance of amyloid [53].

### Post-translational modifications

The long half-life of serum albumin causes its high sensitivity to various posttranslational modifications, in particular to glycosylation. Serum albumin has 85 glycosylation sites, including 59 lysine residues and 24 arginine residues [54]. Glycosylation of albumin, like other proteins, begins with the addition of glucose to the N-terminal albumin residue (lysine or arginine residues). As a result of this interaction, a stable form (the Amadori form) is formed through an unstable intermediate compound called the Schiff base. Glycosylation of serum albumin changes its two- and three-dimensional structure, especially by the spiral formation of beta-leaf. A change in the conformational status of albumin leads to a decrease in antioxidant activity due to a decrease in the number of thiol groups and a change in the binding properties of albumin. The transport function is also reduced due to the difficulty for ligands to recognize and bind to albumin [55–57]. Glycosylation of albumin (gAlb) can have various effects on its ability to bind drugs. At the same time, binding affinity is usually reduced, for example, for sulfonylurea, salicylate and ibuprofen [58–60].

However, in some cases, the affinity of albumin remains unchanged for some other drugs, such as diazepam and naproxen [61]. After albumin glycosylation, gAlb acquires a pathological phenotype due to its functional impairment. It causes irreversible damage to organs and tissues and target organs with the development of complications of diabetes mellitus. For example, gAlb contributes to kidney damage by increasing the production of pro-oxidant molecules by epithelial and mesangial cells. As for cardiovascular conditions, gAlb predominantly reacts through the receptors activation of the end glycosylation products (RAGE receptor). It accelerates oxidation and plays an important role in platelet activation and aggregation, as well as stimulates the expression of adhesion molecules that contribute to the formation of atherosclerotic plaques [62]. gAlb also promotes insulin resistance by stimulating the production of intracellular reactive oxygen species, which, in

turn, inhibit the transmembrane transport of glucose in muscle cells and adipocytes [63].

Glycosylated hemoglobin (HbA1c) serves as a reference essay for long-term monitoring of glucose levels. However, the use of HbA1c as a diagnostic marker of diabetes is not recommended for a number of conditions, such as hemoglobinopathies, pregnancy or chronic kidney disease. Quantitative determination of serum glycosylated albumin (gAlb) can serve as an alternative in these situations [63]. The results of recent studies show that posttranslational modifications of human serum albumin (HSA), such as oxidation, glycosylation, truncation, dimerization and carbamylation, are associated with certain types of diseases.

For example, a group of scientists led by Marco Domenicali conducted a study aimed at identifying structural changes in Alb that occur in cirrhosis and determining their relationship with specific clinical complications and patient survival [64]. One hundred and sixty-eight patients with liver cirrhosis were included in the study; 35 patients with stable condition and 133 patients with complications due to decompensation of cirrhosis; as well as 94 healthy participants of the control group. Using high-affinity liquid chromatography/ mass spectrometry with electrospray ionization, in addition to its own isoform of Alb, it was possible to identify seven isoforms with one or two modifications: truncation of the last two amino acid residues in the N-terminal part (HSA-DA); truncation of the last amino acid residue in the C-terminal part (HSA -L); cysteinylated of the Cys34 residue (HSA1CYS); sulfinylation of the Cys-34 residue (HSA1SO<sub>2</sub>H); and glycosylation (HSA1GLYC). In addition, two additional isoforms of HSA were obtained from a combination of a cysteinylated with an N-terminal truncated form (HSA1CYS-DA) or a glycosylated form (HSA1CYS1GLYC) [64]. It was found that patients with liver cirrhosis have significant post-transcriptional changes in the Alb, affecting several molecular sites and increasing in parallel with the severity of the disease.

At the same time, these changes were rarely recorded in healthy individuals. There were significant depletion of native, non-modified isoforms in cirrhosis. The native Alb and most of the modified isoforms correlated both with Child-Pugh score and with the outcomes of the end-stage liver disease model. In hospitalized patients, oxidized and N-terminal truncated isoforms were independently associated with ascites, renal failure, and bacterial infection. Finally, native Alb and cysteinylated/shortened

isoforms at the N-terminus were predictors of one-year survival with greater prognostic accuracy than the total serum Alb concentration. The data obtained formed the basis of the concept of "effective albumin concentration", which implies that the global function of Alb is associated not only with its concentration in serum, but also with the preservation of its structural integrity [64].

At the same time, a small sample of patients and a large number of different modifications of albumin identified by researchers do not allow us to obtain reliable data on changes in the functional usefulness of albumin in various diseases; this requires further scientific research in this area.

It is noteworthy that the high level of human non-mercaptopalbamin (non-mercaptopalbamin is an irreversibly oxidized form of albumin) is able to change the function of immune cells in patients with cirrhosis compared to healthy people [65]. In this group of patients, inflammation develops due to the production of proinflammatory cytokines (IL-6, IL-1, TNF- $\alpha$  and IL-8), and the subsequent cytokine storm is initiated by activated leukocytes. Further, Alb increases the level of inflammatory eicosanoids (prostaglandin E2, PG F2a, thromboxane B2 and leukotriene B4). The effect of Alb on immune cells during cytokine storm is caused by phosphorylation of p38 mitogen-activated protein kinase with subsequent activation of transcription factors, which ultimately leads to hyperproduction of proinflammatory cytokines [65].

The culmination of systemic inflammation is the development of bacterial peritonitis, complicated by decompensation of liver functions. In the laboratory parameters of this group of patients, more obvious signs of systemic inflammation are determined (high levels of C-reactive protein (CRP) in plasma; soluble inflammatory mediators (pro-inflammatory and anti-inflammatory cytokines and chemokines)) and also, indicators of oxidative stress (the irreversible form of human albumin — non-mercaptopalbamin-2) are higher than in healthy individuals and patients with compensated cirrhosis [32].

Some recent studies demonstrated that there is a relation between hypoalbuminemia and high mortality rate in patients with *Covid-19*. According to a number of authors, monitoring and maintaining normal albumin levels can prevent the development of multiple organ failure in patients with *Covid-19* [66–68], due to its ability to suppress ACE-2 receptor expression (target *Covid-19* receptor) [69].

## Conclusion

Albumin is the most common multifunctional protein in human plasma. Together with the violation of synthetic liver function, albumin not only decreases in quantitative ratio, but also undergoes molecular changes, inevitably leading to the suppression of its functional activity. Determination of effective albumin can serve as an additional criterion for assessing the severity of cirrhosis and predictor of complications [70].

## Литература / References

1. Karimia M., Bahramia S.B., Ravaric S.B., Zangabad P.S., Mirshekarie H., Bozorgomidf M., et al. Albumin nanostructures as advanced drug delivery systems. *Expert Opin Drug Deliv.* 2016;13(11):1609–23. DOI:10.1080/17425247.2016.1193149
2. Клигуненко Е.Н., Зозуля О.А. Человеческий сывороточный альбумин (прошлое и будущее). Медицина неотложных состояний. 2017;5(84):26–30. [Klygunko E.N., Zozulya O.A. Human serum albumin (past and future). *Emergency Medicine.* 2017;5(84):26–30 (In Russ.)] DOI: 10.22141/2224-0586.5.84.2017.109356
3. Gounden V., Vashisht R., Jialal I. Hypoalbuminemia. 2021. In: StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021.
4. Fanali G., Di Masi A., Trezza V., Marino M., Fasanò M., Ascenzi P. Human serum albumin: from bench to bedside. *Mol Asp Med.* 2012;33:209–90. DOI: 10.1016/j.mam.2011.12.002
5. Грызунов Ю.А. Свойства связывающих центров альбумина: метод исследования в биологических жидкостях и опыт его применения для оценки состояния организма: дис. ... д-ра мед. наук.. М.: НИИ физико-химической медицины, 2003. [Gryzunov Yu.A. Properties of albumin binding centers: a method of investigation in biological fluids and the experience of its application to assess the state of the body: dissertation for the degree of Dr. Sci. (Med.). Moscow: Research Institute of Physico-Chemical Medicine, 2003.]
6. Маевская М.В., Жаркова М.С. Роль человеческого альбумина в ведении пациентов с циррозом печени. *Медицинский Совет.* 2020;5:62–9. [Maevskaya M.V., Zharkova M.S. Role of human albumin in the management of liver cirrhosis. *Meditsinskiy sovet = Medical Council.* 2020;5:62–9 (In Russ.)]. DOI: 10.21518/2079-701X-2020-5-62-69
7. Rabbbani G., Ahn S.N. Structure, enzymatic activities, glycation and therapeutic potential of human serum albumin: A natural cargo. *Biomac.* 2018. DOI: 10.1016/j.ijbiomac.2018.11.053
8. Pagel W. Paracelsus: an Introduction to philosophical medicine in the Era of the Renaissance. Basel, Karger. 1982:126–202.
9. Maciążek-Jurczyk M., Szkludlarek A., Chudzik M., Pozycka J., Sutkowska A. Alteration of human serum albumin binding properties induced by modifications: A review. *Spectrochim Acta A Mol Biomol Spectrosc.* 2018;188:675–83. DOI: 10.1016/j.saa.2017.05.023
10. Peters T.J. All about albumin: biochemistry, genetics, and medical applications. *San Diego: Academic Press,* 1996. DOI: 10.1002/food.19970410631
11. Peters T.J. Serum albumin. *Adv Protein Chem.* 1985;37:161–245. DOI: 10.1016/s0065-3233(08)60065-0

12. Meloun B., Morávek L., Kostka V. Complete amino acid sequence of human serum albumin. *FEBS Lett.* 1975;58(1):134–7. DOI: 10.1016/0014-5793(75)80242-0
13. Kragh-Hansen U., Chuang V.T., Otagiri M. Practical aspects of the ligand-binding and enzymatic properties of human serum albumin. *Biol Pharm Bull.* 2002;25:695–704. DOI: 10.1248/bpb.25.695
14. Quinlan G.J., Martin G.S., Evans T.W. Albumin: biochemical properties and therapeutic potential. *Hepatology.* 2005;41:1211–9. DOI: 10.1002/hep.20720
15. Carter D.C., He X.M., Munson S.H., Twigg P.D., Gernert K.M., Broom M.B., et al. Three-dimensional structure of human serum albumin. *Science.* 1989;244(4909):1195–8. DOI: 10.1126/science.2727704
16. Sugio S., Kashima A., Mochizuki S., Noda M., Kobayashi K. Crystal structure of human serum albumin at 2.5 Å resolution. *Protein Eng.* 1999;12(6):439–46. DOI: 10.1093/protein/12.6.439
17. Zunszain P.A., Ghuman J., McDonagh A.F., Curry S. Crystallographic analysis of human serum albumin complexed with 4Z,15E-bilirubin-IXalpha. *J Mol Biol.* 2008;381(2):394–406. DOI: 10.1016/j.jmb.2008.06.016
18. Birkett D.J., Myers S.P., Sudlow G. Effects of fatty acids on two specific drug binding sites on human serum albumin. *Mol Pharmacol.* 1977;13(6):987–92.
19. Sudlow G., Birkett D.J., Wade D.N. Further characterization of specific drug binding sites on human serum albumin. *Mol Pharmacol.* 1976;12(6):1052–61.
20. Maciążek-Jurczyk M., Szkudlarek A., Chudzik M., Pożycka J., Sulikowska A. Alteration of human serum albumin binding properties induced by modifications: A review. *Spectrochim Acta A Mol Biomol Spectrosc.* 2018;188:675–83. DOI: 10.1016/j.saa.2017.05.023
21. Hayashi T., Suda K., Imai H., Era S. Simple and sensitive high-performance liquid chromatographic method for the investigation of dynamic changes in the redox state of rat serum albumin. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci.* 2002;772(1):139–46. DOI: 10.1016/s1570-0232(02)00068-5
22. Лотош Н.Ю., Савельев С.В., Селищева А.А. Гликирование альбумина *in vitro* при нормальной и повышенной концентрации глюкозы. *Патогенез.* 2015;13(2):42–6. [Lotosh N.Yu., Savelyev S.V., Seliščeva A.A. Glycation of albumin *in vitro* at normal and elevated glucose concentrations. *Pathogenesis.* 2015;13(2):42–6 (In Russ.)].
23. Kubota K., Nakayama A., Takehana K., Kawakami A., Yamada N., Suzuki E. A simple stabilization method of reduced albumin in blood and plasma for the reduced/oxidized albumin ratio measurement. *Int J Biomed Sci.* 2009;5(3):293–301.
24. Wada Y., Takeda Y., Kuwahata M. Potential Role of Amino Acid/Protein Nutrition and Exercise in Serum Albumin Redox State. *Nutrients.* 2017;10(1):17. DOI: 10.3390/nu10010017
25. Setoyama H., Tanaka M., Nagumo K., Naoe H., Watanabe T., Yoshimaru Y., et al. Oral branched-chain amino acid granules improve structure and function of human serum albumin in cirrhotic patients. *J Gastroenterol.* 2017;52(6):754–65. DOI: 10.1007/s00535-016-1281-2
26. Stauber R.E., Spindelboeck W., Haas J., Putz-Bankuti C., Stadlbauer V., Lackner C., et al. Human nonmercaptalbumin-2: a novel prognostic marker in chronic liver failure. *Ther Apher Dial.* 2014;18(1):74–8. DOI: 10.1111/1744-9987.12024
27. Sen S., Williams R., Jalan R. The pathophysiological basis of acute-on-chronic liver failure. *Liver.* 2002;22:5–13. DOI: 10.1034/j.1600-0676.2002.00001.x
28. Moriwaki H., Miwa Y., Tajika M., Kato M., Fukushima H., Shiraki M. Branched-chain amino acids as a protein- and energy-source in liver cirrhosis. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2004;313:405–9. DOI: 10.1016/j.bbrc.2003.07.016
29. Raoufinia R., Mota A., Keyhanvar N., Safari F., Shamkhali S., Abdolalizadeh J. Overview of Albumin and Its Purification Methods. *Adv Pharm Bull.* 2016;6(4):495–507. DOI: 10.15171/apb.2016.063
30. Komander D. The emerging complexity of protein ubiquitination. *Biochem Soc Trans.* 2009;37(Pt 5):937–53. DOI: 10.1042/BST0370937
31. Walayat S., Martin D., Patel J., Ahmed U., N. Asghar M., Pai A.U., et al. Role of albumin in cirrhosis: from a hospitalist's perspective. *J Community Hosp Intern Med Perspect.* 2017;7(1):8–14. DOI: 10.1080/20009666.2017.1302704
32. Bernardi M., Angeli P., Claria J., Moreau R., Gines P., Jalan R., et al. Albumin in decompensated cirrhosis: new concepts and perspectives. *Gut.* 2020;69(6):1127–38. DOI: 10.1136/gutjnl-2019-318843
33. Henriksen J.H., Siemssen O., Krintel J.J., Malmchow-Møller A., Bendtsen F., Ring-Larsen H. Dynamics of albumin in plasma and ascitic fluid in patients with cirrhosis. *J Hepatol.* 2001;34(1):53–60. DOI: 10.1016/s0168-8278(00)00009-x
34. Kimball S.R., Horetsky R.L., Jefferson L.S. Hormonal regulation of albumin gene expression in primary cultures of rat hepatocytes. *Am J Physiol.* 1995;268(Pt 1):E6–14. DOI: 10.1152/ajpendo.1995.268.1.E6
35. Nawa K., Nakamura T., Kumatori A., Noda C., Ichihara A. Glucocorticoid-dependent expression of the albumin gene in adult rat hepatocytes. *J Biol Chem.* 1986;261(36):16883–8.
36. Tufoni M., Baldassarre M., Zaccherini G., Antognoli A., Caraceni P. Hemodynamic and Systemic Effects of Albumin in Patients with Advanced Liver Disease. *Curr Hepatol Rep.* 2020;1–12. DOI: 10.1007/s11901-020-00521-1
37. Peters T. All about albumin. Elsevier, 1995. DOI: 10.1016/B978-012552110-9/50004-0
38. Garcia-Martinez R., Caraceni P., Bernardi M., Gines P., Arroyo V., Jalan R. Albumin: pathophysiologic basis of its role in the treatment of cirrhosis and its complications. *Hepatology.* 2013;58:1836–46. DOI: 10.1002/hep.26338
39. Taverna M., Marie A.L., Mira J.P., Guidet B. Specific antioxidant properties of human serum albumin. *Ann Intensive Care.* 2013;3(1):4. DOI: 10.1186/2110-5820-3-4
40. Roche M., Rondeau P., Singh N.R., Tarnus E., Bourdon E. The antioxidant properties of serum albumin. *FEBS Lett.* 2008;582:1783–7. DOI: 10.1016/j.febslet.2008.04.057
41. Rezaei F., Vione D. Effect of pH on Zero Valent Iron Performance in Heterogeneous Fenton and Fenton-Like Processes: A Review. *Molecules.* 2018;23(12):3127. DOI: 10.3390/molecules23123127
42. Shevtsova A., Gordienko I., Tkachenko V., Ushakova G. Ischemia-Modified Albumin: Origins and Clinical Implications. *Dis Markers.* 2021;9945424. DOI: 10.1155/2021/9945424
43. Wang Y., Xiong H., Xiuhua Z., Wang S. Electrochemical study of bovine serum albumin damage induced by Fenton reaction using tris (2,2-bipyridyl) cobalt (III) perchlorate as the electroactive indicator. *Electrochimica Acta.* 2012;67:147–51. DOI: 10.1016/j.electacta.2012.02.010
44. Mishra K., Ojha H., Kallepalli S., Alok A., Kumar Chaudhury N. Protective effect of ferulic acid on ionizing radiation induced damage in bovine serum albumin. *Int J Radiat Res.* 2014;12(2):113–21.
45. Khosravifarsani M., Monfared A.S., Pouramir M., Zabihi E. Effects of Fenton Reaction on Human Serum Albumin: An In Vitro Study. *Electron Physician.* 2016;8(9):2970–6. DOI: 10.19082/2970
46. Turell L., Carballal S., Botti H., Radi R., Alvarez B. Oxidation of the albumin thiol to sulfenic acid and its implications in the intravascular compartment. *Braz*

- J Med Biol Res.* 2009;42(4):305–11. DOI: 10.1590/s0100-879x2009000400001
47. *Gioannini T.L., Zhang D., Teghanemt A., Weiss J.P.* An essential role for albumin in the interaction of endotoxin with lipopolysaccharide-binding protein and sCD14 and resultant cell activation. *J Biol Chem.* 2002;277(49):47818–25. DOI: 10.1074/jbc.M206404200
48. *Jürgens G., Müller M., Garidel P., Koch M.H., Nakakubo H., Blume A., et al.* Investigation into the interaction of recombinant human serum albumin with Re-lipopolysaccharide and lipid A. *J Endotoxin Res.* 2002;8(2):115–26. DOI: 10.1179/096805102125000263
49. *Yang J., Petersen C.E., Ha C.E., Bhagavan N.V.* Structural insights into human serum albumin-mediated prostaglandin catalysis. *Protein Sci.* 2002;11(3):538–45. DOI: 10.1110/ps.28702
50. *Casulleras M., Alcaraz-Quiles J., Duran-Güell M., Flores-Costa R., Titos E., López-Vicario C., Horrillo R., et al.* FRI-111-albumin modulates endosomal TLR9 signaling in human peripheral leukocytes: a mechanism for its anti-inflammatory role in ACLF. *J Hepatol.* 2019;70:e436. DOI: 10.1016/s0618-8278(19)30856-4
51. *Di Masi A., Leboffe L., Polticelli F., Tonon F., Zenmaro C., Caterino M., et al.* Human serum albumin is an essential component of the host defense mechanism against Clostridium difficile intoxication. *J Infect Dis.* 2018; 218:1424–35. DOI: 10.1093/infdis/jiy338
52. *Qiao R., Siflinger-Birnboim A., Lum H., Tiruppatti C., Malik A.B.* Albumin and Ricinus communis agglutinin decrease endothelial permeability via interactions with matrix. *Am J Phys.* 1993; 265:C439–46. DOI: 10.1152/ajpcell.1993.265.2.C439
53. *Prajapati K.D., Sharma S.S., Roy N.* Current perspectives on potential role of albumin in neuroprotection. *Rev Neurosci.* 2011;22(3):355–63. DOI: 10.1515/RNS.2011.028
54. *Anguizola J., Matsuda R., Barnaby O.S., Hoy K.S., Wa C., DeBolt E., et al.* Glycation of human serum albumin. *Clinica Chimica Acta.* 2013;425:64–76. DOI: 10.1016/j.cca.2013.07.013
55. *Raghavet A., Ahmad J.* Glycated serum albumin: A potential disease marker and an intermediate index of diabetes control. *Diabetes Metabo Syndr.* 2014;8(4):245–51.
56. *Freitas P.A.C., Ehlert L.R., Camargo J.L.* Glycated albumin: a potential biomarker in diabetes. *Arch Endocrinol Metab.* 2017;61(3):296–304. DOI: 10.1590/2359-3997000000272
57. *Neelofar K., Arif Z., Alam K., Ahmad J.* Hyperglycemia induced structural and functional changes in human serum albumin of diabetic patients: a physico-chemical study. *Mol Biosyst.* 2016;12(8):2481–9. DOI: 10.1039/c6mb00324a
58. *Okabe N., Hashizume N.* Drug binding properties of glycosylated human serum albumin as measured by fluorescence and circular dichroism. *Biol Pharm Bull.* 1994;17(1):16–21. DOI: 10.1248/bpb.17.16
59. *Matsuda R., Li Z., Zheng X., Hage D.S.* Analysis of multi-site drug-protein interactions by high-performance affinity chromatography: Binding by glimepiride to normal or glycated human serum albumin. *J Chromatogr A.* 2015;1408:133–44. DOI: 10.1016/j.chroma.2015.07.012
60. *Koizumi K., Ikeda C., Ito M., Suzuki J., Kinoshita T., Yasukawa K., et al.* Influence of glycosylation on the drug binding of human serum albumin. *Biomed Chromatogr.* 1998;12(4):203–10. DOI: 10.1002/(SICI)1099-0801(199807/08)12:4<203::AID-BMC736>3.0.CO;2-L
61. *Dozio E., Di Gaetano N., Findeisen P., Corsi Romanelli M.M.* Glycated albumin: from biochemistry and laboratory medicine to clinical practice. *Endocrine.* 2017;55(3):682–90. DOI: 10.1007/s12020-016-1091-6
62. *Paradela-Dobarro B., Bravo S.B., Rozados-Luis A., et al.* Inflammatory effects of in vivo glycated albumin from cardiovascular patients. *Biomedicine & Pharmacotherapy = Biomedecine & Pharmacotherapie.* 2019;113:108763. DOI: 10.1016/j.bioph.2019.108763
63. *Zendjabil M.* Glycated albumin. *Clin Chim Acta.* 2020;502:240–4. DOI: 10.1016/j.cca.2019.11.007
64. *Domenicali M., Baldassarre M., Giannone F.A., Naldi M., Mastoroberto M., Biselli M., et al.* Post-transcriptional changes of serum albumin: clinical and prognostic significance in hospitalized patients with cirrhosis. *Hepatology.* 2014;60(6):1851–60. DOI: 10.1002/hep.27322
65. *Alcaraz-Quiles J., Casulleras M., Oettl K., Titos E., Flores-Costa R., Duran-Güell M., et al.* Oxidized Albumin Triggers a Cytokine Storm in Leukocytes Through P38 Mitogen-Activated Protein Kinase: Role in Systemic Inflammation in Decompensated Cirrhosis. *Hepatology.* 2018;68(5):1937–52. DOI: 10.1002/hep.30135
66. *Liu J., Han P., Wu J., Gong J., Tian D.* Prevalence and predictive value of hypocalcemia in severe COVID-19 patients. *J Infect Public Health.* 2020;13(9):1224–8. DOI: 10.1016/j.jiph.2020.05.029
67. *Wu M.A., Fossali T., Pandolfi L., Carsana L., Ottolina D., Frangipane V., et al.* Hypoalbuminemia in COVID-19: assessing the hypothesis for underlying pulmonary capillary leakage. *J Intern Med.* 2021;289(6):861–72. DOI: 10.1111/joim.13208
68. *Violi F., Ceccarelli G., Loffredo L., Alessandri F., Cipollone F., D'ardes D., et al.* Albumin supplementation dampens hypercoagulability in COVID-19: a preliminary report. *Thromb Haemost.* *Thromb Haemost.* 2021;121(1):102–5. DOI: 10.1055/s-0040-1721486
69. *Rabbani G., Ahn S.N.* Review: Roles of human serum albumin in prediction, diagnoses and treatment of COVID-19. *Int J Biol Macromol.* 2021;193(Pt A):948–55. DOI: 10.1016/j.ijbiomac.2021.10.095
70. *Turkina A., Maevskaya M., Zharkova M., Ivashkin V.* Effective albumin as a novel biomarker in the assessment of Child-Pugh liver cirrhosis. *United European Gastroenterol J.* 2021;9(S8):221. DOI: 10.1002/ueg2.12140

**Information about the authors**

**Anastasia A. Turkina\*** — PhD student, Department of Propaedeutics of Internal Diseases Gastroenterology and Hepatology, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).

Contact information: turkina\_a\_a@student.sechenov.ru; 119435, Moscow, Pogodinskaya str., 1, build. 1.  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9991-3691>

**Marina V. Mayevskaya** — Dr. Sci. (Med.), Professor, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).

Contact information: maelevskaya\_m\_v@staff.sechenov.ru; 119435, Moscow, Pogodinskaya str., 1, build. 1.  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8913-140X>

**Maria S. Zharkova** — Cand. Sci. (Med.), Head of the Hepatology Department, Vasilenko Clinic of Internal Disease Propaedeutics, Gastroenterology and Hepatology, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). Contact information: zharkova\_maria\_s@staff.sechenov.ru; 119435, Moscow, Pogodinskaya str., 1, bld. 1.  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5939-1032>

**Vladimir T. Ivashkin** — Dr. Sci. (Med.), RAS Academician, Prof., Head of the Department of Propaedeutics of Internal Diseases, Gastroenterology and Hepatology, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). Contact information: ivashkin\_v\_t@staff.sechenov.ru; 119435, Moscow, Pogodinskaya str., 1, bld. 1.  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6815-6015>

**Сведения об авторах**

**Туркина Анастасия Андреевна** — 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.

Контактная информация: turkina\_a\_a@student.sechenov.ru; 119435, г. Москва, ул. Погодинская, д. 1, стр. 1.  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9991-3691>

**Маевская Марина Викторовна** — доктор медицинских наук, профессор ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет).

Контактная информация: maelevskaya\_m\_v@staff.sechenov.ru; 119435, г. Москва, ул. Погодинская, д. 1, стр. 1.  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8913-140X>

**Жаркова Мария Сергеевна** — кандидат медицинских наук, заведующая отделением гепатологии Клиники пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии, гепатологии им. В.Х. Василенко ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный университет им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет).

Контактная информация: zharkova\_maria\_s@staff.sechenov.ru; 119435, г. Москва, ул. Погодинская, 1, стр. 1.  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5939-1032>

**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).

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

Submitted: 13.12.2021 Accepted: 07.06.2022 Published: 30.08.2022  
Поступила: 13.12.2021 Принята: 07.06.2022 Опубликована: 30.08.2022



# Изменения кишечной микробиоты у пациентов с хроническим панкреатитом: систематизация литературных данных

И.В. Маев, А.И. Левченко\*, Д.Н. Андреев

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

**Цель исследования:** систематизировать литературные данные об изменениях структуры кишечной микробиоты у пациентов с хроническим панкреатитом (ХП).

**Основные положения.** Микробиота кишечника человека является динамически изменяющейся системой, которая постоянно претерпевает качественные и количественные изменения, в особенности при ряде патологических состояний органов пищеварения. В настоящее время различия профилей кишечной микробиоты при заболеваниях поджелудочной железы, в частности при ХП, малоизучены. Прогрессирующее течение ХП, ассоциированное с экзокринной недостаточностью поджелудочной железы, приводит к нарушению синтеза antimикробных пептидов, бикарбонатов и пищеварительных ферментов поджелудочной железой, что является фактором риска изменений кишечной микробиоты, заключающихся в формировании синдрома избыточного бактериального роста в тонкой кишке (СИБР) и нарушении микробиоценоза толстой кишки. Результаты двух крупных метаанализов демонстрируют, что около трети пациентов с ХП имеют СИБР. Толстокишечная микробиота у пациентов с ХП также характеризуется нарушениями, заключающимися в первую очередь в снижении альфа-разнообразия. В некоторых исследованиях было показано, что на уровне типов у пациентов отмечается увеличение количества *Firmicutes*, тогда как *Bacteroides* и *Faecalibacterium* снижены. Помимо этого, как правило, у пациентов с ХП регистрируется рост *Escherichia*, *Shigella* и *Streptococcus*.

**Заключение.** В целом кишечная микробиота у пациентов с ХП характеризуются значительной неоднородностью профилей. Остается открытым ряд вопросов, что делает приоритетным необходимость дальнейшего глубокого изучения кишечной микробиоты у пациентов с ХП. Выявление специфики ее структуры и состава может быть ключевым фактором для персонализированного подбора заместительной ферментной терапии и отказа от необоснованного назначения дополнительной фармакотерапии, в частности ингибиторов протонной помпы и/или антибактериальных препаратов

**Ключевые слова:** хронический панкреатит, экзокринная недостаточность поджелудочной железы, кишечная микробиота, микробиом, синдром избыточного бактериального роста, секвенирование гена 16S rPHK, полногеномное секвенирование.

**Конфликт интересов:** авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Для цитирования:** Маев И.В., Левченко А.И., Андреев Д.Н. изменения кишечной микробиоты у пациентов с хроническим панкреатитом: систематизация литературных данных. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2022;32(4):17–26. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2022-32-4-17-26>

## Changes in the Intestinal Microbiota in Patients with Chronic Pancreatitis: Systematizing Literature Data

Igor V. Maev, Anna I. Levchenko\*, Dmitry N. Andreev

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

**The purpose of the review.** To systematize literature data on changes in the structure of the intestinal microbiota in patients with chronic pancreatitis (CP).

**Key findings.** The human intestinal microbiota is a dynamically changing system that is constantly undergoing qualitative and quantitative changes, especially in several pathological conditions of the digestive system. At present, the differences in the intestinal microbiota in pancreatic diseases are poorly understood. The severe CP is associated with impaired synthesis of antimicrobial peptides, bicarbonates, and digestive enzymes by the pancreas, which is a risk factor for dysbiotic changes in the intestinal microbiota, consisting in the development of small intestinal bacterial overgrowth (SIBO) and gut dysbiosis. The results of two large meta-analyses show that about a third of CP

patients have SIBO. The colonic microbiota in patients with CP is also characterized by dysbiotic disorders, primarily in the reduction of alpha-diversity. Some studies have shown that these patients have an increase in *Firmicutes*, while *Bacteroides* and *Faecalibacterium* are reduced. In addition, as a rule, in patients with CP, the growth of *Escherichia*, *Shigella* and *Streptococcus* is recorded.

**Conclusion.** In general, scientific papers have revealed significant heterogeneity in the profiles of the intestinal microbiota in patients with CP. Thus, several questions remain open, prioritizing the further study of the intestinal microbiota in patients with CP for identifying the specifics of its structure that can personalize the selection of enzyme replacement therapy and restrict the unreasonable prescription of additional pharmacotherapy (the use of proton pump inhibitors and / or antibacterial drugs).

**Keywords:** chronic pancreatitis, exocrine pancreatic insufficiency, intestinal microbiota, microbiome, bacterial overgrowth syndrome, 16S rRNA gene sequencing, whole genome sequencing

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

**For citation:** Maev I.V., Levchenko A.I., Andreev D.N. Changes in the Intestinal Microbiota in Patients with Chronic Pancreatitis: Systematizing Literature Data. Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology. 2022;32(4):17–26. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2022-32-4-17-26>

## Введение

Хронический панкреатит (ХП) – это прогрессирующее фиброзно-воспалительное заболевание поджелудочной железы (ПЖ) у людей с генетическими, экологическими и/или другими факторами риска [1, 2]. Непрерывное и прогрессирующее воспаление вовлекает в патологический процесс все структуры поджелудочной железы (ПЖ): ацинусы, островковый аппарат, протоковую систему, сосуды, нервный аппарат и интерстициальную ткань [3–5]. По данным одного из последних метаанализов, общая заболеваемость ХП составляет 9,62 случая (95 % доверительный интервал (ДИ): 7,86–12,00) на 100 тыс. населения в год [6]. Медиана распространенности ХП, по различным данным, варьирует от 40 до 50 случаев на 100 тыс. населения в год [7, 8]. В долгосрочной модели ХП прогрессивно приводит к формированию экзокринной и эндокринной панкреатической недостаточности, повышая риск осложнений данного заболевания, а также значительно снижая качество жизни пациентов [9–11].

Экзокринная недостаточность поджелудочной железы (ЭНПЖ) является наиболее частым осложнением ХП во взрослой популяции пациентов [9, 12]. Данное патологическое состояние

определяется как недостаточная секреция ферментов поджелудочной железы (функция ацинарных клеток) и/или бикарбоната натрия (функция протоков) [9, 10]. Клинически значимая ЭНПЖ при ХП развивается при снижении выработки около 90 % ферментов поджелудочной железы и наблюдается у 60–90 % пациентов с ХП в течение 10–12 лет с момента постановки диагноза [13]. Дефицит пищеварительных ферментов при ЭНПЖ опосредует развитие синдромов мальдигестии и мальабсорбции нутриентов, индуцируя клиническую симптоматику, представленную такими проявлениями, как стеаторея, дискомфорт в области живота, метеоризм, флатуленция, а также немотивированная потеря массы тела [9, 14, 15]. У пациентов с ХП и ассоциированной ЭНПЖ отмечается нарушение всасывания алиментарных жиров и жирорастворимых соединений (витамины А, Д, Е и К), повышается риск развития остеопороза, саркопении и ассоциированных с этими патологическими состояниями осложнений [16–21]. Помимо этого, нарушение синтеза антибактериальных пептидов, бикарбонатов и пищеварительных ферментов поджелудочной железой у пациентов с ХП на фоне ЭНПЖ может приводить к негативным изменениям кишечной микробиоты (рис. 1) [22–24].



Рис. 1. Осложнения ЭНПЖ у пациентов с ХП

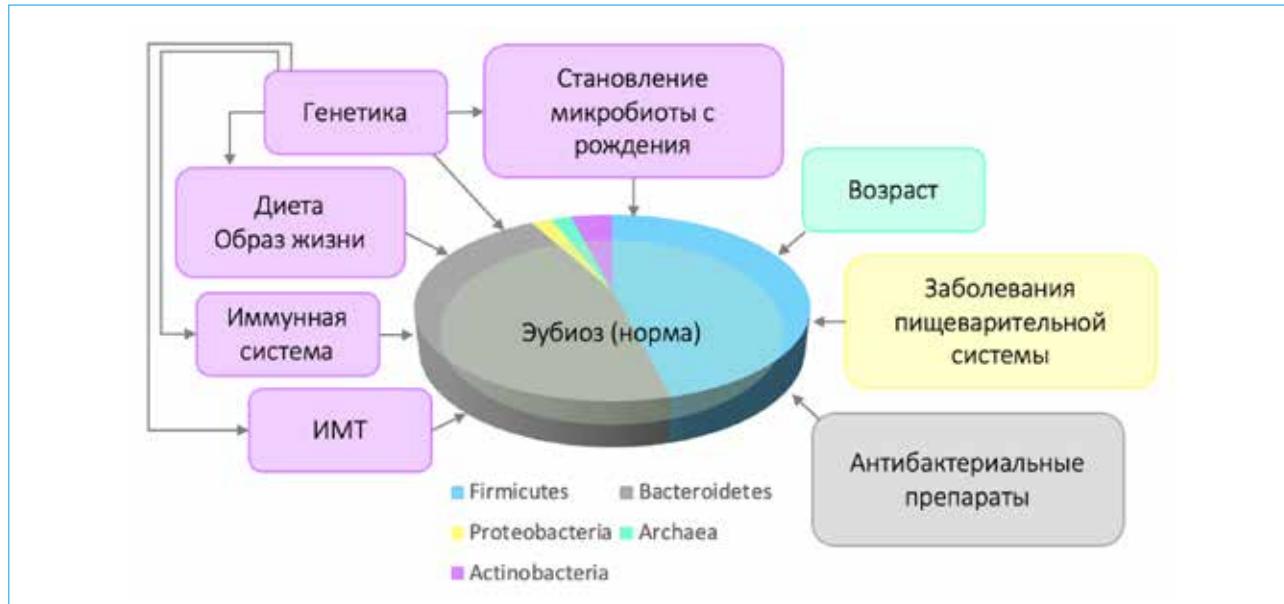


Рис. 2. Факторы, модулирующие кишечную микробиоту

Кишечная микробиота — это высокоорганизованная система, реагирующая качественными и количественными сдвигами на различные состояния макроорганизма, обладающая чрезвычайно высоким метаболическим потенциалом и играющая значимую роль в развитии патологии органов пищеварения [25, 26]. В состоянии эубиоза микробиота кишечника играет важную роль в иммунном гомеостазе слизистой оболочки ЖКТ, колонизационной резистентности, метаболизме нутриентов, а также продукции ряда витаминов [26–28]. У здоровых людей кишечный микробиом характеризуется высоким видовым разнообразием, а в общем пуле микроорганизмов преобладают *Firmicutes* и *Bacteroidetes* (до 85–90 %) [29]. Известен целый спектр факторов, способных модулировать состав кишечной микробиоты, среди которых активно изучается роль патологических состояний органов пищеварения (рис. 2) [24, 30, 31].

Прогрессирующее течение ХП, ассоциированное с ЭНПЖ, приводит к нарушению синтеза антимикробных пептидов, бикарбонатов и пищеварительных ферментов поджелудочной железой, что является фактором риска дисбиотических изменений кишечной микробиоты, заключающихся в формировании синдрома избыточного бактериального роста в тонкой кишке (СИБР) и дисбиозе толстой кишки [22–24, 32, 33]. Такие нарушения могут спровоцировать развитие воспалительного процесса в самой поджелудочной железе, являться индукторами формирования персистирующей клинической симптоматики, а также инициировать развитие коморбидной патологии [23, 33, 34]. В настоящее время базисом лечения ЭНПЖ является заместительная ферментная терапия (ЗФТ), об эффективности которой свидетельствуют увеличение коэффициента абсорбции жира и нивелирование синдрома мальабсорбции у пациентов с ХП [35–37]. Некоторые авторы

предполагают, что коррекция ЭНПЖ на фоне применения ЗФТ также способствует положительным сдвигам в качественном и количественном составе кишечного микробиома и поддержанию эубиоза, что находит свое подтверждение в экспериментальных работах [23, 38].

#### **Синдром избыточного бактериального роста в тонкой кишке у пациентов с хроническим панкреатитом**

СИБР представляет собой клинический синдром, характеризующийся значительным увеличением количества бактерий в тонкой кишке и проявляющийся симптомами со стороны желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) [39]. К наиболее частым клиническим проявлениям СИБР принято относить вздутие живота, флатуленцию, тошноту, абдоминальную боль, а также диарею [39, 40]. Посев аспирата тонкокишечного содержимого считается наиболее точным диагностическим методом верификации СИБР, позволяющим определить состав доминирующих бактерий и их чувствительность к антибиотикам, однако данная методика в настоящий момент не применяется в рутинной клинической практике ввиду ряда лимитирующих причин (трудоемкость и инвазивность) [40, 41]. Согласно последним рекомендациям Американского колледжа гастроэнтерологов (American College of Gastroenterology, ACG), базисом диагностики СИБР являются дыхательные водородные тесты (ДВТ) с применением глюкозы или лактулозы, а лечение должно предусматривать антибактериальную терапию с использованием не всасывающихся или системных антибиотиков [39].

Согласно эпидемиологическим данным частота СИБР у пациентов с ХП значительно выше, чем у здоровых лиц [42–44]. В метаанализе

G. Capurso et al. (2016 г.), обобщившем результаты девяти исследований, распространенность СИБР у пациентов с ХП варьировала от 14 до 92 % (в среднем – 36 %; 95 % ДИ: 17–60). Шесть исследований с использованием ДВТ с глюкозой показали совокупную распространенность СИБР 21,7 % (95 % ДИ: 12,7–34,5), тогда как три работы с лактулозой – 73,3 % (95 % ДИ: 67,4–90,6). Риск СИБР у пациентов с ХП оказался значительно выше, чем в группе контроля (ОШ 4,1; 95 % ДИ: 1,6–10,4) [43]. В 2019 г. B.E. Kurdi et al. опубликовали обновленный метаанализ, посвященный сочетанию СИБР и ХП, включивший в себя 13 исследований. Основными критериями включения в работу служили: диагностированный ХП, ХП с наличием ЭНПЖ, клинико-лабораторные данные, свидетельствующие о наличии СИБР. Согласно результатам метаанализа совокупная распространенность СИБР у больных ХП составила 38,6 % (95 % ДИ: 25,5–53,5) по сравнению с 9,9 % (95 % ДИ: 4,9–19) в группах контроля. Показано, что ХП является существенным фактором риска СИБР (ОШ 5,58; 95 % ДИ: 2,26–13,75), при этом наличие ЭНПЖ мультилицирует этот риск (ОШ 2,5; 95 % ДИ: 1,3–4,8). Уменьшение клинических проявлений ХП отмечено у 76 % пациентов после лечения СИБР [44].

Таким образом, результаты проведенных метаанализов показывают, что около трети пациентов с ХП имеют СИБР. Пациентов с ХП необходимо обследовать на наличие СИБР независимо от симптомов и ответа на ЗФТ во избежание неправомерного назначения препаратов, корректирующих микробиоту, в частности антибиотиков, в отсутствие избыточного бактериального роста, а также, по сути, бессмысленного увеличения дозы ферментных препаратов при его наличии [40, 45]. Приоритет в лечении СИБР принадлежит антибактериальным препаратам, призванным элиминировать избыточное количество, как правило, условно-патогенной микрофлоры. Несомненно, выбор антибиотика должен зависеть от степени тяжести СИБР, выявленных отклонений в кишечной микробиоте, чувствительности доминирующих бактерий к антибактериальным препаратам. Для успешной реализации этой задачи необходимы высокоточные и высокопроизводительные методики диагностики СИБР [45].

### **Нарушение микробиоты толстой кишки у пациентов с хроническим панкреатитом**

Нарушение микробиоты толстой кишки – это негативные качественные и количественные изменения микробиома кишечника (снижение бактериального разнообразия, уменьшение абсолютного количества отдельных таксонов), приводящие к нарушению иммунного гомеостаза и метаболической активности микробиоты, а также снижению колонизационной резистентности [30, 31, 46]. В настоящее время наиболее перспективными методами

оценки изменений состава кишечной микробиоты и ее функционального потенциала являются генетические методы – секвенирование высокоспецифического гена 16S рРНК и полногеномное секвенирование [47–50]. Секвенирование бактериального гена 16S рРНК – наиболее распространенный метод анализа видового разнообразия бактерий. Некоторые участки гена обладают высокой консервативностью, что позволяет подобрать универсальные праймеры, другие участки отличаются вариабельностью, что позволяет идентифицировать многообразные таксономические единицы.

При секвенировании используют ПЦР для амплификации частей гипервариабельных областей (V1–V9) бактериального гена 16S рРНК. Исследование позволяет сравнить микробиоту здоровых лиц и пациентов с различными заболеваниями, оценивать динамику изменения состава в процессе лечения [48, 49, 51]. Более точный ответ, особенно для ранее не исследованных типов, дает полногеномное секвенирование (Whole-Genome Sequencing (WGS) или shotgun sequencing). При WGS определяется почти вся последовательность ДНК, выделенной из образца. Исследование позволяет узнать не только данные о полном составе микробного сообщества, имея более высокую точность видовой идентификации, чем 16S рРНК, но и провести функциональное профилирование метагенома – получить количественную информацию об относительной представленности отдельных генов и их групп, о разнообразии метаболических путей, оценить вариацию последовательностей генов между видами и сообществами [48, 50, 52].

Результаты, полученные при исследовании кишечной микробиоты толстой кишки как у здоровых лиц, так и у лиц с различными заболеваниями ЖКТ, в частности у пациентов с ХП, предоставляют убедительные данные о различии профилей кишечной микробиоты, что свидетельствует о ее потенциальном участии в патологическом каскаде, обострении, а также резистентности к терапевтическим мероприятиям [30, 33, 51, 52]. За последние 5 лет был опубликован целый ряд работ, в которых методами высокопроизводительного секвенирования изучены изменения кишечного микробиома у пациентов с ХП, в том числе при наличии ЭНПЖ (табл.) [54–59].

S.M. Jandhyala et al. (2017 г.) проанализировали таксономические и функциональные изменения кишечной микробиоты 40 лиц, которые были разделены на группы: 1) 14 пациентов с ХП, отягощенным панкреатогенным сахарным диабетом (СД); 2) 16 пациентов с ХП без СД; 3) 10 здоровых лиц, которые состояли в близком родстве с пациентами первых двух групп, что, в частности, позволило исключить наследственный фактор риска развития ХП и контролировать другие факторы (питание, окружающую среду). Анализ таксономического профиля кишечной микробиоты получен методом секвенирования гена 16S рибосомальной РНК

**Таблица.** Обзор исследований по изучению кишечной микробиоты при помощи омиксных технологий у пациентов с ХП [54–59]

Автор, год	Тип исследования	Исследуемая группа, <i>n</i>	Группа контроля, <i>n</i>	Материал анализа, метод	Основной результат, на уровне типов	Основной результат, на уровне родов
S.M. Jandhyala, 2017	Обсервационное	<i>n</i> = 14, ХП + панкреатогенный СД; <i>n</i> = 16, ХП без сопутствующего панкреатогенного СД	<i>n</i> = 10, здоровые контроли (члены семьи пациентов)	Образец кала, секвенирование 16S рРНК (V3–V4 регионы)	Увеличены <i>Firmicutes</i> и <i>Actinobacteria</i> ; снижены <i>Bacteroides</i> и <i>Faecalibacterium</i>	Снижение численности <i>Ruminococcus bromii</i> , <i>Faecalibacterium prausnitzii</i>
D. Ciocan, 2018	Обсервационное	<i>n</i> = 24, хронический алкогольный панкреатит (ХАП); <i>n</i> = 13, алкогольный гепатит (АГ)	<i>n</i> = 45, пациенты с алкогольной зависимостью без сопутствующего алкогольного гепатита	Образец кала, секвенирование 16S рРНК (V3–V4 регионы)	В группе ХАП многочисленны <i>Proteobacteria</i> , снижены <i>Bacteroidetes</i> и <i>Fusobacteria</i>	В группе АК наиболее представлены <i>Klebsiella</i> , <i>Enterococcus</i> и <i>Sphingomonas</i> ; в группе АГ наиболее многочисленны <i>Haemophilus</i> , <i>Sutterella</i> , <i>Campylobacter</i> , <i>Lactobacillus</i> , <i>Faecalibacterium</i> , <i>Prevotella</i> , <i>Paraprevotella</i> и <i>Fusobacterium</i> ; в группе ХАП наиболее представлены <i>Serratia</i> , <i>Acinetobacter</i> , <i>Pseudomonas</i> и <i>Enterococcus</i>
S. Hamada, 2018	Обсервационное	<i>n</i> = 8, хронический панкреатит (ХП)	<i>n</i> = 12, аутоиммунный панкреатит (АИП)	Образец кала, секвенирование 16S рРНК (V4–V5 регионы)	Различий между группами нет; типы не указаны	В группе ХП наиболее представлены <i>Bacteroides ovatus</i> , <i>Streptococcus australis</i> , <i>Streptococcus gordoni</i> , <i>Clostridium lavalense</i> , <i>Clostridium lactatifermentans</i>
C.-H. Zhou, 2019	Обсервационное	<i>n</i> = 71, хронический панкреатит (ХП); дополнительно группа ХП разделена на подгруппы: 1) ХП и наличие внешнесекреторной недостаточности (ЭНПЖ) ( <i>n</i> = 42); 2) ХП без ВНПЖ ( <i>n</i> = 28)	<i>n</i> = 69, группа здоровых контролей (ЗК)	Образец кала, секвенирование 16S рРНК (V4–V5 регионы)	В группе ХП снижены <i>Firmicutes</i> и <i>Actinobacteria</i> , наиболее представлены <i>Proteobacteria</i>	В группе ХП увеличены <i>Escherichia-Shigella</i> , <i>Dialister</i> , <i>Parabacteroides</i> , <i>Prevotella_7</i> ; значительно снижены <i>Faecalibacterium</i> , <i>Subdoligranulum</i> , <i>Prevotella_9</i> , <i>Megamonas</i> , <i>unclassified_f_Lachnospiraceae</i> , <i>unclassified_f_Peptostreptococcaceae</i> , <i>Collinsella</i> , <i>Erysipelotrichaceae_UCG-003</i> , <i>Butyrivibrio</i> и <i>Dorea</i>
F. Frost, 2020	Обсервационное	<i>n</i> = 51, хронический панкреатит (ХП)	<i>n</i> = 102, не-панкреатогенные заболевания	Образец кала, секвенирование 16S рРНК (V1–V2 регионы)	В группе ХП и группе контроля наиболее представлен род <i>Bacteroides</i> , с превалированием в группе ХП; значительно снижены в группе ХП <i>Faecalibacterium</i> и <i>Prevotella</i>	В группе ХП увеличены <i>Escherichia</i> (значительно), <i>Streptococcus</i> , <i>Escherichia</i> , <i>Shigella</i>

из образцов кала. По данным исследования ключевой, статистически значимой находкой было обнаружение снижения численности *Faecalibacterium prausnitzii* у пациентов с ХП без СД в сравнении с здоровыми лицами и прогрессирующим снижением у пациентов с ХП и СД.

*Faecalibacterium prausnitzii* — один из наиболее представленных видов бактериального сообщества в толстой кишке, обладающий рядом положительных свойств. Являясь продуцентом бутиратом, *Faecalibacterium prausnitzii* обеспечивает колоноциты питательными веществами; повышает митохондриальную активность, обеспечивая энергией; обладает противовоспалительными свойствами, индуцируя выработку ИЛ-10 и регулируя Т-клеточный ответ в кишечнике. Также *Faecalibacterium prausnitzii*, стимулируя синтез муцина, повышает барьерную функцию кишечника.

Другой находкой данного исследования явилось снижение численности *Ruminococcus bromii* как у пациентов с ХП и СД, так и без СД. Известно, что амилолитические бактерии *Ruminococcus bromii* обладают способностью расщеплять ферменты и в особенности крахмал, устойчивый к перевариванию. Нетрудно предположить, что истощение таких бактериальных представителей, как *Faecalibacterium prausnitzii* и *Ruminococcus bromii*, способствует нарушению барьерной функции слизистой оболочки толстой кишки [54].

В проспективном исследовании D. Ciocan et al. (2018 г.) сравнивали профили кишечной микробиоты пациентов с хроническим панкреатитом алкогольной этиологии (ХАП) ( $n = 24$ ), пациентов с алкогольной зависимостью и наличием алкогольного гепатита (АГ) ( $n = 13$ ) и пациентов с алкогольной зависимостью (АЗ) без АГ ( $n = 45$ ). Состав кишечной микробиоты анализировали путем высокопроизводительного секвенирования, нацеленного на регионы V3–V4 16S рРНК. Пациенты с ХАП характеризовались более низким альфа-разнообразием в сравнении с АК. На уровне типов обнаружено, что у пациентов с ХАП в сравнении с группой АЗ доминировали *Proteobacteria*. Между группами пациентов с ХАП и АГ на уровне филума различий не обнаружено. При анализе рода бактерий обнаружено, что 17 родов различаются по численности между двумя группами. В группе пациентов с АЗ наиболее представлены *Klebsiella*, *Enterococcus* и *Sphingomonas*. Не было обнаружено таксономических различий между пациентами с ХАП и АГ, а также не обнаружено различий на уровне типов между группами пациентов с ХАП и тяжелым АГ. Относительная представленность *Haemophilus*, *Sutterella*, *Campylobacter*, *Lactobacillus*, *Faecalibacterium*, *Prevotella*, *Paraprevotella* и *Fusobacterium* оказалась выше у пациентов с тяжелым АГ, у пациентов с ХАП *Serratia*, *Acinetobacter*, *Pseudomonas* и *Enterococcus*. Относительная представленность *Haemophilus* была в 100 раз выше у пациентов

с тяжелым АГ, чем у пациентов с ХАП. В 85 % случаев род *Haemophilus* представлен одним видом *Haemophilus parainfluenzae*. Выявлены различия в составе и структуре кишечной микробиоты между АЗ и пациентами с АГ. Снижение разнообразия кишечной микробиоты прямо коррелировало с низким уровнем антимикробных пептидов и ЭНПЖ у пациентов с ХП [55].

Согласно анализу кишечной микробиоты пациентов с аутоиммунным панкреатитом (АИП) ( $n = 12$ ) и ХП другой этиологии ( $n = 8$ ) не было выявлено различий на уровне филума. Несколько видов бактерий были более распространены в кишечной микробиоте пациентов с ХП по сравнению с пациентами с АИП: *Bacteroides ovatus*, *Streptococcus australis*, *Streptococcus gordonii*, *Clostridium lavalense*, *Clostridium lactatifermentans*. Возможными причинами увеличения доли этих видов бактерий могут быть нарушение всасывания в тонкой кишке и снижение выработки ферментов поджелудочной железы при ЭНПЖ. Таким образом, найденные отличия показывают, что профили кишечной микробиоты могут быть полезны для дифференциальной диагностики заболеваний поджелудочной железы [56].

C.-H. Zhou et al. (2019 г.) провели сравнительное исследование состава фекальной микробиоты пациентов с ХП ( $n = 71$ ) и группы здоровых лиц ( $n = 69$ ). Группа пациентов с ХП дополнительно была разделена на две подгруппы: 1) пациенты с ХП и наличием ЭНПЖ ( $n = 42$ ); 2) пациенты с ХП без ЭНПЖ ( $n = 28$ ). Согласно полученным результатам на уровне филумов численность *Firmicutes* и *Actinobacteria* оказалась ниже в сравнении с контрольной группой, а количество *Proteobacteria* — выше. В группе пациентов с ХП значительно преобладали следующие роды бактерий *Escherichia-Shigella*, *Dialister*, *Parabacteroides*, *Prevotella\_7*, в то время как *Faecalibacterium*, *Subdoligranulum*, *Prevotella\_9*, *Megamonas*, *unclassified\_f\_Lachnospiraceae*, *unclassified\_f\_Peptostreptococcaceae*, *Collinsella*, *Erysipelotrichaceae\_UCG-003*, *Butyrivibrio*, и *Dorea* были значительно снижены. Доминирующие роды в группе пациентов с ХП были *Escherichia-Shigella*, *Prevotella\_7*, *Parabacteroides*, *Eubacterium\_halli\_group*, *Sutterella*. Дальнейший анализ показал, что в подгруппах пациентов с ХП не было статистически значимой разницы в количестве операционных таксономических единиц. Существенные различия были обнаружены в β-разнообразии. *Eubacterium\_rectale\_group*, *Coprococcus*, *Sutterella*, и *Eubacterium\_ruminantium\_group* были идентифицированы как превалирующие роды в группе ХП с ЭНПЖ. *Pseudomonas*, *Fusobacterium*, и *Ruminococcus\_gnavus\_group* доминировали в группе ХП без ЭНПЖ. Таким образом, количество полезных бактерий прогрессивно снижается у пациентов с ХП и ЭНПЖ. Данное исследование показало, что *Lachnoclostridium* и *Bifidobacterium*

положительно коррелируют с ХП и наличием ЭНПЖ, принимая непосредственное участие в развитии и поддержании дисбиоза [57].

F. Frost et al. (2019 г.) провели крупное популяционное исследование на предмет оценки влияния экзокринной функции поджелудочной железы на состав и разнообразие кишечной микробиоты. Таксономический состав получен методом секвенирования гена 16S рРНК из образцов кала от 1795 добровольцев, которые не имели в анамнезе заболеваний поджелудочной железы. ЭНПЖ была установлена с помощью исследования эластазы-1 кала и секретин-стимулированной секрецией ПЖ, на основании чего сформирована экспериментальная группа,  $n = 171$ . Выраженное снижение *Bacteroides* и увеличение *Prevotella* наблюдалось в группе с ЭНПЖ по сравнению с группой контроля. Полученные результаты свидетельствуют, что изменения уровня панкреатической эластины-1 в большей степени ассоциированы с вариабельностью состава и структуры кишечной микробиоты, нежели с биологическими, антропометрическими и клиническими характеристиками обследуемых. Таким образом, состояние ацинарных клеток поджелудочной железы в настоящее время можно рассматривать как наиболее значимый фактор, связанный с изменениями состава микробиоты кишечника [58].

В 2020 году F. Frost et al. в обсервационном исследовании доказали, что кишечная микробиота у пациентов с ХП характеризуется значительным преобладанием оппортунистических бактерий и явлениями дисбиоза. Для исследования проспективно были сформированы две группы: 1) пациенты с ХП ( $n = 51$ ); 2) лица без заболеваний поджелудочной железы ( $n = 102$ ). По этиологии выделены пациенты с алкогольным генезом ( $n = 35$ ); идиопатическим ХП ( $n = 13$ ); с мутацией SPINK 1 (serine protease inhibitor Kazal type-1) ( $n = 3$ ). Для таксономического анализа микробного сообщества у каждого из субъектов был взят образец кала, из которого экстрагировали ДНК и определяли состав кишечной микробиоты при помощи секвенирования бактериальной 16S рРНК. По результатам исследования наиболее представленным родом оказался *Bacteroides* как в случаях с ХП, так и в контрольной группе, однако в абсолютном выражении наибольшее преобладание было в группе лиц с ХП (27,3 % при ХП, 16,7 % в группе контроля). Наибольшее абсолютное снижение *Faecalibacterium* (3,8 % в ХП, 6,8 % в группе контроля) и *Prevotella* (7,0 % в ХП, 11,7 % в группе контроля) было обнаружено в группе с ХП. В качестве ковариант авторы включили возраст, пол, ИМТ, курение, СД, показатели панкреатической эластины. Продемонстрирована положительная корреляционная связь возраста с количеством факультативных патогенов у пациентов с ХП. Другие факторы не показали значительной корреляции с количеством факультативных

патогенных бактерий. У пациентов с ХП обнаружено выраженное увеличение условно-патогенного микроорганизма *Enterococcus* в сравнении с группой контроля. Известно, что рост *Enterococcus* может провоцировать риск развития системных инфекций. В инфицированных тканях кист поджелудочной железы и некротизированных тканях ПЖ были обнаружены такие факультативные патогены, как *Streptococcus*, *Esherichia*, *Shigella*. Исследователи сделали выводы о корреляции ХП со значительными нарушениями кишечной микробиоты, что не зависело от тяжести ЭНПЖ; при ХП снижено содержание продуцентов короткоцепочечных жирных кислот и лактата и значительно увеличено количество оппортунистических патогенов, в частности *Enterococcus* [59].

## Заключение

Анализ исследований, представленных в настоящем обзоре, на фоне общего сходства — снижения микробного разнообразия — демонстрирует значительную неоднородность результатов как на уровне типов, так и на уровне родов. Кишечная микробиота пациентов с ХП в сравнении с контрольными группами, представленными здоровыми лицами или пациентами, имеющими другие заболевания, имеет свою особенную структуру и таксономический состав. Обращает внимание факт более низкого альфа-разнообразия у пациентов с ХП, в частности при наличии ЭНПЖ. Некоторые авторы предполагают, что снижение уровня антимикробных пептидов на фоне ЭНПЖ служит предиктором низкого разнообразия кишечной микробиоты у пациентов с ХП. В целом у больных ХП наблюдается увеличение числа потенциальных патогенов с одновременным истощением потенциально защитных таксонов. Вероятно, обнаруженные изменения в кишечной микробиоте у пациентов с ХП могут вносить вклад в прогрессирование ХП, способствуя развитию осложнений и снижая терапевтический ответ.

Неоднородность результатов в опубликованных работах оставляет ряд вопросов:

- являются ли эубиотические нарушения кишечной микробиоты причиной или следствием ХП?
- влияет ли режим ЗФТ на структуру и состав кишечной микробиоты?
- возможна ли нормализация состава и структуры кишечной микробиоты при ЭНПЖ индивидуальным подбором режима ЗФТ?

Представляется чрезвычайно актуальным дальнейшее комплексное изучение качественных и количественных изменений кишечной микробиоты у пациентов с ХП, что в перспективе позволит актуализировать концепцию патогенеза рассматриваемого заболевания, а также совершенствовать тактику диагностики, прогнозирования и лечения пациентов.

## Литература / References

1. Whitcomb D.C., Frulloni L., Garg P., Greer J. B., Schneider A., Yadav D., et al. Chronic pancreatitis: An international draft consensus proposal for a new mechanistic definition. *Pancreatology*. 2016;16(2):218–24. DOI: 10.1016/j.pan.2016.02.001
2. Gardner T.B., Adler D.G., Forsmark C.E., Sauer B.G., Taylor J.R., Whitcomb D.C. ACG Clinical Guideline: Chronic Pancreatitis. *Am J Gastroenterol*. 2020;115(3):322–39. DOI: 10.14309/ajg.0000000000000535
3. Ивашин В.Т., Кригер А.Г., Охлобыстин А.В., Анисченко М.А., Кардашева С.С., Алексеенко С.А. и др. Клинические рекомендации по диагностике и лечению хронического панкреатита. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2022;32(2):99–156. [Ivashkin V.T., Kriger A.G., Okhlobystin A.V., Anischenko M.A., Kardasheva S.S., Alekseenko S.A., et al. Clinical Guidelines of the Russian Society of Surgeons, the Russian Gastroenterological Association, the Association of Surgeons-Hepatologists and the Endoscopic Society "REnDО" on Diagnostics and Treatment of Chronic Pancreatitis. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2022;32(2):99–156 (In Russ.)]. DOI: 10.22416/1382-4376-2022-32-2-99-156
4. Хатъков И.Е., Маев И.В., Бордин Д.С., Кучерявыи Ю.А., Абдулхаков С.Р., Алексеенко С.А. и др. Российский консенсус по диагностике и лечению хронического панкреатита. Терапевтический архив. 2017;2:105–13. [Khat'kov I.E., Maev I.V., Bordin D.S., Kucheryavyi Yu.A., Abdulkhakov S.R., Alekseenko S.A., et al. Russian consensus on the diagnosis and treatment of chronic pancreatitis. *Therapeutic archive* 2017;2:105–13 (In Russ.)]. DOI: 10.17116/terarkh2017892105-113
5. Lo hr J.M., Dominguez-Munoz E., Rosendahl J., Besseink M., Mayerle J., Haas S., et al. United European Gastroenterology evidence – based guidelines for the diagnosis and therapy of chronic pancreatitis(HaPanEU). *United European Gastroenterol J.* 2017;5(2):153–99. DOI: 10.1177/2050640616684695
6. 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 metaregression of population-based cohort studies. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2016;1(1):45–55. DOI: 10.1016/S2468-1253(16)30004-8
7. Yadav D., Lowenfels A.B. The epidemiology of pancreatitis and pancreatic cancer. *Gastroenterology*. 2013;144(6):1252–61. DOI: 10.1053/j.gastro.2013.01.068
8. Petrov M.S., Yadav D. Global epidemiology and holistic prevention of pancreatitis. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2019;16(3):175–84. DOI: 10.1038/s41575-018-0087-5
9. Маев И.В., Кучерявыи Ю.А., Андреев Д.Н. Экзокринная недостаточность поджелудочной железы: клиническое значение и подходы к коррекции с позиций доказательной медицины. *Тер архив*. 2021;93(4):509–15. [Maev I.V., Kucheryavyi Yu.A., Andreev D.N. Exocrine pancreas insufficiency: clinical significance and approaches to correction from evidence medicine. *Ter Arkh*. 2021;93(4):509–15 (In Russ.)]. DOI: 10.26442/00403660.2021.04.200800
10. Diéguez-Castillo C., Jiménez-Luna C., Prados J., Martín-Ruiz J.L., Caba O. State of the Art in Exocrine Pancreatic Insufficiency. *Medicina (Kaunas)*. 2020;56(10):523. DOI: 10.3390/medicina56100523
11. Duggan S.N. Negotiating the complexities of exocrine and endocrine dysfunction in chronic pancreatitis. *Proc Nutr Soc*. 2017;76:484–94. DOI: 10.1017/S0029665117001045
12. Capurso G., Traini M., Piciucchi M., Signoretti M., Arcidiacono P.G. Exocrine pancreatic insufficiency: prevalence, diagnosis, and management. *Clin Exp Gastroenterol*. 2019;12:129–39. DOI: 10.2147/CEG.S168266
13. Machicado J.D., Chari S.T., Timmons L., Tang G., Yadav D. A population-based evaluation of the natural history of chronic pancreatitis. *Pancreatology*. 2018;18(1):39–45. DOI: 10.1016/j.pan.2017.11.012
14. Маев И.В., Кучерявыи Ю.А., Самсонов А.А., Андреев Д.Н. Трудности и ошибки в тактике ведения больных хроническим панкреатитом. *Тер архив*. 2013;85(2):65–72. [Maev I.V., Kucheryavyi Yu.A., Samsonov A.A., Andreev D.N. Difficulties and errors in the management tactics of patients with chronic pancreatitis. *Ter Arkh*. 2013;85(2):65–72.
15. Kucheryavyi Yu.A., Andreev D.N. Nutritional Status in Patients with Chronic Pancreatitis. *J Nutritional Therapeutics*. 2014;3(3):122–32. DOI: 10.6000/1929-5634.2014.03.03.3
16. Маев И.В., Кучерявыи Ю.А., Андреев Д.Н., Бидеева Т.В. Статус питания больных хроническим панкреатитом. *Терапевтический архив*. 2016;88(2):81–9. [Maev I.V., Kucheryavyi Yu.A., Andreev D.N., Bideeva T.V. Nutritional status in patients with chronic pancreatitis. *Ter Arkh*. 2016;88(2):81–9 (In Russ.)]. DOI: 10.17116/terarkh201688281-89
17. Martinez-Moneo E., Stigliano S., Hedström 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
18. Duggan S.N., Smyth N.D., Murphy A., Macnaughton D., O'Keefe S.J., Conlon K.C. High prevalence of osteoporosis in patients with chronic pancreatitis: a systematic review and meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2014;12(2):219–28. DOI: 10.1016/j.cgh.2013.06.016
19. de la Iglesia-Garcia D., Vallejo-Senra N., Iglesias-Garcia J., López-López A., Nieto L., Domínguez-Muñoz J.E. Increased Risk of Mortality Associated With Pancreatic Exocrine Insufficiency in Patients With Chronic Pancreatitis. *J Clin Gastroenterol*. 2018;52(8):e63–72. DOI: 10.1097/MCG.0000000000000917
20. Маев И.В., Андреев Д.Н., Кучерявыи Ю.А., Левченко А.И. Распространенность саркопении у пациентов с хроническим панкреатитом: метаанализ. Терапевтический архив. 2020;92(12):43–7. [Maev I.V., Andreev D.N., Kucheryavyi Yu.A., Levchenko A.I. The prevalence of sarcopenia in patients with chronic pancreatitis: a meta-analysis. *Terapevticheskiy arkhiv*. 2020;92(12):43–7 (In Russ.)]. DOI: 10.26442/00403660.2020.12.200430
21. Андреев Д.Н., Маев И.В., Кучерявыи Ю.А. Распространенность и риск переломов костей у пациентов с хроническим панкреатитом: метаанализ. *Научно-практическая ревматология*. 2021;59(1):56–61. [Andreev D.N., Maev I.V., Kucheryavyi Yu.A. Prevalence and risk of bone fractures in patients with chronic pancreatitis: meta-analysis. *Rheumatology Science and Practice*. 2021;59(1):56–61 (In Russ.)]. DOI: 10.47360/1995-4484-2021-56-61
22. Sun J., Furio L., Mecheri R., van der Does A.M., Lundberg E., Saveau L., et al. Pancreatic  $\beta$ -Cells Limit Autoimmune Diabetes via an Immunoregulatory Antimicrobial Peptide Expressed under the Influence of the Gut Microbiota. *Immunity*. 2015;43(2):304–17. DOI: 10.1016/j.immuni.2015.07.013
23. Gesualdo M., Rizzi F., Bonetto S., Rizza S., Cravero F., Saracco G.M., et al. Pancreatic Diseases and Microbiota: A Literature Review and Future Perspectives. *J Clin Med*. 2020;9(11):3535. DOI: 10.3390/jcm9113535
24. Ammer-Herrmenau C., Pfisterer N., Weingarten M.F., Neesse A. The microbiome in pancreatic diseases: Recent advances and future perspectives. *United European Gastroenterol J*. 2020;8(8):878–85. DOI: 10.1177/2050640620944720
25. Tyakht A.V., Kostryukova E.S., Popenko A.S., Belenikin M.S., Pavlenko A.V., Larin A.K., et al. Human gut microbiota community structures in urban and rural populations in Russia. *Nat Commun*. 2013;4:2469.

26. Monsour H.P., Quigley E.M. The Microbiome: What Will the Future Hold? *Semin Liver Dis.* 2016;36(4):354–9. DOI: 10.1055/s-0036-1594009
27. Sonnenburg J.L., Bäckhed F. Diet-microbiota interactions as moderators of human metabolism. *Nature.* 2016;535(7610):56–64. DOI: 10.1038/nature18846
28. Pagliari D., Piccirillo C.A., Larbi A., Cianci R. The Interactions between Innate Immunity and Microbiota in Gastrointestinal Diseases. *J Immunol Res.* 2015;2015:898297. DOI: 10.1155/2015/898297
29. Rinninella E., Raoul P., Cintoni M., Franceschi F., Miggiano G.D., Gasbarrini A., et al. What is the Healthy Gut Microbiota Composition? A Changing Ecosystem across Age, Environment, Diet, and Diseases. *Microorganisms.* 2019;7(1):14. DOI: 10.3390/microorganisms7010014
30. Althani A.A., Marei H.E., Hamdi W.S., Nasrallah G.K., El Zowalaty M.E., Al Khodor S., et al. Human Microbiome and its Association With Health and Diseases. *J Cell Physiol.* 2016;231(8):1688–94. DOI: 10.1002/jcp.25284
31. Hall A.B., Tolonen A.C., Xavier R.J. Human genetic variation and the gut microbiome in disease. *Nat Rev Genet.* 2017;18(11):690–9. DOI: 10.1038/nrg.2017.63
32. Akshintala V.S., Talukdar R., Singh V.K., Goggins M. The Gut Microbiome in Pancreatic Disease. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2019;17(2):290–5. DOI: 10.1016/j.cgh.2018.08.045
33. Pan L.L., Li B.B., Pan X.H., Sun J. Gut microbiota in pancreatic diseases: possible new therapeutic strategies. *Acta Pharmacol Sin.* 2021;42(7):1027–39. DOI: 10.1038/s41401-020-00532-0
34. Losurdo G., Salvatore D'Abramo F., Indelicati G., Lillo C., Ierardi E., Di Leo A. The Influence of Small Intestinal Bacterial Overgrowth in Digestive and Extra-Intestinal Disorders. *Int J Mol Sci.* 2020;21(10):3531. DOI: 10.3390/ijms21103531
35. Маев И.В., Бидеева Т.В., КучерявыЙ Ю.А., Андреев Д.Н., Буеверов А.О. Фармакотерапия хронического панкреатита с позиций современных клинических рекомендаций. *Терапевтический архив.* 2018;90(8):81–5. [Maev I.V., Bideeva T.B., Kucheryavy Yu.A., Andreev D.N., Bueverov A.O. Pharmacotherapy of chronic pancreatitis in terms of current clinical recommendations. *Ter Arkh.* 2018;90(8):81–5 (In Russ.)]. DOI: 10.26442/terarkh201890881-85
36. Gan C., Chen Y.H., Liu L., Gao J.H., Tong H., Tang C.W., et al. Efficacy and safety of pancreatic enzyme replacement therapy on exocrine pancreatic insufficiency: a meta-analysis. *Oncotarget.* 2017;8(55):94920–31. DOI: 10.18632/oncotarget.21659
37. de la Iglesia-García D., Huang W., Szatmary P., Baston-Rey I., Gonzalez-Lopez J., Prada-Ramallal G., et al. NIHR Pancreas Biomedical Research Unit Patient Advisory Group. 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
38. Nishiyama H., Nagai T., Kudo M., Okazaki Y., Azuma Y., Watanabe T., et al. Supplementation of pancreatic digestive enzymes alters the composition of intestinal microbiota in mice. *Biochem Biophys Res Commun.* 2018;495(1):273–9. DOI: 10.1016/j.bbrc.2017.10.130
39. Pimentel M., Saad R.J., Long M.D., Rao S.C. ACG Clinical Guideline: Small Intestinal Bacterial Overgrowth. *Am J Gastroenterol.* 2020;115(2):165–78. DOI: 10.14309/ajg.00000000000000501
40. Маев И.В., КучерявыЙ Ю.А., Андреев Д.Н., Ивашикина Н.Ю. Синдром избыточного бактериального роста в тонкой кишке: клиническое значение, критерии диагностики и терапевтическая тактика. Инфекционные болезни: Новости. Мнения. Обучение. 2016;3:118–25. [Maev I.V., Kucheryavy Yu.A., Andreev D.N., Ivashikina N.Yu. Syndrome of bacterial overgrowth in the small intestine: clinical significance, diagnostic criteria and therapeutic tactics. Infectious Diseases: News. Opinions. Training. 2016;3:118–25 (In Russ.)].
41. Bushyhead D., Quigley E.M. Small Intestinal Bacterial Overgrowth. *Gastroenterol Clin North Am.* 2021;50(2):463–74. DOI: 10.1016/j.gtc.2021.02.008
42. DiMagno M.J., Forsmark C.E. Chronic pancreatitis and small intestinal bacterial overgrowth. *Pancreatology.* 2018;18(4):360–2. DOI: 10.1016/j.pan.2018.04.011
43. Capurso G., Signoretti M., Archibugi L., Stigliano S., DelleFave G. Systematic review and meta-analysis: Small intestinal bacterial overgrowth in chronic pancreatitis. *United European Gastroenterol J.* 2016;4(5):697–705. DOI: 10.1177/2050640616630117
44. El Kurdi B., Babar S., El Iskandarani M., Bataineh A., Lerch M.M., Young M., et al. Factors That Affect Prevalence of Small Intestinal Bacterial Overgrowth in Chronic Pancreatitis: A Systematic Review, Meta-Analysis, and Meta-Regression. *Clin Transl Gastroenterol.* 2019;10(9):e00072. DOI: 10.14309/ctg.00000000000000072
45. Левченко А.И., Осипенко Ю.В., КучерявыЙ Ю.А., Бордин Д.С. Синдром избыточного бактериального роста и экзокринная недостаточность поджелудочной железы при хроническом панкреатите. Эффективная фармакотерапия. 2020;16(30):56–64. [Levchenko A.I., Osipenko Yu.V., Kucheryavy Yu.A., Bordin D.S. Bacterial overgrowth syndrome and exocrine pancreatic insufficiency in chronic pancreatitis. Effective pharmacotherapy. 2020;16(30):56–64 (In Russ.)]. DOI: 10.33978/2307-3586-2020-16-30-56-64
46. Toribio-Mateas M. Harnessing the Power of Microbiome Assessment Tools as Part of Neuroprotective Nutrition and Lifestyle Medicine Interventions. *Microorganisms.* 2018;6(2):35. DOI: 10.3390/microorganisms6020035
47. Claesson M.J., Clooney A.G., O'Toole P.W. A clinician's guide to microbiome analysis. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2017;14(10):585–95. DOI: 10.1038/nrgastro.2017.97
48. Ивашикин В.Т., Медведев О.С., Полуэктова Е.А., Кудрявцева 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. [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 (In Russ.)]. DOI: 10.22416/1382-4376-2022-32-2-19-34
49. Tyakht A.V., Alexeev D.G., Popenko A.S., Kostryukova E.S., Govorun V.M. Rural and urban microbiota: To be or not to be? *Gut Microbes.* 2014;5(3):351–6. DOI: 10.4161/gmic.28685
50. Yen S., Johnson J.S. Metagenomics: a path to understanding the gut microbiome. *Mamm Genome.* 2021;32(4):282–96. DOI: 10.1007/s00335-021-09889-x
51. Кожевников А.А., Раскина К.В., Мартынова Е.Ю., Тяхт А.В., Перфильев А.В., Драпкина О.М. и др. Кишечная микробиота: современные представления о видовом составе, функциях и методах исследования. *РМЖ.* 2017;17:1244–7. [Kozhevnikov A.A., Raskina K.V., Martynova E.Yu. Intestinal microbiota: modern ideas about the species composition, functions and research methods. *RMJ.* 2017;17:1244–7 (In Russ.)].
52. Ивашикин В.Т., Ивашикин К.В. Кишечный микробиом как фактор регуляции деятельности энтеральной и центральной нервной системы. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии.* 2017;27(5):11–9. [Ivashkin V.T., Ivashkin K.V. Intestinal microbiome as effective regulator of enteral and central nervous system activity. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology.* 2017;27(5):11–9 (In Russ.)]. DOI: 10.22416/1382-4376-2017-27-5-11-19
53. Евстютина Ю.В., Ивашикин В.Т. Роль микробиома в развитии заболеваний поджелудочной железы. *Рос-*

- сийский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2017;27(3):11–7. [Evsyutina Yu.V., Ivashkin V.T. Microbiome role in pancreatic diseases development. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2017;27(3):11–7 (In Russ.)]. DOI: 10.22416/1382-4376-2017-27-3-11-17]
54. Jandhyala S.M., Madhulika A., Deepika G., Venkat R.G., Nageshwar R.D., Subramanyam C., et al. Altered intestinal microbiota in patients with chronic pancreatitis: implications in diabetes and metabolic abnormalities. *Sci Rep.* 2017;7:43640. DOI: 10.1038/srep43640
55. Ciocan D., Rebours V., Voican S. C., Wrzosek L., Puchois V., Cassard A-M., et al. Characterization of intestinal microbiota in alcoholic patients with and without alcoholic hepatitis or chronic alcoholic pancreatitis. *Sci Rep.* 2018;8:4822. DOI: 10.1038/s41598-018-23146-3
56. Hamada S., Masamune A., Nabeshima T., Shimosegawa T. Differences in Gut Microbiota Profiles between Autoimmune Pancreatitis and Chronic Pancreatitis. *Tohoku J Exp Med.* 2018;244(2):113–7.
57. Zhou C.-H., Meng Y.T., Xu J.J., Fang X., Zhao J.-L., Zhou W., et al. Altered diversity and composition of gut microbiota in Chinese patients with chronic pancreatitis. *Pancreatology*. 2020;20(1):16–24. DOI: 10.1016/j.pan.2019.11.013
58. Frost F., Kacprowski T., Ru'hleemann M., Weiss F.U., Homuth G., Lerch M.M. Impaired Exocrine Pancreatic Function Associates With Changes in Intestinal Microbiota Composition and Diversity. *Gastroenterology*. 2019;156(4):1010–5. DOI: 10.1053/j.gastro.2018.10.047
59. Frost F., Weiss F. U., Sender M., Kacprowski T., Ru'hleemann M., Bang C., et al. The Gut Microbiome in Patients With Chronic Pancreatitis Is Characterized by Significant Dysbiosis and Overgrowth by Opportunistic Pathogens. *Clin Transl Gastroenterol.* 2020;11(9):e00232. DOI: 10.14309/ctg.0000000000000232

### Сведения об авторах

**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>

**Левченко Анна Игоревна\*** — ассистент кафедры пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.  
Контактная информация: alevchenko914@gmail.com;  
127473, г. Москва, ул. Делегатская, д. 20, стр. 1.  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3184-7426>

**Андреев Дмитрий Николаевич** — кандидат медицинских наук, доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.  
Контактная информация: dna-mit8@mail.ru;  
127473, г. Москва, ул. Делегатская, д. 20, стр. 1.  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4007-7112>

### Information about the authors

**Igor V. Maev** — Dr. Sci. (Med.), Academician of the Russian Academy of Sciences, Professor, Head of the Department of Propaediatrics of Internal Diseases 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>

**Anna I. Levchenko\*** — assistant of the department of propaediatrics of internal diseases and gastroenterology, A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry.  
Contact information: alevchenko914@gmail.com;  
127473, Moscow, Delegatskaya str., 20, bld. 1.  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3184-7426>

**Dmitry N. Andreev** — Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Department of Propaediatrics of Internal Diseases and Gastroenterology, A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry.  
Contact information: dna-mit8@mail.ru;  
127473, Moscow, Delegatskaya str., 20, bld. 1.  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4007-7112>

Поступила: 24.01.2021 Принята: 18.08.2022 Опубликована: 30.09.2022  
Submitted: 24.01.2021 Accepted: 18.08.2022 Published: 30.09.2022

\* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author



# Changes In The Intestinal Microbiota In Patients With Chronic Pancreatitis: Systematizing Literature Data

Igor V. Maev, Anna I. Levchenko\*, Dmitry N. Andreev

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

**The purpose of the review.** To systematize literature data on changes in the structure of the intestinal microbiota in patients with chronic pancreatitis (CP).

**Key findings.** The human intestinal microbiota is a dynamically changing system that is constantly undergoing qualitative and quantitative changes, especially in several pathological conditions of the digestive system. At present, the differences in the intestinal microbiota in pancreatic diseases are poorly understood. The severe CP is associated with impaired synthesis of antimicrobial peptides, bicarbonates, and digestive enzymes by the pancreas, which is a risk factor for dysbiotic changes in the intestinal microbiota, consisting in the development of small intestinal bacterial overgrowth (SIBO) and gut dysbiosis. The results of two large meta-analyses show that about a third of CP patients have SIBO. The colonic microbiota in patients with CP is also characterized by dysbiotic disorders, primarily in the reduction of alpha-diversity. Some studies have shown that these patients have an increase in *Firmicutes*, while *Bacteroides* and *Faecalibacterium* are reduced. In addition, as a rule, in patients with CP, the growth of *Escherichia*, *Shigella* and *Streptococcus* is recorded.

**Conclusion.** In general, scientific papers have revealed significant heterogeneity in the profiles of the intestinal microbiota in patients with CP. Thus, several questions remain open, prioritizing the further study of the intestinal microbiota in patients with CP for identifying the specifics of its structure that can personalize the selection of enzyme replacement therapy and restrict the unreasonable prescription of additional pharmacotherapy (the use of proton pump inhibitors and / or antibacterial drugs).

**Keywords:** chronic pancreatitis, exocrine pancreatic insufficiency, intestinal microbiota, microbiome, bacterial overgrowth syndrome, 16S rRNA gene sequencing, whole genome sequencing

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

**For citation:** Maev I.V., Levchenko A.I., Andreev D.N. Changes in the Intestinal Microbiota in Patients with Chronic Pancreatitis: Systematizing Literature Data. Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology. 2022;32(4):17–26. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2022-32-4-17-26>

## Изменения кишечной микробиоты у пациентов с хроническим панкреатитом: систематизация литературных данных

И.В. Маев, А.И. Левченко, Д.Н. Андреев

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

**Цель исследования:** систематизировать литературные данные об изменениях структуры кишечной микробиоты у пациентов с хроническим панкреатитом (ХП).

**Основные положения.** Микробиота кишечника человека является динамически изменяющейся системой, которая постоянно претерпевает качественные и количественные изменения, в особенности при ряде патологических состояний органов пищеварения. В настоящее время различия профилей кишечной микробиоты при заболеваниях поджелудочной железы, в частности при ХП, малоизучены. Прогрессирующее течение ХП, ассоциированное с экзокринной недостаточностью поджелудочной железы, приводит к нарушению синтеза antimикробных пептидов, бикарбонатов и пищеварительных ферментов поджелудочной железой, что является фактором риска изменений кишечной микробиоты, заключающихся в формировании синдрома избыточного бактериального роста в тонкой кишке (СИБР) и нарушении микробиоценоза толстой кишки. Результаты двух крупных метаанализов демонстрируют, что около трети пациентов с ХП имеют СИБР. Толстокишечная микробиота у пациентов с ХП также характеризуется нарушениями, заключающимися в первую очередь в снижении альфа-разнообразия. В некоторых исследованиях было показано, что на уровне типов у пациентов отмечается увеличение количества *Firmicutes*, тогда как *Bacteroides* и *Faecalibacterium* снижены. Помимо этого, как правило, у пациентов с ХП регистрируется рост *Escherichia*, *Shigella* и *Streptococcus*.

**Заключение.** В целом кишечная микробиота у пациентов с ХП характеризуются значительной неоднородностью профилей. Остается открытым ряд вопросов, что делает приоритетным необходимость дальнейшего глубокого изучения кишечной микробиоты у пациентов с ХП. Выявление специфики ее структуры и состава может быть ключевым фактором для персонализированного подбора заместительной ферментной терапии и отказа от необоснованного назначения дополнительной фармакотерапии, в частности, ингибиторов протонной помпы и/или антибактериальных препаратов.

**Ключевые слова:** хронический панкреатит, экзокринная недостаточность поджелудочной железы, кишечная микробиота, микробиом, синдром избыточного бактериального роста, секвенирование гена 16S рРНК, полногеномное секвенирование.

**Конфликт интересов:** авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Для цитирования:** Маев И.В., Левченко А.И., Андреев Д.Н. изменения кишечной микробиоты у пациентов с хроническим панкреатитом: систематизация литературных данных. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2022;32(4):17–26. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2022-32-4-17-26>

## Introduction

Chronic pancreatitis (CP) is a progressive fibro-inflammatory disease of the pancreas in persons with genetic, environmental and/or other risk factors [1, 2]. Continuous and progressive inflammation involves all structures of the pancreas: acini, insular apparatus, ductal system, blood vessels, nervous apparatus, and interstitial tissue [3–5]. According to one of the latest meta-analyses, the overall incidence of CP is 9.62 cases (95 % confidence interval (CI): 7.86–12.00) per 100,000 population per year [6]. The median prevalence of CP, according to various data, varies from 40 to 50 cases per 100,000 population per year [7, 8]. In a long-term model, CP progressively leads to the formation of exocrine and endocrine pancreatic insufficiency, increasing the risk of complications of this disease, as well as significantly reducing the quality of life of patients [9–11].

Exocrine pancreatic insufficiency (EPI) is the most common complication of CP in the adult patient population [9, 12]. This pathological condition is defined as insufficient secretion of pancreatic enzymes (acinar cell function) and/or sodium bicarbonate (ductal function) [9, 10]. Clinically significant EPI in CP develops with a decrease in the production of about 90 %

of pancreatic enzymes and is observed in 60–90 % of patients with CP within 10–12 years from the time of diagnosis [13]. Digestive enzyme deficiency in EPI mediates the development of maldigestion and nutrient malabsorption syndromes, inducing clinical symptoms such as steatorrhea, abdominal discomfort, flatulence, and unmotivated weight loss [9, 14, 15]. In patients with chronic pancreatitis and associated EPI, there are disorders of the absorption of alimentary fats and fat-soluble compounds (vitamins A, D, E and K), an increased risk of developing osteoporosis, sarcopenia and complications associated with these pathological conditions [16–21]. In addition, impaired synthesis of antibacterial peptides, bicarbonates, and digestive enzymes by the pancreas in patients with EPI can lead to negative changes in the intestinal microbiota (Fig. 1) [22–24].

The intestinal microbiota is a highly organized system that responds with qualitative and quantitative shifts to various conditions of the macroorganism, has an extremely high metabolic potential and plays a significant role in the development of the pathology of the digestive system [25, 26]. In eubiosis, the intestinal microbiota plays an important role in the mechanisms of immune homeostasis of the gastrointestinal mucosa, colonization resistance, nutrient metabolism, and the

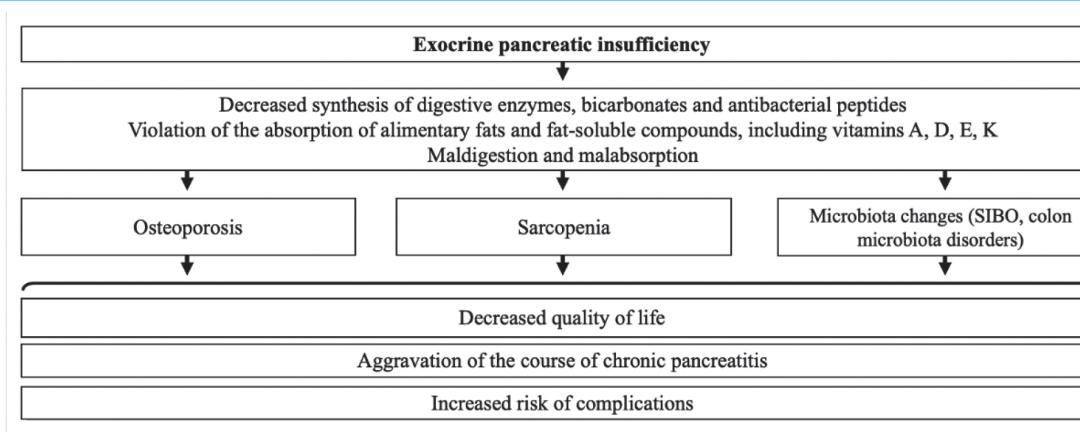


Fig. 1. Complications of EPI in CP patients

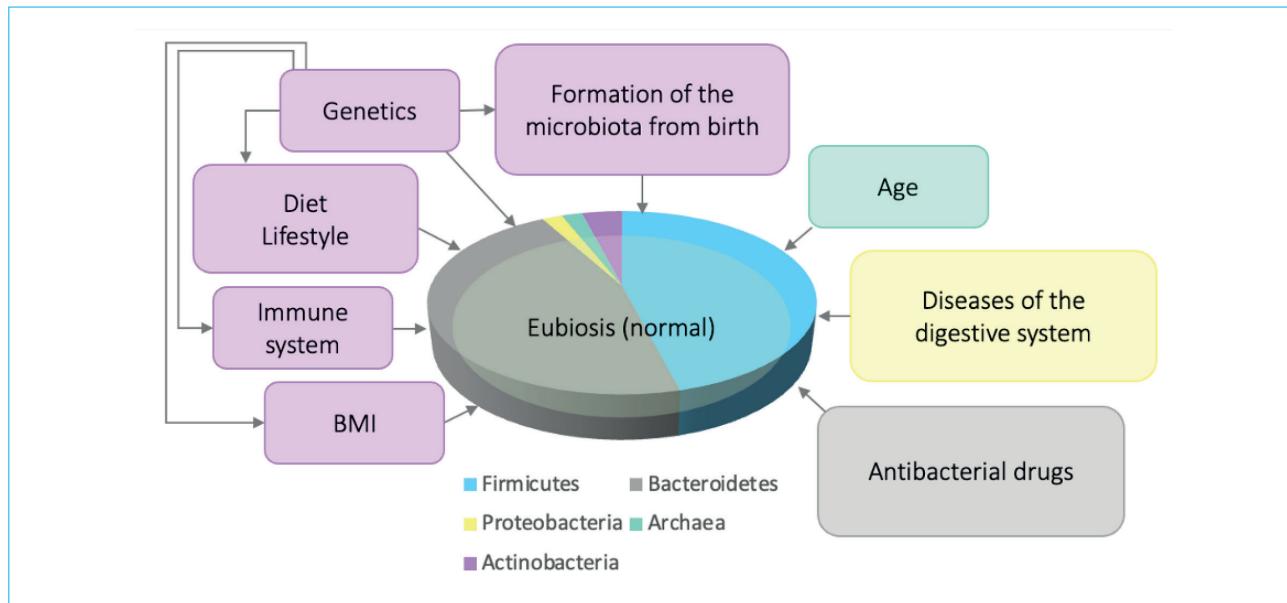


Fig. 2. Factors that modulate the gut microbiota

production of a few vitamins [26–28]. In healthy people, the intestinal microbiome is characterized by high species diversity, and *Firmicutes* and *Bacteroidetes* prevail in the general pool of microorganisms (up to 85–90 %) [29]. At the same time, a whole range of factors capable of modulating the composition of the intestinal microbiota is known to date, among which the role of pathological conditions of the digestive organs is being actively studied (Fig. 2) [24, 30, 31].

The progressive course of CP associated with EPI leads to disruption of the synthesis of antimicrobial peptides, bicarbonates, and digestive enzymes by the pancreas, which is a risk factor for dysbiotic changes in the intestinal microbiota, consisting in the formation of small intestinal bacterial overgrowth syndrome (SIBO) and colon dysbiosis [22–24, 32, 33]. Such disorders can provoke the development of an inflammatory process in the pancreas itself, be inducers of the formation of persistent clinical symptoms, and initiate the development of comorbid pathology [23, 33, 34]. Currently, the basis for the treatment of EPI is enzyme replacement therapy (ERT), the effectiveness of which is assessed by an increase in the fat absorption ratio and leveling of the malabsorption syndrome in patients with CP [35–37]. Some authors suggest that the correction of EPI during the use of PRT also contributes to positive changes in the qualitative and quantitative composition of the intestinal microbiome and the maintenance of eubiosis, which is confirmed in experimental works [23, 38].

### Small bacterial overgrowth syndrome in patients with chronic pancreatitis

SIBO is a clinical syndrome characterized by a significant increase in the number of bacteria in the small intestine and is manifested by bloating, flatulence,

nausea, abdominal pain, and diarrhea [39, 40]. Culturing of the bacteria of aspirate of the small intestine is considered the most accurate diagnostic method for verifying SIBO, which makes it possible to determine the composition of dominant bacteria and their sensitivity to antibiotics; however, this technique is not currently used in routine clinical practice due to a few limiting reasons (labor intensity and invasiveness) [40, 41]. According to the latest recommendations of the American College of Gastroenterology (ACG), the basis for diagnosing SIBO is hydrogen breath tests (HBT) using glucose or lactulose, and treatment should include antibiotic therapy using nonabsorbable or systemic antibiotics [39].

According to epidemiological data, the frequency of SIBO in patients with CP is significantly higher than in healthy individuals [42–44]. In a meta-analysis by G. Capurso et al. (2016), who summarized the results of nine studies, the prevalence of SIBO in patients with CP ranged from 14 % to 92 % (mean, 36 %; 95 % CI: 17–60). Six studies using glucose HBT showed a pooled prevalence of 21.7 % (95 % CI: 12.7–34.5), while three studies with lactulose HBT showed a cumulative prevalence of 73.3 % (95 % CI: 67.4–90.6). The risk of SIBO in patients with CP was significantly higher than in the control group (OR 4.1; 95 % CI: 1.6–10.4) [43]. In 2019 B.E. Kurdi et al. published an updated meta-analysis on the combination of SIBO and CP included 13 studies. The main criteria for inclusion in the work were: diagnosed CP, presence of EPI, clinical and laboratory data indicating the presence of SIBO. According to the results of a meta-analysis, the cumulative prevalence of SIBO in patients with CP was 38.6 % (95 % CI: 25.5–53.5) compared with 9.9 % (95 % CI: 4.9–19.0) in the control groups. It was shown that CP is a significant risk factor for SIBO

(OR 5.58; 95 % CI: 2.26–13.75), while the presence of EPI multiplies this risk (OR 2.5; 95 % CI: 1.3–4.8). Regression of clinical manifestations of CP was noted in 76 % of patients after SIBO treatment [44].

Thus, the results of the conducted meta-analyses show that about a third of patients with CP have SIBO. Patients with CP should be screened for SIBO, regardless of symptoms and response to ERT, to avoid inappropriate prescribing of microbiota-correcting drugs, particularly antibiotics, in the absence of bacterial overgrowth, and essentially pointless dose escalation of enzyme preparations when present [40, 45]. Priority in the treatment of SIBO should be given to antibacterial drugs designed to eliminate an excess amount of bacteria. Undoubtedly, the choice of antibiotic should depend on the severity of SIBO, the identified abnormalities in the intestinal microbiota, and the sensitivity of the dominant bacteria to antibacterial drugs. Successful implementation of this task requires high-precision and high-performance methods for diagnosing SIBO [45].

### Colon dysbiosis in patients with chronic pancreatitis

Colon dysbiosis is negative qualitative and quantitative changes in the intestinal microbiome (a decrease in bacterial diversity, a decrease in the absolute number of individual taxa), leading to a violation of immune homeostasis and metabolic activity of the microbiota, as well as a decrease in colonization resistance [30, 31, 46]. Currently, the most promising methods for assessing changes in the composition of the intestinal microbiota and its functional potential are genetic methods – sequencing of the highly specific 16S rRNA gene and whole genome sequencing [47–50]. Sequencing of the bacterial 16S rRNA gene is the most common method for analyzing bacterial species diversity. Some regions of the gene are highly conserved, which makes it possible to select universal primers, while other regions are characterized by variability, which makes it possible to identify diverse taxonomic units. Sequencing uses PCR to amplify portions of the hypervariable regions (V1–V9) of the bacterial 16S rRNA gene. The study makes it possible to compare the microbiota of healthy individuals and patients with various diseases, to evaluate the dynamics of changes in the composition during treatment [48, 49, 51]. A more accurate answer, especially for previously unexplored types, is given by whole genome sequencing (WGS) or shotgun sequencing. WGS reads fragments of total DNA isolated from a sample. The study makes it possible to learn not only data on the complete composition of the community, having a higher accuracy of species identification than 16S rRNA, but also to carry out functional profiling of the metagenome – to obtain quantitative information on the relative representation of individual genes and their groups, on the diversity of metabolic pathways, to evaluate the variation of gene sequences between species and communities [48, 50, 52].

The results obtained in the study of the intestinal microbiota of the colon, both among the healthy population and among individuals with various diseases of the gastrointestinal tract, in particular in patients with CP, provide convincing data on the difference in the profiles of the intestinal microbiota, which indicates its potential participation in the pathological cascade, exacerbations, as well as resistance to therapeutic measures [30, 33, 51, 52]. Over the past 5 years, several studies have been published in which high-throughput sequencing methods have studied changes in the intestinal microbiome in patients with CP, including those with EPI (Table) [54–59].

S.M. Jandhyala et al. (2017) analyzed the taxonomic and functional changes in the intestinal microbiota of 40 individuals, which were divided into groups: 1) 14 CP patients with pancreatogenic diabetes mellitus (PDM); 2) 16 patients with CP without PDM; 3) 10 healthy individuals who were closely related to the patients of the first two groups, which, in particular, made it possible to exclude the hereditary risk factor for the development of CP and control other factors (nutrition and environment). Analysis of the taxonomic profile of the intestinal microbiota was obtained by sequencing the 16S rRNA gene from stool samples. According to the study, the key finding was the detection of a decrease in the number of *Faecalibacterium prausnitzii* in patients with CP without PDM compared with healthy individuals, and this decrease was more prominent in patients with CP and PDM. *Faecalibacterium prausnitzii* is one of the most abundant bacterial communities in the colon and has a number of positive properties. Being a butyrate producer, *Faecalibacterium prausnitzii* provides colonocytes with nutrients; increases mitochondrial activity, providing energy; has anti-inflammatory properties, inducing the production of IL-10 and regulating the T-cell response in the intestine. Also, *Faecalibacterium prausnitzii*, by stimulating the synthesis of mucin, increases the intestinal barrier function. Another finding of this study was a decrease in the number of *Ruminococcus bromii* in both CP patients with DM and without DM. It is known that the amylolytic bacteria *Ruminococcus bromii* have the ability to degrade starch resistant to digestion. It is not difficult to assume that the depletion of such bacterial representatives as *Faecalibacterium prausnitzii* and *Ruminococcus bromii* contributes to the disruption of the barrier function of the colon mucosa [54].

In a prospective study by D. Ciocan et al. (2018) compared the profiles of the intestinal microbiota of patients with chronic alcoholic pancreatitis (CAP) ( $n = 24$ ), alcohol dependence with alcoholic hepatitis (AH) ( $n = 13$ ) and patients with alcohol dependence (AD) without CAP and AH ( $n = 45$ ). The composition of the gut microbiota was analyzed by sequencing targeting the V3-V4 regions of the 16S rRNA. Patients with CAP were characterized by lower alpha-diversity compared to AD. At the phylum level, it was found that in patients with CAP, in comparison with the AD

*Table.* Overview of studies on the intestinal microbiota in patients with CP [54–59]

Author, year	Study Type	Study group, n	Control group, n	Analysis material, method	Main result, at the phylum level	Main result, at the level of genera and species
S. M. Jandhyala, 2017	Observational	n = 14, CP + PDM; n = 16, CP without PDM	n = 10, healthy controls (patients' family members)	Fecal sample, 16S rRNA sequencing (V3–V4 regions)	Increased Firmicutes and Actinobacteria; reduced Bacteroides	Decreased Ruminococcus bromii, Faecalibacterium prausnitzii
D. Ciocan, 2018	Observational	n = 24, chronic alcoholic pancreatitis (CAP); n = 13, alcoholic hepatitis (AH)	n = 45, alcohol dependent (AD) patients without AH	Fecal sample, 16S rRNA sequencing (V3–V4 regions)	In the CAP group increased Proteobacteria, reduced Bacteroidetes and Fusobacteria	In the AD group, the most represented Klebsiella, Enterococcus and Sphingomonas; in the AH group increased Haemophilus, Sutterella, Campylobacter, Lactobacillus, Faecalibacterium, Prevotella, Paraprevotella and Fusobacterium; in the CAP group increased Serratia, Acinetobacter, Pseudomonas and Enterococcus
S. Hamada, 2018	Observational	n = 8, chronic pancreatitis (CP)	n = 12, autoimmune pancreatitis (AIP)	Fecal sample, 16S rRNA sequencing (V4–V5 regions)	There are no differences between groups	In the CP group enlarged Bacteroides ovatus, Streptococcus australis, Streptococcus gordoni, Clostridium lavalense, Clostridium lactatifermentans
C.-H. Zhou, 2019	Observational	n = 71, chronic pancreatitis (CP): 1) CP with EPI (n = 42); 2) CP without EPI (n = 28)	n = 69, group of healthy controls (HC)	Fecal sample, 16S rRNA sequencing (V4–V5 regions)	In the CP group reduced Firmicutes and Actinobacteria, Proteobacteria most were represented	In the CP group enlarged Escherichia-Shigella, Dialister, Parabacteroides, Prevotella_7; significantly reduced Faecalibacterium, Subdoligranulum, Prevotella_9, Megamonas, unclassified_f_Lachnospiraceae, unclassified_f_Pectostreptococcaceae, Collinsella, Erysipelotrichaceae_UCG-003, Butyrivibacillus and Dorea
F. Frost, 2020	Observational	n = 51, chronic pancreatitis (CP)	n = 102, nonpancreas diseases	Fecal sample, 16S rRNA sequencing (V1 – V2 regions)	In the CP group and the control group, the genus Bacteroides is most represented, with prevalence in the CP group; significantly reduced in the CP group Faecalibacterium and Prevotella	In the CP group, Escherichia were increased (significantly), Streptococcus, Escherichia, Shigella

group, Proteobacteria dominated. No differences were found between the groups of patients with CAP and AH at the phylum level. It was found that 17 genera differ in number between CAP and AD groups. In the group of patients with AD, *Klebsiella*, *Enterococcus* and *Sphingomonas* are the most represented. No differences were found at the level of phylum between the groups of patients with CAP and severe AH. The abundance of *Haemophilus*, *Sutterella*, *Campylobacter*, *Lactobacillus*, *Faecalibacterium*, *Prevotella*, *Paraprevotella*, and *Fusobacterium* was higher in patients with severe AH, but the abundance of *Serratia*, *Acinetobacter*, *Pseudomonas*, and *Enterococcus* was higher in patients with CAP. The relative abundance of *Haemophilus* was 100 times higher in patients with severe AH than in patients with CAP. In 85 % of cases, the genus *Haemophilus* is represented by one species: *Haemophilus parainfluenzae*. Differences in the structure of the intestinal microbiota between AD and patients with AH were revealed. Decreased gut microbiota diversity was directly correlated with low levels of antimicrobial peptides and EPI in CP patients [55].

According to the analysis carried out by S. Hamada et al. (2018), the intestinal microbiota of patients with autoimmune pancreatitis (AIP) ( $n = 12$ ) and CP of other etiologies ( $n = 8$ ) showed no differences at the phylum level. Several bacterial species were more prevalent in the gut microbiota of CP patients compared to AIP patients: *Bacteroides ovatus*, *Streptococcus australis*, *Streptococcus gordonii*, *Clostridium lavalense*, *Clostridium lactatifermentans*. Possible reasons for the increase in the proportion of these bacteria may be malabsorption in the small intestine and a decrease in the production of pancreatic enzymes in EPI. Thus, the differences found emphasize that the profiles of the intestinal microbiota can be useful for the differential diagnosis of pancreatic diseases [56].

C.-H. Zhou et al. (2019) conducted a comparative study of the composition of the fecal microbiota of patients with CP ( $n = 71$ ) and a group of healthy individuals ( $n = 69$ ). The group of patients with CP was additionally divided into two subgroups: 1) patients with EPI ( $n = 42$ ); 2) patients without EPI ( $n = 28$ ). According to the results obtained at the phylum level, the number of *Firmicutes* and *Actinobacteria* was lower in comparison with the control group, and the number of Proteobacteria was higher. In the CP patient group, the following genera of bacteria significantly predominated: *Escherichia-Shigella*, *Dialister*, *Parabacteroides*, *Prevotella\_7*, while *Faecalibacterium*, *Subdoligranulum*, *Prevotella\_9*, *Megamonas*, *unclassified\_f\_Lachnospiraceae*, *unclassified\_f\_Peptostreptococcaceae*, *Collinsella*, *Erysipelotrichaceae\_UCG-003*, *Butyrivibrio* and *Dorea* were significantly reduced. The dominant genera in the group of patients with CP were *Escherichia-Shigella*, *Prevotella\_7*, *Parabacteroides*, *Eubacterium\_hallii\_group*, and *Sutterella*. *Eubacterium\_rectale\_group*, *Coprococcus*, *Sutterella*, and *Eubacterium\_ruminantium\_group* were identified as the prevalent genera

in the CP with EPI group. *Pseudomonas*, *Fusobacterium*, and *Ruminococcus\_gnavus\_group* dominated the CP group without EPI. Thus, the number of beneficial bacteria is progressively reduced in patients with CP and EPI. This study showed that *Lachnoclostridium* and *Bifidobacterium* positively correlate with the presence of EPI, being directly involved in the development and maintenance of dysbiosis [57].

F. Frost et al. (2019) conducted a large population-based study to assess the impact of pancreatic exocrine function on the composition and diversity of the gut microbiota. The taxonomic composition was obtained by sequencing the 16S rRNA gene from fecal samples of 1795 volunteers who did not have a history of pancreatic diseases. Patients with EPI that was established by fecal elastase-1 and secretin-stimulated secretion of the pancreas tests formed an experimental group ( $n = 171$ ). A marked decrease in *Bacteroides* and an increase in *Prevotella* was observed in the EPI group compared to the control group. The results obtained indicate that changes in the level of pancreatic elastase-1 are more associated with the variability in the composition and structure of the intestinal microbiota than with the biological, anthropometric, and clinical characteristics of the subjects. Thus, the state of pancreatic acinar cells can be considered as the most significant factor associated with changes in the composition of the intestinal microbiota in these patients [58].

In 2020 F. Frost et al. in an observational study proved that the intestinal microbiota in patients with CP is characterized by a significant predominance of opportunistic bacteria and dysbiosis. For the study, two groups were formed prospectively: 1) patients with CP ( $n = 51$ ); 2) a group of patients with non-pancreaticogenic diseases ( $n = 102$ ). Etiological factors in the development of CP: alcohol ( $n = 35$ ), mutation SPINK 1 (serine protease inhibitor Kazal type-1) ( $n = 3$ ), and idiopathic CP ( $n = 13$ ). For taxonomic analysis of the microbial community, a stool sample was taken from each of the subjects. DNA was extracted from each sample and the composition of the gut microbiota was determined by bacterial 16S rRNA sequencing. According to the results of the study, *Bacteroides* was the most represented genus, both in cases with CP and in the control group; however their larger number was in the group of people with CP (27.3 % vs. 16.7 %). In the CP group, the largest reduction was in *Faecalibacterium* (3.8 % vs. 6.8 %) and *Prevotella* (7.0 % vs. 11.7 %). A positive correlation between age and the number of facultative pathogens was found in patients with CP. Other factors (gender, BMI, smoking, PDM, stool pancreatic elastase level) did not show a significant correlation with the number of facultative pathogenic bacteria. In addition, a pronounced increase in the opportunistic bacteria *Enterococcus* was found in patients with CP in comparison with the control group. It is known that the growth of *Enterococcus* can provoke the risk of developing systemic infections.

Other findings were the detection *Streptococcus*, *Escherichia*, *Shigella* in infected tissues of pancreatic cysts and necrotic tissues of the pancreas. Thus, the researchers made the following conclusions: CP correlates with a high degree of intestinal dysbiosis, which does not depend on the severity of EPI; the abundance of producers of short-chain fatty acids and lactate is reduced in CP; the number of opportunistic pathogens, in particular *Enterococcus*, is significantly increased in patients with CP [59].

## Conclusion

Analysis of the studies presented in this review demonstrates a significant heterogeneity of the results both at the level of phyla and at the level of genera. The intestinal microbiota of patients with CP, in comparison with control groups represented by healthy individuals or patients with other diseases, has its own special structure and taxonomic composition. Attention is drawn to the fact of lower alpha-diversity in patients with CP, in particular in the presence of EPI. Some authors suggest that the decrease in the level of antimicrobial peptides in EPI

is a predictor of the low diversity of the intestinal microbiota in patients with CP. In general, there is an increase in the number of potential pathogens with a simultaneous depletion of potentially protective taxa in patients with CP. It is likely that the detected changes in the intestinal microbiota in patients with CP may contribute to the progression of CP, the development of its complications and reducing the therapeutic response.

The heterogeneity of results in published papers raises a number of questions:

- Are disorders of the intestinal microbiota a cause or consequence of CP?
- To what extent does the ERT regimen affect the structure of the intestinal microbiota?
- Is it possible to normalize the structure of the intestinal microbiota in EPI with an individual selection of the ERT regimen?

It seems extremely relevant to further comprehensive study of qualitative and quantitative changes in the intestinal microbiota in patients with CP, which will update the concept of the pathogenesis of the disease and improve the tactics of diagnosis, prognosis and treatment of these patients in the future.

## References

1. Whitcomb D.C., Frulloni L., Garg P., Greer J. B., Schneider A., Yadav D., et al. Chronic pancreatitis: An international draft consensus proposal for a new mechanistic definition. *Pancreatology*. 2016;16(2):218–24. DOI: 10.1016/j.pan.2016.02.001
2. Gardner T.B., Adler D.G., Forsmark C.E., Sauer B.G., Taylor J.R., Whitcomb D.C. ACG Clinical Guideline: Chronic Pancreatitis. *Am J Gastroenterol*. 2020;115(3):322–39. DOI: 10.14309/ajg.0000000000000535
3. Ивашин В.Т., Кригер А.Г., Охлобыстин А.В., Анисченко М.А., Кардашева С.С., Алексеенко С.А. и др. Клинические рекомендации по диагностике и лечению хронического панкреатита. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2022;32(2):99–156. [Ivashkin V.T., Kriger A.G., Okhlobystin A.V., Anischenko M.A., Kardasheva S.S., Alekseenko S.A., et al. 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 (In Russ.)]. DOI: 10.22416/1382-4376-2022-32-2-99-156
4. Хатъков И.Е., Маев И.В., Бордин Д.С., КучерявыЙ Ю.А., Абдулхаков С.Р., Алексеенко С.А. и др. Российский консенсус по диагностике и лечению хронического панкреатита. Терапевтический архив. 2017;2:105–13. [Khatkov I.E., Maev I.V., Bordin D.S., Kucheryavy Yu.A., Abdulkhakov S.R., Alekseenko S.A., et al. Russian consensus on the diagnosis and treatment of chronic pancreatitis. *Therapeutic archive* 2017;2:105–13 (In Russ.)]. DOI: 10.17116/terarkh2017892105-113
5. Lo hr J.M., Dominguez-Munoz E., Rosendahl J., Beselink M., Mayerle J., Haas S., et al. United European Gastroenterology evidence – based guidelines for the diagnosis and therapy of chronic pancreatitis(HaPanEU). *United European Gastroenterol J*. 2017;5(2):153–99. DOI: 10.1177/2050640616684695
6. 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 metaregression of population-based cohort studies. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2016;1(1):45–55. DOI: 10.1016/S2468-1253(16)30004-8
7. Yadav D., Lowenfels A.B. The epidemiology of pancreatitis and pancreatic cancer. *Gastroenterology*. 2013;144(6):1252–61. DOI: 10.1053/j.gastro.2013.01.068
8. Petrov M.S., Yadav D. Global epidemiology and holistic prevention of pancreatitis. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2019;16(3):175–84. DOI: 10.1038/s41575-018-0087-5
9. Маев И.В., КучерявыЙ Ю.А., Андреев Д.Н. Экзокринная недостаточность поджелудочной железы: клиническое значение и подходы к коррекции с позиций доказательной медицины. *Тер архив*. 2021;93(4):509–15. [Maev I.V., Kucheryavy Yu.A., Andreev D.N. Exocrine pancreas insufficiency: clinical significance and approaches to correction from evidence medicine. *Ter Arkh*. 2021;93(4):509–15 (In Russ.)]. DOI: 10.26442/00403660.2021.04.200800
10. Diéguez-Castillo C., Jiménez-Luna C., Prados J., Martin-Ruiz J.L., Caba O. State of the Art in Exocrine Pancreatic Insufficiency. *Medicina (Kaunas)*. 2020;56(10):523. DOI: 10.3390/medicina56100523
11. Duggan S.N. Negotiating the complexities of exocrine and endocrine dysfunction in chronic pancreatitis. *Proc Nutr Soc*. 2017;76:484–94. DOI: 10.1017/S0029665117001045
12. Capurso G., Traini M., Piciucchi M., Signoretti M., Arcidiacono P.G. Exocrine pancreatic insufficiency: prevalence, diagnosis, and management. *Clin Exp Gastroenterol*. 2019;12:129–39. DOI: 10.2147/CEG.S168266
13. Machicado J.D., Chari S.T., Timmons L., Tang G., Yadav D. A population-based evaluation of the natural history of chronic pancreatitis. *Pancreatology*. 2018;18(1):39–45. DOI: 10.1016/j.pan.2017.11.012
14. Маев И.В., КучерявыЙ Ю.А., Самсонов А.А., Андреев Д.Н. Трудности и ошибки в тактике ведения больных хроническим панкреатитом. *Тер архив*. 2013;85(2):65–72. [Maev I.V., Kucheryavy Yu.A., Samsonov A.A., Andreev D.N. Difficulties and errors in the management tactics of patients with chronic pancreatitis. *Ter Arkh*. 2013;85(2):65–72.
15. Kucheryavy Yu.A., Andreev D.N. Nutritional Status in Patients with Chronic Pancreatitis. *J Nutritional*

- Therapeutics.* 2014;3(3):122–32. DOI: 10.6000/1929-5634.2014.03.03.3
16. Маев И.В., КучерявыЙ Ю.А., Андреев Д.Н., Бидеева Т.В. Статус питания больных хроническим панкреатитом. *Терапевтический архив.* 2016;88(2):81–9. [Maev I.V., Kucheryavyi Yu.A., Andreev D.N., Bideeva T.V. Nutritional status in patients with chronic pancreatitis. *Ter Arkh.* 2016;88(2):81–9 (In Russ.)]. DOI: 10.17116/terarkh201688281-89
  17. Martinez-Moneo E., Stigliano S., Hedström 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
  18. Duggan S.N., Smyth N.D., Murphy A., Macnaughton D., O'Keefe S.J., Conlon K.C. High prevalence of osteoporosis in patients with chronic pancreatitis: a systematic review and meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2014;12(2):219–28. DOI: 10.1016/j.cgh.2013.06.016
  19. de la Iglesia-Garcia D., Vallejo-Senra N., Iglesias-Garcia J., López-López A., Nieto L., Domínguez-Muñoz J.E. Increased Risk of Mortality Associated With Pancreatic Exocrine Insufficiency in Patients With Chronic Pancreatitis. *J Clin Gastroenterol.* 2018;52(8):e63–72. DOI: 10.1097/MCG.00000000000000917
  20. Маев И.В., Андреев Д.Н., КучерявыЙ Ю.А., Левченко А.И. Распространенность саркопении у пациентов с хроническим панкреатитом: метаанализ. *Научно-практическая ревматология.* 2021;59(1):56–61. [Andreev D.N., Maev I.V., Kucheryavyi Yu.A. Prevalence and risk of bone fractures in patients with chronic pancreatitis: meta-analysis. *Rheumatology Science and Practice.* 2021;59(1):56–61 (In Russ.)]. DOI: 10.47360/1995-4484-2021-56-61
  21. Андреев Д.Н., Маев И.В., КучерявыЙ Ю.А. Распространенность и риск переломов костей у пациентов с хроническим панкреатитом: метаанализ. *Научно-практическая ревматология.* 2021;59(1):56–61. [Andreev D.N., Maev I.V., Kucheryavyi Yu.A. Prevalence and risk of bone fractures in patients with chronic pancreatitis: meta-analysis. *Rheumatology Science and Practice.* 2021;59(1):56–61 (In Russ.)]. DOI: 10.47360/1995-4484-2021-56-61
  22. Sun J., Furio L., Mecheri R., van der Does A.M., Lundeberg E., Saveanu L., et al. Pancreatic  $\beta$ -Cells Limit Autoimmune Diabetes via an Immunoregulatory Antimicrobial Peptide Expressed under the Influence of the Gut Microbiota. *Immunity.* 2015;43(2):304–17. DOI: 10.1016/j.immuni.2015.07.013
  23. Gesualdo M., Rizzi F., Bonetto S., Rizza S., Cravero F., Saracco G.M., et al. Pancreatic Diseases and Microbiota: A Literature Review and Future Perspectives. *J Clin Med.* 2020;9(11):3535. DOI: 10.3390/jcm9113535
  24. Ammer-Herrmenau C., Pfisterer N., Weingarten M.F., Neesse A. The microbiome in pancreatic diseases: Recent advances and future perspectives. *United European Gastroenterol J.* 2020;8(8):878–85. DOI: 10.1177/2050640620944720
  25. Tyakht A.V., Kostryukova E.S., Popenko A.S., Belenikin M.S., Pavlenko A.V., Larin A.K., et al. Human gut microbiota community structures in urban and rural populations in Russia. *Nat Commun.* 2013;4:2469.
  26. Monsour H.P., Quigley E.M. The Microbiome: What Will the Future Hold? *Semin Liver Dis.* 2016;36(4):354–9. DOI: 10.1055/s-0036-1594009
  27. Sonnenburg J.L., Bäckhed F. Diet-microbiota interactions as moderators of human metabolism. *Nature.* 2016;535(7610):56–64. DOI: 10.1038/nature18846
  28. Pagliari D., Piccirillo C.A., Larbi A., Cianci R. The Interactions between Innate Immunity and Microbiota in Gastrointestinal Diseases. *J Immunol Res.* 2015;2015:898297. DOI: 10.1155/2015/898297
  29. Rinninella E., Raoul P., Cintoni M., Franceschi F., Miggiano G.D., Gasbarrini A., et al. What is the Healthy Gut Microbiota Composition? A Changing Eco-system across Age, Environment, Diet, and Diseases. *Microrganisms.* 2019;7(1):14. DOI: 10.3390/microorganisms7010014
  30. Althani A.A., Marei H.E., Hamdi W.S., Nasrallah G.K., El Zowalaty M.E., Al Khodor S., et al. Human Microbiome and its Association With Health and Diseases. *J Cell Physiol.* 2016;231(8):1688–94. DOI: 10.1002/jcp.25284
  31. Hall A.B., Tolonen A.C., Xavier R.J. Human genetic variation and the gut microbiome in disease. *Nat Rev Genet.* 2017;18(11):690–9. DOI: 10.1038/nrg.2017.63
  32. Akshintala V.S., Talukdar R., Singh V.K., Goggins M. The Gut Microbiome in Pancreatic Disease. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2019;17(2):290–5. DOI: 10.1016/j.cgh.2018.08.045
  33. Pan L.L., Li B.B., Pan X.H., Sun J. Gut microbiota in pancreatic diseases: possible new therapeutic strategies. *Acta Pharmacol Sin.* 2021;42(7):1027–39. DOI: 10.1038/s41401-020-00532-0
  34. Losurdo G., Salvatore D'Abramo F., Indelicati G., Lillo C., Ierardi E., Di Leo A. The Influence of Small Intestinal Bacterial Overgrowth in Digestive and Extra-Intestinal Disorders. *Int J Mol Sci.* 2020;21(10):3531. DOI: 10.3390/ijms21103531
  35. Маев И.В., Бидеева Т.В., КучерявыЙ Ю.А., Андреев Д.Н., Буеверов А.О. Фармакотерапия хронического панкреатита с позиций современных клинических рекомендаций. *Терапевтический архив.* 2018;90(8):81–5. [Maev I.V., Bideeva T.B., Kucheryavyi Yu.A., Andreev D.N., Bueverov A.O. Pharmacotherapy of chronic pancreatitis in terms of current clinical recommendations. *Ter Arkh.* 2018;90(8):81–5 (In Russ.)]. DOI: 10.26442/terarkh201890881-85
  36. Gan C., Chen Y.H., Liu L., Gao J.H., Tong H., Tang C.W., et al. Efficacy and safety of pancreatic enzyme replacement therapy on exocrine pancreatic insufficiency: a meta-analysis. *Oncotarget.* 2017;8(55):94920–31. DOI: 10.18632/oncotarget.21659
  37. de la Iglesia-Garcia D., Huang W., Szatmary P., Baston-Rey I., Gonzalez-Lopez J., Prada-Ramallal G., et al. NIH Pancreas Biomedical Research Unit Patient Advisory Group. 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
  38. Nishiyama H., Nagai T., Kudo M., Okazaki Y., Azuma Y., Watanabe T., et al. Supplementation of pancreatic digestive enzymes alters the composition of intestinal microbiota in mice. *Biochem Biophys Res Commun.* 2018;495(1):273–9. DOI: 10.1016/j.bbrc.2017.10.130
  39. Pimentel M., Saad R.J., Long M.D., Rao S.C. ACG Clinical Guideline: Small Intestinal Bacterial Overgrowth. *Am J Gastroenterol.* 2020;115(2):165–78. DOI: 10.14309/ajg.0000000000000501
  40. Маев И.В., КучерявыЙ Ю.А., Андреев Д.Н., Ивашикина Н.Ю. Синдром избыточного бактериального роста в тонкой кишке: клиническое значение, критерии диагностики и терапевтическая тактика. Инфекционные болезни: Новости. Мнения. Обучение. 2016;3:118–25. [Maev I.V., Kucheryavyi Yu.A., Andreev D.N., Ivashkina N.Yu. Syndrome of bacterial overgrowth in the small intestine: clinical significance, diagnostic criteria and therapeutic tactics. Infectious Diseases: News. Opinions. Training. 2016;3:118–25 (In Russ.)].
  41. Bushyhead D., Quigley E.M. Small Intestinal Bacterial Overgrowth. *Gastroenterol Clin North Am.* 2021;50(2):463–74. DOI: 10.1016/j.gtc.2021.02.008
  42. DiMagno M.J., Forsmark C.E. Chronic pancreatitis and small intestinal bacterial overgrowth. *Pancreatology.* 2018;18(4):360–2. DOI: 10.1016/j.pan.2018.04.011
  43. Capurso G., Signoretti M., Archibugi L., Stigliano S., DelleFave G. Systematic review and meta-analysis: Small intestinal bacterial overgrowth in chronic pancreatitis. *United European Gastroenterol J.* 2016;4(5):697–705. DOI: 10.1177/2050640616630117

44. El Kurdi B., Babar S., El Iskandarani M., Bataineh A., Lerch M.M., Young M., et al. Factors That Affect Prevalence of Small Intestinal Bacterial Overgrowth in Chronic Pancreatitis: A Systematic Review, Meta-Analysis, and Meta-Regression. *Clin Transl Gastroenterol.* 2019;10(9):e00072. DOI: 10.14309/ctg.000000000000000072
45. Левченко А.И., Осипенко Ю.В., Кучерявиц Ю.А., Бордин Д.С. Синдром избыточного бактериального роста и экзокринная недостаточность поджелудочной железы при хроническом панкреатите. *Эффективная фармакотерапия.* 2020;16(30):56–64. [Levchenko A.I., Osipenko Yu.V., Kucheryaviy Yu.A., Bordin D.S. Bacterial overgrowth syndrome and exocrine pancreatic insufficiency in chronic pancreatitis. *Effective pharmacotherapy.* 2020;16(30):56–64 (In Russ.)]. DOI: 10.33978/2307-3586-2020-16-30-56-64
46. Toribio-Mateas M. Harnessing the Power of Microbiome Assessment Tools as Part of Neuroprotective Nutrition and Lifestyle Medicine Interventions. *Microorganisms.* 2018;6(2):35. DOI: 10.3390/microorganisms6020035
47. Claesson M.J., Clooney A.G., O'Toole P.W. A clinician's guide to microbiome analysis. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2017;14(10):585–95. DOI: 10.1038/nrgastro.2017.97
48. Ивашик В.Т., Медведев О.С., Полуэктова Е.А., Кудрявцева 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. [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 (In Russ.)]. DOI: 10.22416/1382-4376-2022-32-2-19-34
49. Tyakht A.V., Alexeev D.G., Popenkova A.S., Kostryukova E.S., Govorun V.M. Rural and urban microbiota: To be or not to be? *Gut Microbes.* 2014;5(3):351–6. DOI: 10.4161/gmic.28685
50. Yen S., Johnson J.S. Metagenomics: a path to understanding the gut microbiome. *Mamm Genome.* 2021;32(4):282–96. DOI: 10.1007/s00335-021-09889-x
51. Кожевников А.А., Раскина К.В., Мартынова Е.Ю., Тяхт А.В., Перфильев А.В., Драпкина О.М. и др. Кишечная микробиота: современные представления о видовом составе, функциях и методах исследования. *РМЖ.* 2017;17:1244–7. [Kozhevnikov A.A., Raskina K.V., Martynova E.Yu. Intestinal microbiota: modern ideas about the species composition, functions and research methods. *RMJ.* 2017;17:1244–7 (In Russ.)].
52. Ивашик В.Т., Ивашик К.В. Кишечный микробиом как фактор регуляции деятельности энтераптической и центральной нервной системы. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии.* 2017;27(5):11–9. [Ivashkin V.T., Ivashkin K.V. Intestinal microbiome as effective regulator of enteral and central nervous system activity. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology.* 2017;27(5):11–9 (In Russ.)]. DOI: 10.22416/1382-4376-2017-27-5-11-19
53. Евсютина Ю.В., Ивашик В.Т. Роль микробиома в развитии заболеваний поджелудочной железы. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии.* 2017;27(3):11–7. [Evsyutina Yu.V., Ivashkin V.T. Microbiome role in pancreatic diseases development. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology.* 2017;27(3):11–7 (In Russ.)]. DOI: 10.22416/1382-4376-2017-27-3-11-17
54. Jandhyala S.M., Madhulika A., Deepika G., Venkat R.G., Nageswar R.D., Subramanyam C., et al. Altered intestinal microbiota in patients with chronic pancreatitis: implications in diabetes and metabolic abnormalities. *Sci Rep.* 2017;7:43640. DOI: 10.1038/srep43640
55. Ciocan D., Rebours V., Voican S. C., Wrzosek L., Puchois V., Cassard A.-M., et al. Characterization of intestinal microbiota in alcoholic patients with and without alcoholic hepatitis or chronic alcoholic pancreatitis. *Sci Rep.* 2018;8:4822. DOI: 10.1038/s41598-018-23146-3
56. Hamada S., Masamune A., Nabeshima T., Shimosegawa T. Differences in Gut Microbiota Profiles between Autoimmune Pancreatitis and Chronic Pancreatitis. *Tohoku J Exp Med.* 2018;244(2):113–7.
57. Zhou C.-H., Meng Y.-T., Xu J.-J., Fang X., Zhao J.-L., Zhou W., et al. Altered diversity and composition of gut microbiota in Chinese patients with chronic pancreatitis. *Pancreatology.* 2020;20(1):16–24. DOI: 10.1016/j.pan.2019.11.013
58. Frost F., Kacprowski T., Ru'ihleman M., Weiss F.U., Homuth G., Lerch M.M. Impaired Exocrine Pancreatic Function Associates With Changes in Intestinal Microbiota Composition and Diversity. *Gastroenterology.* 2019;156(4):1010–5. DOI: 10.1053/j.gastro.2018.10.047
59. Frost F., Weiss F. U., Sendler M., Kacprowski T., Ru'ihleman M., Bang C., et al. The Gut Microbiome in Patients With Chronic Pancreatitis Is Characterized by Significant Dysbiosis and Overgrowth by Opportunistic Pathogens. *Clin Transl Gastroenterol.* 2020;11(9):e00232. DOI: 10.14309/ctg.0000000000000232

### Information about the authors

**Igor V. Maev** – Dr. Sci. (Med.), Academician of the Russian Academy of Sciences, Professor, Head of the Department of Propaedeutics of Internal Diseases 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>

**Anna I. Levchenko\*** – assistant of the department of propaedeutics of internal diseases and gastroenterology, A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry.

Contact information: alevchenko914@gmail.com;  
127473, Moscow, Delegatskaya str., 20, bld. 1.  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3184-7426>

**Dmitry N. Andreev** – Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Department of Propaedeutics of Internal Diseases and Gastroenterology, A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry.

Contact information: dna-mit8@mail.ru;  
127473, Moscow, Delegatskaya str., 20, bld. 1.  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4007-7112>

### Сведения об авторах

**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>

**Левченко Анна Игоревна\*** – ассистент кафедры пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Контактная информация: alevchenko914@gmail.com;  
127473, г. Москва, ул. Делегатская, д. 20, стр. 1.  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3184-7426>

**Андреев Дмитрий Николаевич** – кандидат медицинских наук, доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Контактная информация: dna-mit8@mail.ru;  
127473, г. Москва, ул. Делегатская, д. 20, стр. 1.  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4007-7112>

Submitted: 24.01.2021 Accepted: 18.08.2022 Published: 22.08.2022  
Поступила: 24.01.2021 Принята: 18.08.2022 Опубликована: 22.08.2022

\* Corresponding author / Автор, ответственный за переписку



# Эффективность монотерапии топическими глюкокортикоидами в достижении и поддержании клинической и гистологической ремиссии у подростков и взрослых пациентов с эозинофильным эзофагитом: систематический обзор и метаанализ

А.А. Макушина\*, О.А. Сторонова, А.С. Трухманов, Т.Л. Лапина, В.Т. Ивашкин

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

**Актуальность проблемы:** Эозинофильный эзофагит (ЭоЕ) — вторая по распространенности причина развития эзофагита. Топические глюкокортикоиды (ГКС) представляют собой перспективную группу препаратов для достижения и поддержания клинической и гистологической ремиссии у данных пациентов.

**Цель:** оценить эффективность топических ГКС в достижении и при поддержании клинической и гистологической ремиссии у подростков и взрослых пациентов с ЭоЕ.

**Методы.** Систематический поиск литературы с использованием определенных ключевых слов проводился до 20 марта 2021 года включительно в базах данных MEDLINE/PubMed, EMBASE (Excerpta Medica) и Cochrane Central Register of Controlled Trials, ClinicalTrial.gov.

**Результаты.** 390 пациентов из 5 исследований были включены в данный систематический обзор с метаанализом. Метаанализ показал, что топические ГКС по сравнению с плацебо имели более высокую эффективность в достижении (отношение шансов (ОШ) 75,77; 95 % доверительный интервал (ДИ): 21,8–263,41,  $p < 0,001$ ) и поддержании полной гистологической ремиссии (ОШ 103,65; 95 % ДИ: 36,05–298,01,  $p < 0,001$ ) у пациентов с ЭоЕ. Также топические стероиды значительно облегчали симптомы заболевания по сравнению с плацебо при достижении и поддержании клинической ремиссии: ОШ 4,86; 95 % ДИ: 1,40–16,86,  $p = 0,01$ , и ОШ 11,06; 95 % ДИ: 4,62–26,45,  $p < 0,001$  соответственно.

**Выводы.** Топические ГКС представляют эффективную группу препаратов для достижения и поддержания гистологической и клинической ремиссии у подростков и взрослых пациентов с ЭоЕ.

**Ключевые слова:** эозинофильный эзофагит, топические глюкокортикоиды, будесонид, флутиказон, поддерживающая терапия, дисфагия.

**Конфликт интересов.** Все авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

**Для цитирования:** Макушина А.А., Сторонова О.А., Трухманов А.С., Лапина Т.Л., Ивашкин В.Т. Эффективность монотерапии топическими глюкокортикоидами в достижении и поддержании клинической и гистологической ремиссии у подростков и взрослых пациентов с эозинофильным эзофагитом: систематический обзор и метаанализ. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2022;32(4):27–37. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2022-32-4-27-37>

## Efficacy of Topical Corticosteroid Monotherapy in Inducing and Maintaining Clinical and Histologic Remission in Adolescent and Adult Patients with Eosinophilic Esophagitis: a Systematic Review and Meta-Analysis

Anastasia A. Makushina\*, Olga A. Storonova, Aleksandr S. Trukhmanov, Tatiana L. Lapina, Vladimir T. Ivashkin

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

**Background:** Eosinophilic esophagitis (EoE) is the second most common cause of esophagitis. Topical steroids represent a promising group of drugs for inducing and maintaining clinical and histological remission in these patients.

**Objective.** To evaluate the effectiveness of topical steroids in inducing and maintaining clinical and histological remission in adolescent and adult patients with EoE.

**Methods.** A systematic literature search using defined keywords was performed up to March 20, 2021 in the MEDLINE / PubMed, EMBASE (Excerpta Medica), and Cochrane Central Register of Controlled Trials, ClinicalTrial.gov databases.

**Results.** 390 patients from 5 studies were included in this systematic review with meta-analysis. The meta-analysis showed that topical steroids, compared with placebo, was more effective in inducing (odds ratio (OR) 75.77; 95 % confidence interval (CI): (21.8; 263.41),  $p < 0.001$ ) and maintaining complete histological remission (OR 103.65; 95 % CI: (36.05; 298.01),  $p < 0.001$ ) in patients with EoE. Also, topical steroids significantly relieved disease symptoms compared with placebo in inducing and maintaining clinical remission (OR 4.86; 95 % CI: (1.4; 16.86),  $p = 0.01$ ) and (OR 11.06; 95 % CI: (4.62; 26.45),  $p < 0.001$ ) respectively.

**Conclusions.** Topical steroids represent an effective group of drugs for inducing and maintaining histologic and clinical remission in adolescent and adult patients with EoE.

**Keywords:** eosinophilic esophagitis, topical steroids, budesonide, fluticasone, maintenance therapy, dysphagia

**Conflict of interest.** All authors declare no potential conflict of interest requiring disclosure in this article.

**For citation:** Makushina A.A., Storonova O.A., Trukhmanov A.S., Lapina T.L., Ivashkin V.T. Efficacy of Topical Corticosteroid Monotherapy in Inducing and Maintaining Clinical and Histologic Remission in Adolescent and Adult Patients with Eosinophilic Esophagitis: a Systematic Review and Meta-Analysis. Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology. 2022;32(4):27–37. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2022-32-4-27-37>

## Введение

Эозинофильный эзофагит (ЭоЭ) — это хроническое иммуноопосредованное заболевание, которое характеризуется симптомами эзофагеальной дисфункции и выраженной эозинофильной инфильтрацией слизистой оболочки пищевода (СО) ( $>15$  эозинофилов в поле зрения,  $\times 400$ ) при отсутствии вторичных причин эозинофилии [1–3]. За последние десятилетия заболеваемость и распространенность ЭоЭ резко увеличились, и согласно результатам крупного метаанализа, проведенного в 2019 году, в странах Европы и Северной Америки среди взрослого населения составили 7,7 заболевшего на 100 тысяч человек в год (95 % ДИ: 1,8–17,8;  $I^2 = 99,9 \%$ ) и 42,2 случая на 100 тысяч человек (95 % ДИ: 31,1–55,0;  $I^2 = 99,9 \%$ ) соответственно [4]. По данным ретроспективного анализа группы авторов из Нидерландов, заболеваемость ЭоЭ за последние 25 лет возросла в несколько раз: от 0,01 заболевшего на 100 тысяч человек в год в 1995 году (95 % ДИ: 0,0–0,04) до 3,16 заболевшего на 100 тысяч человек в год в 2019 году (95 % ДИ: 2,90–3,44) [5]. В основе заболевания лежит сочетание генетической предрасположенности, нарушения иммунного ответа и воздействия аллергенов окружающей среды. Наиболее характерные проявления заболевания — дисфагия, в том числе проявляющаяся эпизодами вклинения пищевого комка в пищевод, и боль в грудной клетке, не ассоциированная с актом глотания [1, 3, 6]. ЭоЭ существенно влияет на качество жизни, затрагивая не только физическое, но и психоэмоциональное состояние пациентов [7].

Топические ГКС представляют собой препараты первой линии, доказавшие эффективность в достижении клинической и гистологической ремиссии [3, 8]. Проведено множество исследований, демонстрирующих безопасность, высокую эффективность и приверженность терапии топическими ГКС [1, 9–11], однако вариабельность критериев включения и определения гистологической

и клинической ремиссии, суточных дозировок, длительности терапии и формы препаратов затрудняет сравнительный анализ исследований. Ввиду того что ЭоЭ имеет хроническое рецидивирующее течение, у большинства пациентов после прекращения приема препаратов симптомы заболевания возвращаются [12, 13]. К тому же длительная поддерживающая терапия в терапевтических дозах ассоциирована со снижением риска развития подслизистого фиброза и возникновения эпизодов вклинения пищевого комка в пищевод [13, 14]. Таким образом, достижение ремиссии и поддерживающая терапия представляют собой неотъемлемую часть лечения пациентов с ЭоЭ, однако на сегодня день все еще продолжаются исследования по подбору оптимального режима применения, формы препаратов и критериев достижения ремиссии, а данные о долгосрочной терапии топическими ГКС немногочисленны и не структурированы. Цель текущего систематического обзора с метаанализом заключается в оценке эффективности топических ГКС в достижении и при поддержании клинической и гистологической ремиссии у подростков и взрослых пациентов с ЭоЭ.

## Материалы и методы

### Поиск литературы

Поиск литературы был проведен в базах данных MEDLINE/PubMed ([www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed)), EMBASE (Excerpta Medica), Cochrane Central Register of Controlled Trials, ClinicalTrial.gov. В качестве поискового запроса использовались термины (“Fluticasone” OR “Budesonide” OR “Topical corticosteroids” OR “Topical steroids”) AND (“Eosinophilic Esophagitis” OR “EoE” OR “Eosinophilic Oesophagitis”). Дата последнего поиска — 20.03.2021 г. Мы ограничили поиск исследованиями на английском языке и исследованиями с участием людей (human studies). Три рецензента проверили выдержки из результатов поиска в базе

данных в соответствии с критериями включения и исключения. Отобранные исследования были проанализированы, соответствующие данные были извлечены. Систематические обзоры и метаанализы, опубликованные по той же теме, были изучены для дальнейших ссылок. Обзор был написан согласно протоколу PRISMA [15].

### Критерии включения и исключения

Критерии включения: препараты, включенные в поисковый запрос, — топические глюкокортикоиды (флутиказон, будесонид) в любой форме (аэрозоль, супспензия) были одобрены для клинического применения при эозинофильном эзофагите. Рандомизированные клинические исследования (РКИ), включая исследования III фазы, в которых сравнивали монотерапию топическими глюкокортикоидами и терапию плацебо при эозинофильном эзофагите, были включены в метаанализ. Другие критерии включения: возраст старше 14 лет, представление результатов эффективности терапии, таких как достижение и поддержание гистологической ремиссии (<15 эозинофилов в поле зрения,  $\times 400$ ) и клинической ремиссии (положительная динамика симптома дисфагии, эпизодов вклинения пищевого комка в пищевод и боли в грудной клетке, не ассоциированной с актом глотания). При поддерживающей терапии длительность ремиссии должна составлять не менее 6 месяцев.

Критерии исключения: работы без исходных данных, такие как систематические обзоры и метаанализы, описания отдельных случаев, исследования типа «случай-контроль», доклинические исследования, клинические исследования I–II фазы, обзоры и мнения экспертов, а также исследования, результаты которых опубликованы только в форме тезисов, исключались из данного метаанализа. Исследования комбинированной терапии топическими ГКС с другими лечебными методами также были исключены. Был проведен ручной поиск ссылок в обнаруженных статьях для выявления дополнительных исследований, которые могут представлять интерес.

### Статистический анализ

Результаты были выражены в виде стандартизированной разности средних значений для количественных переменных и отношения шансов (ОШ) для категориальных переменных с 95 % доверительным интервалом (ДИ). Описательные статистики были рассчитаны для обобщающего анализа в отношении каждого интересующего показателя на основе данных, представленных в отдельных исследованиях. Частоты исходов были взвешены в соответствии с количеством пациентов в каждой серии случаев. Неоднородность включенных исследований оценивалась тестом Q Коクрана и индексом гетерогенности ( $I^2$ ).  $I^2 > 40\%$  рассматривался

как показатель высокой гетерогенности, и в таких случаях использовалась модель случайных эффектов. Высокие значения  $I^2$  связаны с высоким значением Q статистики, что проявляется в статистической значимости гетерогенности ( $p < 0,05$ ).  $I^2 < 40\%$  рассматривалась как незначительная гетерогенность, в таких случаях использовалась модель фиксированного эффекта. Все статистические анализы в этом исследовании были выполнены с помощью статистической программы RevMan 5.4 (Cochrane Collaboration, Oxford, Великобритания). Оценка риска систематических ошибок исследований проводилась с помощью опросника Cochrane Collaboration для оценки риска систематических ошибок в рандомизированных контролируемых испытаниях [16]. Следующая формула была использована для перевода медианы в среднее арифметическое при отсутствии предоставления данных в исследовании [17]:

$$\bar{x} \approx \frac{a + 2m + b}{4},$$

где  $x$  — среднее,  $m$  — медиана,  $a$  — минимум,  $b$  — максимум.

### Результаты

Первоначальный поиск обнаружил 830 статей. Из них 597 были исключены, включая 250 дубликатов, 100 обзоров, 45 систематических обзоров и метаанализов, 165 клинических случаев, 37 клинических исследований I–II фазы, 223 статьи не соответствовали теме обзора. Из 10 статей, отобранных для подробного изучения, были исключены: две статьи представляли собой ретроспективные исследования, три исследования включали в себя сравнение и описание нескольких лечебных методов. В результате 5 РКИ, оценивающих эффективность монотерапии топическими ГКС в достижении и при поддержании клинической и гистологической ремиссии у подростков и взрослых пациентов с эозинофильным эзофагитом, были включены в метаанализ (рис. 1). Поскольку одно исследование включало 2 режима дозировки, то при проведении метаанализа результаты оценивались отдельно для каждой группы вмешательства с использованием одной контрольной группы [18].

### Характеристики исследований

Основные характеристики каждого исследования включены в таблицу 1. В наш метаанализ было включено пять РКИ с участием в общей сложности 390 пациентов. Флутиказон применялся в одном исследовании с участием 34 пациентов [19], будесонид — в четырех исследованиях с участием 356 пациентов [18, 20–22]. Дизайн всех исследований был разработан для сравнения терапии топическими ГКС и плацебо в достижении или при поддержании ремиссии при ЭоЕ. Три

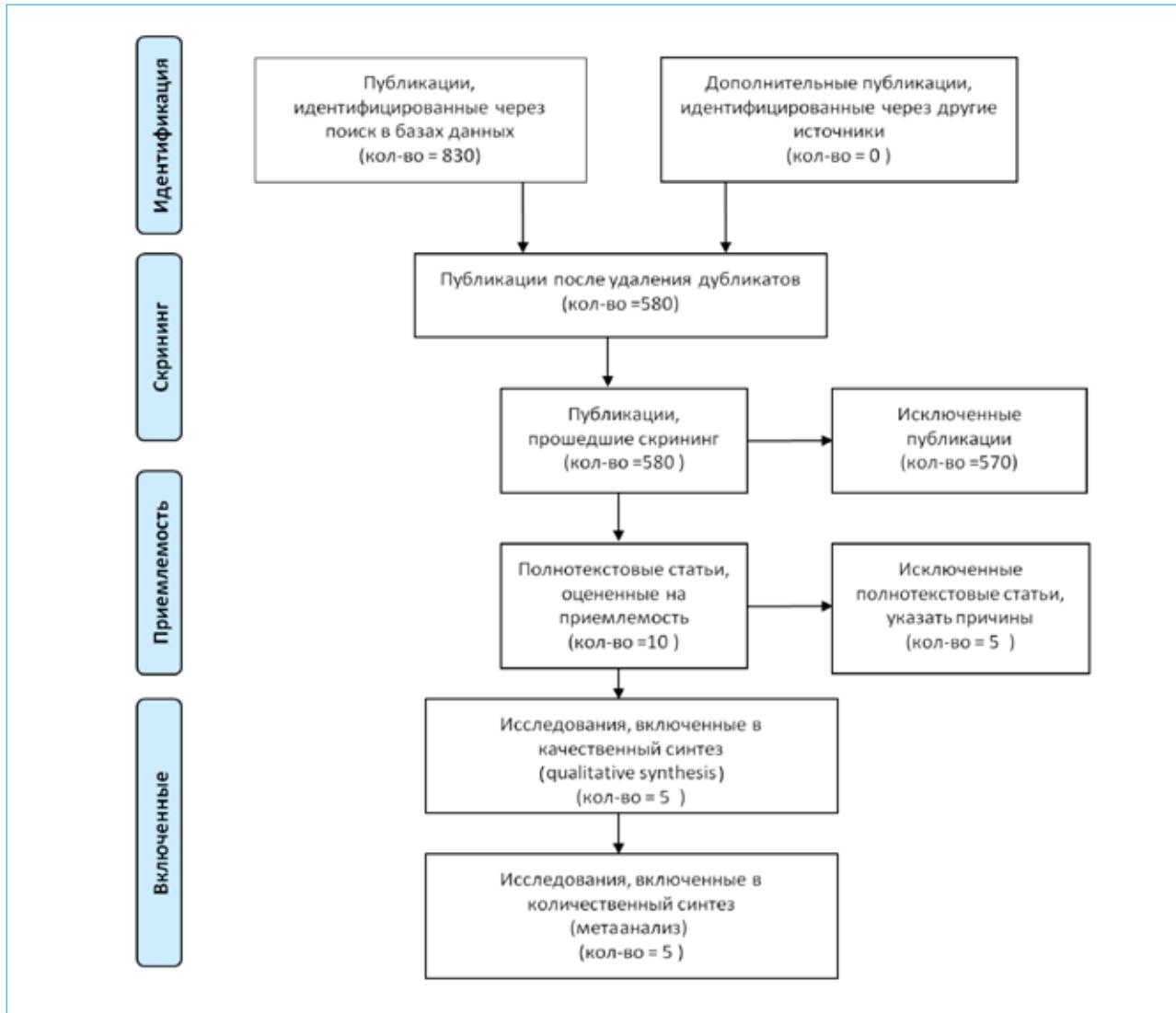


Рис. 1. Блок-схема. Алгоритм включения публикаций

исследования были посвящены индукции клинической и гистологической ремиссии [19–21], два исследования — поддержанию ремиссии [18, 22]. Флутиказон использовался и доставлялся в виде аэрозоля для проглатывания, будесонид применялся либо в виде суспензии [20, 22], либо в таблетках, диспергируемых во рту [18, 21]. Всем пациентам была проведена эзофагогастродуоденоскопия (ЭГДС) с биопсией до начала и в конце лечения для количественной оценки изменения количества эозинофилов в биоптате СО, а также предоставлены специализированные опросники для определения динамики клинического ответа. Все пять исследований представили данные о гистологическом и клиническом ответе и были включены в метаанализ. При оценке риска систематической ошибки большинство включенных исследований продемонстрировали удовлетворительное качество. Основные результаты всех РКИ представлены в таблице 2.

## Гистологическая ремиссия

Во всех исследованиях гистологический ответ определяли как изменение количества персистирующих в СО пищевода эозинофилов в поле зрения микроскопа высокого разрешения на основании морфологического исследования биоптатов до и после терапии. В большинстве исследований были предоставлены данные об изменении пикового количества эозинофилов, в одном исследовании — об изменении среднего количества (табл. 1). Однако доказано, что эти показатели коррелируют между собой [23].

Во всех исследованиях продемонстрировано преимущество как индукционной, так и поддерживающей терапии топическими ГКС по сравнению с плацебо (табл. 2). Метаанализ 3 исследований, посвященных достижению гистологической ремиссии подростков и взрослых пациентов с ЭЭ, показал высокую эффективность данной группы

Таблица 1

Исследование, год	Straumann et al., 2010 [20]	Lucendo et al., 2019 [21]	Alexander et al., 2012 [19]	Straumann et al., 2020 [18]	Straumann et al. 2011 [20]
Дизайн исследования	РКИ	РКИ	РКИ	РКИ	РКИ
Длительность терапии	Индукционная терапия 15 дней	Индукционная терапия 6 недель	Индукционная терапия 6 недель	Поддерживающая терапия 48 недель	Поддерживающая терапия 50 недель
Количество пациентов (препарат/плацебо)	36 (18/18)	88 (59/29)	34 (19/15)	204 (68/68/68)*	28 (14/14)
Оценка эффективности терапии	Гистологический ответ: полная ремиссия — среднее количество эозинофилов < 5 эоз/ПЗВР  Клинический ответ: полная ремиссия — снижение показателей дисфагии на ≥3 балла по сравнению с исходным уровнем*	Полная ремиссия определялась как сочетание гистологического и клинического ответа  Гистологический ответ: полная ремиссия — пиковое количество эозинофилов < 5 эоз/ПЗВР.  Клинический ответ: полная ремиссия — снижение показателей дисфагии и одинофагии минимум по 2 балла за каждый показатель (NRS — numerical rating scale**)	Гистологический ответ: полная ремиссия — снижение пикового числа эозинофилов на 90 % и больше от исходного количества*	Полная ремиссия определялась как сочетание гистологического и клинического ответа.  Гистологический ответ: полная ремиссия — пиковое количество эозинофилов < 5 эоз/ПЗВР.  Клинический ответ: полная ремиссия — снижение показателей дисфагии и одинофагии минимум по 2 балла за каждый показатель (NRS — numerical rating scale**)	Гистологический ответ: полная ремиссия — среднее количество эозинофилов < 5 эоз/ПЗВР  Клинический ответ: полная ремиссия — показатели дисфагии на уровне ≤2 баллов*
Препарат, форма и дозировка	Будесонид супспензия 1 мг × 2 р/д	Будесонид ородиспергируемая таблетка 1 мг × 2 р/д	Флутиказон в аэрозоле (глоток) 800 мкг × 2 р/д	Будесонид ородиспергируемая таблетка 1-й режим: 500 мкг × 2 р/д 2 режим: 1 мг × 2 р/д	Будесонид супспензия 250 мкг × 2 р/д
	* Невалидированная рейтинговая шкала дисфагии (от 0 до 9)	* Числовая рейтинговая шкала выраженности одинофагии и дисфагии (от 0 до 10)	* Исходное пиковое количество эозинофилов было ≥20 эоз / ПЗВР ** Оценка производилась по 2-недельному варианту опросника Mayo Dysphagia Questionnaire	* Использовалось 2 режима дозировки ** Числовая рейтинговая шкала выраженности одинофагии и дисфагии (от 0 до 10)	* Невалидированная рейтинговая шкала дисфагии (от 0 до 9)

Таблица 2.

№	Авторы, год	Дизайн исследования	Количество пациентов (ГКС/плацебо)	Воздействие / лечение	Количество эозинофилов в поле зрения x400 EOS count/HPF (M±SD)			
					ГКС	Плацебо	До лечения	После лечения
1	Straumann et al. (2010)	Рандомизированное клиническое исследование	36 (18/18)	Суспензия будесонида 1 мг vs плацебо	Среднее число эозинофилов 68,2 ± 37,7 Пик эозинофилов 147,8 ± 61,3	Среднее число эозинофилов 5,5 ± 9,4 Пик эозинофилов 17,7 ± 26,7	Среднее число эозинофилов 62,3 ± 37,1 Пик эозинофилов 134,8 ± 86,7	Среднее число эозинофилов 56,5 ± 39,9 Пик эозинофилов 125,6 ± 67,6
2	Lucendo et al. (2019)	Рандомизированное клиническое исследование	88 (59/29)	Ородиспергируемая таблетка будесонида vs плацебо	Пик эозинофилов 242 ± 141	Пик эозинофилов 16 ± 69	Пик эозинофилов 239 ± 125	Пик эозинофилов 224 ± 95
3	Alexander et al. (2012)	Рандомизированное клиническое исследование	34 (19/15)	Флутутиказона пропионат 800 мкг vs плацебо	Среднее число эозинофилов 40,95 ± 19,25** Пик эозинофилов 50 ± 20	Среднее число эозинофилов 8 ± 8 Пик эозинофилов 13,5 ± 12,5	Среднее число эозинофилов 30,25 ± 13,5 Пик эозинофилов 44 ± 15	Среднее число эозинофилов 45,7 ± 34 Пик эозинофилов 56 ± 33
4	Straumann et al. (2020)*	Рандомизированное клиническое исследование	136 (68/68)	Ородиспергируемая таблетка будесонида 0,5 мг vs плацебо	Пик эозинофилов 0 ± 1,4	Пик эозинофилов 38 ± 112,6	Пик эозинофилов 1 ± 3,6	Пик эозинофилов 262 ± 216,3
5	Straumann et al. (2020)*	Рандомизированное клиническое исследование	136 (68/68)	Ородиспергируемая таблетка будесонида 1 мг vs плацебо	Пик эозинофилов 0 ± 1,7	Пик эозинофилов 21 ± 64,0	Пик эозинофилов 1 ± 3,6	Пик эозинофилов 262 ± 216,3
6	Straumann et al. (2011)	Рандомизированное клиническое исследование	28 (14/14)	Суспензия будесонида 0,25 мг vs плацебо	Среднее число эозинофилов 0,4 ± 0,9	Среднее число эозинофилов 31,8 ± 41,2	Среднее число эозинофилов 0,7 ± 2,2	Среднее число эозинофилов 65,0 ± 43,0
№	Авторы, год	Дизайн исследования	Количество пациентов (ГКС/плацебо)	Воздействие / лечение	Симптомы (M±SD / %)			
					ГКС	Плацебо	До лечения	После лечения
1	Straumann et al. (2010)	Рандомизированное клиническое исследование	36 (18/18)	Суспензия будесонида 1 мг vs плацебо	Шкала дисфагии 5,61 ± 1,33	Шкала дисфагии 5,33 ± 0,97	Шкала дисфагии 4,72 ± 1,96	Шкала дисфагии 4,72 ± 1,96

2	Lucendo et al. (2019)	Рандомизированное клиническое исследование	88 (59/29)	Ородиспергируемая таблетка будесонида vs плацебо	Шкала дисфагии 34,6 ± 16,1	Шкала дисфагии 14,5 ± 16,4	Шкала дисфагии 36,4 ± 12,4	Шкала дисфагии 24,9 ± 11,0
3	Alexander et al. (2012)	Рандомизированное клиническое исследование	34 (19/15)	Флутиказона пропионат 800 мкг vs плацебо	—	—	—	—
4	Straumann et al. (2020)*	Рандомизированное клиническое исследование	136 (68/68)	Ородиспергируемая таблетка будесонида 0,5 мг vs плацебо	Шкала дисфагии 1 ± 0,9	Шкала дисфагии 0 ± 2,0	Шкала дисфагии 1 ± 0,8	Шкала дисфагии 3 ± 2,9
5	Straumann et al. (2020)*	Рандомизированное клиническое исследование	136 (68/68)	Ородиспергируемая таблетка будесонида 1 мг vs плацебо	Шкала дисфагии 1 ± 0,9	Шкала дисфагии 0 ± 1,8	Шкала дисфагии 1 ± 0,8	Шкала дисфагии 3 ± 2,9
6	Straumann et al. (2011)	Рандомизированное клиническое исследование	28 (14/14)	Суспензия будесонида 0,25 мг vs плацебо	Шкала дисфагии 0,79 ± 1,37	Шкала дисфагии 2,29 ± 2,43	Шкала дисфагии 0,71 ± 1,20	Шкала дисфагии 4,0 ± 2,18

препарата (рис. 2): ОШ 75,77 (95 % ДИ: 21,80–263,41),  $p < 0,001$ . Поскольку индекс гетерогенности ( $I^2$ ) составил 53 %, в расчетах использована модель случайных эффектов. При количественном анализе клинических исследований, посвященных поддержанию гистологической ремиссии у данной группы пациентов, выявлены даже более значимые результаты (рис. 3): ОШ 103,65 (95 % ДИ: 36,05–298,01),  $p < 0,001$ . Индекс гетерогенности ( $I^2$ ) составил 0 %, соответственно, была использована модель фиксированного эффекта.

## Клиническая ремиссия

В большинстве исследований основным критерием оценки клинического ответа была динамика симптома дисфагии (рис. 1), а в двух исследованиях – дополнительно одинофагии [18, 21]. В работе Alexander et al. [19] в качестве оценочной шкалы использовался 2-недельный вариант опросника Mayo Dysphagia Questionnaire [24]. Lucendo et al. [21] и Straumann et al. [18] оценивали клиническую ремиссию с помощью числовой рейтинговой шкалы дисфагии и одинофагии кратностью от 0 до 10 баллов в зависимости от степени тяжести проявления симптомов. В исследованиях Straumann et al. [20, 22] применяли невалидизированную рейтинговую шкалу. Данные оценочных шкал до и после лечения представлены в таблице 2.

Согласно результатам нашего метаанализа топические ГКС показали большую эффективность, чем плацебо, в достижении и при поддержании клинической ремиссии: ОШ 4,86 (95 % ДИ: 1,40–16,86),  $p = 0,01$ , и ОШ 11,06 (95 % ДИ: 4,62–26,45),  $p < 0,001$  соответственно. Индекс гетерогенности ( $I^2$ ) составил 61 и 44 %, в расчетах использована модель случайных эффектов.

## Обсуждение

Основной целью нашего систематического обзора с метаанализом была оценка эффективности топических стероидов по сравнению с плацебо в терапии ЭоЭ у подростков и взрослых пациентов. В результате тщательного отбора в количественный анализ было включено пять РКИ. Во всех исследованиях основным критерием эффективности было достижение клинической и гистологической ремиссии, что соответствует последним российским и европейским клиническим рекомендациям [1, 3]. В ходе выполнения метаанализа мы получили данные, однозначно свидетельствующие о преимуществе терапии топическими ГКС перед плацебо как в достижении, так и при поддержании гистологической и клинической ремиссии заболевания. В нескольких крупных метаанализах данные об эффективности топических стероидов при индукции и поддержании гистологической ремиссии полностью коррелируют с полученными нами результатами, однако эффективность препаратов

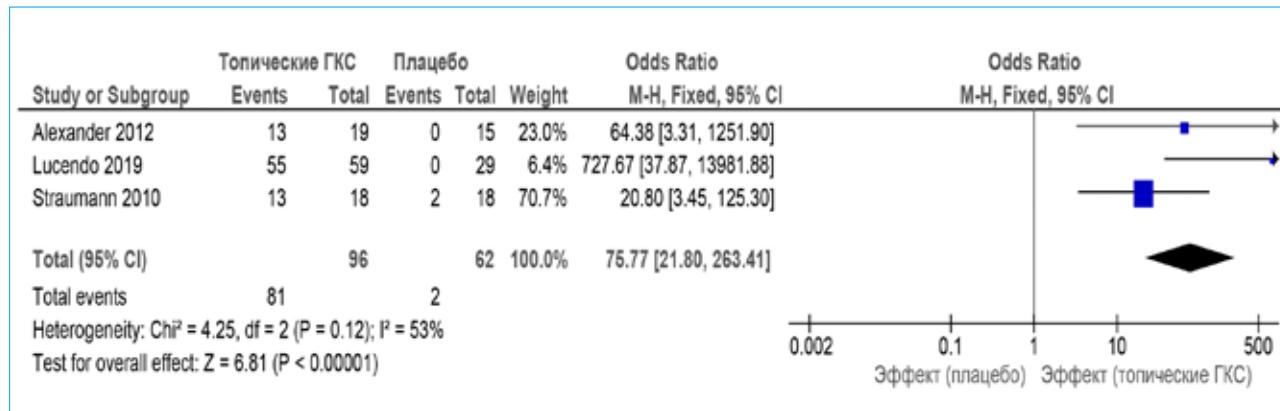


Рис. 2. Эффективность топических глюкокортикоидов по сравнению с плацебо в достижении гистологической ремиссии

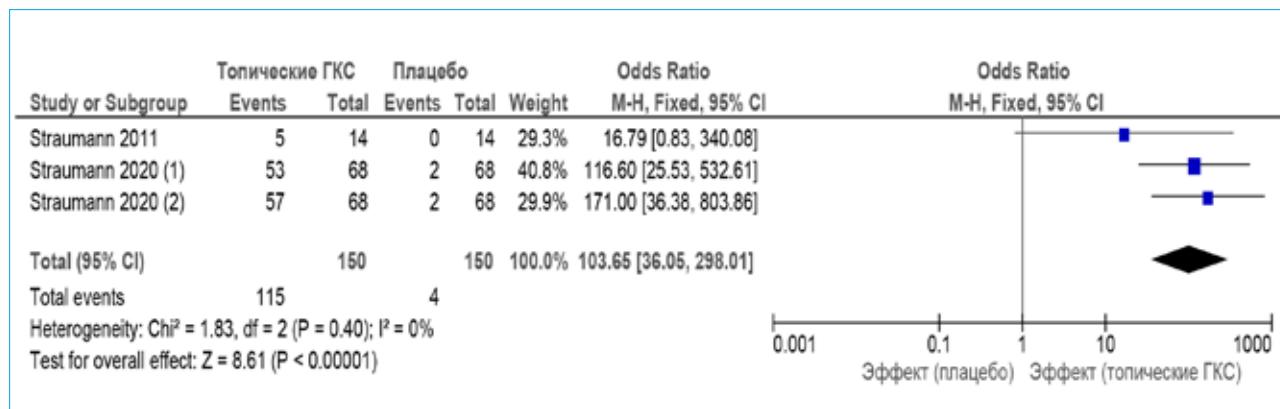


Рис. 3. Эффективность топических глюкокортикоидов по сравнению с плацебо при поддержании гистологической ремиссии

в достижении и при поддержании клинического ответа в данных исследованиях была несколько ниже либо не достигла статистической значимости в сравнении с плацебо [9, 25]. Вероятнее всего, данное расхождение ассоциировано с изучением терапевтического эффекта как среди взрослых пациентов, так и среди детской популяции, которая характеризуется более разнообразными клиническими проявлениями.

Во всех исследованиях, посвященных индукционной терапии, отмечалось быстрое достижение гистологической ремиссии при приеме будесонида, и флутиказона, в то время как для клинического ответа требовалось более продолжительное терапевтическое воздействие. В работе Lucendo et al. [21] длительность индукционной терапии составила 6 недель, к концу лечения гистологической ремиссии достигли 93,2 % пациентов основной группы, тогда как клинической ремиссии – только 59,3 % пациентов. После основной части исследования проводилась дополнительная фаза открытого наблюдения продолжительностью 6 недель, в которой принимали участие пациенты группы контроля и пациенты основной группы, не ответившие на исходную терапию будесонидом. Доза и способ доставки препарата были идентичны

первой фазе исследования. В результате к 12-й неделе терапии будесонидом 84,7 % (50 из 59) пациентов достигли полной клинико-гистологической ремиссии. Замедленный клинический ответ, вероятнее всего, обусловлен процессом ремоделирования как патофизиологическим проявлением заболевания, проявляющимся развитием подслизистого фиброза и формированием стриктур, особенно при длительном отсутствии терапии. Показано, что при лечении топическими ГКС экспрессия генов, ассоциированных с ремоделированием тканей, в частности TGF-B1 и тенасцина С, значительно снижается, что не исключает возможности предотвращения ремоделирования, а также обратимости данного процесса при продолжительной терапии [20, 22, 26, 27].

При сравнительном анализе различных способов доставки и режимов дозирования препаратов выявлено преимущество жидкой формы для перорального применения (супензия, ородиспергируемая таблетка) перед аэрозолем вследствие более длительного контакта со слизистой оболочкой и продолжительного терапевтического эффекта. Оптимальная доза будесонида при достижении ремиссии заболевания составляет 1 мг два раза в сутки, флутиказона – 800 мкг два раза в сутки.

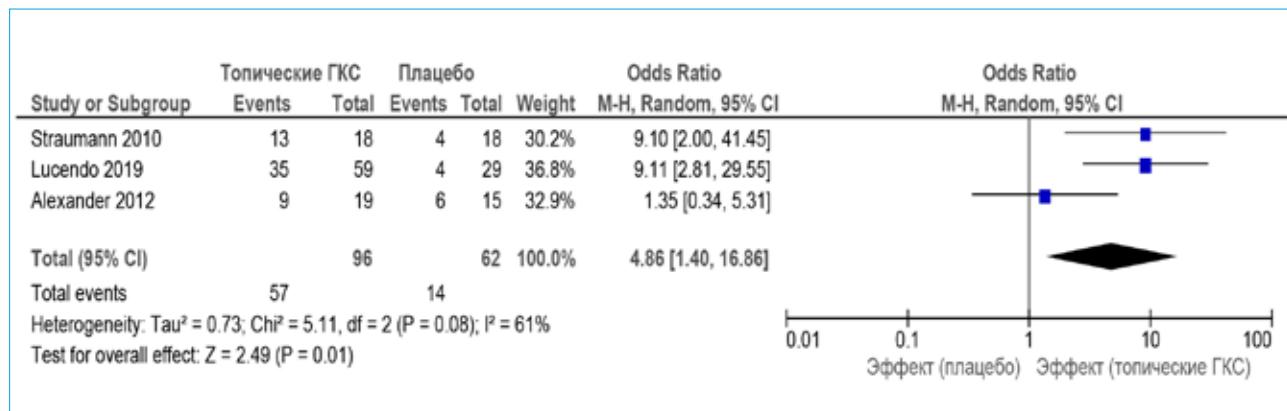


Рис. 4. Эффективность топических глюкокортикоидов по сравнению с плацебо в достижении клинической ремиссии

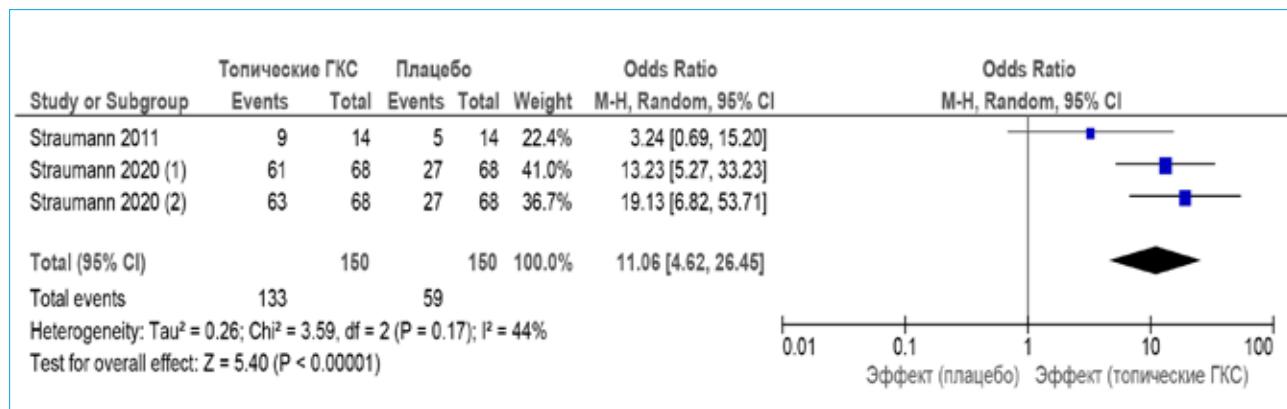


Рис. 5. Эффективность топических глюкокортикоидов по сравнению с плацебо при поддержании клинической ремиссии

В исследовании Straumann et al. [18], посвященном изучению различных режимов дозирования будесонида при длительном поддержании ремиссии ЭоЕ, не выявлено статистически значимого различия между применением препарата 1 мг два раза в сутки и 2 мг два раза в сутки, оба режима продемонстрировали высокую эффективность и безопасность. В ранее опубликованном исследовании Straumann et al. отмечено, что поддерживающая терапия будесонидом в дозе 250 мкг два раза в сутки по эффективности лишь незначительно превосходит плацебо и не подходит для длительного поддержания гистологической и клинической ремиссии заболевания [22]. Таким образом, будесонид в дозе 1 мг два раза в сутки представляет собой оптимальный выбор при поддерживающей терапии ЭоЕ.

Во всех исследованиях топические стероиды продемонстрировали высокую безопасность и отсутствие значимых побочных эффектов. Кандидоз пищевода в основной группе встречался в среднем у четверти пациентов, при этом в большинстве случаев носил бессимптомный характер и протекал в легкой форме. Особенность нашего исследования в том, что это первый систематический обзор и метаанализ, оценивающий комплексный эффект

терапии топическими ГКС как при индукции, так и при поддержании клинической и гистологической ремиссии у пациентов с ЭоЕ. Основное ограничение, с которым мы столкнулись в ходе работы, — малое количество опубликованных исследований, посвященных индукции и поддержанию ремиссии заболевания у подростков и взрослых пациентов. Также отсутствие единой валидизированной шкалы оценки клинических симптомов затрудняло оценку динамики клинического ответа.

## Заключение

Топические глюкокортикоиды представляют собой эффективную группу препаратов для достижения и поддержания гистологической и клинической ремиссии у подростков и взрослых пациентов с эозинофильным эзофагитом по сравнению с плацебо. Для дальнейшего исследования воздействия топических ГКС при терапии ЭоЕ необходимо большее количество проспективных клинических исследований, посвященных индукции и поддержанию ремиссии, а также разработка и применение единой валидизированной шкалы оценки клинических симптомов заболевания.

## Литература / References

1. Lucendo A.J., Molina-Infante J., Arias Á., von Arnim U., Bredenoord A.J., Bussmann C., et al. Guidelines on eosinophilic esophagitis: evidence-based statements and recommendations for diagnosis and management in children and adults. *United Eur Gastroenterol J.* 2017;5:335–58. DOI: 10.1177/2050640616689525
2. Dellow E.S., Hirano I. Epidemiology and Natural History of Eosinophilic Esophagitis. *Gastroenterology.* 2018;154:319–32.e3. DOI: 10.1053/j.gastro.2017.06.067
3. Иващенко В.Т., Маев И.В., Трухманов А.С., Лапина Т.Л., Андреев Д.Н., Баранская Е.К. и др. Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению эозинофильного эзофагита. *Рос журн гастроэнтерол гепатол колопроктол.* 2018;28:84–98. [Ivashkin V.T., Maev I.V., Trukhmanov A.S., Lapina T.L., Andreev D.N., Baranskaya E.K., et al. Clinical Guidelines of the Russian Gastroenterological Association on the Diagnostics and Treatment of Eosinophilic Esophagitis. *Rus J Gastroenterol Hepatol Coloproctol.* 2018;28(6):84–98 (In Russ.)]. DOI: 10.22416/1382-4376-2018-28-6-84-98
4. Navarro P., Arias A., Arias-González L., Laserna-Mendietta E.J., Ruiz-Ponce M., Lucendo A.J. Systematic review with meta-analysis: the growing incidence and prevalence of eosinophilic oesophagitis in children and adults in population-based studies. *Aliment Pharmacol Ther.* 2019;49:1116–25. DOI: 10.1111/apt.15231
5. de Rooij W.E., Barendsen M.E., Warners M.J., van Rhijn B.D., Verheij J., Bruggink A.H., et al. Emerging incidence trends of eosinophilic esophagitis over 25 years: Results of a nationwide register-based pathology cohort. *Neurogastroenterol Motil.* 2021;33(7). DOI: 10.1111/nmo.14072
6. Gunasekaran T.S., Kory V., Sonawane S.S., Al Rasheed M.R.H., Adley B., Schwartz A., et al. Comprehensive Comparison of Dysphagia Predominant Eosinophilic Esophagitis: With and Without Food Impaction. *SN Compr Clin Med.* 2021;3:2134–40. DOI: 10.1007/s42399-021-00889-1
7. Taft T.H., Kern E., Keefer L., Burstein D., Hirano I. Qualitative assessment of patient-reported outcomes in adults with eosinophilic esophagitis. *J Clin Gastroenterol.* 2011;45:769–74. DOI: 10.1097/MCG.0b013e3182166a5a
8. Hirano I., Chan E.S., Rank M.A., Sharaf R.N., Stollman N.H., Stukus D.R., et al. AGA Institute and the Joint Task Force on Allergy-Immunology Practice Parameters Clinical Guidelines for the Management of Eosinophilic Esophagitis. *Gastroenterology.* 2020;158:1776–86. DOI: 10.1053/j.gastro.2020.02.038
9. Murali A.R., Gupta A., Attar B.M., Raci V., Koduru P. Topical steroids in eosinophilic esophagitis: Systematic review and meta-analysis of placebo-controlled randomized clinical trials. *J Gastroenterol Hepatol.* 2016;31:1111–9. DOI: 10.1111/jgh.13281
10. Tan N. Di, Xiao Y.L., Chen M.H. Steroids therapy for eosinophilic esophagitis: Systematic review and meta-analysis. *J Dig Dis.* 2015;16:431–42. DOI: 10.1111/1751-2980.12265
11. Dellow E.S., Katzka D.A., Collins M.H., Hamdani M., Gupta S.K., Hirano I., et al. Budesonide Oral Suspension Improves Symptomatic, Endoscopic, and Histologic Parameters Compared With Placebo in Patients With Eosinophilic Esophagitis. *Gastroenterology.* 2017;152:776–86.e5. DOI: 10.1053/j.gastro.2016.11.021
12. Greuter T., Safroneeva E., Bussmann C., Biedermann L., Vavricka S.R., Katzka D.A., et al. Maintenance Treatment Of Eosinophilic Esophagitis With Swallowed Topical Steroids Alters Disease Course Over A 5-Year Follow-up Period In Adult Patients. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2019;17:419–28.e6. DOI: 10.1016/j.cgh.2018.05.045
13. Greuter T., Bussmann C., Safroneeva E., Schoepfer A.M., Biedermann L., Vavricka S.R., et al. Long-Term Treatment of Eosinophilic Esophagitis with Swallowed Topical Corticosteroids: Development and Evaluation of a Therapeutic Concept. *Am J Gastroenterol.* 2017;112:1527–35. DOI: 10.1038/ajg.2017.202
14. Kuchen T., Straumann A., Safroneeva E., Romero Y., Bussmann C., Vavricka S., et al. Swallowed topical corticosteroids reduce the risk for long-lasting bolus impactions in eosinophilic esophagitis. *Allergy Eur J Allergy Clin Immunol.* 2014;69:1248–54. DOI: 10.1111/all.12455
15. Moher D., Liberati A., Tetzlaff J., Altman D.G., Altman D., Antes G., et al. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: The PRISMA statement. *PLoS Med* 2009;6. DOI: 10.1371/journal.pmed.1000097
16. Higgins J.P.T., Altman D.G., Götzsche P.C., Jüni P., Moher D., Oxman A.D., et al. The Cochrane Collaboration's tool for assessing risk of bias in randomised trials. *BMJ.* 2011;343:1–9. DOI: 10.1136/bmj.d5928
17. Hozo S.P., Djulbegovic B., Hozo I. Estimating the mean and variance from the median, range, and the size of a sample. *BMC Med Res Methodol.* 2005;5:1–10. DOI: 10.1186/1471-2288-5-13
18. Straumann A., Lucendo A.J., Miehlke S., Vieth M., Schlag C., Biedermann L., et al. Budesonide Orodispersible Tablets Maintain Remission in a Randomized, Placebo-Controlled Trial of Patients With Eosinophilic Esophagitis. *Gastroenterology.* 2020;159:1672–85.e5. DOI: 10.1053/j.gastro.2020.07.039
19. Alexander J.A., Jung K.W., Arora A.S., Enders F., Katzka D.A., Kephart G.M., et al. Swallowed Fluticasone Improves Histologic but Not Symptomatic Response of Adults With Eosinophilic Esophagitis. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2012;10:742–9.e1. DOI: 10.1016/j.cgh.2012.03.018
20. Straumann A., Conus S., Degen L., Felder S., Kummer M., Engel H., et al. Budesonide is effective in adolescent and adult patients with active eosinophilic esophagitis. *Gastroenterology.* 2010;139:1526–37.e1. DOI: 10.1053/j.gastro.2010.07.048
21. Lucendo A.J., Miehlke S., Schlag C., Vieth M., von Arnim U., Molina-Infante J., et al. Efficacy of Budesonide Orodispersible Tablets as Induction Therapy for Eosinophilic Esophagitis in a Randomized Placebo-Controlled Trial. *Gastroenterology.* 2019;157:74–86.e15. DOI: 10.1053/j.gastro.2019.03.025
22. Straumann A., Conus S., Degen L., Frei C., Bussmann C., Beglinger C., et al. Long-Term Budesonide Maintenance Treatment Is Partially Effective for Patients With Eosinophilic Esophagitis. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2011;9:400–9. DOI: 10.1016/j.cgh.2011.01.017
23. Lai A.L., Giris S., Liang Y., Carr S., Huynh H.Q. Diagnostic criteria for eosinophilic esophagitis: A 5-year retrospective review in a pediatric population. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2009;49:63–70. DOI: 10.1097/MPG.0b013e318184c917
24. McElhinney J., Lohse M.R., Arora A.S., Peloquin J.M., Geno D.M., Kuntz M.M., et al. The Mayo Dysphagia Questionnaire-30: Documentation of reliability and validity of a tool for interventional trials in adults with esophageal disease. *Dysphagia.* 2010;25:221–30. DOI: 10.1007/s00455-009-9246-8
25. De Heer J., Miehlke S., Rösch T., Morgner A., Werner Y., Ehlken H., et al. Histologic and Clinical Effects of Different Topical Corticosteroids for Eosinophilic Esophagitis: Lessons from an Updated Meta-Analysis of Placebo-Controlled Randomized Trials. *Digestion.* 2020. <https://doi.org/10.1159/000507571>.
26. Aceves S.S. Remodeling and fibrosis in chronic eosinophil inflammation. *Dig Dis.* 2014;32:15–21. DOI: 10.1159/000357004
27. Cheng E., Souza R.F., Spechler S.J. Tissue remodeling in eosinophilic esophagitis. *Am J Physiol — Gastrointest Liver Physiol.* 2012; 303(11), G1175–G1187. DOI: 10.1152/ajpgi.00313.2012

### Сведения об авторах

**Макушина Анастасия Алексеевна\*** — аспирант кафедры пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет).

Контактная информация: makushinanast@gmail.com; 119435, Москва, ул. Погодинская, д. 1, стр. 1.  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1390-2981>

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

Контактная информация: storonova@yandex.ru; 119435, г. Москва, ул. Погодинская, д. 1, стр. 1.  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0960-1166>

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

Контактная информация: alexander.trukhmanov@gmail.com; 119435, г. Москва, ул. Погодинская, д. 1, стр. 1.  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3362-2968>

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

Контактная информация: tatlapina@gmail.com; 119435, г. Москва, ул. Погодинская, д. 1, стр. 1.  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4456-8725>

**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>

### Information about the authors

**Anastasia A. Makushina\*** — graduate student, 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>

**Olga A. Storonova** — Cand. Sci. (Med.), Physician (functional diagnostics), Vasilenko Clinic of Internal Disease Propaedeutics, Gastroenterology and Hepatology, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). Contact information: storonova@yandex.ru; 119435, Moscow, Pogodinskaya str., 1, bld. 1.

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

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

Contact information: alexander.trukhmanov@gmail.com; 119435, Moscow, Pogodinskaya str., 1, bld. 1.  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3362-2968>

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

Contact information: tatlapina@gmail.com; 119435; Moscow, Pogodinskaya str., 1, bld. 1.  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4456-8725>

**Vladimir T. Ivashkin** — Dr. Sci. (Med.), Full Member of the Russian Academy of Sciences, Prof., Departmental Head, Department of Internal Disease Propaedeutics, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University.

Contact information: ivashkin\_v\_t@staff.sechenov.ru; 119435, Moscow, Pogodinskaya str., 1, bld. 1.  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6815-6015>

Поступила: 06.04.2022 Принята: 30.06.2022 Опубликована: 30.09.2022  
Submitted: 06.04.2022 Accepted: 30.06.2022 Published: 30.09.2022

\* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author



# Efficacy of Topical Corticosteroid Monotherapy in Inducing and Maintaining Clinical and Histologic Remission in Adolescent and Adult Patients with Eosinophilic Esophagitis: a Systematic Review and Meta-Analysis

Anastasia A. Makushina\*, Olga A. Storonova, Aleksandr S. Trukhmanov, Tatiana L. Lapina, Vladimir T. Ivashkin

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

**Background:** Eosinophilic esophagitis (EoE) is the second most common cause of esophagitis. Topical steroids represent a promising group of drugs for inducing and maintaining clinical and histological remission in these patients.

**Objective.** To evaluate the effectiveness of topical steroids in inducing and maintaining clinical and histological remission in adolescent and adult patients with EoE.

**Methods.** A systematic literature search using defined keywords was performed up to March 20, 2021 in the MEDLINE / PubMed, EMBASE (Excerpta Medica), and Cochrane Central Register of Controlled Trials, ClinicalTrial.gov databases.

**Results.** 390 patients from 5 studies were included in this systematic review with meta-analysis. The meta-analysis showed that topical steroids, compared with placebo, was more effective in inducing (odds ratio (OR) 75.77; 95 % confidence interval (CI): (21.8; 263.41),  $p < 0.001$ ) and maintaining complete histological remission (OR 103.65; 95 % CI: (36.05; 298.01),  $p < 0.001$ ) in patients with EoE. Also, topical steroids significantly relieved disease symptoms compared with placebo in inducing and maintaining clinical remission (OR 4.86; 95 % CI: (1.4; 16.86),  $p = 0.01$ ) and (OR 11.06; 95 % CI: (4.62; 26.45),  $p < 0.001$ ) respectively.

**Conclusions.** Topical steroids represent an effective group of drugs for inducing and maintaining histologic and clinical remission in adolescent and adult patients with EoE.

**Keywords:** eosinophilic esophagitis, topical steroids, budesonide, fluticasone, maintenance therapy, dysphagia  
**Conflict of interest.** All authors declare no potential conflict of interest requiring disclosure in this article.

**For citation:** Makushina A.A., Storonova O.A., Trukhmanov A.S., Lapina T.L., Ivashkin V.T. Efficacy of Topical Corticosteroid Monotherapy in Inducing and Maintaining Clinical and Histologic Remission in Adolescent and Adult Patients with Eosinophilic Esophagitis: a Systematic Review and Meta-Analysis. Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology. 2022;32(4):27-37. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2022-32-4-27-37>

## Эффективность монотерапии топическими глюкокортикоидами в достижении и поддержании клинической и гистологической ремиссии у подростков и взрослых пациентов с эозинофильным эзофагитом: систематический обзор и метаанализ

А.А. Макушина, О.А. Сторонова, А.С. Трухманов, Т.Л. Лапина, В.Т. Ивашкин

ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова»  
 (Сеченовский университет), Москва, Российская Федерация

**Актуальность проблемы:** Эозинофильный эзофагит (ЭоЭ) — вторая по распространенности причина развития эзофагита. Топические глюкокортикоиды (ГКС) представляют собой перспективную группу препаратов для достижения и поддержания клинической и гистологической ремиссии у данных пациентов.

**Цель:** оценить эффективность топических ГКС в достижении и при поддержании клинической и гистологической ремиссии у подростков и взрослых пациентов с ЭоЭ.

**Методы.** Систематический поиск литературы с использованием определенных ключевых слов проводился до 20 марта 2021 года включительно в базах данных MEDLINE/PubMed, EMBASE (Excerpta Medica) и Cochrane Central Register of Controlled Trials, ClinicalTrial.gov.

**Результаты.** 390 пациентов из 5 исследований были включены в данный систематический обзор с метаанализом. Метаанализ показал, что топические ГКС, по сравнению с плацебо, имели более высокую эффективность в достижении (отношение шансов (ОШ) 75,77; 95 % доверительный интервал (ДИ): 21,8–263,41,  $p < 0,001$ ) и поддержании полной гистологической ремиссии (ОШ 103,65; 95 % ДИ: 36,05–298,01,  $p < 0,001$ ) у пациентов с ЭоЕ. Также топические стероиды значимо облегчали симптомы заболевания по сравнению с плацебо при достижении и поддержании клинической ремиссии: ОШ 4,86; 95 % ДИ: 1,40–16,86,  $p = 0,01$ , и ОШ 11,06; 95 % ДИ: 4,62–26,45,  $p < 0,001$  соответственно.

**Выводы.** Топические ГКС представляют эффективную группу препаратов для достижения и поддержания гистологической и клинической ремиссии у подростков и взрослых пациентов с ЭоЕ.

**Ключевые слова:** эозинофильный эзофагит, топические глюкокортикоиды, будесонид, флутиказон, поддерживающая терапия, дисфагия.

**Конфликт интересов.** Все авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

**Для цитирования:** Макушина А.А., Сторонова О.А., Трухманов А.С., Лапина Т.Л., Ивашкин В.Т. Эффективность монотерапии топическими глюкокортикоидами в достижении и поддержании клинической и гистологической ремиссии у подростков и взрослых пациентов с эозинофильным эзофагитом: систематический обзор и метаанализ. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2022;32(4):27–37. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2022-32-4-27-37>

## Introduction

Eosinophilic esophagitis (EoE) is a chronic immune-mediated disease characterized by symptoms of esophageal dysfunction and dense eosinophilic infiltration of esophageal mucosa (>15/ per high-power field (eos/hpf)) in the absence of secondary causes of eosinophilia [1–3]. The incidence and prevalence of EoE has increased dramatically in recent decades, according to a major meta-analysis performed in 2019 of 7.7 cases per 100,000 persons per year (95 % CI, 1.8–17.8,  $I^2 = 99.9 \%$ ) and 42.2 cases per 100,000 persons (95 % CI, 31.1–55.0;  $I^2 = 99.9 \%$ ) in adults in Europe and North America, respectively [4]. Following a retrospective analysis by a group of authors from the Netherlands, the incidence of EoE has increased several-fold over the past 25 years, from 0.01 cases per 100,000 people per year in 1995 (95 % CI, 0.00–0.04) to 3.16 cases per 100,000 people per year in 2019 (95 % CI, 2.90–3.44) [5]. The disease is caused by a combination of genetic predisposition, impaired immune response, and exposure of environmental allergens. The most common presentations of the disease are dysphagia, including episodes of food impaction, and chest pain not associated with swallowing [1, 3, 6]. EoE significantly reduces quality of life, affecting not only the physical but also the psychoemotional state of patients [7].

Topical steroids are first-line drugs proven to be effective in achieving clinical and histological remission [3, 8]. There have been many studies demonstrating safety, high efficacy and adherence to topical steroids therapy [1, 9–11], but the variability of inclusion criteria and definition of histological and clinical remission, daily dosages, duration of therapy and form of

drugs makes comparative analysis of studies difficult. Since EoE has a chronic relapsing course, most patients experience a relapse of symptoms after discontinuing the medications [12, 13]. In addition, long-term maintenance therapy at therapeutic doses is associated with a reduced risk of submucosal fibrosis and episodes of food impaction [13, 14]. Thus, inducing remission and following maintenance therapy represent an essential part of treatment of patients with EoE. However, studies on the selection of optimal regimen, drug formulation, and criteria for achieving remission are still ongoing, and data on long-term therapy with topical steroids are limited and unstructured. The purpose of the current systematic review with meta-analysis is to evaluate the efficacy of topical steroids in inducing and maintaining clinical and histologic remission in adolescent and adult patients with EoE.

## Materials and methods

### Literature search

Literature searches were performed on MEDLINE / PubMed ([www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed)), EMBASE (Excerpta Medica), Cochrane Central Register of Controlled Trials, and ClinicalTrial.gov databases with the following terms: ("Fluticasone" OR "Budesonide" OR "Topical corticosteroids" OR "Topical steroids") AND ("Eosinophilic Esophagitis" OR "EoE" OR "Eosinophilic Oesophagitis"). The date of the last request was March 20, 2021. We limited our search to English-language studies and human studies. Three reviewers screened excerpts from the database results according to the inclusion and exclusion criteria. Selected studies were analyzed and relevant data were extracted.

Systematic reviews and meta-analyses published on the same topic were examined for further reference. The review was written according to the PRISMA protocol [15].

### Inclusion and exclusion criteria

**Inclusion Criteria:** The drugs included in the search request were topical steroids (fluticasone, budesonide) in any form (aerosol, suspension) were approved for clinical use in EoE. Randomized clinical trials (RCTs), including phase III studies comparing topical steroids monotherapy and placebo therapy for EoE, were included in the meta-analysis. Other inclusion criteria: age over 14 years, reporting the efficacy of therapy, such as achievement and maintenance of histological remission (<15 eos/hpf) and clinical remission (positive dynamics of dysphagia, episodes of food impaction and chest pain unassociated with swallowing). With maintenance therapy, the duration of remission should be at least 6 months.

**Exclusion criteria:** studies without baseline data, such as systematic reviews and meta-analyses, single case descriptions, case-control studies, preclinical studies, phase I-II clinical trials, reviews and expert opinions, and studies whose results were published only in the form of abstracts were excluded from this meta-analysis. Studies of combination therapy with other treatment options were also excluded. A manual reference search of the identified articles was performed to identify additional studies that might be of interest.

### Statistical analysis

Results were reported as standardized mean differences for quantitative variables and odds ratios (ORs) for categorical variables with 95 % confidence intervals (CIs). Descriptive statistics were calculated for summary analysis for each indicator of interest based on data presented in individual studies. Outcome frequencies were weighted according to the number of patients in each case series. The heterogeneity of the included studies was assessed by the Cochran Q test and the heterogeneity index ( $I^2$ ).  $I^2 > 40 \%$  was considered an indicator of high heterogeneity and a random-effects model was used in such cases. High  $I^2$  values were associated with a high Q statistic, which is manifested by the statistical significance of heterogeneity ( $p < 0.05$ ).  $I^2 < 40 \%$  was considered insignificant heterogeneity, in such cases a fixed effect model was used. All statistical analyses in this study were performed using RevMan 5.4 statistical software (Cochrane Collaboration, Oxford, UK). The

risk of systematic research errors was assessed using the Cochrane Collaboration questionnaire for assessing the risk of systematic errors in randomized controlled trials [16]. The following formula was used to translate the median into the arithmetic mean in the absence of providing data in the study [17]:

$$\bar{x} \approx \frac{a + 2m + b}{4},$$

Where  $x$  is the mean,  $m$  is the median,  $a$  is the minimum,  $b$  is the maximum.

### Results

The initial search found 830 articles. Of these, 597 were excluded, including 250 duplicates, 100 reviews, 45 systematic reviews and meta-analyses, 165 clinical cases, 37 phase I-II clinical trials, and 223 articles did not fit the review topic. Of the 10 articles selected for detailed review, the following were excluded: two articles were retrospective studies, and three studies included comparisons and descriptions of several treatment options. As a result, 5 RCTs evaluating the efficacy of topical steroids monotherapy in achieving and maintaining clinical and histologic remission in adolescent and adult patients with eosinophilic esophagitis were included in the meta-analysis (Fig. 1). Since one study included 2 dosing regimens, the meta-analysis evaluated the results separately for each intervention group using one control group [18].

### Characteristics of studies

The main characteristics of each study are summarized in Table 1. Our meta-analysis included five RCTs with a total of 390 patients. Fluticasone was used in one study involving 34 patients [19]; budesonide was used in four studies with a total of 356 patients [18, 20–22]. All studies were designed to compare therapy with topical steroids and placebo in inducing or maintaining remission in EoE. Three studies focused on induction of clinical and histologic remission [19–21] and two studies on maintenance of remission [18, 22]. Fluticasone was administered as an aerosol for swallowing, budesonide was either used as a suspension [20, 22], or in orodispersible tablet [18, 21]. All patients underwent esophagogastroduodenoscopy (EGDS) with biopsy before and at the end of treatment to quantify changes in the number of eosinophils in esophageal biopsy, and specialized questionnaires were provided to determine the dynamics of clinical

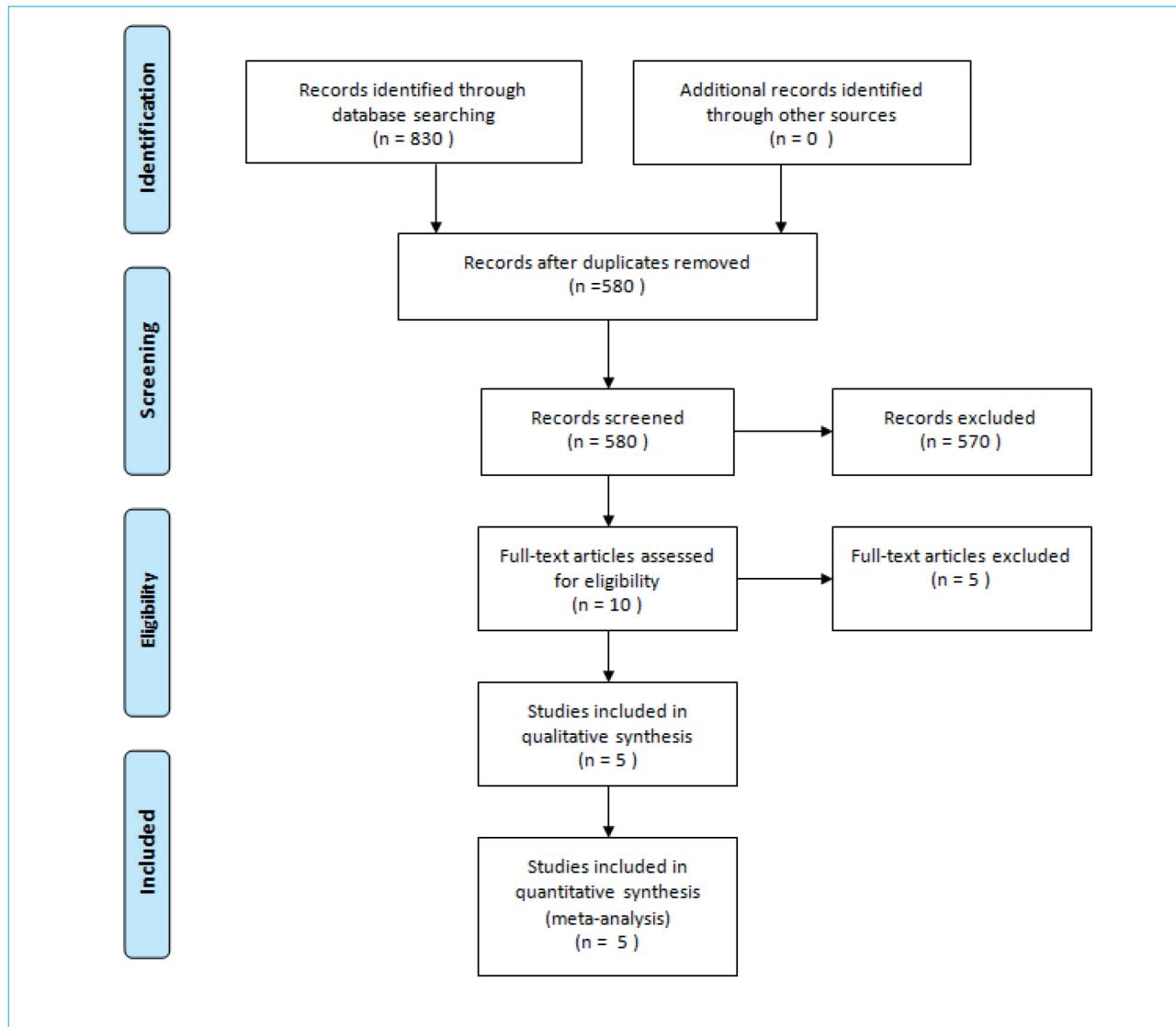


Fig. 1. Block diagram. Publications inclusion algorithm

response. All five studies reported histologic and clinical response data and were included in the meta-analysis. In assessing the risk of systematic error, most of the included studies demonstrated satisfactory quality. The main results of all RCTs are shown in Table 2.

### Histological remission

In all studies, histologic response was defined as the change in the number of eosinophils persisting in the esophageal biopsy per high-power field microscope based on morphologic examination of biopsy specimens before and after therapy. Most studies provided data on the change in the peak number of eosinophils, and one study provided data on the change in the mean number (Table 1).

However, it has been proved that these indices correlate with each other [23].

All studies demonstrated advantage of both induction and maintenance therapy with topical steroids compared to placebo (Table 2). A meta-analysis of 3 studies of achieving histologic remission in adolescent and adult patients with EoE showed high efficacy of this group of drugs (Fig. 2) OR 75.77 (95 % CI: 21.8; 263.41),  $p < 0.001$ . Since the heterogeneity index ( $I^2$ ) was 53 %, a random-effects model was used. A quantitative analysis of clinical studies on the maintenance of histological remission in this patient group showed even more significant results (Fig. 3) OR 103.65 (95 % CI: 36.05; 298.01),  $p < 0.001$ . The heterogeneity index ( $I^2$ ) was 0 %; accordingly, a fixed-effect model was used.

Table 1

Study, year	Straumann et al., 2010 [20]	Lucendo et al., 2019 [21]	Alexander et al., 2012 [19]	Straumann et al., 2020 [18]	Straumann et al. 2011 [20]
<b>Study design</b>	RCT	RCT	RCT	RCT	RCT
<b>Duration of therapy</b>	Induction therapy 15 days	Induction therapy 6 weeks	Induction therapy 6 weeks	Maintenance therapy 48 weeks	Maintenance therapy 50 weeks
<b>Number of patients (drug/placebo)</b>	36 (18/18)	88 (59/29)	34 (19/15)	204 (68/68/68)*	28 (14/14)
<b>Evaluation of therapy effectiveness</b>	Histological response: Complete remission – mean eosinophil count <5 eos/hpf  Clinical response: Complete remission – ≥3 reduction in dysphagia score from baseline*	Complete remission was defined as a combination of histological and clinical response.  Histologic response: Complete remission – peak eosinophil count <5 eos/hpf  Clinical response: Complete remission – reduction in dysphagia and odynophagia scores of at least 2 points for each score (NRS – numerical rating scale**)	Histological response: Complete remission – decrease in peak eosinophil count by 90 % or more of baseline count*  Clinical response: Complete remission – absence of dysphagia**	Complete remission was defined as a combination of histological and clinical response.  Histologic response: Complete remission – peak eosinophil count <5 eos/hpf  Clinical response: Complete remission – reduction in dysphagia and odynophagia scores of at least 2 points for each score (NRS – numerical rating scale**)	Histological response: Complete remission – mean eosinophil count <5 eos/hpf  Clinical response: Complete remission – dysphagia scores ≤2 points*
<b>Drug, formulation and dosage</b>	Budesonide suspension 1 mg × 2 per day	Budesonide orodispersible tablet 1 mg × 2 per day	Fluticasone in aerosol (swallow) 800 ug × 2 per day	Budesonide orodispersible tablet Mode 1: 500 ug × 2 per day Mode 2: 1 mg × 2 per day	Budesonide suspension 250 ug × 2 per day
	* Non-validated dysphagia rating scale (0 to 9)	* Numerical rating scale for the severity of odynophagia and dysphagia (0 to 10)	*the baseline peak eosinophil count was ≥20 eos/hpf  **assessed using the 2-week version of the Mayo Dysphagia Questionnaire	*Two dosing regimens were used  ** Numeric rating scale for odynophagia and dysphagia (0 to 10)	*Non-validated dysphagia rating scale (0 to 9)

Table 2.

No	Authors, year	Study design	Sample size (treatment / control)	Intervention / treatment	EOS count / HPF (M ± SD)			
					Topical steroids		Baseline	Post-treatment
					Baseline	Post-treatment		
1	Strauman et al. (2010)	Randomised controlled trial	36 (18/18)	OVB vs placebo	Mean eosinophils 68.2 ± 37.7 Peak eosinophils 147.8 ± 61.3	Mean eosinophils 5.5 ± 9.4 Peak eosinophils 17.7 ± 26.7	Mean eosinophils 62.3 ± 37.1 Peak eosinophils 134.8 ± 86.7	Mean eosinophils 56.5 ± 39.9 Peak eosinophils 125.6 ± 67.6
2	Lucendo et al. (2019)	Randomised controlled trial	88 (59/29)	BOT vs placebo	Peak eosinophils 242 ± 141	Peak eosinophils 16 ± 69	Peak eosinophils 239 ± 125	Peak eosinophils 224 ± 95
3	Alexander et al. (2012)	Randomised controlled trial	34 (19/15)	FP vs placebo	Mean eosinophils 40.95 ± 19.25** Peak eosinophils 50 ± 20	Mean eosinophils 8 ± 8 Пик эозинофилов 13.5 ± 12.5	Mean eosinophils 30.25 ± 13.5 Peak eosinophils 44 ± 15	Mean eosinophils 45.7 ± 34 Peak eosinophils 56 ± 33
4	Straumann et al. (2020)*	Randomised controlled trial	136 (68/ 68)	BOT (0.5 mg) vs placebo	Peak eosinophils 0 ± 1.4	Peak eosinophils 38 ± 112.6	Peak eosinophils 1 ± 3.6	Peak eosinophils 262 ± 216.3
5	Straumann et al. (2020)*	Randomised controlled trial	136 (68/ 68)	BOT (1 mg) vs placebo	Peak eosinophils 0 ± 1.7	Peak eosinophils 21 ± 64.0	Peak eosinophils 1 ± 3.6	Peak eosinophils 262 ± 216.3
6	Straumann et al. (2011)	Randomised controlled trial	28 (14/14)	OVB vs placebo	Mean eosinophils 0.4 ± 0.9	Mean eosinophils 31.8 ± 41.2	Mean eosinophils 0.7 ± 2.2	Mean eosinophils 65.0 ± 43.0
No	Authors, year	Study design	Sample size (treatment / control)	Intervention / treatment	Symptoms (M ± SD / %)			
					Baseline	Post-treatment	Baseline	Post-treatment
1	Strauman et al. (2010)	Randomised controlled trial	36 (18/18)	OVB vs placebo	Dysphagia Scale 5.61 ± 1.33	Dysphagia Scale 2.22 ± 2.07	Dysphagia Scale 5.33 ± 0.97	Dysphagia Scale 4.72 ± 1.96

2	Lucendo et al. (2019)	Randomised controlled trial	88 (59/29)	BOT vs placebo	Dysphagia Scale $34.6 \pm 16.4$	Dysphagia Scale $14.5 \pm 16.4$	Dysphagia Scale $36.4 \pm 12.4$	Dysphagia Scale $24.9 \pm 11.0$
3	Alexander et al. (2012)	Randomised controlled trial	34 (19/15)	FP vs placebo	—	—	—	—
4	Straumann et al. (2020)*	Randomised controlled trial	136 (68/68)	BOT (0.5 mg) vs placebo	Dysphagia Scale $1 \pm 0.9$	Dysphagia Scale $0 \pm 2.0$	Dysphagia Scale $1 \pm 0.8$	Dysphagia Scale $3 \pm 2.9$
5	Straumann et al. (2020)*	Randomised controlled trial	136 (68/68)	BOT (1 mg) vs placebo	Dysphagia Scale $1 \pm 0.9$	Dysphagia Scale $0 \pm 1.8$	Dysphagia Scale $1 \pm 0.8$	Dysphagia Scale $3 \pm 2.9$
6	Straumann et al. (2011)	Randomised controlled trial	28 (14/14)	OVB vs placebo	Dysphagia Scale $0.79 \pm 1.37$	Dysphagia Scale $2.29 \pm 2.43$	Dysphagia Scale $0.71 \pm 1.20$	Dysphagia Scale $4.0 \pm 2.18$

## Clinical remission

In most studies, the primary criterion for assessing clinical response was the dynamics of dysphagia (Fig. 1), and in two studies, additionally, odynophagia [18, 21]. Alexander et al. [19] used a 2-week version of the Mayo Dysphagia Questionnaire as an assessment scale [24]. Lucendo et al. [21] and Straumann et al. [18] evaluated clinical remission using a numerical dysphagia and odynophagia rating scale of 0 to 10 points, according to the severity of the symptoms. The Straumann et al. studies [20, 22] used a non-validated rating scale. Data of rating scales before and after treatment are shown in Table 2.

According to the results of our meta-analysis, topical steroids showed greater efficacy than placebo in inducing and maintaining clinical remission – OR 4.86 (95 % CI: 1.4; 16.86),  $p = 0.01$  and OR 11.06 (95 % CI: 4.62; 26.45),  $p < 0.001$ , respectively. The heterogeneity index ( $I^2$ ) was 61 % and 44 %, and a random-effects model was used.

## Discussion

The aim of our systematic review with meta-analysis was to evaluate the efficacy of topical steroids compared with placebo in the therapy of EoE in adolescent and adult patients. Five RCTs were included in the quantitative analysis. In all studies, the primary efficacy criterion was the achievement of clinical and histological remission, which corresponds to the latest Russian and European clinical guidelines [1, 3]. In this meta-analysis, we obtained data clearly demonstrating the advantage of topical steroids therapy over placebo in both achieving and maintaining histological and clinical remission. In several major meta-analyses, the efficacy of topical steroids in the induction and maintenance of histological remission completely correlates with our results, but the effectiveness of drugs in achieving and maintaining clinical response was lower, or did not reach statistical significance compared to placebo [9, 25]. Most likely, this discrepancy is associated with the study of the therapeutic effect in both adult patients and in the pediatric population, which is characterized by more diverse clinical manifestations.

In all studies investigating induction therapy, rapid histologic remission was observed with both budesonide and fluticasone, whereas clinical response required longer therapeutic exposure. In the study by Lucendo et al. [21] the duration of induction therapy was 6 weeks;

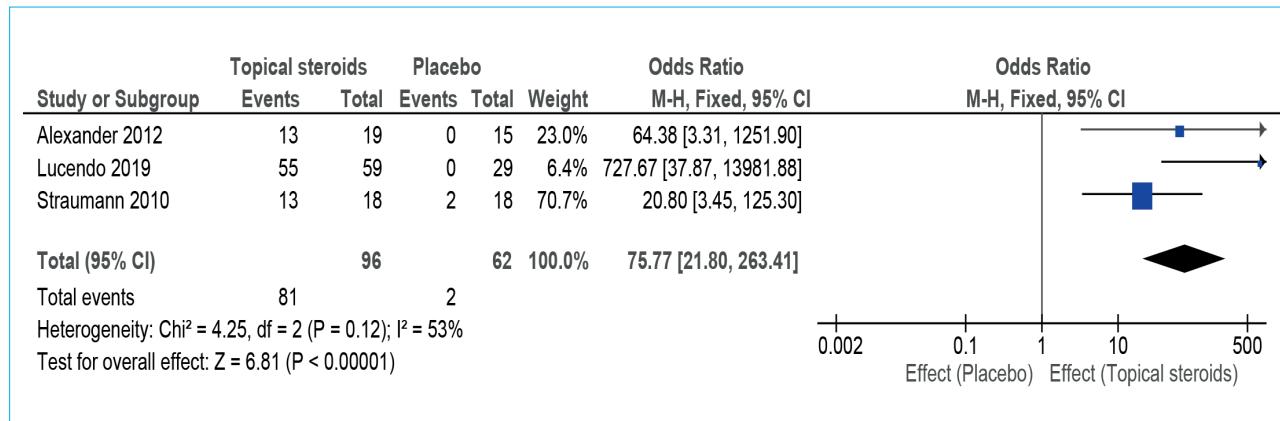


Fig. 2. Comparison of efficacy of topical steroids and placebo in inducing histological remission

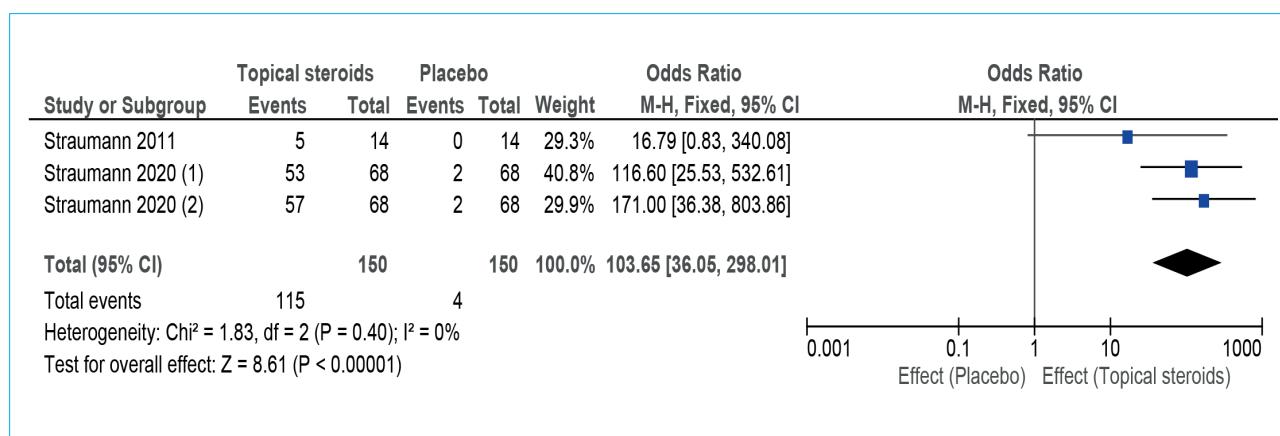


Fig. 3. Comparison of efficacy of topical steroids and placebo in maintaining histological remission

by the end of treatment, 93.2 % of patients in the main group reached histologic remission, whereas only 59.3 % of patients achieved clinical remission. After the primary part of the study, there was an additional phase of 6 weeks open-label budesonide treatment, in which patients from the control group and patients from the main group who did not respond to the initial therapy were included. The dose and method of drug administration was equal to the first phase of the study. As a result, by 12 weeks of budesonide therapy, 84.7 % (50 of 59) of patients had achieved complete clinical and histological remission. The slower clinical response is most likely associated with the process of remodeling as a pathophysiological manifestation of the disease expressed by the development of submucosal fibrosis and formation of strictures, especially in the long-term absence of therapy. It has been shown that the expression of genes associated with tissue remodeling, in particular TGF-B1 and tenascin C, significantly decreases during treatment with topical steroids, which does not exclude the possibility of preventing

remodeling, as well as the reversibility of this process with prolonged therapy [20, 22, 26, 27].

A comparative analysis of different modes of drug administration and dosing regimens revealed the advantage of the liquid form (suspension, orodispersible tablet) over aerosol due to a longer contact with the mucous membranes and a prolonged therapeutic effect. The optimal dose of budesonide in inducing remission is 1 mg twice daily, while fluticasone is 800 ug twice daily. In a study by Straumann et al. [18] investigated different dosing regimens of budesonide for long-term maintenance remission of EoE, no statistically significant difference was found between the use of 1 mg twice daily and 2 mg twice daily, both regimens demonstrated high efficacy and safety. In a previously published study by Straumann et al., it was noted that budesonide maintenance therapy at a dose of 250 ug twice daily is slightly superior to placebo in effectiveness and is not adequate for long-term maintenance of histological and clinical remission of the disease [22]. Thus, budesonide at a dose of 1 mg twice daily is the optimal choice for maintenance therapy of EoE.

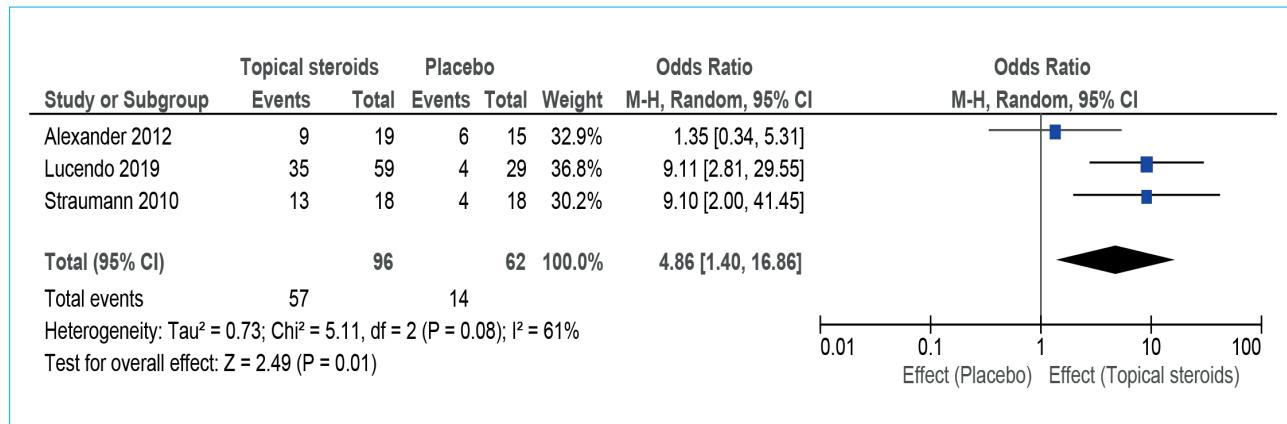


Fig. 4. Comparison of efficacy of topical steroids and placebo in inducing clinical remission

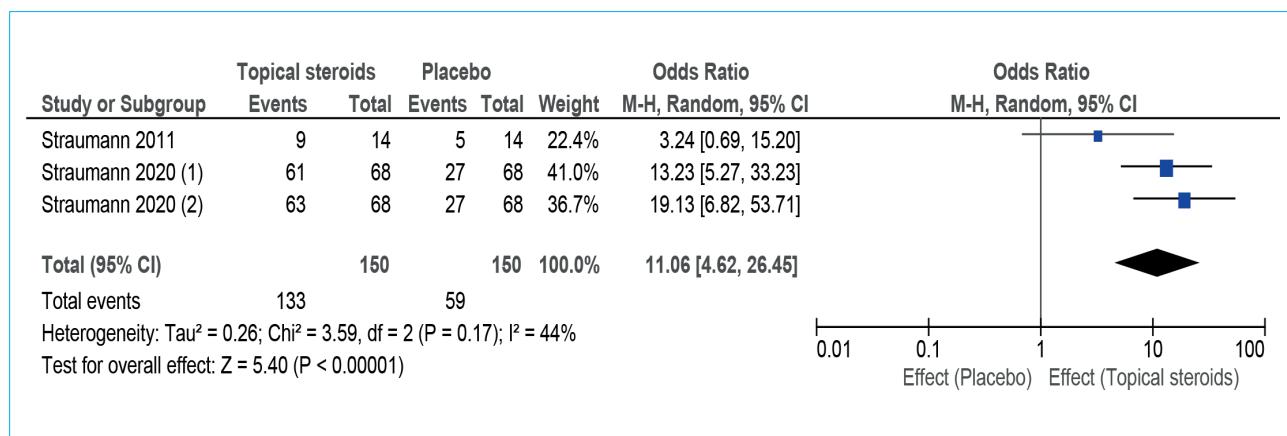


Fig. 5. Comparison of efficacy of topical steroids and placebo in maintaining clinical remission

In all studies, topical steroids demonstrated high safety and no significant adverse effects. Esophageal candidiasis in the main group occurred in an average of a quarter of patients, and in most cases it was asymptomatic and had a mild form. Thus, this is the first systematic review and meta-analysis evaluating complex effect of topical steroids therapy both for induction and maintenance of clinical and histological remission in adolescent and adult patients with EoE. The main limitation of our work is the small amount of published studies dedicated to the induction and maintenance of remission in adolescent and adult patients. Also, the lack of a standardized validated clinical symptom

assessment scale complicated the assessment of the dynamics of clinical response.

## Conclusion

Topical corticosteroids represent an effective group of drugs for inducing and maintaining histologic and clinical remission in adolescent and adult patients with EoE compared with placebo. More prospective clinical studies on the induction and maintenance of remission and the development and use of a single validated clinical symptom assessment scale are needed to further investigate the effects of topical steroids in EoE therapy.

## Литература / References

1. Lucendo A.J., Molina-Infante J., Arias Á., von Arnim U., Bredenoord A.J., Bussmann C., et al. Guidelines on eosinophilic esophagitis: evidence-based statements and recommendations for diagnosis and management in children and adults. *United Eur Gastroenterol J.* 2017;5:335–58. DOI: 10.1177/2050640616689525
2. Dellow E.S., Hirano I. Epidemiology and Natural History of Eosinophilic Esophagitis. *Gastroenterology.* 2018;154:319–32.e3. DOI: 10.1053/j.gastro.2017.06.067
3. Ивашик В.Т., Маев И.В., Трухманов А.С., Лапина Т.Л., Андреев Д.Н., Баранская Е.К. и др. Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению эозинофильного эзофагита. *Рос журн гастроэнтерол гепатол колопроктол.* 2018;28:84–98. [Ivashkin V.T., Maev I.V., Trukhmanov A.S., Lapina T.L., Andreev D.N., Baranskaya E.K., et al. Clinical Guidelines of the Russian Gastroenterological Association on the Diagnostics and Treatment of Eosinophilic Esophagitis. *Rus J Gastroenterol Hepatol Coloproctol.* 2018;28(6):84–98 (In Russ.)]. DOI: 10.22416/1382-4376-2018-28-6-84-98
4. Navarro P., Arias A., Arias-González L., Laserna-Mendietta E.J., Ruiz-Ponce M., Lucendo A.J. Systematic review with meta-analysis: the growing incidence and prevalence of eosinophilic oesophagitis in children and adults in population-based studies. *Aliment Pharmacol Ther.* 2019;49:1116–25. DOI: 10.1111/apt.15231
5. de Rooij W.E., Barendsen M.E., Warners M.J., van Rhijn B.D., Verheij J., Bruggink A.H., et al. Emerging incidence trends of eosinophilic esophagitis over 25 years: Results of a nationwide register-based pathology cohort. *Neurogastroenterol Motil.* 2021 ;33(7). DOI: 10.1111/nmo.14072
6. Gunasekaran T.S., Kory V., Sonawane S..S, Al Rasheed M.R.H., Adley B., Schwartz A., et al. Comprehensive Comparison of Dysphagia Predominant Eosinophilic Esophagitis: With and Without Food Impaction. *SN Compr Clin Med.* 2021;3:2134–40. DOI: 10.1007/s42399-021-00889-1
7. Taft T.H., Kern E., Keefer L., Burstein D., Hirano I. Qualitative assessment of patient-reported outcomes in adults with eosinophilic esophagitis. *J Clin Gastroenterol.* 2011;45:769–74. DOI: 10.1097/MCG.0b013e3182166a5a
8. Hirano I., Chan E.S., Rank M.A., Sharaf R.N., Stollman N.H., Stukus D.R., et al. AGA Institute and the Joint Task Force on Allergy-Immunology Practice Parameters Clinical Guidelines for the Management of Eosinophilic Esophagitis. *Gastroenterology.* 2020;158:1776–86. DOI: 10.1053/j.gastro.2020.02.038
9. Murali A.R., Gupta A., Attar B.M., Raci V., Koduru P. Topical steroids in eosinophilic esophagitis: Systematic review and meta-analysis of placebo-controlled randomized clinical trials. *J Gastroenterol Hepatol.* 2016;31:1111–9. DOI: 10.1111/jgh.13281
10. Tan N. Di, Xiao Y.L., Chen M.H. Steroids therapy for eosinophilic esophagitis: Systematic review and meta-analysis. *J Dig Dis.* 2015;16:431–42. DOI: 10.1111/1751-2980.12265
11. Dellow E.S., Katzka D.A., Collins M.H., Hamdani M., Gupta S.K., Hirano I., et al. Budesonide Oral Suspension Improves Symptomatic, Endoscopic, and Histologic Parameters Compared With Placebo in Patients With Eosinophilic Esophagitis. *Gastroenterology.* 2017;152:776–86.e5. DOI: 10.1053/j.gastro.2016.11.021
12. Greuter T., Safroneeva E., Bussmann C., Biedermann L., Vavricka S.R., Katzka D.A., et al. Maintenance Treatment Of Eosinophilic Esophagitis With Swallowed Topical Steroids Alters Disease Course Over A 5-Year Follow-up Period In Adult Patients. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2019;17:419–28.e6. DOI: 10.1016/j.cgh.2018.05.045
13. Greuter T., Bussmann C., Safroneeva E., Schoepfer A.M., Biedermann L., Vavricka S.R., et al. Long-Term Treatment of Eosinophilic Esophagitis with Swallowed Topical Corticosteroids: Development and Evaluation of a Therapeutic Concept. *Am J Gastroenterol.* 2017;112:1527–35. DOI: 10.1038/ajg.2017.202
14. Kuchen T., Straumann A., Safroneeva E., Romero Y., Bussmann C., Vavricka S., et al. Swallowed topical corticosteroids reduce the risk for long-lasting bolus impactions in eosinophilic esophagitis. *Allergy Eur J Allergy Clin Immunol.* 2014;69:1248–54. DOI: 10.1111/all.12455
15. Moher D., Liberati A., Tetzlaff J., Altman D.G., Altman D., Antes G., et al. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: The PRISMA statement. *PLoS Med* 2009;6. DOI: 10.1371/journal.pmed.1000097
16. Higgins J.P.T., Altman D.G., Götzsche P.C., Jüni P., Moher D., Oxman A.D., et al. The Cochrane Collaboration's tool for assessing risk of bias in randomised trials. *BMJ.* 2011;343:1–9. DOI: 10.1136/bmj.d5928
17. Hozo S.P., Djulbegovic B., Hozo I. Estimating the mean and variance from the median, range, and the size of a sample. *BMC Med Res Methodol.* 2005;5:1–10. DOI: 10.1186/1471-2288-5-13
18. Straumann A., Lucendo A.J., Miehlke S., Vieth M., Schlag C., Biedermann L., et al. Budesonide Orodispersible Tablets Maintain Remission in a Randomized, Placebo-Controlled Trial of Patients With Eosinophilic Esophagitis. *Gastroenterology.* 2020;159:1672–85.e5. DOI: 10.1053/j.gastro.2020.07.039
19. Alexander J.A., Jung K.W., Arora A.S., Enders F., Katzka D.A., Kephart G.M., et al. Swallowed Fluticasone Improves Histologic but Not Symptomatic Response of Adults With Eosinophilic Esophagitis. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2012;10:742–9.e1. DOI: 10.1016/j.cgh.2012.03.018
20. Straumann A., Conus S., Degen L., Felder S., Kummer M., Engel H., et al. Budesonide is effective in adolescent and adult patients with active eosinophilic esophagitis. *Gastroenterology.* 2010;139:1526–37.e1. DOI: 10.1053/j.gastro.2010.07.048
21. Lucendo A.J., Miehlke S., Schlag C., Vieth M., von Arnim U., Molina-Infante J., et al. Efficacy of Budesonide Orodispersible Tablets as Induction Therapy for Eosinophilic Esophagitis in a Randomized Placebo-Controlled Trial. *Gastroenterology.* 2019;157:74–86.e15. DOI: 10.1053/j.gastro.2019.03.025
22. Straumann A., Conus S., Degen L., Frei C., Bussmann C., Beglinger C., et al. Long-Term Budesonide Maintenance Treatment Is Partially Effective for Patients With Eosinophilic Esophagitis. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2011;9:400–9. DOI: 10.1016/j.cgh.2011.01.017
23. Lai A.L., Giris S., Liang Y., Carr S., Huynh H.Q. Diagnostic criteria for eosinophilic esophagitis: A 5-year retrospective review in a pediatric population. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2009;49:63–70. DOI: 10.1097/MPG.0b013e318184c917
24. McElhinney J., Lohse M.R., Arora A.S., Peloquin J.M., Geno D.M., Kuntz M.M., et al. The Mayo Dysphagia Questionnaire-30: Documentation of reliability and validity of a tool for interventional trials in adults with esophageal disease. *Dysphagia.* 2010;25:221–30. DOI: 10.1007/s00455-009-9246-8
25. De Heer J., Miehlke S., Rösch T., Morgner A., Werner Y., Ehlken H., et al. Histologic and Clinical Effects of Different Topical Corticosteroids for Eosinophilic Esophagitis: Lessons from an Updated Meta-Analysis of Placebo-Controlled Randomized Trials. *Digestion.* 2020. <https://doi.org/10.1159/000507571>.
26. Aceves S.S. Remodeling and fibrosis in chronic eosinophil inflammation. *Dig Dis.* 2014;32:15–21. DOI: 10.1159/000357004
27. Cheng E., Souza R.F., Spechler S.J. Tissue remodeling in eosinophilic esophagitis. *Am J Physiol — Gastrointest Liver Physiol.* 2012; 303(11), G1175–G1187. DOI: 10.1152/ajpgi.00313.2012

### Information about the authors

**Anastasia A. Makushina\*** — graduate student, 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>

**Olga A. Storonova** — Cand. Sci. (Med.), Physician (functional diagnostics), Vasilenko Clinic of Internal Disease Propaedeutics, Gastroenterology and Hepatology, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). Contact information: storonova@yandex.ru;

119435, Moscow, Pogodinskaya str., 1, bld. 1.  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0960-1166>

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

Contact information: alexander.trukhmanov@gmail.com;  
119435, Moscow, Pogodinskaya str., 1, bld. 1.  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3362-2968>

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

Contact information: tatlapina@gmail.com; 119435;  
Moscow, Pogodinskaya str., 1, bld. 1.  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4456-8725>

**Vladimir T. Ivashkin** — Dr. Sci. (Med.), Full Member of the Russian Academy of Sciences, Prof., Departmental Head, Department of Internal Disease Propaedeutics, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University.

Contact information: ivashkin\_v\_t@staff.sechenov.ru;  
119435, Moscow, Pogodinskaya str., 1, bld. 1.  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6815-6015>

### Сведения об авторах

**Макушина Анастасия Алексеевна\*** — аспирант кафедры пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет).

Контактная информация: makushinanast@gmail.com;  
119435, Москва, ул. Погодинская, д. 1, стр. 1.  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1390-2981>

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

Контактная информация: storonova@yandex.ru;  
119435, г. Москва, ул. Погодинская, д. 1, стр. 1.  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0960-1166>

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

Контактная информация: alexander.trukhmanov@gmail.com;  
119435, г. Москва, ул. Погодинская, д. 1, стр. 1.  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3362-2968>

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

Контактная информация: tatlapina@gmail.com;  
119435, г. Москва, ул. Погодинская, д. 1, стр. 1.  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4456-8725>

**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>

Submitted: 06.04.2022 Accepted: 30.06.2022 Published: 30.09.2022  
Поступила: 06.04.2022 Принята: 30.06.2022 Опубликована: 30.09.2022

\* Corresponding author / Автор, ответственный за переписку



# Эффективность эзофагопротектора в лечении гастроэзофагеальной рефлюксной болезни с внепищеводной симптоматикой: результаты открытого наблюдательного многоцентрового исследования

Ю.А. Кучеряый<sup>1</sup>, Д.Н. Андреев<sup>2,\*</sup>, Е.Ю. Ерёмина<sup>3</sup>, А.А. Гильманов<sup>4</sup>, О.В. Назарова<sup>5</sup>, Е.А. Сиднева<sup>6</sup>, Ю.Г. Топалова<sup>7</sup> от имени коллектива исследователей протокола EXTRASOXX

<sup>1</sup> АО «Ильинская больница», Красногорск, Российская Федерация

<sup>2</sup> ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Российская Федерация

<sup>3</sup> ФГБОУ ВО «Мордовский государственный университет имени Н.П. Огарёва» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Саранск, Российская Федерация

<sup>4</sup> ГАУЗ «Городская детская больница № 1», Казань, Российская Федерация

<sup>5</sup> ГАУЗ «Межрегиональный клинико-диагностический центр», Казань, Российская Федерация

<sup>6</sup> Медицинский центр «КайКлиник» ООО «СПК», Нижний Новгород, Российская Федерация

<sup>7</sup> ФГБОУ ВПО «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Российская Федерация

**Цель.** Изучение влияния эзофагопротектора «Альфазокс» на экстраэзофагеальные симптомы у пациентов с ГЭРБ.

**Материалы и методы.** Проведено проспективное открытое многоцентровое пострегистрационное наблюдательное исследование. В исследование были включены 546 пациентов в возрасте от 6 до 85 лет (средний возраст больных  $42,4 \pm 16,9$  года) с верифицированным при эндоскопии и/или pH-метрии диагнозом ГЭРБ и наличием у них экстраэзофагеальных симптомов болезни согласно результатам объективного обследования и консультаций специалистов. Лечащим врачом назначен курс лечения медицинским изделием «Альфазокс» (комбинации гиалуроновой кислоты и хондроитина сульфата) в соответствии с инструкцией по медицинскому применению. 51 исследователь в 26 городах России проводил набор пациентов. Исследование в хронологическом порядке состояло из визита скрининга и двух регистрируемых визитов (период наблюдения в рамках применения эзофагопротектора «Альфазокс»). Визит скрининга проводили в день поступления пациента. Визит 1 мог быть проведен в тот же день, что и визит скрининга, тогда как визит 2 — через 4–5 недель после визита 1 по окончании курса лечения. Во время каждого визита исследователь заполнял форму карты пациента (опросник RSI, опросник оценки частоты и тяжести пищеводных симптомов, опросник оценки пациентом удовлетворенности лечением по 5-балльной шкале Лайкера).

**Результаты.** Согласно полученным результатам по завершении исследования у 42,7 % (95 % ДИ: 38,5–46,9) отмечалось полное исчезновение экстраэзофагеальных симптомов ГЭРБ (опросник RSI = 0 баллов). При сравнении средних значений суммарного балла RSI до и после лечения также был отмечен статистически значимый регресс с 13,8 балла (95 % ДИ: 13,2–14,4) на визите 1 до 2,0 балла (95 % ДИ: 1,8–2,2) на визите 2. Таким образом, снижение показателя суммарного балла было значительным — более чем на 80 % от исходного значения. При анализе динамики индивидуальных показателей шкалы RSI до и после лечения отмечен достоверный регресс выраженности всех симптомов заболевания. Доля пациентов, принимавших антацидсодержащие препараты на визите 1, значительно сократилась с 58,2 % (95 % ДИ: 54,0–62,4) до 15,2 % (95 % ДИ: 12,1–18,3) к визиту 2. Средний балл по шкале Лайкера удовлетворенностью лечением составил 4,8 (95 % ДИ: 4,8–4,9), средний балл по шкале Лайкера удовлетворенностью удобством применения «Альфазокса» — 4,7 (95 % ДИ: 4,6–4,7).

**Вывод.** Настоящее проспективное наблюдательное многоцентровое исследование продемонстрировало, что добавление Альфазокса к стандартной терапии ГЭРБ способствует достоверному регрессу как пищеводной, так и внепищеводной симптоматики, а также снижению потребности в приеме антацидных препаратов.

**Ключевые слова:** гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, внепищеводные симптомы, эзофагопротектор

**Конфликт интересов.** Наблюдательное исследование проведено при поддержке «Альфасигма Рус».

**Благодарность:** Авторы выражают искреннюю благодарность всем пациентам, которые согласились принять участие в данном исследовании, а также своим уважаемым коллегам из исследовательских центров, задействованных в проведении данного исследования, без которых данный труд был бы невозможен.

# Альфазокс

Раствор для приема внутрь  
в пакетиках-саше по 10 мл

Гиалуроновая кислота  
Хондроитина сульфат  
Полоксамер 407



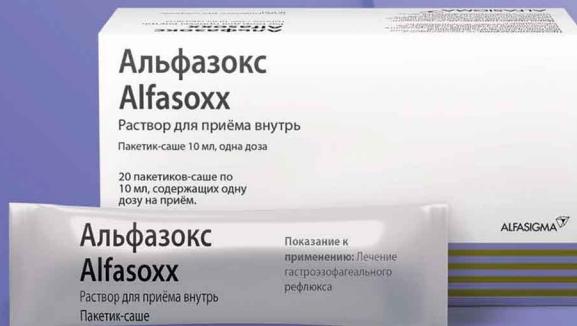
Защита там, где  
это необходимо

## SMART\*-РЕШЕНИЕ для лечения ГЭРБ\*\*

**Принципиально новый продукт** для лечения гастроэзофагеальной рефлюксной болезни, действие которого направлено на защиту и восстановление<sup>1</sup> слизистой пищевода

**Способствует:**

- заживлению и восстановлению<sup>1</sup>
- снижению воспаления<sup>1</sup>
- устранению симптомов<sup>1</sup>



### 1. КРАТКАЯ ИНСТРУКЦИЯ ПО ПРИМЕНЕНИЮ АЛЬФАЗОКС. Раствор для приема внутрь.

Регистрационное удостоверение на медицинское изделие от 19 ноября 2018 года № РЗН-2017/5664.

ПРОИЗВОДИТЕЛЬ: «Афарм С.р.л.», Вив Рома, 26 – 28041 Ароня (НО), Италия. СОСТАВ МЕДИЦИНСКОГО ИЗДЕЛИЯ: Раствор для приема внутрь Альфазокс, Пакетики – саше 10 мл, в упаковке 20 пакетиков – саше.

ОПИСАНИЕ ИЗДЕЛИЯ: Медицинское изделие Альфазокс действует механически, обеспечивая быстрое устранение симптомов, обусловленных гастроэзофагеальным рефлюксом (ГЭР). Гастроэзофагальная рефлюксная болезнь (ГЭРБ) характеризуется такими симптомами как изжога, кислотный рефлюкс либо некислотный (смешанный, щелочной) рефлюкс, кашель и дисфония, которые могут быть связаны с наличием эрозивных дефектов слизистой пищевода. Выраженность симптомов ГЭРБ часто усиливается в положении на спине, поэтому состояние пациентов ухудшается в ночные времена. Комбинация гиалуроновой кислоты и хондроитина сульфата обеспечивает защиту слизистой оболочки желудка и пищевода. Наличие в составе Альфазокс компонента «Полоксамер 407», обладающего высокой способностью к биодеградации, обеспечивает надежный контакт комплекса «гиалуроновая кислота – хондроитина сульфат» с поверхностью стенки пищевода, способствуя её защите от агрессивного воздействия соляной кислоты желудка. Хондроитина сульфат также способствует восстановлению слизистой оболочки пищевода и желудка. Альфазокс способствует снижению воспаления и заживлению эрозий слизистой при эзофагите и гастродуodenитах. ПОКАЗАНИЕ К ПРИМЕНЕНИЮ: Лечение гастроэзофагеального рефлюкса. ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ: Не рекомендуется применять Альфазокс в случаях известной или подозреваемой повышенной чувствительности к любому его компоненту. Не рекомендуется применять Альфазокс беременным и кормящим женщинам, так как соответствующие исследования не проводились. УКАЗАНИЯ ПО БЕЗОПАСНОСТИ: Нельзя превышать рекомендованную дозу. Если симптомы ГЭР сохраняются, или возникли нежелательные явления, необходимо обратиться к врачу. Нельзя применять после истечения срока годности, указанного на упаковке. Не замораживать. Хранить в недоступном для детей месте. Ингредиенты: натрия гиалуронат, хондроитина сульфат натрия, кислип C, полоксамер 407, поливинилпирролидон, бензоат натрия, сорбат калия, ароматизатор, вода. ПРИМЕНЕНИЕ: Пакетики-саше: по 1 пакетику (10 мл) после основных приемов пищи и перед сном или в соответствии с рекомендациями врача. ХРАНЕНИЕ: При температуре от +5 °C до +30 °C. Не замораживать. СРОК ГОДНОСТИ: 36 месяцев. СЛУЖБА ПОДДЕРЖКИ ПОКУПАТЕЛЕЙ: ООО «Альфасигма Рус» 125009 г. Москва, Тверская ул., 22/2 корп. 1, 4 этаж, пом. VII, комн. 1. Тел./факс: +7 (495) 225-3626, эл. адрес: info.ru@alfasigma.com

\* SMART (англ.) – умное. \*\* ГЭРБ – гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь.



# 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](http://www.gastro.ru)



**Группа исследователей протокола EXTRASOXX:** Амеличкина Маргарита Константиновна, Белослудцева Ольга Александровна, Белянцева Наталья Вячеславовна, Бродичко Алена Ивановна, Бунева Валерия Евгеньевна, Бурханов Ринат Рифкатович, Васильев Роман Владимирович, Вершинина Гульнара Аташевна, Гильманов Альберт Альфредович, Гончарова Екатерина Юрьевна, Гурикова Ирина Анатольевна, Дудкина Ольга Александровна, Егорова Наталия Константиновна, Еремина Елена Юрьевна, Иванкова Анна Викторовна, Каюк Ирина Георгиевна, Карпенко Ксения Владимировна, Кашина Мария Александровна, Крищенко Валерий Николаевич, Кучина Екатерина Серимжановна, Ланг Виктор Яковлевич, Лапшина Ольга Николаевна, Лахин Владимир Владимирович, Малютина Наталия Михайловна, Маринчук Светлана Александровна, Мельникова Екатерина Владимировна, Мищерина Ольга Юрьевна, Моисеенко Елена Евгеньевна, Назарова Вероника Сергеевна, Назарова Ольга Валерьевна, Найденова Анна Георгиевна, Оферина Татьяна Владимировна, Пак Екатерина Сергеевна, Панёнков Андрей Николаевич, Петрова Татьяна Максимовна, Пильчук Елена Владимировна, Прилепская Светлана Ивановна, Пушкирева Ольга Николаевна, Сафина Диляра Дамировна, Сафонова Надежда Геннадьевна, Секретарева Лада Анатольевна, Сиднева Евгения Александровна, Смирнова Наталья Владимировна, Стародубцев Ярослав Владимирович, Стасева Ирина Вячеславовна, Степкина Яна Михайловна, Топалова Юлия Геннадьевна, Трибунская Светлана Александровна, Чикунова Марина Валерьевна, Шанава Олеся Анатольевна, Шмелева Елена Валерьевна.

**Для цитирования:** Кучерявый Ю.А., Андреев Д.Н., Ерёмина Е.Ю., Гильманов А.А., Назарова О.В., Сиднева Е.А., Топалова Ю.Г. от имени коллектива исследователей протокола EXTRASOXX. Эффективность эзофагопротектора в лечении гастроэзофагальной рефлюксной болезни с внепищеводной симптоматикой: результаты открытого наблюдательного многоцентрового исследования. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2022;32(4):38–49. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2022-32-4-38-49>

## Efficacy of Esophageal Protector in Treating Gastroesophageal Reflux Disease with Extraesophageal Symptoms: a Multicenter, Open-Label, Observational Study

Yury A. Kucheryavy<sup>1</sup>, Dmitry N. Andreyev<sup>2,\*</sup>, Elena Yu. Eryomina<sup>3</sup>, Albert A. Gilmanov<sup>4</sup>, Olga V. Nazarova<sup>5</sup>, Yevgeniya A. Sidneva<sup>6</sup>, Yuliya G. Topalova<sup>7</sup> on behalf of EXTRASOXX study team

<sup>1</sup> Ilyinskaya Hospital JSC, Krasnogorsk, Russian Federation

<sup>2</sup> Moscow State University of Medicine and Dentistry named after A. I. Evdokimov, Moscow, Russian Federation

<sup>3</sup> N. P. Ogarev Mordovia State University, Saransk, Russian Federation

<sup>4</sup> Municipal Children's Hospital No. 1, Kazan, Russian Federation

<sup>5</sup> Interregional Clinical Diagnostic Center, Kazan, Russian Federation

<sup>6</sup> KaiClinic Medical Center under Construction and Industrial Company LLC, Nizhny Novgorod, Russian Federation

<sup>7</sup> North-Western State Medical University named after I. I. Mechnikov, St. Petersburg, Russian Federation

**Aim:** to assess effects of esophageal protector Alfasoxx on extraesophageal symptoms in patients with GERD.

**Materials and methods.** A prospective open multicenter post-registration observational study was conducted. The study included 546 patients aged 6 to 85 years (the average age of patients is  $42.4 \pm 16.9$  years) with a verified diagnosis of GERD (endoscopically and/or pH-metrically), the presence of extraesophageal symptoms of the disease (according to the results of an objective examination and consultations of specialists), to whom the attending physician prescribed a course of treatment with a medical device Alfasoxx in accordance with the instructions for medical use. The patients were recruited by 51 researchers in 26 cities of Russia. The study in chronological order consisted of a screening visit and two recorded visits (the observation period within the framework of the use of the Alfasoxx esophagoprotector). The screening visit was conducted on the day of the patient's admission. Visit 1 could be conducted on the same day as the screening visit, whereas visit 2 was conducted 4–5 weeks after visit 1 at the end of the course of treatment.

**Results.** According to the results obtained, at the end of the study, 42.7 % (95 % CI: 38.5–46.9) had complete disappearance of extraesophageal GERD symptoms (questionnaire RSI = 0 points). When comparing the average values of the total RSI score before and after treatment, there was also a statistically significant regression from 13.8 points (95 % CI: 13.2–14.4) at visit 1 to 2.0 points (95 % CI: 1.8–2.2) at visit 2. Thus, the decrease in the total score was significant and exceeded 80 % of the initial value. When analyzing the dynamics of individual indicators of the RSI scale before and after treatment, a significant regression in the severity of all symptoms of the disease was noted. In addition, the results showed that the proportion of patients taking antacid-containing drugs at visit 1 significantly decreased from 58.2 % (95 % CI: 54.0–62.4) to 15.2 % (95 % CI: 12.1–18.3) by visit 2. The average score on the Likert scale of satisfaction with treatment was 4.8 (95 % CI: 4.8–4.9), whereas the convenience of using Alfasoxx is 4.7.

**Conclusion.** This prospective observational multicenter study demonstrated that the addition of Alfasoxx to standard GERD therapy contributes to a significant regression of both esophageal and extraesophageal symptoms, as well as a decrease in the need for antacid medications.

**Keywords:** gastroesophageal reflux disease; extraesophageal symptoms; esophagoprotector

**Conflict interest.** The observational study was conducted with the support of Alfasiigma Rus.

**The EXTRASOXX study team:** Amelichkina Margarita Konstantinovna, Belosludtseva Olga Alexandrovna, Belyantseva Natalia Vyacheslavovna, Brodichko Alyona Ivanovna, Buneva Valeria Evgenievna, Burkhanov Rinat Rifkatovich, Vasiliev Roman Vladimirovich, Vershinina Gulnara Atashevna, Gilmanov Albert Alfredovich, Goncharova Ekaterina Yuryevna, Gurikova Irina Anatolyevna, Dudkina Olga Alexandrovna, Egorova Natalia Konstantinovna, Eremina Elena Yuryevna, Ivankova Anna Viktorovna, Kanyuk Irina Georgievna, Karpenko Ksenia Vladimirovna, Kashina Maria Alexandrovna, Krishchenko Valery Nikolaevich, Kuchina Ekaterina Serimzhanovna, Lang Viktor Yakovlevich, Lapshina Olga Nikolaevna, Lakhin Vladimir Vladimirovich, Malyutina Natalia Mikhailovna, Marinchuk Svetlana Aleksandrovna, Melnikova Ekaterina Vladimirovna, Mishcherina Olga Yuryevna, Moiseenko Elena Evgenyevna, Nazarova Veronika Sergeevna, Nazarova Olga Valeryevna, Naidenova Anna Georgievna, Oferina Tatiana Vladimirovna, Pak Ekaterina Sergeevna, Panenkov Andrey Nikolaevich, Petrova Tatiana Maksimovna, Pilchuk Elena Vladimirovna, Prilepskaya Svetlana Ivanovna, Pushkareva Olga Nikolaevna, Safina Dilyara Damirovna, Safonova Nadezhda Gennadieva, Sekretareva Lada Anatolyevna, Sidneva Evgeniya Aleksandrovna, Smirnova Natalia Vladimirovna, Starodubtsev Yaroslav Vladimirovich, Staseva Irina Vyacheslavovna, Stepkina Yana Mikhailovna, Topalova Yulia Gennadieva, Tribunskaya Svetlana Aleksandrovna, Chikunova Marina Valeryevna, Shanava Olesya Anatolyevna, Shmeleva Elena Valeryevna.

**For citation:** Kucheryavy Yu. A., Andreyev D. N., Eryomina E. Yu., Gilmanov A. A., Nazarova O. V., Sidneva Ye. A., Topalova Yu. G. on behalf of EXTRASOXX study team. Efficacy of Esophageal Protector in Treating Gastroesophageal Reflux Disease with Extraesophageal Symptoms: A Multicenter, Open-Label, Observational Study. Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology. 2022;32(4):38–49. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2022-32-4-38-49>

## Введение

Согласно современным представлениям гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь (ГЭРБ) — это заболевание пищевода, обусловленное нарушением моторно-эвакуаторной функции органов гастроэзофагеальной зоны, приводящим к спонтанным и регулярно повторяющимся ретроградным забросам в пищевод желудочного и/или дуоденального содержимого [1, 2]. Патофизиология ГЭРБ носит мультифакторный характер, складывающийся из гетерогенных морффункциональных нарушений, включая дисфункцию нижнего пищеводного сфинктера, увеличение частоты транзиторных релаксаций нижнего пищеводного сфинктера, наличие грыжи пищеводного отверстия диафрагмы, нарушения моторики пищевода, а также альтераций моторной функции желудка [3–5].

На сегодня ГЭРБ является одной из наиболее частых причин обращения за медицинской помощью на уровне первичного звена здравоохранения во многих странах, что обусловлено широкой распространенностю данного заболевания в мировой популяции [3, 6]. Согласно последним данным Global Burden of Disease Study в период с 1990 по 2017 год наблюдается значительный рост общемировых зарегистрированных случаев заболевания — с 424 миллионов (95 % ДИ: 372–477) до 709 миллионов (95 % ДИ: 626–795) [7]. Последний метаанализ J.S. Nirwan et al. (2020 г.), обобщивший результаты 102 исследований, продемонстрировал, что глобальная распространенность ГЭРБ составляет 13,98 % (95 % ДИ: 12,47–15,56) [8]. При этом наиболее высокая частота ГЭРБ отмечается в странах Северной Америки (19,55 %, 95 % ДИ: 15,60–23,83), а низкая — в странах Азии (12,92 %, 95 % ДИ: 10,51–15,53) [8]. Недавно опубликованное многоцентровое исследование распространенности симптомов ГЭРБ у пациентов поликлиник в России с использованием опросника

клиники Мэйо показало, что в крупной выборке респондентов ( $n = 6132$ ) частота заболевания составила 34,2 % [9].

Для ГЭРБ характерной чертой является хронический рецидивирующий паттерн симптоматики, оказывающий существенное негативное влияние на качество жизни больных [3, 10, 11]. Классическими клиническими проявлениями заболевания являются изжога, отрыжка и регургитация, однако в ряде случаев ГЭРБ представлена атипичными симптомокомплексами, которые называют экстраэзофагеальными [11–13]. Согласно глобальному Монреальскому консенсусу (2006 г.) в качестве экстраэзофагеальных синдромов, достоверно ассоциированных с ГЭРБ, рассматриваются кашель, ларингит, бронхиальная астма, а также эрозии твердых тканей зубов рефлюксной этиологии [14]. Ассоциации ГЭРБ с вышеупомянутыми патологическими состояниями неоднократно были подтверждены в рамках систематических обзоров и метаанализов [15–18]. В крупнейшем проспективном мультицентровом когортном исследовании ProGERD ( $n = 6215$ ) экстраэзофагеальные симптомы выявлялись у 32,8 % больных с изжогой [19]. Итальянское исследование показало, что у 74,4 % пациентов с ГЭРБ имеется по крайней мере один внепищеводный симптом, а ларингеальная симптоматика присутствует у большой доли пациентов (19,9–38,7 %) [20]. Аналогичные данные были получены в США, где сочетание ГЭРБ с ларингеальными симптомами наблюдалось у 26 % пациентов [21]. В этой стране в течение 11-летнего периода наблюдений зафиксировано повышение обращений больных к отоларингологам ввиду ларингофарингеального рефлюкса почти в 5 раз [22].

Согласно последним рекомендациям антисекреторная терапия с использованием ингибиторов протонной помпы (ИПП) является терапией первой линии в рамках индукции и поддержания ремиссии ГЭРБ [1, 2, 23, 24]. Вместе с тем эффективность

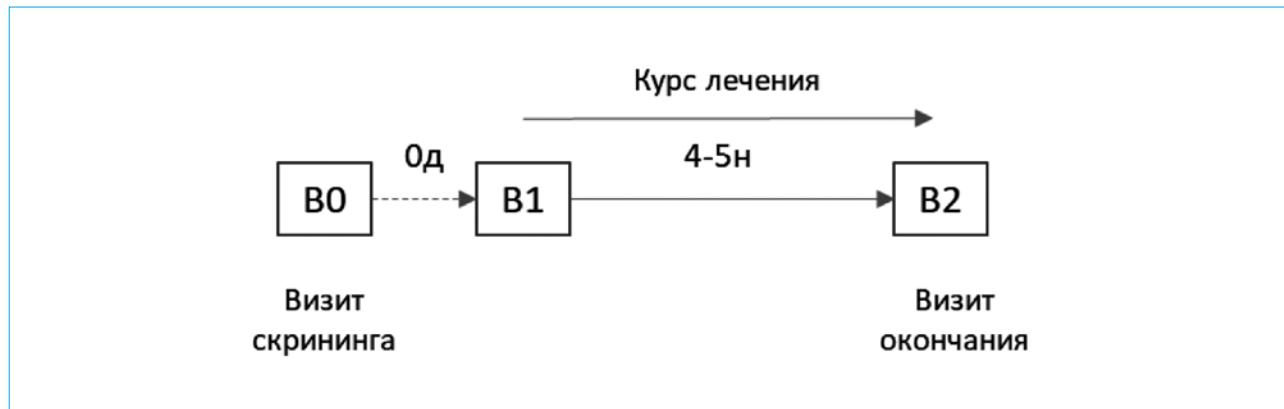


Рис. 1. Дизайн исследования

терапии ИПП у пациентов с внепищеводными симптомами заболевания является субоптимальной. В частности, было продемонстрировано, что примерно у 50 % пациентов не наблюдается терапевтического ответа на лечение в 8–12-недельный период, а у 15 % отмечается лишь частичный ответ [25, 26]. Помимо этого, ИПП действуют только на патофизиологический вектор, связанный с продукцией соляной кислоты, и не способны уменьшать негативное действие других компонентов рефлюкта (включая пепсин и желчь) по отношению к слизистой оболочке пищевода и гортани [27]. В этой связи перспективной представляется оценка эффективности применения в комплексной терапии пациентов с внепищеводными симптомами ГЭРБ эзофагопротектора «Альфазокс», обволакивающего слизистую оболочку пищевода и выступающего в качестве механического барьера в отношении повреждающих факторов [28].

Целью настоящего исследования явилось изучение влияния эзофагопротектора «Альфазокс» на экстраэзофагеальные симптомы у пациентов с ГЭРБ.

## Материалы и методы

### Дизайн исследования

Проведено проспективное открытые многоцентровое пострегистрационное наблюдательное исследование по оценке влияния применения медицинского изделия «Альфазокс» на экстраэзофагеальные симптомы у пациентов с ГЭРБ. В исследование включались пациенты с верифицированным при эндоскопии и/или рН-метрии диагнозом ГЭРБ, наличием у них экстраэзофагеальных симптомов болезни (согласно результатам объективного обследования и консультаций специалистов), которым лечащим врачом назначен курс лечения медицинским изделием «Альфазокс» в соответствии с инструкцией по медицинскому применению. 51 исследователь в 26 городах России проводил набор пациентов.

Пациентов в рамках исследования наблюдали исключительно в период применения

эзофагопротектора «Альфазокс». После прекращения этого периода пациент завершал свое участие в исследовании. Исследование в хронологическом порядке состояло из визита скрининга и двух регистрируемых визитов (период наблюдения в рамках применения эзофагопротектора «Альфазокс»). Визит скрининга проводили в день поступления пациента. Визит 1 мог быть проведен в тот же день, что и визит скрининга, тогда как визит 2 проводился через 4–5 недель после визита 1 по окончании курса лечения (рис. 1). Во время каждого визита исследователь заполнял форму карты пациента.

### Критерии включения и невключения

Соответствие всем следующим критериям для включения в исследование:

- возраст от 6 лет;
- установленный диагноз ГЭРБ;
- наличие экстраэзофагеальных симптомов ГЭРБ (при исключении других причин, которые могут быть связаны с коморбидной патологией);
- назначение лечащим врачом курса лечения медицинским изделием «Альфазокс» по показаниям к применению;
- наличие подписанного пациентом информированного согласия на включение в исследование и обработку персональных данных.

Пациент не мог быть включен в исследование или должен был быть исключен из исследования, если соответствовал хотя бы одному из нижеприведенных критериев невключения/исключения:

- пищевод Баррета;
- злокачественные новообразования;
- язва желудка или двенадцатиперстной кишки в настоящее время или в прошлом году;
- гиперчувствительность или непереносимость гиалуроновой кислоты, хондроитин сульфата или полоксамера 407 в истории болезни;
- беременность, кормление грудью или фертильные женщины, не использующие методы контрацепции;
- участие в другом клиническом исследовании в настоящее время или в последние 30 дней;

- любые другие причины медицинского и немедицинского характера, которые, по мнению врача, могут препятствовать участию пациента в исследовании.

### Конечные точки исследования

#### *Первичные:*

- доля (%) пациентов с полным исчезновением экстразофагеальных симптомов после лечения изделием Альфаэокс (RSI = 0 баллов).

#### *Вторичные:*

- средняя разница в баллах по опроснику RSI для оценки частоты и тяжести экстразофагеальных симптомов ГЭРБ до и после лечения;
- средняя разница в сумме баллов по опроснику оценки частоты и тяжести пищеводных симптомов ГЭРБ до и после лечения;
- оценка частоты приема антацидодержащих препаратов по требованию в период наблюдения;
- оценка пациентом удовлетворенности лечением по 5-балльной шкале Лайкера.

### Этические вопросы проведения исследования

Исследование было подготовлено и проведено в соответствии с законодательными, нормативными, отраслевыми стандартами и применимыми этическими требованиями. Протокол исследования (версия 1.4) был одобрен решением Независимого междисциплинарного комитета по этической экспертизе клинических исследований (выписка из протокола № 10 заседания от 11 июня 2021 года).

### Статистическая обработка данных

Статистическая обработка данных осуществлялась с помощью специального программного обеспечения Statistica 10.0. Первичный и вторичный анализ представлены описательной статистикой. Для описания непрерывных переменных использованы среднее арифметическое значение, стандартное отклонение, 95 % доверительные интервалы. Категориальные переменные представлены в виде частотных процентов. Для тестирования значимости различий, нормально распределенных данных использованы соответствующие разновидности дисперсионного анализа с повторными измерениями (ANOVA repeated measures). В случае иных распределений использован тест Вилкоксона. Для тестирования значимости различий категориальных данных использованы тест хи-квадрат или точный тест Фишера. Анализ первичных и вторичных конечных точек проведен для полного набора данных (ITT, intention-to-treat — по намерению лечить). Различия между группами считались достоверными при  $p < 0,05$ .

## Результаты

### Популяция пациентов

Всего в исследование были включены 598 пациентов, однако по результатам проверки карт

из последующего анализа были исключены записи 52 больных (недостающие критические данные для анализа). Финальную выборку составили 546 пациентов от 6 до 85 лет (средний возраст больных  $42,4 \pm 16,9$  года).

Диагностика заболевания в исследуемой популяции базировалась на совокупных данных клинической картины (99,82 %), эзофагогастроуденоскопии (90,84 %), теста ответа на ИПП (63,19 %), рН-метрии (8,97 %) и рН-импедансометрии (1,10 %). В структуре пациентов преобладали больные неэрзивной рефлюксной болезнью (47,80 %) в сравнении с больными рефлюкс-эзофагитом (44,52 %). В 7,69 % карт не было четкой категоризации по эндоскопическому варианту заболевания (исследование не проводилось по объективным причинам). В качестве метода исключения при верификации внепищеводной симптоматики ГЭРБ наиболее часто использовалась консультация специалиста: оториноларинголога (83,88 %), кардиолога (27,29 %) и пульмонолога (25,82 %). Предшествующая включению в исследование терапия главным образом состояла из использования ИПП (84,25 %), антацидных препаратов (14,10 %) и прокинетиков (10,26 %). В рамках настоящего исследования средний курс лечения составил  $28,8 \pm 2,9$  дня с периодичностью приема эзофагопротектора  $3,7 \pm 0,5$  раза в сутки.

### Эффективность лечения

**Эктразофагеальные симптомы.** Для оценки эффективности купирования экстразофагеальных симптомов после лечения использовался валидизированный опросник RSI с оценкой динамики баллов между 1-м и 2-м визитом исследования. Наличие экстразофагеальных симптомов являлось критерием включения пациентов в исследование, то есть 100 % пациентов имели такие симптомы. По завершении курса лечения и периода наблюдений было подсчитано общее количество пациентов с полным отсутствием экстразофагеальных симптомов, то есть суммарный балл шкалы RSI был равен нулю. Согласно полученным результатам по завершении исследования у 42,7 % (95 % ДИ: 38,5–46,9) отмечалось полное исчезновение экстразофагеальных симптомов ГЭРБ (опросник RSI = 0 баллов) (рис. 2). При сравнении средних значений суммарного балла RSI до и после лечения также был отмечен статистически значимый регресс с 13,8 балла (95 % ДИ: 13,2–14,4) на визите 1 до 2,0 балла (95 % ДИ: 1,8–2,2) на визите 2 (рис. 3). Таким образом, снижение показателя суммарного балла было значительным и превышало 80 % исходного значения. При анализе динамики индивидуальных показателей шкалы RSI до и после лечения отмечен достоверный регресс выраженности всех симптомов заболевания (табл.).

**Пищеводные симптомы.** Одновременно с контролем изменений внепищеводных симптомов в ходе исследования регистрировались и анализировались пищеводные симптомы ГЭРБ, их частота и тяжесть,

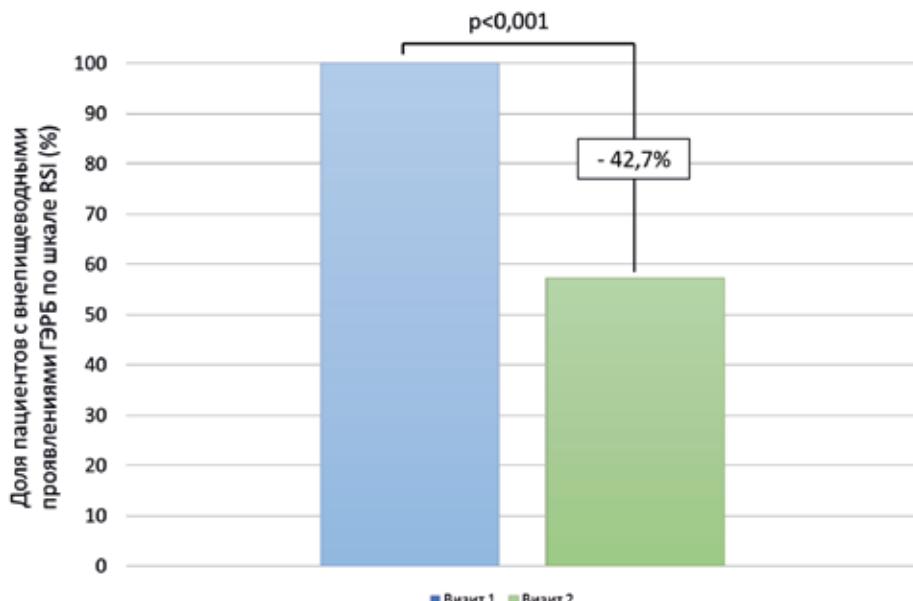


Рис. 2. Доля пациентов с внепищеводными проявлениями ГЭРБ по шкале RSI

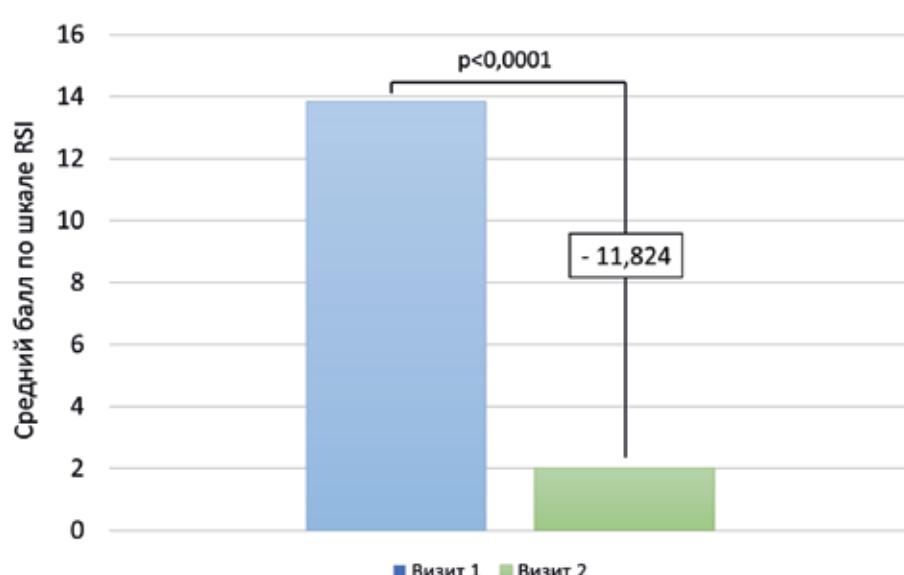


Рис. 3. Динамика среднего балла шкале RSI

на основе суммарного индекса по шкале оценки частоты и тяжести симптомов. Выраженность каждого из пищеводных симптомов за предшествующую оценке неделю оценивалась по 5-балльной шкале Лайкерта: 0 = симптом отсутствует, 1 = симптом причиняет небольшое беспокойство, 2 = симптом причиняет беспокойство, 3 = симптом причиняет сильное беспокойство и мешает повседневной деятельности, 4 = непереносимый симптом, не позволяющий осуществлять повседневную деятельность. Частота симптома за предшествующую оценке неделю оценивалась по следующей шкале: 0 = 0 дней

в неделю, 1 = 1 день в неделю, 2 = 2–3 дня в неделю, 3 = 4–7 дней в неделю. Оценка каждого симптома в баллах оценивается как «выраженность симптома» × «частота симптома», максимальное значение = 12. У каждого пациента оценивается также сумма баллов:  $\Sigma$  баллов =  $\Sigma$  оценки в баллах по каждому симптому, максимальное значение для суммы баллов = 72. В общей популяции среднее значение суммарного балла на визите 1 составляло 17,2 балла (95 % ДИ: 16,1–18,3) с последующим регрессом к 0,9 балла (95 % ДИ: 0,7–1,0) на визите 2 (рис. 4). Таким образом, снижение

Таблица. Динамика отдельных симптомов по шкале RSI

Симптом	Визит 1, средний балл	Визит 2, средний балл	Динамика, средний балл	<i>p</i>
1. Осиплость или изменение голоса	1,45 ± 1,28	0,19 ± 0,48	-1,26 ± 1,23	<0,0001
2. Покашливание, першение	1,70 ± 1,24	0,33 ± 0,59	-1,37 ± 1,20	<0,0001
3. Образование слизи или постназальный затек	1,75 ± 1,34	0,35 ± 0,64	-1,40 ± 1,26	<0,0001
4. Трудности при глотании твердых или жидких веществ / таблеток	0,96 ± 1,16	0,09 ± 0,33	-0,87 ± 1,12	<0,0001
5. Приступы кашля после еды или при принятии горизонтального положения	1,71 ± 1,36	0,22 ± 0,50	-1,49 ± 1,32	<0,0001
6. Трудности при дыхании или эпизоды удушья / ларингоспазм	0,62 ± 1,09	0,04 ± 0,20	-0,58 ± 1,05	<0,0001
7. Длительные приступы кашля	1,49 ± 1,41	0,21 ± 0,56	-1,28 ± 1,32	<0,0001
8. Чувство кома в горле или инородного тела	1,71 ± 1,41	0,27 ± 0,53	-1,44 ± 1,29	<0,0001
9. Изжога, чувство жжения за грудиной, в области пищевода, боль за грудиной, расстройство пищеварения	2,43 ± 1,37	0,31 ± 0,60	-2,12 ± 1,35	<0,0001

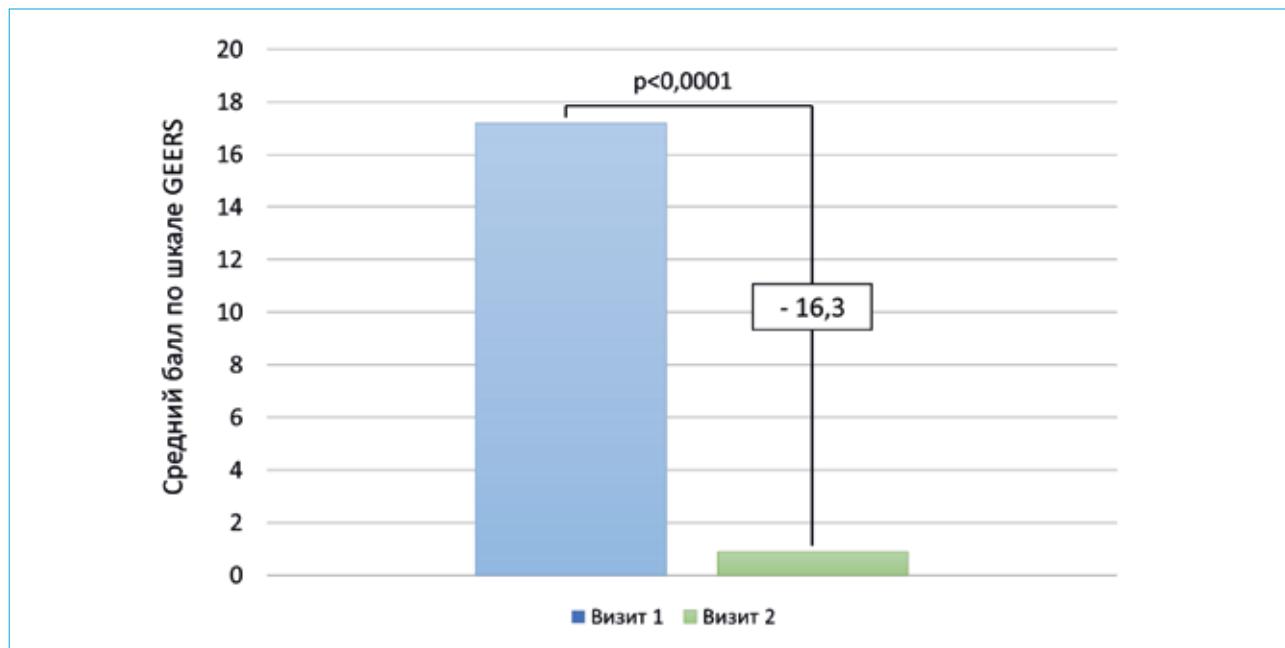


Рис. 4. Динамика среднего балла пищеводных симптомов по шкале оценки частоты и тяжести симптомов

показателя суммарного балла было значительным и превышало 90 % исходного значения.

*Потребность в приеме антацидсодержащих препаратов.* В ходе исследования нами была проверена гипотеза о возможном снижении частоты приема пациентами антацидсодержащих препаратов на фоне лечения изделием «Альфазокс». Полученные результаты показали, что доля пациентов, принимавших антацидсодержащие препараты на визите 1, значительно сократилась с 58,2 % (95 % ДИ: 54,0–62,4) до 15,2 % (95 % ДИ: 12,1–18,3) к визиту 2 (рис. 5).

*Удовлетворенность лечением и удобство приема.* На втором визите пациентам было предложено

оценить удовлетворенность лечением и удобство приема эзофагопротектора «Альфазокс» по 5-балльной шкале Лайктерта. Результаты исследования продемонстрировали, что больные отметили высокий уровень этих интегральных показателей. Так, средний балл по шкале Лайктерта удовлетворенностью лечением составил 4,8 (95 % ДИ: 4,8–4,9), тогда как удобством применения Альфазокса – 4,7 (95 % ДИ: 4,6–4,7) (рис. 6).

*Безопасность.* В ходе исследования врачами не было создано ни одного отчета о нежелательных явлениях.

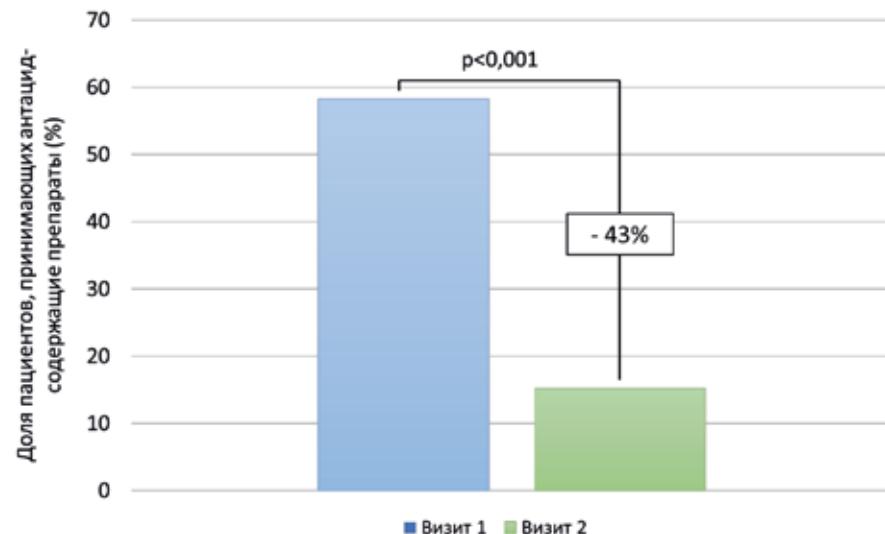


Рис. 5. Доля пациентов, принимающих антацидсодержащие препараты

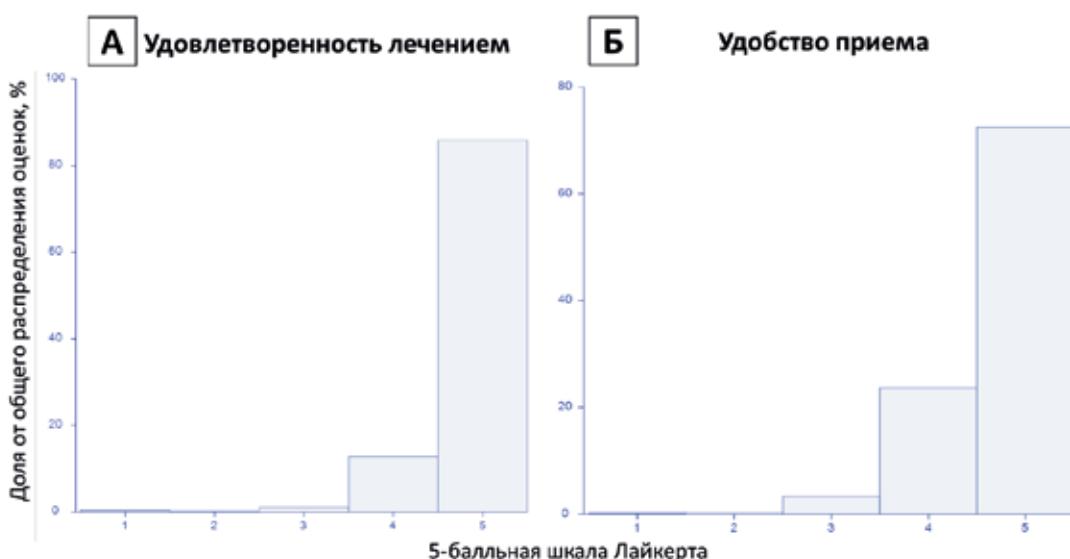


Рис. 6. Распределение баллов по пятибалльной шкале Лайкерта при определении удовлетворенностью лечением (А) и удобством приема (Б)

## Обсуждение

ГЭРБ — это широко распространенное кислотозависимое заболевание, развивающееся на фоне нарушения двигательной функции верхних отделов желудочно-кишечного тракта, которое примерно у трети пациентов проявляется атипичными экстразофагеальными симптомами [3, 13, 19]. Эффективность монотерапии ИПП при внепищеводных проявлениях ГЭРБ остается дискутабельной. В частности, два метаанализа не выявили

существенной пользы от применения этого класса препаратов у такой категории больных [29, 30], с другой стороны, определенная эффективность была показана в других двух метааналитических работах [31, 32]. Стоит отметить, что лимитированный эффект монотерапии ИПП в том числе связан с неэффективностью устранения повреждающего действия пепсина и желчи — важных компонентов агрессии при развитии повреждения пищевода и гортани [27, 33]. Это подтверждается данными одного из последних метаанализов, в котором

не было выявлено достоверного регресса ларингоскопических признаков при внепищеводной форме ГЭРБ [32]. Пепсин воздействует на клетки гортани и внутриклеточные компартменты, такие как аппарат Гольджи и лизосомы, ввиду низкого значения их pH (5,0 и 4,0 соответственно) [27, 34]. Под воздействием пепсина происходит набухание клетки, что свидетельствует о формировании воспалительного компонента как при ГЭРБ, так и при ларингофарингеальном рефлюксе [19, 27]. Вышеназванное обуславливает необходимость поиска оптимизации стандартной терапии ГЭРБ с внепищеводными проявлениями [27, 35–37]. В этом контексте открываются перспективы использования эзофагопротекторов.

Эзофагопротекторы — это новая фармакологическая группа, представителем которой является биоадгезивная формула на основе гиалуроновой кислоты и хондроитина сульфата (Альфазокс), созданная для защиты слизистой оболочки пищевода [1, 28]. Известно, что хондроитин сульфат может специфически связываться с биоактивными молекулами, например пепсином, ингибируя его [38, 39]. Эффективность Альфазокса в комбинации с ИПП в сравнении с монотерапией ИПП неоднократно была продемонстрирована в рамках клинических исследований на популяциях пациентов с типичными формами ГЭРБ [40–43]. Настоящее проспективное наблюдательное многоцентровое исследование продемонстрировало, что добавление Альфазокса к стандартной терапии ГЭРБ способствует достоверному регрессу как пищеводной, так и внепищеводной симптоматики, а также снижению потребности в приеме антацитидных препаратов. По завершении исследования была показана высокая удовлетворенность пациентов лечением, что отражалось на высоких баллах по шкале Лайкера. Особенно важно то, что впервые эффективность Альфазокса изучалась у детей и подростков (от

6 до 18 лет) с внепищеводными проявлениями ГЭРБ и продемонстрировала свое убедительное преимущество. В целом полученные данные со-поставимы с недавно опубликованным наблюдательным исследованием J. Chmielecka-Rutkowska et al. (2019 г.) [44]. В работу польских авторов было включено более 50 пациентов с ларингеальной симптоматикой и верифицированным при помощи фиброптической ларингоскопии ЛФР. Все пациенты принимали Альфазокс по 4 раза в день в течение 2 недель, при этом 47 % из них в комбинации с ИПП. Согласно полученным результатам, выраженность симптоматики и ларингоскопических признаков ЛФР, оцениваемых по шкалам RSI и RFS, значительно регressedировала на фоне терапии Альфазоксом. Пациенты, получавшие комбинацию Альфазокса с ИПП, отмечали более выраженную динамику купирования симптоматики заболевания [44]. По всей видимости, при применении Альфазокса протективный слой препарата, покрывающий слизистую оболочку гортани, защищает ее от повреждающих факторов (соляная кислота, пепсин) и ускоряет процесс заживления и регенерации. Данный факт обуславливает необходимость раннего назначения комбинированной терапии ИПП и эзофагопротектора «Альфазокс» у пациентов с внепищеводными проявлениями ГЭРБ для улучшения эффективности лечения и прогноза.

## Заключение

Таким образом, настоящее проспективное наблюдательное многоцентровое исследование продемонстрировало, что добавление Альфазокса к стандартной терапии ГЭРБ способствует достоверному регрессу как пищеводной, так и внепищеводной симптоматики, а также снижению потребности в приеме антацитидных препаратов.

## Литература / References

1. Ивашин В.Т., Маев И.В., Трухманов А.С., Лапина Т.Л., Сторонова О.А., Зайратянц О.В. и др. Рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению гастроэзофагеальной рефлюксной болезни. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2020;30(4):70–97. [Ivashkin V.T., Maev I.V., Trukhmanov A.S., Lapina T.L., Storonova O.A., Zayratyan O.V., et al. Recommendations of the Russian Gastroenterological Association in Diagnosis and Treatment of Gastroesophageal Reflux Disease. Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology. 2020;30(4):70–97 (In Russ.)]. DOI: 10.22416/1382-4376-2020-30-4-70-97]
2. Katz P.O., Dunbar K.B., Schnoll-Sussman F.H., Greer K.B., Yadlapati R., Spechler S.J. ACG Clinical Guideline for the Diagnosis and Management of Gastroesophageal Reflux Disease. *Am J Gastroenterol*. 2022;117(1):27–56. DOI: 10.14309/ajg.0000000000001538
3. Маев И.В., Бусарова Г.А., Андреев Д.Н. Болезни пищевода. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2019. [Maev I.V., Busarova G.A., Andreev D.N. Diseases of the esophagus. Moscow: GEOTAR-Media, 2019 (In Russ.)].
4. Маев И.В., Андреев Д.Н., Овсепян М.А., Баркалова Е.В. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь: факторы риска, современные возможности диагностики и оптимизация лечения. *Медицинский Совет*. 2022;7:16–26. [Maev I.V., Andreev D.N., Ovsepian M.A., Barkalova E.V. Gastroesophageal reflux disease: risk factors, current possibilities of diagnosis and treatment optimisation. *Meditinskii sovet*. 2022;(7):16–26 (In Russ.)]. DOI: 10.21518/2079-701X-2022-16-7-16-26
5. Fuchs K.H., Lee A.M., Breithaupt W., Varga G., Babic B., Horgan S. Pathophysiology of gastroesophageal reflux disease-which factors are important? *Transl Gastroenterol Hepatol*. 2021;25;6:53. DOI: 10.21037/tgh.2020.02.12
6. Pandit S., Boktor M., Alexander J.S., Becker F., Morris J. Gastroesophageal reflux disease: A clinical overview for primary care physicians. *Pathophysiology*. 2018;25(1):1–11. DOI: 10.1016/j.pathophys.2017.09.001
7. GBD 2017 Gastro-oesophageal Reflux Disease Collaborators. The global, regional, and national burden of gastro-oesophageal reflux disease in 195 countries and territories, 1990–2017: a systematic analysis for the Global Burden

- of Disease Study 2017. *Lancet Gastroenterol Hepatol.* 2020;5(6):561–81. DOI: 10.1016/S2468-1253(19)30408-X
8. Nirwan J.S., Hasan S.S., Babar Z.U., Conway B.R., Ghori M.U. Global Prevalence and Risk Factors of Gastro-oesophageal Reflux Disease (GORD): Systematic Review with Meta-analysis. *Sci Rep.* 2020;10(1):5814. DOI: 10.1038/s41598-020-62795-1
  9. Бордин Д.С., Абдулхаков Р.А., Осипенко М.Ф., Соловьева А.В., Абдулхаков С.Р., Кириленко Н.П. и др. Многоцентровое исследование распространенности симптомов гастроэзофагеальной рефлюксной болезни у пациентов поликлиник в России. *Терапевтический архив.* 2022;94(1):48–56. [Bordin D.S., Abdulkhakov R.A., Osipenko M.F., Solovyeva A.V., Abdulkhakov S.R., Kirilenko N.P., et al. Multicenter study of gastroesophageal reflux disease symptoms prevalence in outpatients in Russia. *Terapevticheskiy Arkhiv.* 2022;94(1):48–56 (In Russ.)]. DOI: 10.26442/00403660.2022.01.201322
  10. Maleki I., Masoudzadeh A., Khalilian A., Daheshpour E. Quality of life in patients with gastroesophageal reflux disease in an Iranian population. *Gastroenterol Hepatol Bed Bench.* 2013;6(2):96–100.
  11. Gorczyca R., Pardak P., Pekala A., Filip R. Impact of gastroesophageal reflux disease on the quality of life of Polish patients. *World J Clin Cases.* 2019;7(12):1421–9. DOI: 10.12998/wjcc.v7.i12.1421
  12. Ghisa M., Della Coletta M., Barbuscio I., Marabotto E., Barberio B., Frazzoni M., et al. Updates in the field of non-esophageal gastroesophageal reflux disorder. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol.* 2019;13(9):827–38. DOI: 10.1080/17474124.2019.1645593
  13. Durazzo M., Lupi G., Cicerchia F., Ferro A., Barutta F., Beccuti G., Gruden G., Pellicano R. Extra-Esophageal Presentation of Gastroesophageal Reflux Disease: 2020 Update. *J Clin Med.* 2020;9(8):2559. DOI: 10.3390/jcm9082559
  14. Vakil N., van Zanten S.V., Kahrilas P., Dent J., Jones R. Global Consensus Group. The Montreal definition and classification of gastroesophageal reflux disease: a global evidence-based consensus. *Am J Gastroenterol.* 2006;101(8):1900–20; quiz 1943. DOI: 10.1111/j.1572-0241.2006.00630.x
  15. Tan J., Li L., Huang X., Yang C., Liang X., Zhao Y., et al. Associations between gastro-oesophageal reflux disease and a range of diseases: an umbrella review of systematic reviews and meta-analyses. *BMJ Open.* 2020;10(12):e038450. DOI: 10.1136/bmjopen-2020-038450
  16. Kahrilas P.J., Altman K.W., Chang A.B., Field S.K., Harding S.M., Lane A.P., et al. CHEST Expert Cough Panel, Chronic Cough Due to Gastroesophageal Reflux in Adults: CHEST Guideline and Expert Panel Report. *Chest.* 2016;150(6):1341–60. DOI: 10.1016/j.chest.2016.08.1458
  17. Grandes X.A., Talanki Manjunatha R., Habib S., Sangaraju S.L., Yepes D. Gastroesophageal Reflux Disease and Asthma: A Narrative Review. *Cureus.* 2022;14(5):e24917. DOI: 10.7759/cureus.24917
  18. Yanushevich O.O., Maev I.V., Krikheli N.I., Andreev D.N., Lyamina S.V., Sokolov F.S., et al. Prevalence and Risk of Dental Erosion in Patients with Gastroesophageal Reflux Disease: A Meta-Analysis. *Dent J (Basel).* 2022;10(7):126. DOI: 10.3390/dj10070126
  19. Jaspersen D., Kulig M., Labenz J., Leodolter A., Lind T., Meyer-Sabellek W., et al. Prevalence of extra-oesophageal manifestations in gastro-oesophageal reflux disease: an analysis based on the ProGERD Study. *Aliment Pharmacol Ther.* 2003;17(12):1515–20. DOI: 10.1046/j.1365-2036.2003.01606.x
  20. Dore M.P., Pedroni A., Pes G.M., Maragkoudakis E., Tadeu V., Pirina P., et al. Effect of antisecretory therapy on atypical symptoms in gastroesophageal reflux disease. *Dig Dis Sci.* 2007;52(2):463–8. doi: 10.1007/s10620-006-9573-7
  21. Connor N.P., Palazzi-Churas K.L., Cohen S.B., Leverson G.E., Bless D.M. Symptoms of extraesophageal reflux in a community-dwelling sample. *J Voice.* 2007;21(2):189–202. DOI: 10.1016/j.jvoice.2005.10.006
  22. Altman K.W., Stephens R.M., Lytle C.S., Weiss K.B. Changing impact of gastroesophageal reflux in medical and otolaryngology practice. *Laryngoscope.* 2005;115(7):1145–53. DOI: 10.1097/01.MLG.0000165464.75164.E5
  23. Chapelle N., Ben Ghezala I., Barkun A., Bardou M. The pharmacotherapeutic management of gastroesophageal reflux disease (GERD). *Expert Opin Pharmacother.* 2021;22(2):219–27. DOI: 10.1080/14656566.2020.1817385
  24. Hunt R., Armstrong D., Katelaris P., Afihene M., Bane A., Bhatia S., et al. World Gastroenterology Organisation Global Guidelines: GERD Global Perspective on Gastroesophageal Reflux Disease. *J Clin Gastroenterol.* 2017;51(6):467–78. DOI: 10.1097/MCG.0000000000000854
  25. Yadlapati R., Pandolfino J.E., Lidder A.K., Shabeeb N., Jaiyeola D.M., Adkins C., et al. Oropharyngeal pH Testing Does Not Predict Response to Proton Pump Inhibitor Therapy in Patients with Laryngeal Symptoms. *Am J Gastroenterol.* 2016;111(11):1517–24. DOI: 10.1038/ajg.2016.145
  26. Zerbib F., Bredenoord A.J., Fass R., Kahrilas P.J., Roman S., Savarino E., et al. ESNM/ANMS consensus paper: Diagnosis and management of refractory gastro-esophageal reflux disease. *Neurogastroenterol Motil.* 2021;33(4):e14075. DOI: 10.1111/nmo.14075
  27. Maev I.V., Андреев Д.Н., Юрьев Г.Л., Лямина С.В., Кучерявый Ю.А., Дичева Д.Т. и др. Ларингофарингеальный рефлюкс. М.: ООО «Рекламное агентство «Ре Медиа», 2022. [Maev I.V., Andreev D.N., Yurenev G.L., Lyamina S.V., Kucheryavy Yu.A., Dicheva D.T., et al. Laryngopharyngeal reflux. Moscow: "Re Media" Advertising Agency LLC, 2022 (In Russ.)].
  28. Maev I.V., Андреев Д.Н., Кучерявый Ю.А., Шабуров Р.И. Современные достижения в лечении гастроэзофагеальной рефлюксной болезни: фокус на эзофагопротекцию. *Терапевтический архив.* 2019;91(8):4–11. [Maev I.V., Andreev D.N., Kucheryavy Yu.A., Shaburov R.I. Current advances in the treatment of gastroesophageal reflux disease: a focus on esophageal protection. *Therapeutic Archive.* 2019;91(8):4–11 (In Russ.)]. DOI: 10.26442/00403660.2019.08.000387
  29. Megawali U.C. A systematic review of proton-pump inhibitor therapy for laryngopharyngeal reflux. *Ear Nose Throat J.* 2013;92(8):364–71. DOI: 10.1177/014556131309200811
  30. Qadeer M.A., Phillips C.O., Lopez A.R., Steward D.L., Noordzij J.P., Wo J.M., et al. Proton pump inhibitor therapy for suspected GERD-related chronic laryngitis: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Am J Gastroenterol.* 2006;101(11):2646–54. DOI: 10.1111/j.1572-0241.2006.00844.x
  31. Lechien J.R., Saussez S., Schindler A., Karkos P.D., Hamdan A.L., Harmegnies B., et al. Clinical outcomes of laryngopharyngeal reflux treatment: A systematic review and meta-analysis. *Laryngoscope.* 2019;129(5):1174–87. DOI: 10.1002/lary.27591
  32. Guo H., Ma H., Wang J. Proton Pump Inhibitor Therapy for the Treatment of Laryngopharyngeal Reflux: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *J Clin Gastroenterol.* 2016;50(4):295–300. DOI: 10.1097/MCG.0000000000000324
  33. Радтциг Е.Ю., Константинов Д.И. Внепищеводные проявления гастроэзофагеальной рефлюксной болезни: взгляд оториноларинголога. *Терапевтический архив.* 2021;93(4):521–5. [Radtsig E.Yu., Konstantinov D.I. Extraesophageal signs of gastroesophageal reflux disease: otorhinolaryngologist's view. *Terapevticheskii Arkhiv.* 2021;93(4):521–5. DOI: 10.26442/00403660.2021.04
  34. Johnston N., Knight J., Dettmar P.W., Lively M.O., Koufman J. Pepsin And carbonic anhydrase isoenzyme markers for laryngop Haryngeal reflux disease. *Laryngoscope.* 2004;114(12):2129–34. DOI: 10.1097/01.mlg.0000149445.07146.03
  35. Маев И.В., Дичева Д.Т., Андреев Д.Н. Подходы к индивидуализации лечения гастроэзофагеальной реф-

- люксной болезни. *Эффективная фармакотерапия.* 2012;4:18–22. [Maev I.V., Dicheva D.T., Andreev D.N. Approaches to individualization of treatment of gastroesophageal reflux disease. *Effective pharmacotherapy.* 2012;4:18–22 (In Russ.)].
36. Маев И.В., Гуленченко Ю.С., Андреев Д.Н., Казюлин А.Н., Дичева Д.Т. Дуоденогастроэзофагальный рефлюкс: клиническое значение и подходы к терапии. *Consilium Medicum.* 2014;8:5–8. [Maev I.V., Gulenchenco Yu.S., Andreev D.N., Kazulin A.N., Dicheva D.T. Duodenogastroesophageal reflux: clinical significance and approaches to therapy. *Consilium Medicum.* 2014;8:5–8 (In Russ.)].
37. Маев И.В., Дичева Д.Т., Андреев Д.Н. Возможности применения домперидона в комплексной терапии гастроэзофагальной рефлюксной болезни. *Медицинский совет.* 2012;2:56–60. [Maev I.V., Dicheva D.T., Andreev D.N. The possibilities of using domperidone in the complex therapy of gastroesophageal reflux disease. Medical advice. 2012;2:56–60 (In Russ.)].
38. Galzigna L., Previero Coletti M.A. Action of sodium chondroitin sulfate on the enzymatic activity of pepsin. *Gazz Med Ital.* 1965;124:65–7.
39. Lenzi G., Rapino P., Ferri S. On the behavior of gastric hydrochloric and peptic activity after administration of sodium chondroitin sulfate. *Minerva Med.* 1963;54:3421–4.
40. Palmieri B., Merighi A., Corbascio D., Rottigni V., Fistetto G., Esposito A. Fixed combination of hyaluronic acid and chondroitin-sulphate oral formulation in a randomized double blind, placebo controlled study for the treatment of symptoms in patients with non-erosive
- gastroesophageal reflux. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2013;17(24):3272–8.
41. Savarino V., Pace F., Scarpignato C. Esoxx Study Group. Randomised clinical trial: mucosal protection combined with acid suppression in the treatment of non-erosive reflux disease – efficacy of Esoxx, a hyaluronic acid-chondroitin sulphate based bioadhesive formulation. *Aliment Pharmacol Ther.* 2017;45(5):631–42. DOI: 10.1111/apr.13914
42. Березина О.И., Валитова Э.Р., Быстровская Е.В., Бордин Д.С. Комбинированная терапия гастроэзофагальной рефлюксной болезни. *Эффективная фармакотерапия.* 2021;17(16):32–9. [Berezina O.I., Valitova E.R., Bystrovskaia E.V., Bordin D.S. Combined therapy of gastroesophageal reflux disease. *Effective pharmacotherapy.* 2021;17(16):32–9 (In Russ.)].
43. Матошина И.В., Ливзан М.А., Федорин М.М., Лаптева И.В. Эффективность комбинированной терапии больных эрозивной гастроэзофагальной рефлюксной болезнью. *РМЖ. Медицинское обозрение.* 2021;5(6):366–72. [Matoshina I.V., Livzan M.A., Fedorin M.M., Lapteva I.V. Efficacy of combined therapy in patients with erosive gastroesophageal reflux disease. *Russian Medical Inquiry.* 2021;5(6):366–72 (In Russ.)]. DOI: 10.32364/2587-6821-2021-5-6-366-372
44. Chmielecka-Rutkowska J., Tomaszik B., Pietruszewski W. Rola doustnego preparatuwasu hialuronowego i siarczanu chondroityny w leczeniu pacjentów z refluksem krtaniowo-gardlowym. *Otolaryngol Pol.* 2019;73(6):38–49 (Polish). DOI: 10.5604/01.3001.0013.5776

## Сведения об авторах

**Кучерявый Юрий Александрович** — кандидат медицинских наук, заведующий гастроэнтерологическим отделением АО «Ильинская больница».

Контактная информация: proped@mail.ru;  
143421, Московская обл., г.о. Красногорск, д. Глухово,  
ул. Рублевское предместье, 2, корп. 2.  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7760-2091>

**Андреев Дмитрий Николаевич\*** — кандидат медицинских наук, доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии ФГБОУ ВО «Московский государственный медикостоматологический университет имени А.И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Контактная информация: dna-mit8@mail.ru;  
127473, г. Москва, ул. Делегатская, д. 20, стр. 1.  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4007-7112>

**Ерёмина Елена Юрьевна** — доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой пропедевтики внутренних болезней ФГБОУ ВО «Мордовский государственный университет имени Н.П. Огарёва» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Контактная информация: 430005, Российская Федерация, Республика Мордовия, г. Саранск, ул. Большевистская, д. 68.  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8132-9104>

**Гильманов Альберт Альфредович** — кандидат медицинских наук, заведующий эндоскопическим отделением ГАУЗ «Городская детская больница № 1»  
Контактная информация: 420034, г. Казань, ул. Декабристов, д. 125а.

## Information about the authors

**Yury A. Kucheryavy** — Cand. Sci. (Med.), Head of Gastroenterology Department at Ilyinskaya Hospital JSC. Contact information: proped@mail.ru;  
143421, Moscow Region, Krasnogorsk, Glukhovo settl., Rublevskoe Predmestye str., 2/2.  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7760-2091>

**Dmitry N. Andreyev\*** — Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of Propaedeutics of Internal Diseases and Gastroenterology Department, Moscow State University of Medicine and Dentistry named after A.I. Evdokimov. Contact information: dna-mit8@mail.ru;  
127473, Moscow, Delegatskaya str., 20, bld. 1.  
ORCID <https://orcid.org/0000-0002-4007-7112>

**Elena Yu. Eryomina** — Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of Propaedeutics of Internal Diseases Department, Ogarev Mordovia National State Research University. Contact information: 430005, Russian Federation, Republic of Mordovia, Saransk, Bolshevistskaya str., 68.  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8132-9104>

**Albert A. Gilmanov** — Cand. Sci. (Med.), Head of Endoscopy Department at Kazan Municipal Children's Hospital No. 1. Contact information: 420034, Kazan, Dekabristov str., 125a.  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0280-8110>

\* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0280-8110>

**Назарова Ольга Валерьевна** — кандидат медицинских наук, врач-гастроэнтеролог, диетолог Клиники амбулаторной медицины ГАУЗ «Межрегиональный клинико-диагностический центр».

Контактная информация: 420101, г. Казань, ул. Карбышева, д. 12а.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6697-8082>

**Сиднева Евгения Александровна** — врач-гастроэнтеролог Медицинский центр «КайКлиник» ООО «СПК».

Контактная информация:

603003, г. Нижний Новгород, ул. Исполкома, 6.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8029-8438>

**Топалова Юлия Геннадьевна** — аспирант кафедры внутренних болезней, клинической фармакологии и нефрологии ФГБОУ ВПО «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; врач-терапевт отделения терапии № 1 ФГБОУ ВПО «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Контактная информация: 195067, Россия, г. Санкт-Петербург, Пискаревский пр., д. 47.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3999-6848>

**Olga V. Nazarova** — Cand. Sci. (Med.), gastroenterologist, dietitian, Interregional Clinical Diagnostic Center, Outpatient Clinic.

Contact information: 420101, Kazan, Karbysheva str., 12a.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0280-8110>

**Yevgeniya A. Sidneva** — gastroenterologist, KaiClinic Medical Center.

Contact information: 603003, Nizhny Novgorod, Ispolkoma str., 6.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0280-8110>

**Yuliya G. Topalova** — post-graduate student of Internal Diseases, Clinical Pharmacology and Nephrology Department, North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov; physician of Internal Medicine Department No. 1 at North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov.

Contact information: 195067, Russia, Saint Petersburg, Piskarevsky Ave., 47.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3999-6848>

Поступила: 06.08.2022 Принята: 06.09.2022 Опубликована: 30.09.2022

Submitted: 06.08.2022 Accepted: 06.09.2022 Published: 30.09.2022



# Efficacy of Esophageal Protector in Treating Gastroesophageal Reflux Disease with Extraesophageal Symptoms: a Multicenter, Open-Label, Observational Study

Yury A. Kucheryavy<sup>1</sup>, Dmitry N. Andreyev<sup>2,\*</sup>, Elena Yu. Eryomina<sup>3</sup>,  
Albert A. Gilmanov<sup>4</sup>, Olga V. Nazarova<sup>5</sup>, Yevgeniya A. Sidneva<sup>6</sup>, Yuliya G. Topalova<sup>7</sup>  
on behalf of EXTRASOXX study team

<sup>1</sup> Ilyinskaya Hospital JSC, Krasnogorsk, Russian Federation

<sup>2</sup> Moscow State University of Medicine and Dentistry named after A. I. Evdokimov, Moscow, Russian Federation

<sup>3</sup> N. P. Ogarev Mordovia State University, Saransk, Russian Federation

<sup>4</sup> Municipal Children's Hospital No. 1, Kazan, Russian Federation

<sup>5</sup> Interregional Clinical Diagnostic Center, Kazan, Russian Federation

<sup>6</sup> Kai Clinic Medical Center under Construction and Industrial Company LLC, Nizhny Novgorod, Russian Federation

<sup>7</sup> North-Western State Medical University named after I. I. Mechnikov, St. Petersburg, Russian Federation

**Aim:** to assess effects of esophageal protector Alfasoxx on extraesophageal symptoms in patients with GERD.

**Materials and methods.** A prospective open multicenter post-registration observational study was conducted. The study included 546 patients aged 6 to 85 years (the average age of patients is  $42.4 \pm 16.9$  years) with a verified diagnosis of GERD (endoscopically and/or pH-metrically), the presence of extraesophageal symptoms of the disease (according to the results of an objective examination and consultations of specialists), to whom the attending physician prescribed a course of treatment with a medical device Alfasoxx in accordance with the instructions for medical use. The patients were recruited by 51 researchers in 26 cities of Russia. The study in chronological order consisted of a screening visit and two recorded visits (the observation period within the framework of the use of the Alfasoxx esophagoprotector). The screening visit was conducted on the day of the patient's admission. Visit 1 could be conducted on the same day as the screening visit, whereas visit 2 was conducted 4–5 weeks after visit 1 at the end of the course of treatment.

**Results.** According to the results obtained, at the end of the study, 42.7 % (95 % CI: 38.5–46.9) had complete disappearance of extraesophageal GERD symptoms (questionnaire RSI = 0 points). When comparing the average values of the total RSI score before and after treatment, there was also a statistically significant regression from 13.8 points (95 % CI: 13.2–14.4) at visit 1 to 2.0 points (95 % CI: 1.8–2.2) at visit 2. Thus, the decrease in the total score was significant and exceeded 80 % of the initial value. When analyzing the dynamics of individual indicators of the RSI scale before and after treatment, a significant regression in the severity of all symptoms of the disease was noted. In addition, the results showed that the proportion of patients taking antacid-containing drugs at visit 1 significantly decreased from 58.2 % (95 % CI: 54.0–62.4) to 15.2 % (95 % CI: 12.1–18.3) by visit 2. The average score on the Likert scale of satisfaction with treatment was 4.8 (95 % CI: 4.8–4.9), whereas the convenience of using Alfasoxx is 4.7.

**Conclusion.** This prospective observational multicenter study demonstrated that the addition of Alfasoxx to standard GERD therapy contributes to a significant regression of both esophageal and extraesophageal symptoms, as well as a decrease in the need for antacid medications.

**Keywords:** gastroesophageal reflux disease; extraesophageal symptoms; esophagoprotector

**Conflict interest.** The observational study was conducted with the support of Alfasiigma Rus.

**The EXTRASOXX study team:** Amelikhkina Margarita Konstantinovna, Belosludtseva Olga Alexandrovna, Belyantseva Natalia Vyacheslavovna, Brodichko Alyona Ivanovna, Buneva Valeria Evgenievna, Burkhanov Rinat Rifkatovich, Vasiliev Roman Vladimirovich, Vershinina Gulnara Atashevna, Gilmanov Albert Alfredovich, Goncharova Ekaterina Yuryevna, Gurikova Irina Anatolyevna, Dudkina Olga Alexandrovna, Egorova Natalia Konstantinovna, Eremina Elena Yuryevna, Ivankova Anna Viktorovna, Kanyuk Irina Georgievna, Karpenko Ksenia Vladimirovna, Kashina Maria Aleksandrovna, Krishchenko Valery Nikolaevich, Kuchina Ekaterina Serimzhanovna, Lang Viktor Yakovlevich, Lapshina Olga Nikolaevna, Lakhin Vladimir Vladimirovich, Malyutina Natalia Mikhailovna, Marinchuk Svetlana Aleksandrovna, Melnikova Ekaterina Vladimirovna, Mishcherina Olga Yuryevna, Moiseenko Elena Evgenyevna, Nazarova Veronika Sergeevna, Nazarova Olga Valeryevna, Naidenova Anna Georgievna, Oferina Tatiana Vladimirovna, Pak Ekaterina Sergeevna, Panenkov Andrey Nikolaevich, Petrova Tatiana Maksimovna, Pilchuk Elena Vladimirovna, Prilepskaya Svetlana Ivanovna, Pushkareva Olga Nikolaevna, Safina Dilyara Damirovna, Safonova Nadezhda Gennadievska, Sek-

retareva Lada Anatolyevna, Sidneva Evgeniya Aleksandrovna, Smirnova Natalia Vladimirovna, Starodubtsev Yaroslav Vladimirovich, Staseva Irina Vyacheslavovna, Stepkina Yana Mikhailovna, Topalova Yulia Gennadievna, Tribunskaya Svetlana Aleksandrovna, Chikunova Marina Valeryevna, Shanava Olesya Anatolyevna, Shmeleva Elena Valeryevna.

**For citation:** Kucheryavy Yu. A., Andreyev D. N., Eryomina E. Yu., Gilmanov A. A., Nazarova O. V., Sidneva Ye. A., Topalova Yu. G. on behalf of EXTRASOXX study team. Efficacy of Esophageal Protector in Treating Gastroesophageal Reflux Disease with Extraesophageal Symptoms: A Multicenter, Open-Label, Observational Study. Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology. 2022;32(4):38–49. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2022-32-4-38-49>

## Эффективность эзофагопротектора в лечении гастроэзофагеальной рефлюксной болезни с внепищеводной симптоматикой: результаты открытого наблюдательного многоцентрового исследования

Ю.А. Кучерявы<sup>1</sup>, Д.Н. Андреев<sup>2</sup>, Е.Ю. Ерёмина<sup>3</sup>, А.А. Гильманов<sup>4</sup>, О.В. Назарова<sup>5</sup>, Е.А. Сиднева<sup>6</sup>, Ю.Г. Топалова<sup>7</sup> от имени коллектива исследователей протокола EXTRASOXX

<sup>1</sup> АО «Ильинская больница», Красногорск, Российская Федерация

<sup>2</sup> ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Российская Федерация

<sup>3</sup> ФГБОУ ВО «Мордовский государственный университет имени Н.П. Огарёва» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Саранск, Российская Федерация

<sup>4</sup> ГАУЗ «Городская детская больница № 1», Казань, Российская Федерация

<sup>5</sup> ГАУЗ «Межрегиональный клинико-диагностический центр», Казань, Российская Федерация

<sup>6</sup> Медицинский центр «КайКлиник» ООО «СПК», Нижний Новгород, Российская Федерация

<sup>7</sup> ФГБОУ ВПО «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Российская Федерация

**Цель.** Изучение влияния эзофагопротектора «Альфазокс» на экстраэзофагеальные симптомы у пациентов с ГЭРБ.

**Материалы и методы.** Проведено проспективное открытое многоцентровое пострегистрационное наблюдательное исследование. В исследование были включены 546 пациентов в возрасте от 6 до 85 лет (средний возраст больных  $42,4 \pm 16,9$  года) с верифицированным при эндоскопии и/или pH-метрии диагнозом ГЭРБ и наличием у них экстраэзофагеальных симптомов болезни согласно результатам объективного обследования и консультаций специалистов. Лечащим врачом назначен курс лечения медицинским изделием «Альфазокс» (комбинации гиалуроновой кислоты и хондроитина сульфата) в соответствии с инструкцией по медицинскому применению. 51 исследователь в 26 городах России проводил набор пациентов. Исследование в хронологическом порядке состояло из визита скрининга и двух регистрируемых визитов (период наблюдения в рамках применения эзофагопротектора «Альфазокс»). Визит скрининга проводили в день поступления пациента. Визит 1 мог быть проведен в тот же день, что и визит скрининга, тогда как визит 2 — через 4–5 недель после визита 1 по окончании курса лечения. Во время каждого визита исследователь заполнял форму карты пациента (опросник RSI, опросник оценки частоты и тяжести пищеводных симптомов, опросник оценки пациентом удовлетворенности лечением по 5-балльной шкале Лайкера).

**Результаты.** Согласно полученным результатам по завершении исследования у 42,7 % (95 % ДИ: 38,5–46,9) отмечалось полное исчезновение экстраэзофагеальных симптомов ГЭРБ (опросник RSI = 0 баллов). При сравнении средних значений суммарного балла RSI до и после лечения также был отмечен статистически значимый регресс с 13,8 балла (95 % ДИ: 13,2–14,4) на визите 1 до 2,0 балла (95 % ДИ: 1,8–2,2) на визите 2. Таким образом, снижение показателя суммарного балла было значительным — более чем на 80 % от исходного значения. При анализе динамики индивидуальных показателей шкалы RSI до и после лечения отмечен достоверный регресс выраженности всех симптомов заболевания. Доля пациентов, принимавших антацидсодержащие препараты на визите 1, значительно сократилась с 58,2 % (95 % ДИ: 54,0–62,4) до 15,2 % (95 % ДИ: 12,1–18,3) к визиту 2. Средний балл по шкале Лайкера удовлетворенностью лечением составил 4,8 (95 % ДИ: 4,8–4,9), средний балл по шкале Лайкера удовлетворенностью удобством применения «Альфазокса» — 4,7 (95 % ДИ: 4,6–4,7).

**Вывод.** Настоящее проспективное наблюдательное многоцентровое исследование продемонстрировало, что добавление Альфазокса к стандартной терапии ГЭРБ способствует достоверному регрессу как пищеводной, так и внепищеводной симптоматики, а также снижению потребности в приеме антацидных препаратов.

**Ключевые слова:** гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, внепищеводные симптомы, эзофагопротектор

**Конфликт интересов.** Наблюдательное исследование проведено при поддержке «Альфасигма Рус».

**Благодарность:** Авторы выражают искреннюю благодарность всем пациентам, которые согласились принять участие в данном исследовании, а также своим уважаемым коллегам из исследовательских центров, задействованных в проведении данного исследования, без которых данный труд был бы невозможен.

**Группа исследователей протокола EXTRASOXX:** Амеличкина Маргарита Константиновна, Белослудцева Ольга Александровна, Белянцева Наталья Вячеславовна, Бродичко Алена Ивановна, Бунева Валерия Евге-

ньевна, Бурханов Ринат Рифкатович, Васильев Роман Владимирович, Вершинина Гульнара Аташевна, Гильманов Альберт Альфредович, Гончарова Екатерина Юрьевна, Гурикова Ирина Анатольевна, Дудкина Ольга Александровна, Егорова Наталия Константиновна, Еремина Елена Юрьевна, Иванкова Анна Викторовна, Каюк Ирина Георгиевна, Карпенко Ксения Владимировна, Кашина Мария Александровна, Крищенко Валерий Николаевич, Кучина Екатерина Серимжановна, Ланг Виктор Яковлевич, Лапшина Ольга Николаевна, Лахин Владимир Владимирович, Малютина Наталия Михайловна, Маринчук Светлана Александровна, Мельникова Екатерина Владимировна, Мищерина Ольга Юрьевна, Моисеенко Елена Евгеньевна, Назарова Вероника Сергеевна, Назарова Ольга Валерьевна, Найденова Анна Георгиевна, Оферина Татьяна Владимировна, Пак Екатерина Сергеевна, Панёнов Андрей Николаевич, Петрова Татьяна Максимовна, Пильчук Елена Владимира, Прилепская Светлана Ивановна, Пушкирева Ольга Николаевна, Сафина Диляра Дамировна, Сафонова Надежда Геннадьевна, Секретарева Лада Анатольевна, Сиднева Евгения Александровна, Смирнова Наталья Владимировна, Стародубцев Ярослав Владимирович, Стасева Ирина Вячеславовна, Степкина Яна Михайловна, Топалова Юлия Геннадьевна, Трибунская Светлана Александровна, Чикунова Марина Валерьевна, Шанава Олеся Анатольевна, Шмелева Елена Валерьевна

**Для цитирования:** Кучерявый Ю.А., Андреев Д.Н., Ерёмина Е.Ю., Гильманов А.А., Назарова О.В., Сиднева Е.А., Топалова Ю.Г. от имени коллектива исследователей протокола EXTRASOXX. Эффективность эзофагопротектора в лечении гастроэзофагальной рефлюксной болезни с внепищеводной симптоматикой: результаты открытого наблюдательного многоцентрового исследования. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2022;32(4):38–49. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2022-32-4-38-49>

## Introduction

According to a contemporary view, gastroesophageal reflux disease (GERD) is an esophageal disorder caused by impaired motor-evacuation function of the gastroesophageal zone that leads to spontaneous and regularly repeated retrograde passage of the gastric and/or duodenal contents into the esophagus [1, 2]. GERD pathophysiology is multifactorial and consists of heterogeneous morphofunctional impairments including dysfunction of lower esophageal sphincter, increased frequency of transient lower esophageal sphincter relaxation, hiatus hernia, esophageal dysmotility, as well as disorders of gastric motor function [3–5].

At present GERD is one of the most frequent reasons to seek medical help in primary care settings in many countries, which is explained by high prevalence of the disease in the global population [3, 6]. Based on latest data of the Global Burden of Disease Study (1990–2017), there is a significant increase in worldwide number of reported cases of the disease, i.e., from 424 million cases (95 % CI: 372–477) up to 709 million cases (95 % CI: 626–795) [7]. In their latest meta-analysis that included data from 102 trials, Nirwan J.S. et al. (2020) have shown that global prevalence of GERD comprises 13.98 % (95 % CI: 12.47–15.56) [8]. The highest prevalence of GERD is seen in North America (19.55 %, 95 % CI: 15.60–23.83), while the lowest prevalence is reported in Asian countries (12.92 %, 95 % CI: 10.51–15.53) [8]. As shown in a recently published multicenter study that evaluated prevalence of GERD symptoms in visitors of Russian polyclinics with the help of Mayo Clinic questionnaire, disease frequency comprised 34.2 % in a large respondent sample ( $n = 6132$ ) [9].

GERD is characterized by a chronic recurrent pattern of symptoms that significantly and adversely affects patients' quality of life [3, 10, 11]. Heartburn, belching and regurgitation are seen as typical clinical signs of the disease; however, in some cases GERD is manifested by complex atypical symptoms known as extraesophageal syndromes [11–13]. According to the global Montreal Consensus (2006), cough, laryngitis, bronchial asthma, as well as erosion of dental hard tissues of reflux etiology are extraesophageal syndromes that are significantly associated with GERD [14]. Multiple systematic reviews and meta-analyses have confirmed the correlation between GERD and the mentioned disorders [15–18]. In the ProGERD study that was the largest prospective, multicenter cohort study ( $n = 6215$ ), extraesophageal symptoms were detected in 32.8 % of patients with heartburn [19]. A study in Italy has shown that 74.4 % of patients with GERD have at least one extraesophageal symptom, and laryngeal symptoms are seen in a large proportion of patients (19.9–38.7 %) [20]. Similar results were obtained in the USA where 26 % of patients presented both signs of GERD and laryngeal symptoms [21]. During 11-year follow-up in this country, there was almost 5-fold increase in number of visits to otolaryngologists due to laryngopharyngeal reflux [22].

According to current recommendations, antisecretory therapy with proton pump inhibitors (PPIs) is the first line therapy to induce and maintain remission in patients with GERD [1, 2, 23, 24]. Nevertheless, efficacy of therapy with PPIs is suboptimal in patients with extraesophageal symptoms. In particular, it was established that about 50 % of patients did

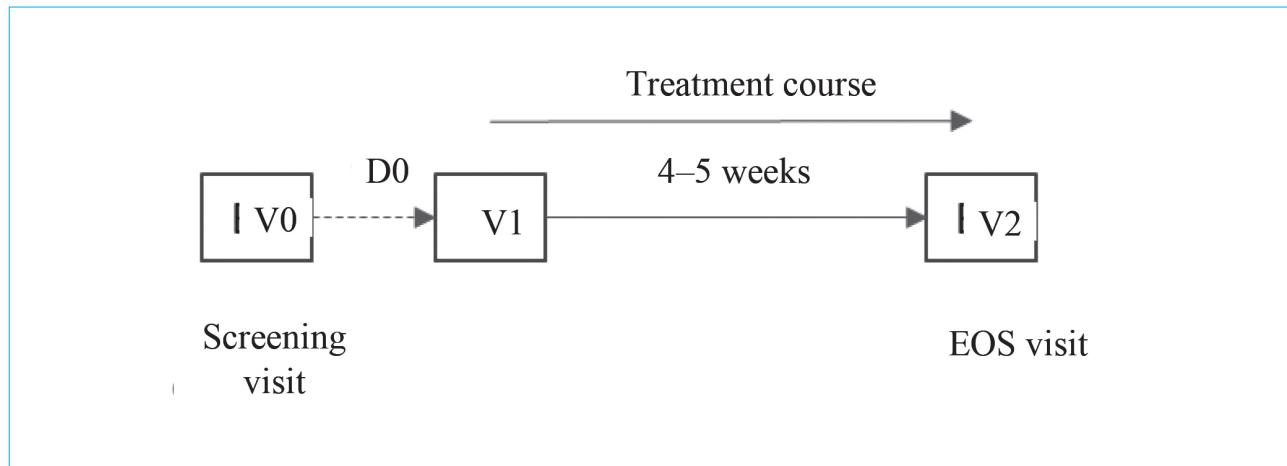


Fig. 1. Study design

not achieve any therapeutic response within 8–12 weeks of treatment, while 15 % had only a partial response [25, 26]. Moreover, PPIs affect only pathophysiological vector associated with hydrochloric acid production and do not alleviate adverse effects of other components of the refluxate (including pepsin and bile) on esophageal and laryngeal mucosae [27]. With this background, it is reasonable to assess efficacy of esophageal protector Alfasoxx that coats esophageal mucosa and acts as a mechanical barrier against damaging factors when used in complex therapy in patients with extraesophageal symptoms of GERD [28].

This study was performed to assess effects of esophageal protector Alfasoxx on extraesophageal symptoms in patients with GERD.

## Materials and methods

### Study design

It was a multicenter, prospective, open-label, postmarketing, observational study assessing effects of Alfasoxx on extraesophageal symptoms in patients with GERD. The study included patients with a verified (by endoscopy and/or measuring pH) diagnosis of GERD, presenting extraesophageal symptoms of the disease (based on results of physical examination and medical advice), who were prescribed with a course of treatment with Alfasoxx according to labeling information. Patients were enrolled by 51 investigators in 26 Russian cities.

In this study patients were observed only during treatment with esophageal protector Alfasoxx. At the end of treatment period, a patient completed his / her participation in the study. Chronologically, the study consisted of a screening visit and two recorded visits

(follow-up during treatment with esophageal protector Alfasoxx). The screening visit was performed on patient's admission day. Visit 1 could take place on the same day as the screening visit, while visit 2 was performed at 4–5 weeks after visit 1 at the end of treatment period (see Fig. 1). During each visit the investigator completed a case report form (CRF).

### Inclusion and exclusion criteria

To be included into the study a patient must meet all criteria below:

- age not less than 6 years;
- verified diagnosis of GERD;
- extraesophageal symptoms of GERD (any other reason for comorbidity should be ruled out);
- treatment with Alfasoxx prescribed by a physician according to indications for use;
- informed consent form signed by the patient for enrollment and personal data processing.

The patient could not be included or must be excluded from the study if any of the exclusion / withdrawal criteria below were met:

- Barrett's esophagus;
- malignant neoplasms;
- gastric or duodenal ulcer at present or during previous year;
- history of hypersensitivity to or intolerance of hyaluronic acid, chondroitin sulfate or poloxamer 407;
- pregnancy, breastfeeding or women of child-bearing potential not using contraception;
- participation in any other clinical study at present or within previous 30 days;
- any other medical and nonmedical reasons that, in physician's opinion, may hamper patient's participation in the study.

## Study endpoints

### Primary endpoints:

- proportion (%) of patients with completely resolved extraesophageal symptoms after treatment with Alfasoxx (RSI = 0 points).

### Secondary endpoints:

- mean difference in score by RSI questionnaire used to assess frequency and severity of extraesophageal symptoms of GERD prior to and after treatment;
- mean difference in total score by the questionnaire used to assess frequency and severity of esophageal symptoms of GERD prior to and after treatment;
- assessment of frequency of antacids use as needed during the follow-up period;
- assessment of patient's satisfaction with treatment using a 5-point Likert scale.

## Ethical issues

The study was prepared and conducted in compliance with legal, regulatory and industry standards and applicable ethical principles. The study protocol (version 1.4) was approved by the decision of the Independent Interdisciplinary Ethics Committee for Ethical Review of Clinical Studies (extract from the minutes No. 10 of the meeting held on June 11th, 2021).

## Statistical data processing

Statistical data processing was performed using specialized software Statistica 10.0. Primary and secondary analyses are presented as descriptive statistics. For continuous variables description, mean arithmetic, standard deviation and 95 % confidence intervals were calculated. Categorical variables were presented as frequency percentage. Appropriate types of ANOVA repeated measures were used to assess the significance of observed differences, normally distributed data. Wilcoxon test was used in case of any other distributions. A chi-square test or Fisher's exact test was used to assess the significance of differences in categorical variables. Analysis of primary and secondary endpoints was based on the ITT-population (intention-to-treat). Differences between the groups were considered significant at  $p < 0.05$ .

## Results

### Study population

The study included a total of 598 patients, however based on results of medical records review, data on 52 patients were excluded from subsequent analysis (missing critical data for

analysis). The final sample included 546 patients aged 6–85 years (mean age:  $42.4 \pm 16.9$  years).

The study population was diagnosed based on pooled clinical findings (99.82 %), results of esophagogastroduodenoscopy (90.84 %), PPI response testing (63.19 %), pH measuring (8.97 %) and pH-impedance monitoring (1.10 %). There were more patients with nonerosive reflux disease (47.80 %) compared to patients with reflux esophagitis (44.52 %). 7.69 % of medical records contained no clear information about endoscopic classification of the disease (procedure was not performed for objective reasons). Examination by an otolaryngologist (83.88 %), cardiologist (27.29 %) and pulmonologist (25.82 %) was the most common way to rule out any other underlying reasons for extraesophageal symptoms in patients with GERD. As a rule, any therapy received prior to patient's enrollment included PPIs (84.25 %), antacids (14.10 %) and prokinetics (10.26 %). In this study mean treatment duration was  $28.8 \pm 2.9$  days, with frequency of esophageal protector administration –  $3.7 \pm 0.5$  times a day.

### Treatment efficacy

**Extraesophageal symptoms.** A validated RSI questionnaire was used to track score changes between study visits 1 and 2 and to assess treatment efficacy in improving extraesophageal symptoms. 100 % of patients had extraesophageal symptoms because it was one of the inclusion criteria. Upon completion of the treatment course and follow-up period, a total number of patients with completely resolved extraesophageal symptoms, i.e., zero total score on the RSI scale, was calculated. Based on the results, at the end of the study 42.7 % (95 % CI: 38.5–46.9) of patients with GERD achieved complete resolution of extraesophageal symptoms (score on the RSI scale = 0 points) (see Fig. 2). Comparison of mean total scores on the RSI scale prior to and after the treatment revealed a statistically significant improvement from 13.8 points (95 % CI: 13.2–14.4) at visit 1 up to 2.0 points (95 % CI: 1.8–2.2) at visit 2 (see Fig. 3). Thus, a total score decreased markedly, by more than 80 % of the baseline value. Analysis of changes in individual scores on the RSI scale prior to and after the treatment revealed a significant improvement of all disease symptoms (see Table).

**Esophageal symptoms.** Simultaneously with tracking changes in extraesophageal symptoms, during the study, frequency and severity of esophageal symptoms of GERD were recorded and analyzed, based on the total score obtained with the help of the rating scale for frequency

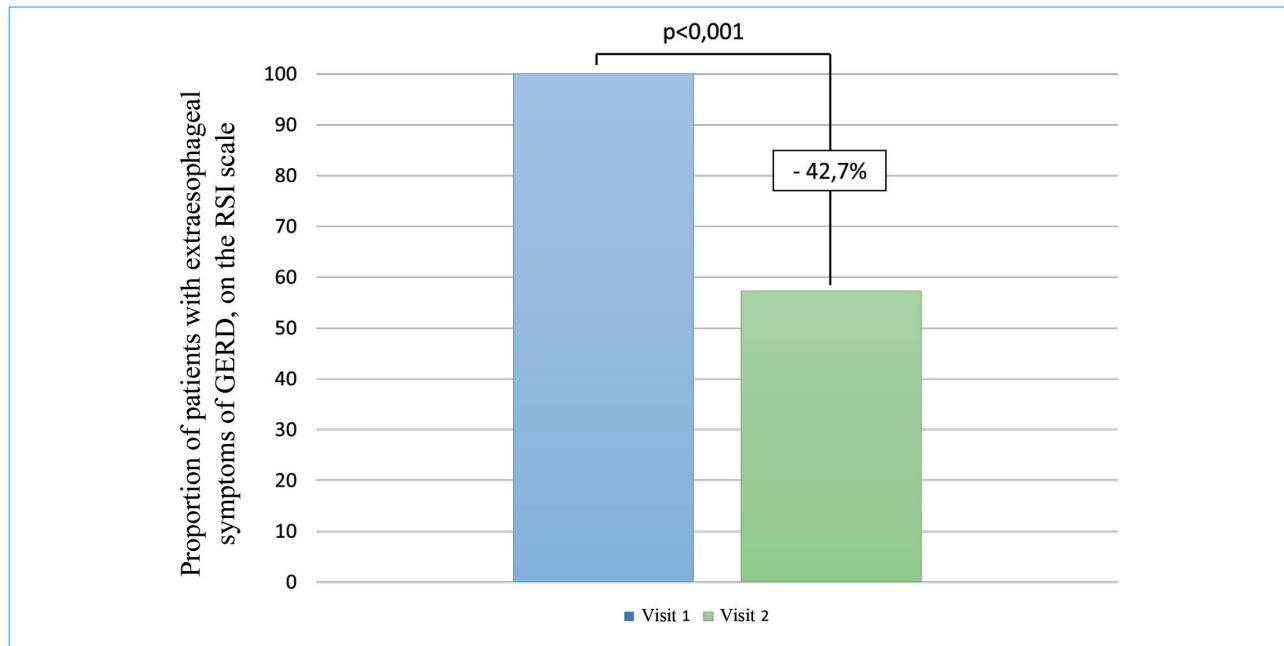


Fig. 2. Proportion of patients with extraesophageal symptoms of GERD, on the RSI scale

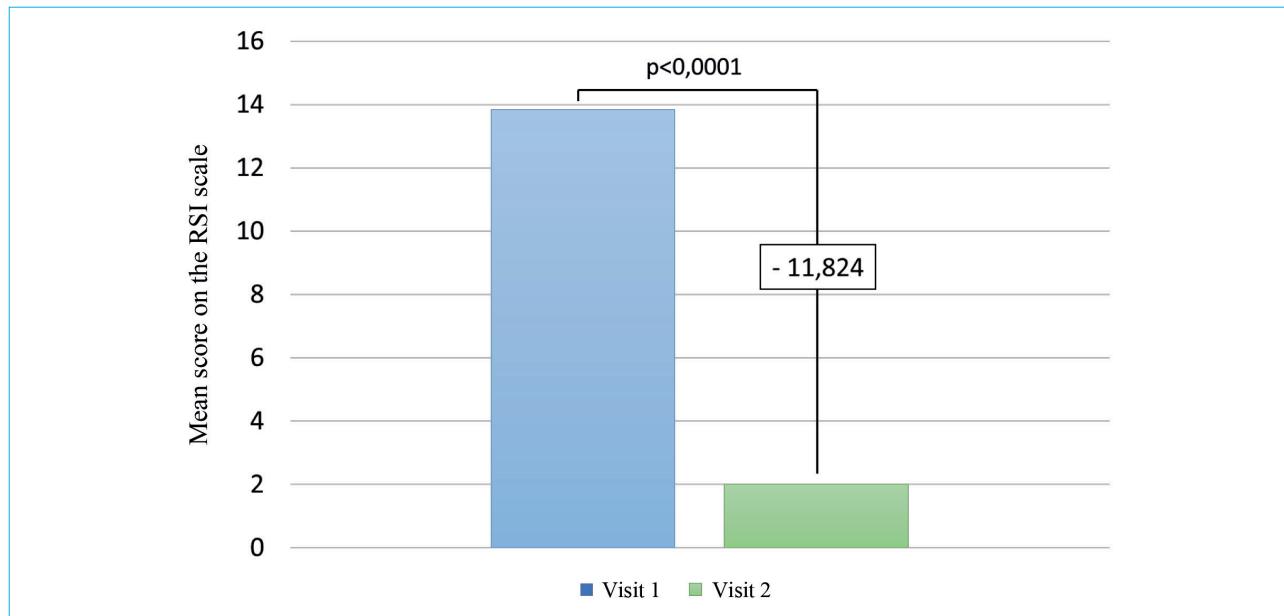


Fig. 3. Mean score changes on the RSI scale

and severity of the symptoms. The severity of each extraesophageal symptom within the week prior to assessment was evaluated using a 5-point Likert scale, where 0 = absent symptom, 1 = slightly bothering symptom, 2 = bothering symptom, 3 = significantly bothering symptom that hampers daily activities, 4 = intolerable symptom that prevents from performing daily activities. The frequency of a symptom within the week prior to assessment was evaluated

using the following scale: 0 = 0 days per week, 1 = 1 day per week, 2 = 2–3 days per week, 3 = 4–7 days per week. For each symptom, numerical score was calculated as “symptom severity” x “symptom frequency”, with maximum score = 12 points. For each patient, obtained points were summed up:  $\Sigma$  points =  $\Sigma$  numerical score for each symptom, with maximum total score = 72 points. In general population mean total score at visit 1 equaled to 17.2 points (95 %

Table. Changes in individual symptoms on the RSI scale

Symptom	Visit 1, mean score	Visit 2, mean score	Changes, mean score	<i>p</i>
1. Hoarseness or voice alterations	1,45 ± 1,28	0,19 ± 0,48	-1,26 ± 1,23	<0,0001
2. Cough, tickling sensation	1,70 ± 1,24	0,33 ± 0,59	-1,37 ± 1,20	<0,0001
3. Mucus production or postnasal drip	1,75 ± 1,34	0,35 ± 0,64	-1,40 ± 1,26	<0,0001
4. Difficulty in swallowing solid or liquid substances / tablets	0,96 ± 1,16	0,09 ± 0,33	-0,87 ± 1,12	<0,0001
5. Coughing fits after the meal or in lying position	1,71 ± 1,36	0,22 ± 0,50	-1,49 ± 1,32	<0,0001
6. Difficulty in breathing or shortness of breath / laryngospasm	0,62 ± 1,09	0,04 ± 0,20	-0,58 ± 1,05	<0,0001
7. Prolonged coughing fits	1,49 ± 1,41	0,21 ± 0,56	-1,28 ± 1,32	<0,0001
8. Sensation of a lump or foreign body in the throat	1,71 ± 1,41	0,27 ± 0,53	-1,44 ± 1,29	<0,0001
9. Heartburn, burning sensation behind the sternum, in esophageal area, retrosternal pain, dyspepsia	2,43 ± 1,37	0,31 ± 0,60	-2,12 ± 1,35	<0,0001

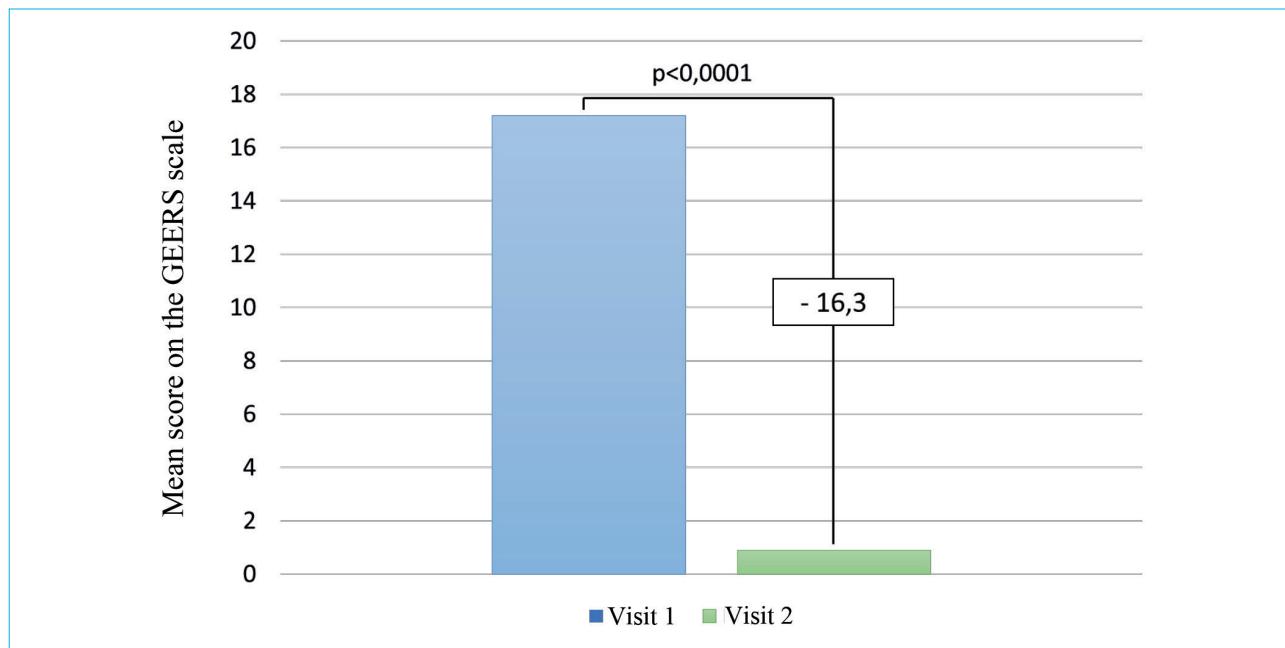


Fig. 4. Changes in mean scores on the rating scale for frequency and severity of the symptoms

CI: 16.1–18.3) with subsequent reduction to 0.9 point (95 % CI: 0.7–1.0) at visit 2 (see Fig. 4). Thus, a total score decreased markedly, by more than 90 % of the baseline value.

*Need for antacid-based therapy.* During the study, we tested a hypothesis on possible reduction in antacids intake frequency in patients receiving Alfasoxx. According to obtained results, a proportion of patients administering antacids at visit 1 decreased significantly: from 58.2 % (95 % CI: 54.0–62.4) to 15.2 % (95 % CI: 12.1–18.3) by visit 2 (see Fig. 5)

*Treatment satisfaction and convenience of dosage regimen.* At visit 2, patients were asked to assess treatment satisfaction and convenience of dosage regimen of the prescribed esophageal protector (Alfasoxx) using a 5-point Likert scale. According to obtained results, patients reported a high level of these integral indicators. In particular, mean score for treatment satisfaction on the Likert scale was 4.8 points (95 % CI: 4.8–4.9), while convenience of Alfasoxx dosage regimen scored 4.7 points (95 % CI: 4.6–4.7) (see Fig. 6).

*Safety.* During the study, no adverse events were reported by the physicians.

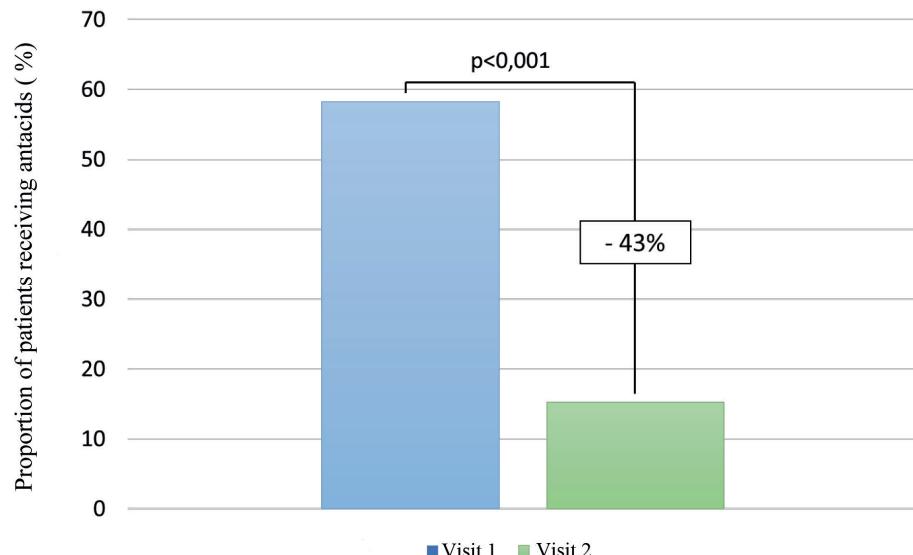


Fig. 5. Proportion of patients receiving antacids

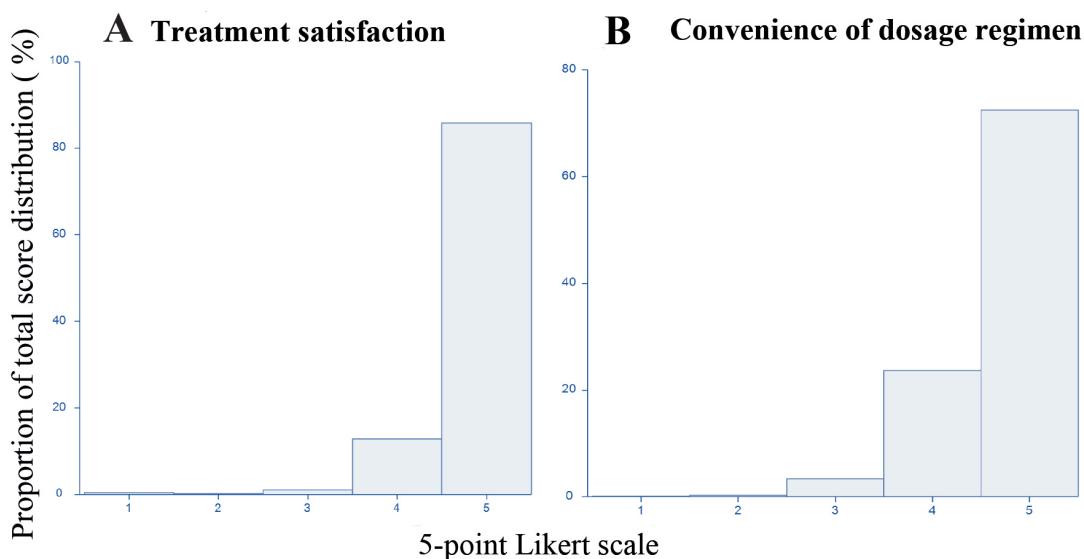


Fig. 6. Distribution of scores on a 5-point Likert scale when assessing treatment satisfaction (A) and convenience of dosage regimen (B)

## Discussion

GERD is a common acid-related disorder occurring as a consequence of upper gastrointestinal dysmotility that manifests with atypical extraesophageal symptoms in about one third of patients [3, 13, 19]. Efficacy of monotherapy with PPIs in patients presenting extraesophageal symptoms of GERD remains disputable. In particular, two meta-analyses have revealed no marked benefits of PPI administration in this

population [29, 30]; on the other hand, certain efficacy has been demonstrated based on results of two other meta-analyses [31, 32]. However, one should understand that limited efficacy of monotherapy with PPIs is explained, among other things, by failure to eliminate deteriorating effects of pepsin and bile, i.e., aggressive factors that play a crucial role in damaging esophagus and larynx [27, 33]. This is confirmed by data from one of the recent meta-analyses that has

revealed no significant improvement in laryngoscopic symptoms in patients with extraesophageal symptoms of GERD [32]. Pepsin affects larynx cells and intracellular compartments, such as the Golgi apparatus and lysosomes, due to their low pH levels (5.0 and 4.0, respectively) [27, 34]. Pepsin action results in cell swelling, which may be suggestive of inflammatory component both in GERD and laryngopharyngeal reflux [19, 27]. In view of the above, there is a need for developing optimal standard therapy for patients with extraesophageal symptoms of GERD [27, 35–37]. In this context, use of esophageal protectors looks quite promising.

Esophageal protectors are a novel pharmacological class presented by a bioadhesive formulation based on hyaluronic acid and chondroitin sulfate (Alfasoxx) that has been developed to protect esophageal mucosa [1, 28]. Chondroitin sulfate is known to specifically bind with bioactive molecules, for example pepsin, inhibiting it [38, 39]. Efficacy of combined therapy with Alfasoxx and PPIs, when compared to monotherapy with PPIs, has been repeatedly confirmed in clinical trials that included patients with typical variants of GERD [40–43]. This multicenter, prospective, observational study has demonstrated a significant improvement of both esophageal and extraesophageal symptoms, as well as lower need in antacids administration when adding Alfasoxx to standard therapy in patients with GERD. At the end of the study patients were extremely satisfied with the treatment, which manifested in high scores on the Likert scale. It should be pinpointed that this is the first study to assess efficacy of Alfasoxx in children

and adolescents (aged 6–18 years) with extraesophageal symptoms of GERD that has demonstrated clear benefit of such therapy. In general, the obtained data are consistent with recently published results from an observational study performed by J. Chmielecka-Rutkowska et al. (2019) [44]. The study by Polish authors included more than 50 patients with laryngeal symptoms and laryngopharyngeal reflux verified by fiberoptic laryngoscopy. All patients received Alfasoxx four times a day for 2 weeks, 47 % of these patients took Alfasoxx in combination with a PPI. According to the obtained results, severity of symptoms and laryngoscopic signs of laryngopharyngeal reflux, as assessed with the help of the RSI and RFS scales, significantly reduced after Alfasoxx therapy. Patients receiving Alfasoxx in combination with a PPI noted more pronounced changes in symptom improvement [44]. Apparently, Alfasoxx creates a protective layer that coats laryngeal mucosa and prevents it from damaging (by hydrochloric acid, pepsin), thus expediting its healing and regeneration. Therefore, there is a strong need in early combined therapy with a PPI and esophageal protector Alfasoxx in patients with extraesophageal symptoms of GERD to improve treatment efficacy and prognosis in this population.

## Conclusion

Hence, this multicenter, prospective, observational study has demonstrated a significant improvement of both esophageal and extraesophageal symptoms, as well as lower need in antacids administration when adding Alfasoxx to standard therapy in patients with GERD.

## References / Литература

- Ивашин В.Т., Маев И.В., Трухманов А.С., Лапина Т.Л., Сторонова О.А., Зайратыянц О.В. и др. Рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению гастроэзофагеальной рефлюксной болезни. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2020;30(4):70–97. [Ivashkin V.T., Maev I.V., Trukhmanov A.S., Lapina T.L., Storonova O.A., Zayratyan O.V., et al. Recommendations of the Russian Gastroenterological Association in Diagnosis and Treatment of Gastroesophageal Reflux Disease. Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology. 2020;30(4):70–97 (In Russ.)]. DOI: 10.22416/1382-4376-2020-30-4-70-97]
- Katz P.O., Dunbar K.B., Schnoll-Sussman F.H., Greer K.B., Yadlapati R., Spechler S.J. ACG Clinical Guideline for the Diagnosis and Management of Gastroesophageal Reflux Disease. *Am J Gastroenterol*. 2022;117(1):27–56. DOI: 10.14309/ajg.00000000000001538
- Маев И.В., Бусарова Г.А., Андреев Д.Н. Болезни пищевода. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2019. [Maev I.V., Busarova G.A., Andreev D.N. Diseases of the esophagus. Moscow: GEOTAR-Media, 2019 (In Russ.)].
- Маев И.В., Андреев Д.Н., Овсепян М.А., Баркалова Е.В. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь: факторы риска, современные возможности диагностики и оптимизации лечения. *Медицинский Совет*. 2022;7:16–26. [Maev I.V., Andreev D.N., Ovsepian M.A., Barkalova E.V. Gastroesophageal reflux disease: risk factors, current possibilities of diagnosis and treatment optimisation. *Meditinskii sovet*. 2022;(7):16–26 (In Russ.)]. DOI: 10.21518/2079-701X-2022-16-7-16-26
- Fuchs K.H., Lee A.M., Breithaupt W., Varga G., Babic B., Horgan S. Pathophysiology of gastroesophageal reflux disease-which factors are important? *Transl Gastroenterol Hepatol*. 2021;25;6:53. DOI: 10.21037/tgh.2020.02.12
- Pandit S., Boktor M., Alexander J.S., Becker F., Morris J. Gastroesophageal reflux disease: A clinical overview for primary care physicians. *Pathophysiology*. 2018;25(1):1–11. DOI: 10.1016/j.pathophys.2017.09.001
- GBD 2017 Gastro-oesophageal Reflux Disease Collaborators. The global, regional, and national burden of gastro-oesophageal reflux disease in 195 countries and territories, 1990–2017: a systematic analysis for the Global Burden

- of Disease Study 2017. *Lancet Gastroenterol Hepatol.* 2020;5(6):561–81. DOI: 10.1016/S2468-1253(19)30408-X
8. Nirwan J.S., Hasan S.S., Babar Z.U., Conway B.R., Ghori M.U. Global Prevalence and Risk Factors of Gastro-oesophageal Reflux Disease (GORD): Systematic Review with Meta-analysis. *Sci Rep.* 2020;10(1):5814. DOI: 10.1038/s41598-020-62795-1
  9. Бордин Д.С., Абдулхаков Р.А., Осипенко М.Ф., Соловьева А.В., Абдулхаков С.Р., Кириленко Н.П. и др. Многоцентровое исследование распространенности симптомов гастроэзофагеальной рефлюксной болезни у пациентов поликлиник в России. *Терапевтический архив.* 2022;94(1):48–56. [Bordin D.S., Abdulkhakov R.A., Osipenko M.F., Solovyeva A.V., Abdulkhakov S.R., Kirilenko N.P., et al. Multicenter study of gastroesophageal reflux disease symptoms prevalence in outpatients in Russia. *Terapevticheskiy Arkhiv.* 2022;94(1):48–56 (In Russ.)]. DOI: 10.26442/00403660.2022.01.201322
  10. Maleki I., Masoudzadeh A., Khalilian A., Daheshpour E. Quality of life in patients with gastroesophageal reflux disease in an Iranian population. *Gastroenterol Hepatol Bed Bench.* 2013;6(2):96–100.
  11. Gorczyca R., Pardak P., Pekala A., Filip R. Impact of gastroesophageal reflux disease on the quality of life of Polish patients. *World J Clin Cases.* 2019;7(12):1421–9. DOI: 10.12998/wjcc.v7.i12.1421
  12. Ghisa M., Della Coletta M., Barbuscio I., Marabotto E., Barberio B., Frazzoni M., et al. Updates in the field of non-esophageal gastroesophageal reflux disorder. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol.* 2019;13(9):827–38. DOI: 10.1080/17474124.2019.1645593
  13. Durazzo M., Lupi G., Cicerchia F., Ferro A., Barutta F., Beccuti G., Gruden G., Pellicano R. Extra-Esophageal Presentation of Gastroesophageal Reflux Disease: 2020 Update. *J Clin Med.* 2020;9(8):2559. DOI: 10.3390/jcm9082559
  14. Vakil N., van Zanten S.V., Kahrilas P., Dent J., Jones R. Global Consensus Group. The Montreal definition and classification of gastroesophageal reflux disease: a global evidence-based consensus. *Am J Gastroenterol.* 2006;101(8):1900–20; quiz 1943. DOI: 10.1111/j.1572-0241.2006.00630.x
  15. Tan J., Li L., Huang X., Yang C., Liang X., Zhao Y., et al. Associations between gastro-oesophageal reflux disease and a range of diseases: an umbrella review of systematic reviews and meta-analyses. *BMJ Open.* 2020;10(12):e038450. DOI: 10.1136/bmjopen-2020-038450
  16. Kahrilas P.J., Altman K.W., Chang A.B., Field S.K., Harding S.M., Lane A.P., et al. CHEST Expert Cough Panel, Chronic Cough Due to Gastroesophageal Reflux in Adults: CHEST Guideline and Expert Panel Report. *Chest.* 2016;150(6):1341–60. DOI: 10.1016/j.chest.2016.08.1458
  17. Grandes X.A., Talanki Manjunatha R., Habib S., Sangaraju S.L., Yeppez D. Gastroesophageal Reflux Disease and Asthma: A Narrative Review. *Cureus.* 2022;14(5):e24917. DOI: 10.7759/cureus.24917
  18. Yanushevich O.O., Maev I.V., Krikheli N.I., Andreev D.N., Lyamina S.V., Sokolov F.S., et al. Prevalence and Risk of Dental Erosion in Patients with Gastroesophageal Reflux Disease: A Meta-Analysis. *Dent J (Basel).* 2022;10(7):126. DOI: 10.3390/dj10070126
  19. Jaspersen D., Kulig M., Labenz J., Leodolter A., Lind T., Meyer-Sabellek W., et al. Prevalence of extra-oesophageal manifestations in gastro-oesophageal reflux disease: an analysis based on the ProGERD Study. *Aliment Pharmacol Ther.* 2003;17(12):1515–20. DOI: 10.1046/j.1365-2036.2003.01606.x
  20. Dore M.P., Pedroni A., Pes G.M., Maragkoudakis E., Tadeu V., Pirina P., et al. Effect of antisecretory therapy on atypical symptoms in gastroesophageal reflux disease. *Dig Dis Sci.* 2007;52(2):463–8. doi: 10.1007/s10620-006-9573-7
  21. Connor N.P., Palazzi-Churas K.L., Cohen S.B., Leverson G.E., Bless D.M. Symptoms of extraesophageal reflux in a community-dwelling sample. *J Voice.* 2007;21(2):189–202. DOI: 10.1016/j.jvoice.2005.10.006
  22. Altman K.W., Stephens R.M., Lytle C.S., Weiss K.B. Changing impact of gastroesophageal reflux in medical and otolaryngology practice. *Laryngoscope.* 2005;115(7):1145–53. DOI: 10.1097/01.MLG.0000165464.75164.E5
  23. Chapelle N., Ben Ghezala I., Barkun A., Bardou M. The pharmacotherapeutic management of gastroesophageal reflux disease (GERD). *Expert Opin Pharmacother.* 2021;22(2):219–27. DOI: 10.1080/14656566.2020.1817385
  24. Hunt R., Armstrong D., Katelaris P., Afihene M., Bane A., Bhatia S., et al. World Gastroenterology Organisation Global Guidelines: GERD Global Perspective on Gastroesophageal Reflux Disease. *J Clin Gastroenterol.* 2017;51(6):467–78. DOI: 10.1097/MCG.0000000000000854
  25. Yadlapati R., Pandolfino J.E., Lidder A.K., Shabeeb N., Jaiyeola D.M., Adkins C., et al. Oropharyngeal pH Testing Does Not Predict Response to Proton Pump Inhibitor Therapy in Patients with Laryngeal Symptoms. *Am J Gastroenterol.* 2016;111(11):1517–24. DOI: 10.1038/ajg.2016.145
  26. Zerbib F., Bredenoord A.J., Fass R., Kahrilas P.J., Roman S., Savarino E., et al. ESNM/ANMS consensus paper: Diagnosis and management of refractory gastro-esophageal reflux disease. *Neurogastroenterol Motil.* 2021;33(4):e14075. DOI: 10.1111/nmo.14075
  27. Maev I.V., Андреев Д.Н., Юрьев Г.Л., Лямина С.В., Кучерявый Ю.А., Дичева Д.Т. и др. Ларингофарингеальный рефлюкс. М.: ООО «Рекламное агентство «Ре Медиа», 2022. [Maev I.V., Andreev D.N., Yurenev G.L., Lyamina S.V., Kucheryavy Yu.A., Dicheva D.T., et al. Laryngopharyngeal reflux. Moscow: "Re Media" Advertising Agency LLC, 2022 (In Russ.)].
  28. Maev I.V., Андреев Д.Н., Кучерявый Ю.А., Шабуров Р.И. Современные достижения в лечении гастроэзофагеальной рефлюксной болезни: фокус на эзофагопротекции. *Терапевтический архив.* 2019;91(8):4–11. [Maev I.V., Andreev D.N., Kucheryavy Yu.A., Shaburov R.I. Current advances in the treatment of gastroesophageal reflux disease: a focus on esophageal protection. *Therapeutic Archive.* 2019;91(8):4–11 (In Russ.)]. DOI: 10.26442/00403660.2019.08.000387
  29. Megawali U.C. A systematic review of proton-pump inhibitor therapy for laryngopharyngeal reflux. *Ear Nose Throat J.* 2013;92(8):364–71. DOI: 10.1177/014556131309200811
  30. Qadeer M.A., Phillips C.O., Lopez A.R., Steward D.L., Noordzij J.P., Wo J.M., et al. Proton pump inhibitor therapy for suspected GERD-related chronic laryngitis: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Am J Gastroenterol.* 2006;101(11):2646–54. DOI: 10.1111/j.1572-0241.2006.00844.x
  31. Lechien J.R., Saussez S., Schindler A., Karkos P.D., Hamdan A.L., Harmegnies B., et al. Clinical outcomes of laryngopharyngeal reflux treatment: A systematic review and meta-analysis. *Laryngoscope.* 2019;129(5):1174–87. DOI: 10.1002/lary.27591
  32. Guo H., Ma H., Wang J. Proton Pump Inhibitor Therapy for the Treatment of Laryngopharyngeal Reflux: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *J Clin Gastroenterol.* 2016;50(4):295–300. DOI: 10.1097/MCG.0000000000000324
  33. Радтциг Е.Ю., Константинов Д.И. Внепищеводные проявления гастроэзофагеальной рефлюксной болезни: взгляд оториноларинголога. *Терапевтический архив.* 2021;93(4):521–5. [Radtsig E.Yu., Konstantinov D.I. Extraesophageal signs of gastroesophageal reflux disease: otorhinolaryngologist's view. *Terapevticheskii Arkhiv.* 2021;93(4):521–5. DOI: 10.26442/00403660.2021.04
  34. Johnston N., Knight J., Dettmar P.W., Lively M.O., Koufman J. Pepsin And carbonic anhydrase isoenzyme markers for laryngop Haryngeal reflux disease. *Laryngoscope.* 2004;114(12):2129–34. DOI: 10.1097/01.mlg.0000149445.07146.03
  35. Маев И.В., Дичева Д.Т., Андреев Д.Н. Подходы к индивидуализации лечения гастроэзофагеальной реф-

- люксной болезни. Эффективная фармакотерапия. 2012;4:18–22. [Maev I.V., Dicheva D.T., Andreev D.N. Approaches to individualization of treatment of gastroesophageal reflux disease. *Effective pharmacotherapy*. 2012;4:18–22 (In Russ.)].
36. Маев И.В., Гуленченко Ю.С., Андреев Д.Н., Казюлин А.Н., Дичева Д.Т. Duodenogastroesophageal reflux: клиническое значение и подходы к терапии. *Consilium Medicum*. 2014;8:5–8. [Maev I.V., Gulenchenco Yu.S., Andreev D.N., Kazulin A.N., Dicheva D.T. Duodenogastroesophageal reflux: clinical significance and approaches to therapy. *Consilium Medicum*. 2014;8:5–8 (In Russ.)].
37. Маев И.В., Дичева Д.Т., Андреев Д.Н. Возможности применения домперидона в комплексной терапии гастроэзофагеальной рефлюксной болезни. *Медицинский совет*. 2012;2:56–60. [Maev I.V., Dicheva D.T., Andreev D.N. The possibilities of using domperidone in the complex therapy of gastroesophageal reflux disease. *Medical advice*. 2012;2:56–60 (In Russ.)].
38. Galzigna L., Previero Coletti M.A. Action of sodium chondroitin sulfate on the enzymatic activity of pepsin. *Gazz Med Ital*. 1965;124:65–7.
39. Lenzi G., Rapino P., Ferri S. On the behavior of gastric hydrochloric and peptic activity after administration of sodium chondroitin sulfate. *Minerva Med*. 1963;54:3421–4.
40. Palmieri B., Merighi A., Corbascio D., Rottigni V., Fistetto G., Esposito A. Fixed combination of hyaluronic acid and chondroitin-sulphate oral formulation in a randomized double blind, placebo controlled study for the treatment of symptoms in patients with non-erosive
- gastroesophageal reflux. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2013;17(24):3272–8.
41. Savarino V., Pace F., Scarpignato C. Esoxx Study Group. Randomised clinical trial: mucosal protection combined with acid suppression in the treatment of non-erosive reflux disease – efficacy of Esoxx, a hyaluronic acid-chondroitin sulphate based bioadhesive formulation. *Aliment Pharmacol Ther*. 2017;45(5):631–42. DOI: 10.1111/apr.13914
42. Березина О.И., Валикова Э.Р., Быстровская Е.В., Бордин Д.С. Комбинированная терапия гастроэзофагеальной рефлюксной болезни. Эффективная фармакотерапия. 2021;17(16):32–9. [Berezina O.I., Valitova E.R., Bystrovskaia E.V., Bordin D.S. Combined therapy of gastroesophageal reflux disease. *Effective pharmacotherapy*. 2021;17(16):32–9 (In Russ.)].
43. Матошина И.В., Ливзан М.А., Федорин М.М., Лаптева И.В. Эффективность комбинированной терапии больных эрозивной гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью. *РМЖ. Медицинское обозрение*. 2021;5(6):366–72. [Matoshina I.V., Livzan M.A., Fedorin M.M., Lapteva I.V. Efficacy of combined therapy in patients with erosive gastroesophageal reflux disease. *Russian Medical Inquiry*. 2021;5(6):366–72 (In Russ.)]. DOI: 10.32364/2587-6821-2021-5-6-366-372
44. Chmielecka-Rutkowska J., Tomaszik B., Pietruszewska W. Rola doustnego preparatuwasu hialuronowego i siarczanu chondroityny w leczeniu pacjentów z refluksem krtaniowo-gardlowym. *Otolaryngol Pol*. 2019;73(6):38–49 (Polish). DOI: 10.5604/01.3001.0013.5776

## Information about the authors

**Yury A. Kucheryavy** — Cand. Sci. (Med.), Head of Gastroenterology Department at Ilyinskaya Hospital JSC. Contact information: proped@mail.ru; 143421, Moscow Region, Krasnogorsk, Glukhovo settl., Rublevskoe Predmestye str., 2/2. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7760-2091>

**Dmitry N. Andreyev\*** — Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of Propaedeutics of Internal Diseases and Gastroenterology Department, Moscow State University of Medicine and Dentistry named after A.I. Evdokimov. Contact information: dna-mit8@mail.ru; 127473, Moscow, Delegatskaya str., 20, bld. 1. ORCID <https://orcid.org/0000-0002-4007-7112>

**Elena Yu. Eryomina** — Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of Propaedeutics of Internal Diseases Department, Ogarev Mordovia National State Research University. Contact information: 430005, Russian Federation, Republic of Mordovia, Saransk, Bolshevistskaya str., 68. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8132-9104>

**Albert A. Gilmanov** — Cand. Sci. (Med.), Head of Endoscopy Department at Kazan Municipal Children's Hospital No. 1. Contact information: 420034, Kazan, Dekabristov str., 125a. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0280-8110>

## Сведения об авторах

**Кучеряевый Юрий Александрович** — кандидат медицинских наук, заведующий гастроэнтерологическим отделением АО «Ильинская больница». Контактная информация: proped@mail.ru; 143421, Московская обл., г.о. Красногорск, д. Глухово, ул. Рублевское предместье, 2, корп. 2. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7760-2091>

**Андреев Дмитрий Николаевич\*** — кандидат медицинских наук, доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации. Контактная информация: dna-mit8@mail.ru; 127473, г. Москва, ул. Делегатская, д. 20, стр. 1. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4007-7112>

**Ерёмина Елена Юрьевна** — доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой пропедевтики внутренних болезней ФГБОУ ВО «Мордовский государственный университет имени Н.П. Огарёва» Министерства здравоохранения Российской Федерации. Контактная информация: 430005, Российская Федерация, Республика Мордовия, г. Саранск, ул. Большевистская, д. 68. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8132-9104>

**Гильманов Альберт Альфредович** — кандидат медицинских наук, заведующий эндоскопическим отделением ГАУЗ «Городская детская больница № 1». Контактная информация: 420034, г. Казань, ул. Декабристов, д. 125а. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0280-8110>

\* Corresponding author / Автор, ответственный за переписку

**Olga V. Nazarova** — Cand. Sci. (Med.), gastroenterologist, dietitian, Interregional Clinical Diagnostic Center, Outpatient Clinic.  
 Contact information: 420101, Kazan, Karbysheva str., 12a.  
 ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0280-8110>

**Yevgeniya A. Sidneva** — gastroenterologist, KaiClinic Medical Center.  
 Contact information: 603003, Nizhny Novgorod, Ispolkoma str., 6.  
 ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0280-8110>

**Yuliya G. Topalova** — post-graduate student of Internal Diseases, Clinical Pharmacology and Nephrology Department, North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov; physician of Internal Medicine Department No. 1 at North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov.  
 Contact information: 195067, Russia, Saint Petersburg, Piskarevsky Ave., 47.  
 ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3999-6848>

**Назарова Ольга Валерьевна** — кандидат медицинских наук, врач-гастроэнтеролог, диетолог Клиники амбулаторной медицины ГАУЗ «Межрегиональный клинико-диагностический центр».  
 Контактная информация: 420101, г. Казань, ул. Карбышева, д. 12а.  
 ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6697-8082>

**Сиднева Евгения Александровна** — врач-гастроэнтеролог Медицинский центр «КайКлиник» ООО «СПК» .  
 Контактная информация:  
 603003, г. Нижний Новгород, ул. Исполкома, 6.  
 ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8029-8438>

**Топалова Юлия Геннадьевна** — аспирант кафедры внутренних болезней, клинической фармакологии и нефрологии ФГБОУ ВПО «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; врач-терапевт отделения терапии № 1 ФГБОУ ВПО «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.  
 Контактная информация: 195067, Россия, г. Санкт-Петербург, Пискаревский пр., д. 47.  
 ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3999-6848>

Submitted: 06.08.2022 Accepted: 06.09.2022 Published: 30.09.2022  
 Поступила: 06.08.2022 Принята: 06.09.2022 Опубликована: 30.09.2022



# Жирные кислоты мембран эритроцитов и сыворотки крови для дифференциальной диагностики воспалительных заболеваний кишечника

М.В. Кручинина<sup>1,2,\*</sup>, И.О. Светлова<sup>1,2</sup>, М.Ф. Осипенко<sup>2</sup>, Н.В. Абалтусова<sup>1</sup>, А.А. Громов<sup>1</sup>, М.В. Шашков<sup>3</sup>, А.С. Соколова<sup>4</sup>, И.Н. Яковина<sup>5</sup>, А.В. Борисова<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Научно-исследовательский институт терапии и профилактической медицины – филиал ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр “Институт цитологии и генетики” Сибирского отделения Российской академии наук», Новосибирск, Российская Федерация

<sup>2</sup> ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Новосибирск, Российская Федерация

<sup>3</sup> ФГБУН «Федеральный исследовательский центр “Институт каталаиза им. Г.К. Борескова” Сибирского отделения Российской академии наук», Новосибирск, Российская Федерация

<sup>4</sup> ФГБУН «Новосибирский институт органической химии им. Н.Н. Ворожцова», Сибирского отделения Российской академии наук, Новосибирск, Российская Федерация

<sup>5</sup> ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный технический университет», Новосибирск, Российская Федерация

**Цель исследования:** изучить уровни жирных кислот мембран эритроцитов (Эр) и сыворотки крови (СК) у пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника для создания дифференциально-диагностических моделей, включающих жирные кислоты в качестве биомаркеров, для различия нозологических форм ВЗК (язвенного колита — ЯК, болезни Крона — БК, неклассифицируемого колита — НКК).

**Материалы и методы.** Обследовано 110 пациентов (средний возраст  $37,7 \pm 12,1$  года) с ВЗК и 53 обследуемых группы сравнения ( $43,3 \pm 11,7$  года). Группа пациентов с ВЗК включала в себя больных с ЯК — 50 человек, с БК — 41 человек и 19 пациентов с НКК. У 42 пациентов (84 %) с ЯК, 34 пациентов с БК (82,9 %) и 11 человек с НКК (57,9 %) выявлено обострение заболевания. Исследование состава жирных кислот (ЖК) мембран Эр и СК проведено с помощью ГХ/МС системы на основе трех квадруполей Agilent 7000B (США).

**Результаты.** Наиболее значимыми для различия активного ЯК от обострения БК оказались сывороточные уровни элаидиновой ( $p = 0,0006$ ), докозатетраеновой ( $n=6$ ) ( $p = 0,004$ ), докодиеновой ( $n=6$ ) ( $p = 0,009$ ) кислот, отношение омега-3/омега-6 ( $p = 0,02$ ), докозапентаеновой кислоты ( $n=3$ ) ( $p = 0,03$ ); суммы двух омега-3 ПНЖК: эйкозапентаеновой и докозагексаеновой ( $p = 0,03$ ), а также содержание лауриновой ЖК Эр ( $p = 0,04$ ) (AUC — 0,89, чувствительность — 0,91, специфичность — 0,89, диагностическая точность — 0,91).

Для различия активного ЯК от стадии обострения НКК оказались значимыми следующие ЖК СК: альфа-линополеновая, насыщенные (пентадекановая, пальмитиновая, стеариновая, арахиновая), мононенасыщенные (пальмитолеиновая, олеиновая), омега-6 (гексадекадиеновая, арахидоновая) ( $p = 0,00000011$ – $0,03300000$ ), (AUC — 0,995, чувствительность — 0,98; специфичность — 0,96; диагностическая точность — 0,97).

Наиболее значимыми для различия пациентов с активной БК от обострения НКК оказались уровни ЖК: альфа-линоленовой, пальмитолеиновой, олеиновой, суммы насыщенных жирных кислот (НЖК), суммы ненасыщенных жирных кислот (ННЖК), пальмитиновой; суммы мононенасыщенных жирных кислот (МНЖК); отношения НЖК/ННЖК; НЖК/ПНЖК (полиненасыщенные жирные кислоты); линолевой; суммы омега-6 ПНЖК; лауриновой; арахиновой ( $p = 0,0000000017$ – $0,0300000000$ ) (AUC — 0,914, чувствительность — 0,90; специфичность — 0,87, диагностическая точность — 0,91).

**Заключение.** Исследование уровней жирных кислот в группах с разными нозологическими формами ВЗК с помощью комплексного статистического анализа, включая методы машинного обучения, позволило создать диагностические модели, дифференцирующие БК, ЯК и НКК в стадии обострения с высокой точностью. Предложенный подход представляется перспективным для дифференциальной диагностики нозологических форм ВЗК.

**Ключевые слова:** воспалительные заболевания кишечника, нозологические формы, дифференциальная диагностика, жирные кислоты, эритроциты, сыворотка крови

**Конфликт интересов:** авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Работа выполнена в рамках темы «Эпидемиологический мониторинг состояния здоровья населения и изучение молекулярно-генетических и молекулярно-биологических механизмов развития распространенных терапевтических заболеваний в Сибири для совершенствования подходов к их диагностике, профилактике и лечению» ГЗ № 0324-2018-0001, Рег. № АААА-А17-117112850280-2.

**Для цитирования:** Кручинина М. В., Светлова И. О., Осипенко М. Ф., Абалтусова Н. В., Громов А. А., Шашков М. В., Соколова А. С., Яковина И. Н., Борисова А. В. Жирные кислоты мембран эритроцитов и сыворотки крови для дифференциальной диагностики воспалительных заболеваний кишечника. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2022;32(4):50–67. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2022-32-4-50-67>

## Fatty Acids of Erythrocyte Membranes and Blood Serum in Differential Diagnosis of Inflammatory Bowel Diseases

Margarita V. Kruchinina<sup>1,2,\*</sup>, Irina O. Svetlova<sup>1,2</sup>, Marina F. Osipenko<sup>2</sup>, Natalia V. Abaltusova<sup>1</sup>, Andrey A. Gromov<sup>1</sup>, Mikhail V. Shashkov<sup>3</sup>, Anastasia S. Sokolova<sup>4</sup>, Irina N. Yakovina<sup>5</sup>, Angela V. Borisova<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Research Institute of Internal and Preventive Medicine – Branch of the Institute of Cytology and Genetics, Siberian branch of Russian Academy of Sciences, Novosibirsk, Russian Federation

<sup>2</sup> Novosibirsk State Medical University, Novosibirsk, Russian Federation

<sup>3</sup> Boreskov Institute of Catalysis, Siberian branch of Russian Academy of Sciences, Novosibirsk, Russian Federation

<sup>4</sup> Novosibirsk Institute of Organic Chemistry, Siberian branch of Russian Academy of Sciences, Novosibirsk, Russian Federation

<sup>5</sup> Novosibirsk State Technical University, Novosibirsk, Russian Federation

**Aim:** to study fatty acid levels in erythrocyte membranes (RBC) and blood serum (BS) in patients with inflammatory bowel diseases (IBDs) to develop differential diagnostic models including fatty acids as biomarkers to distinguish between nosological entities of IBDs (ulcerative colitis — UC, Crohn's disease — CD, unclassified colitis — UCC).

**Materials and methods.** We examined 110 patients (mean age  $37,7 \pm 12,1$  years) with IBDs and 53 healthy patients in control group ( $43,3 \pm 11,7$  years). The IBDs group included 50 patients with UC, 41 patients with CD, 19 patients with UCC. An exacerbation of the disease was revealed in 42 patients (84 %) with UC, 34 patients with CD (82.9 %) and 11 people with UCC (57.9 %). The study of fatty acids (FA) composition of RBC membranes and BS was carried out using GC/MS system based on three Agilent 7000B quadrupoles (USA).

**Results.** The most significant for distinguishing active UC from CD exacerbation were serum levels of elaidin ( $p = 0.0006$ ); docosatetraenoic (n-6) ( $p = 0.004$ ); docodienic (n-6) ( $p = 0.009$ ); omega-3/omega-6 ratio ( $p = 0.02$ ); docosapentaenoic (n-3) ( $p = 0.03$ ); the sum of eicosapentaenoic and docosahexaenoic ( $p = 0.03$ ), as well as the content of RBC lauric FA ( $p = 0.04$ ) (AUC — 0.89, sensitivity — 0.91, specificity — 0.89, diagnostic accuracy — 0.91).

To distinguish active UC from the same of UCC, the following serum FA were found to be significant: alpha-linolenic; saturated (pentadecanoic, palmitic, stearic, arachidic); monounsaturated (palmitoleic, oleic); omega-6 (hexadecadienic, arachidonic) ( $p = 0.00000011$ — $0.03000000$ ) (AUC — 0.995, sensitivity — 0.98, specificity — 0.96, diagnostic accuracy — 0.97).

The most significant in distinguishing patients with active CD from UCC exacerbation were levels of the following FA: alpha-linolenic; palmitoleic; oleic; the amount of saturated fatty acids (SFA); total unsaturated fatty acids (UFA); stearic; monounsaturated fatty acids (MUFA) amount; SFA/UFA; SFA/PUFA (polyunsaturated fatty acids); linoleic; total PUFA n6; lauric; arachidic acid ( $p = 0.000000017$ — $0.03000000$ ) (AUC — 0.914, sensitivity — 0.90, specificity — 0.87, diagnostic accuracy — 0.91).

**Conclusion.** The study of FA levels in groups with different nosological forms of IBDs using complex statistical analysis, including machine learning methods, made it possible to create diagnostic models that differentiate CD, UC and UCC in the acute stage with high accuracy. The proposed approach is promising for the purposes of differential diagnosis of nosological forms of IBDs.

**Keywords:** inflammatory bowel diseases, nosological forms, differential diagnosis, fatty acids, erythrocytes, blood serum

**Conflict of interest:** Authors declare no conflict of interest.

This research has been carried out within the framework of the topic “Epidemiological monitoring of public health and study of molecular-genetic and molecular-biological mechanisms of development of common therapeutic diseases in Siberia to improve approaches to their diagnosis, prevention and treatment” GZ No. 0324-2018-0001, Reg. No. AAAA-A17-117112850280-2.

**For citation:** Kruchinina M.V., Svetlova I.O., Osipenko M.F., Abaltusova N.V., Gromov A.A., Shashkov M.V., Sokolova A.S., Yakovina I.N., Borisova A.V. Fatty Acids of Erythrocyte Membranes and Blood Serum in Differential Diagnosis of Inflammatory Bowel Diseases. Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology. 2022;32(4):50–67. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2022-32-4-50-67>

## Введение

По данным эпидемиологических исследований, распространенность иммуновоспалительных заболеваний возрастает во всем мире [1]. Это касается и воспалительных заболеваний кишечника, особенно значительный прирост которых отмечается в юго-восточных регионах Евразии, в том числе и в России [2]. Пик заболеваемости приходится на молодой возраст [3], при этом существенно снижается трудоспособность и качество жизни пациентов [4], а фенотипические проявления ВЗК отличаются чрезвычайным полиморфизмом, что затрудняет своевременную диагностику.

Дифференциальная диагностика нозологических форм у пациентов с ВЗК в настоящее время имеет решающее значение для индивидуального ведения пациента, поскольку каждый клинический случай предполагает конкретные терапевтические стратегии и прогнозы [3, 5, 6]. Тем не менее неклассические формы как язвенного колита (ЯК), так и болезни Крона все еще представляют собой диагностическую проблему, так как единого «золотого стандарта» диагностики ВЗК пока не существует [5–8]. Поэтому от 5 до 15 % случаев ВЗК не отвечают строгим критериям ни для ЯК, ни для БК [9, 10], а у 14 % пациентов с установленным диагнозом «ЯК» или «БК» диагноз со временем меняется [11–13].

Оптимизация стандартных диагностических подходов, основанных на клинических особенностях, биомаркерах, результатах традиционных лучевых, эндоскопических и гистопатологических технологий, по-видимому, дает лишь незначительные преимущества [14, 15]. В то же время новые диагностические методы в области эндоскопии желудочно-кишечного тракта, молекулярной патологии, генетики, эпигенетики, метаболомики и протеомики уже показали многообещающие результаты [16–22].

В связи с актуальностью поиска новых маркеров для дифференциальной диагностики ВЗК исследование жирных кислот представляется весьма перспективным. Жирные кислоты, в частности п-3 и п-6 ПНЖК, влияют на важные физиологические процессы, включая регуляцию экспрессии генов, организацию воспаления, продукцию эйкозаноидов, функционирование клеточных мембран [23, 24]. Механизм, с помощью которого жирные кислоты влияют на течение ВЗК, до конца не понятен [25, 26]. Описано, что п-3 ПНЖК способствуют смещению арахидоновой кислоты из клеточной мембранны с последующим снижением уровня ее производных, влияют на способность клеточной мембранны к связыванию белка, ингибируют NF-кВ и снижают активность его ядерных мишеньей [27, 28], играют важную роль в индуцированных привоспалительными цитокинами дефектах проницаемости и дисфункции эпителиального барьера [29]. По данным M. Masoodi et al., повышенные уровни

специфических метаболитов арахидоновой кислоты (простагландинов Е2 и D2, тромбоксана B2 и гидропероксиэйкозатетраеновых кислот) в ткани толстой кишки при язвенном колите прогнозировали воспаление кишки [30].

**Цель работы:** изучить уровни жирных кислот мембран эритроцитов (Эр) и сыворотки крови (СК) у пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника для создания дифференциально-диагностических моделей, включающих жирные кислоты в качестве биомаркеров, для различения нозологических форм ВЗК (язвенного колита – ЯК, болезни Крона – БК, неклассифицируемого колита – НКК).

## Материалы и методы

Обследовано 110 пациентов (59 женщин, 51 мужчины, средний возраст  $37,7 \pm 12,1$  года) с ВЗК и 53 пациента группы сравнения (28 женщин, 25 мужчин, средний возраст –  $43,3 \pm 11,7$  года). Группа пациентов с ВЗК включала в себя больных с язвенным колитом (ЯК) – 50 человек, с болезнью Крона (БК) – 41 человек и 19 пациентов с неклассифицируемым колитом (НКК). Диагноз был верифицирован на основании сочетания данных анамнеза, клинической картины и типичных эндоскопических и гистологических изменений [7, 8]. В группу пациентов с неклассифицируемым колитом вошли случаи, когда после изучения истории болезни, анализа эндоскопических проявлений, гистологического исследования множественных биопсий слизистой оболочки и адекватного рентгенологического исследования не представлялось возможным установить точную нозологическую принадлежность колита [31, 32]. Стадия (ремиссия – обострение) заболевания определялась по совокупности оценки клинических, морфологических и лабораторных показателей [7, 8]. Информация по степени клинической и морфологической активности в группах приведена для оценки сопоставимости разных нозологических форм ВЗК по степени тяжести настоящей атаки.

В качестве группы контроля были отобраны лица, проходившие профилактическое обследование, – 53 человека, ведущие здоровый образ жизни, употребляющие алкоголь не чаще 1–2 раз в месяц в дозах, не превышающих 20 г в сутки в пересчете на чистый этиловый спирт, без манифестирующей патологии внутренних органов. Группа контроля была сопоставима с основными группами по возрасту (средний возраст  $43,3 \pm 11,7$  года) и полу (28 женщин и 25 мужчин).

Исследование выполнено с одобрения Комитета биомедицинской этики Научно-исследовательского института терапии и профилактической медицины – филиала федерального государственного бюджетного научного учреждения «Федеральный исследовательский центр “Институт цитологии и генетики” Сибирского отделения Российской

академии наук» (17.12.2018, протокол № 120). Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании.

Пациентам с ВЗК и лицам группы сравнения проведено клинико-инструментальное обследование (сбор анамнеза, физикальное обследование, лабораторные и инструментальные методы в соответствии с клиническими показаниями), а также изучен состав и уровни жирных кислот (ЖК) мембран эритроцитов и сыворотки крови.

Исследование состава жирных кислот мембран эритроцитов и сыворотки крови проведено с помощью ГХ/МС системы на основе трех квадрuples Agilent 7000B (США). Содержание жирных кислот выражали в относительных процентах. Предел обнаружения жирной кислоты ~ 1 мкг на образец. Кроме относительного содержания отдельных ЖК, определяли суммарное содержание насыщенных, ненасыщенных, полиненасыщенных, омега-3 ПНЖК, омега-6 ПНЖК, их соотношения. Подробное описание пробоподготовки для определения уровней и состава жирных кислот представлено в работе [33].

Статистическая обработка данных выполнена с использованием программы SPSS, вер. 22. Определялся характер распределения количественных признаков методом Колмогорова – Смирнова. В случае нормального распределения вычислялось среднее значение (M) и стандартное отклонение (SD). Достоверность различия показателей оценивали по критериям Стьюдента, Пирсона (при нормальном распределении). При отсутствии нормального распределения вычислялись медиана (Me), 25 и 75 % процентили (25 %; 75 %) достоверность различия показателей оценивали с помощью непараметрических критериев (*U*-критерий Манна – Уитни, Краскела – Уоллиса, хи-квадрат). Во всех процедурах статистического анализа критический уровень значимости нулевой гипотезы (*p*) принимался равным 0,05. Вычисления с помощью метода машинного обучения (Random Forest) проводились с применением программного обеспечения MATLAB (R2019a, MathWorks) и языка программирования R с использованием стандартных библиотек обучающих классификаций и наборов инструментов статистики [34]. Метод дискриминантного анализа Орто PLS-DA и Volcano-plot (комбинированный метод, учитывающий кратность изменений и данные *t*-тестов) использованы для установления жирных кислот, являющихся дифференцирующими для разных нозологических форм ВЗК. Оценка диагностической точности моделей для различения вариантов ВЗК произведена с помощью ROC-анализа.

## Результаты

Клинико-инструментальная характеристика пациентов обследованных групп представлена в таблице 1.

Группы пациентов с разными нозологическими формами ВЗК были сопоставимы по возрасту, полу, индексу массы тела, статусу курения. Во всех группах преобладали пациенты со стажем заболевания более 2 лет, рецидивирующим течением средней степени тяжести с умеренной клинической, эндоскопической активностью. По степени тяжести обострения группы с разными нозологическими формами были сопоставимы. Большая часть пациентов находилась в состоянии обострения заболевания. Преимущественная локализация процесса в толстой кишке при БК определила актуальность дифференциальной диагностики ВЗК. Пациенты с ЯК и БК оказались сопоставимы по проводимой терапии, в группе с НКК было меньшее число пациентов с применением иммуномодуляторов и кортикостероидов.

На момент обследования у 42 пациентов (84 %) с ЯК, 34 пациентов с БК (82,9 %) и 11 человек с НКК (57,9 %) выявлено обострение; 8 человек (16,0 %) с ЯК, 7 человек (17,1 %) с БК и 8 больных с НКК (42,1 %) находились в состоянии ремиссии.

Исследование относительного содержания жирных кислот в группах с разными нозологическими формами ВЗК позволило выявить ряд закономерностей. Суммарная доля насыщенных жирных кислот в мембранах эритроцитов и сыворотке крови оказалась достоверно выше у пациентов с болезнью Крона и язвенным колитом, чем у лиц контрольной группы и больных с НКК (*p* = 0,001–0,025), преимущественно за счет пальмитиновой, стеариновой и арахиновой жирных кислот. Напротив, суммарное содержание ненасыщенных ЖК было ниже в группах с БК и ЯК по сравнению с группой контроля и НКК (*p* = 0,0009–0,0250), преимущественно за счет мононенасыщенных ЖК и омега-6 ПНЖК (*p* = 0,0004–0,0350), особенно в сыворотке крови (табл. 2). Соотношения насыщенные/ненасыщенные ЖК у пациентов с БК и ЯК оказались выше значений у лиц контрольной группы (*p* = 0,001–0,027) и больных с НКК (*p* = 0,001–0,012). Индекс насыщенные/полиненасыщенные ЖК в мембранах эритроцитов у пациентов с ЯК выше, чем у лиц группы контроля (*p* = 0,022) (рис. 1). У пациентов с БК и ЯК в сыворотке крови данный показатель оказался выше, чем у больных с НКК (*p* = 0,008 и *p* = 0,004 соответственно; табл. 2).

Наибольшие различия в уровнях омега-6 ПНЖК в исследуемых группах установлены для гексадекадиеновой (C16:2 n-6) и линоловой (C18:2 n-6) ЖК: у пациентов с БК и ЯК их относительное содержание оказалось ниже, чем в контроле и у пациентов с НКК как в мембранах эритроцитов, так и в сыворотке крови (*p* = 0,0009–0,0450) (табл. 2). Пациенты с НКК отличались более высокими уровнями арахидоновой кислоты С 20:4 n-6 в мембранах эритроцитов по сравнению с контролем

Таблица 1. Клиническая характеристика пациентов с ВЗК и обследуемых группы контроля (M ± SD)

Показатели	Группа контроля n = 53 (1)	Группа пациентов с ЯК n = 50 (2)	Группа пациентов с БК n = 41 (3)	Группа пациентов с НКК n = 19 (4)
Возраст (лет)	43,3 ± 11,7	35,64 ± 11,03	38,64 ± 12,47	44,6 ± 13,6
Пол (мужчины/женщины)	25/28	21/29	18/23	9/10
Курение, чел. (%)	4 (7,5)	5 (10,0)	6 (14,6)	2 (10,5)
Индекс массы тела (кг/м <sup>2</sup> )	21,9 ± 2,4	20,9 ± 3,1	20,1 ± 3,9	22,0 ± 4,1
<i>Длительность заболевания</i>				
0,5–2 года	—	13 (26,0 %)	9 (21,9 %)	9 (47,4 %)*^
Более 2 лет	—	37 (74,0 %)	32 (78,1 %)	10 (52,6 %)*^
<i>Степень тяжести заболевания</i>				
Легкая	—	7 (14,0 %)	7 (17,1 %)	9 (47,4 %)*^
Средняя	—	32 (64,0 %)	26 (63,4 %)	9 (52,6 %)
Тяжелая	—	7 (14,0 %)	8 (19,5 %)	—
<i>Характер течения заболевания</i>				
Острое	—	3 (6,0 %)	3 (7,3 %)	5 (26,3 %)*^
Рецидивирующее	—	43 (86,0 %)	38 (92,6 %)	14 (73,7 %)*^
Непрерывное	—	4 (8,0 %)	4 (9,7 %)	—
<i>Стадия заболевания</i>				
Обострение	—	42 (84,0 %)	34 (82,9 %)	11 (57,9 %)*^
Ремиссия	—	8 (16,0 %)	7 (17,1 %)	8 (42,1 %)**
<i>Клиническая активность</i>				
Минимальная	—	15 (30,0 %)	10 (24,4 %)	13 (68,4 %)*^
Умеренная	—	32 (64,0 %)	26 (63,4 %)	5 (26,3 %)*^
Высокая	—	3 (6,0 %)	4 (9,8 %)	1 (5,3 %)
<i>Эндоскопическая активность</i>				
Минимальная	—	8 (16,0 %)	8 (19,5 %)	9 (47,4 %)*^
Умеренная	—	31 (62,0 %)	24 (58,5 %)	9 (47,4 %)*^
Высокая	—	11 (22,0 %)	9 (21,9 %)	1 (5,3 %)*^
<i>Локализация процесса</i>				
Дистальный колит	—	17 (34,0 %)	—	6 (31,6 %)
Левосторонний колит	—	17 (34,0 %)	—	6 (31,6 %)
Субтотальный колит	—	3 (6,0 %)	—	5 (26,3 %)
Тотальный колит	—	13 (26,0 %)	—	2 (10,5 %)
Толстая кишка (включая прямую)	—	—	27 (65,8 %)	—
Терминальный илеит	—	—	9 (21,9 %)	—
Илеоцекальный отдел	—	—	2 (4,9 %)	—
Сочетанное поражение	—	—	3 (7,3 %)	—
Стероидозависимость	—	12 (24,0 %)	10 (24,4 %)	—
Стероидорезистентность	—	—	3 (7,3 %)	—
<i>Анемия</i>				
Железодефицитная	—	32 (64,0 %)	—	2 (10,5 %)*
Воспалительных заболеваний	—	1 (2,0 %)	27 (65,9 %)*	—
Смешанного генеза	—	6 (12,0 %)	4 (9,8 %)	—
<i>Терапия</i>				
Аминосалицилаты	—	48 (96,0 %)	37 (90,2 %)	16 (84,2 %)
Иммуномодуляторы	—	24 (48,0 %)	20 (48,7 %)	4 (21,1 %)*^
Кортикоステроиды	—	27 (54,0 %)	21 (51,2 %)	5 (26,3 %)*^
Отсутствие терапии или лечение только препаратами 5-АСК на момент обследования в стадии обострения	—	22 (44,0 %)	20 (48,7 %)	10 (52,6 %)

Примечание: \* — достоверность различий от группы пациентов с язвенным колитом,  $p < 0,05$ ; ^ — достоверность различий от группы пациентов с болезнью Крона,  $p < 0,05$ .

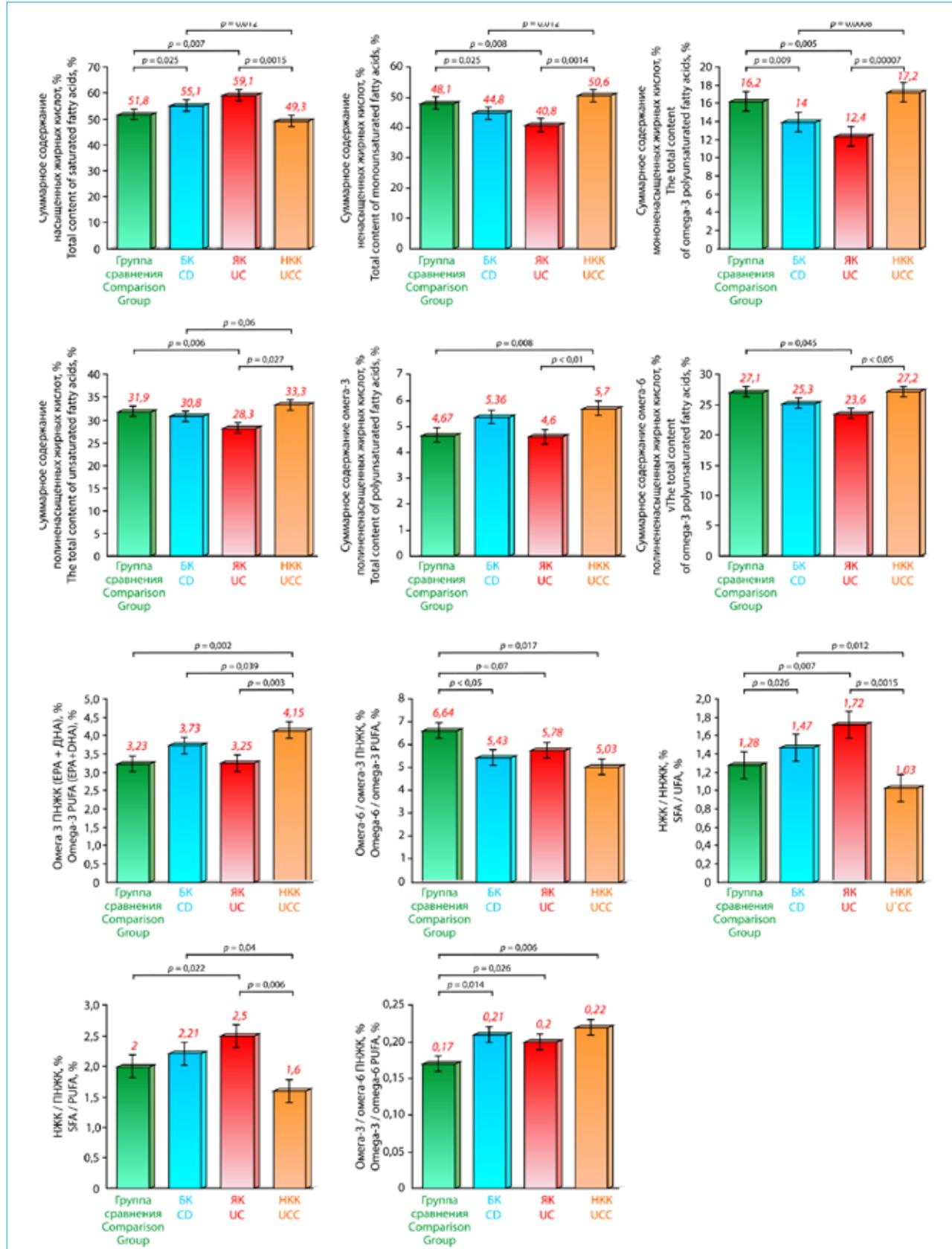


Рис. 1. Суммарные содержания и соотношения ЖК мембран эритроцитов у пациентов с разными нозологическими формами ВЗК

**Таблица 2.** Уровни жирных кислот (%) и их индексы в сыворотке крови у пациентов с различными нозологическими формами ВЗК и обследуемых группы контроля ( $M \pm SD$ ), ( $Me [25\%; 75\%]$ )

Названия, индексы жирных кислот	Группа контроля $n = 53$ (1)	Группа пациентов с БК $n = 41$ (2)	Группа пациентов с ЯК $n = 50$ (3)	Группа пациентов с НКК $n = 19$ (4)	Критерий Манна — Уитни, $p$	Критерий Краскела — Уоллиса
Насыщенные ЖК	$39,40 \pm 8,93$ $37,59 [34,34; 43,44]$	$46,97 \pm 13,25$ $44,72 [36,55; 58,86]$	$48,17 \pm 12,49$ $46,8 [36,36; 61,22]$	$35,06 \pm 8,59$ $32,46 [26,89; 40,87]$	$p_{1-2} = 0,003$ $p_{1-3} < 0,001$ $p_{1-4} = 0,06$ $p_{2-4} < 0,001$ $p_{3-4} < 0,001$	0,0001
Ненасыщенные ЖК	$60,60 \pm 8,93$ $62,41 [56,56; 65,66]$	$53,01 \pm 13,23$ $55,27 [41,14; 63,44]$	$51,81 \pm 12,46$ $53,19 [38,78; 63,64]$	$64,94 \pm 8,59$ $67,54 [59,13; 72,11]$	$p_{1-2} = 0,003$ $p_{1-3} < 0,001$ $p_{1-4} = 0,06$ $p_{2-4} < 0,001$ $p_{3-4} = 0,0009$	0,0001
Мононенасыщенные ЖК	$20,08 \pm 5,75$ $20,02 [16,02; 23,16]$	$17,05 \pm 5,54$ $16,74 [12,03; 20,51]$	$16,85 \pm 5,09$ $16,67 [13,28; 21,34]$	$24,84 \pm 6,28$ $23,07 [18,78; 27,77]$	$p_{1-2} = 0,007$ $p_{1-3} = 0,035$ $p_{1-4} = 0,038$ $p_{2-4} = 0,0004$ $p_{3-4} = 0,0015$	0,0005
Полиненасыщенные ЖК	$40,42 \pm 8,35$ $40,99 [34,59; 47,34]$	$35,96 \pm 9,05$ $36,49 [27,13; 44,44]$	$34,98 \pm 9,28$ $35,31 [26,65; 42,67]$	$40,60 \pm 7,96$ $40,39 [36,16; 48,55]$	$p_{1-2} = 0,015$ $p_{1-3} = 0,002$ $p_{1-4} = 0,07$ $p_{3-4} = 0,03$	0,0051
Омега-3 ПНЖК	$2,37 \pm 1,74$ $2,02 [1,22; 2,76]$	$2,97 \pm 1,65$ $2,5 [1,8; 3,95]$	$2,42 \pm 1,20$ $2,06 [1,53; 2,81]$	$2,63 \pm 1,23$ $2,29 [1,63; 3,08]$	$p_{1-2} = 0,038$	0,1585
C18:3;6,9,12 (n-3) Октадекатриеновая (α-Линоленовая)	$0,24 \pm 0,18$ $0,19 [0,09; 0,33]$	$0,11 \pm 0,11$ $0,07 [0,05; 0,14]$	$0,12 \pm 0,11$ $0,09 [0,04; 0,19]$	$0,30 \pm 0,14$ $0,27 [0,23; 0,38]$	$p_{1-2} = 0,00002$ $p_{1-3} = 0,0007$ $p_{1-4} = 0,07$ $p_{2-4} = 0,00002$ $p_{3-4} = 0,0002$	0,00001
C20:5;5,8,11,14,17 (n-3) (Эйкозапентеновая)	$0,55 \pm 0,84$ $0,33 [0,19; 0,66]$	$0,64 \pm 0,56$ $0,39 [0,25; 0,86]$	$0,46 \pm 0,30$ $0,34 [0,17; 0,52]$	$0,62 \pm 0,57$ $0,46 [0,24; 0,62]$	$p_{2-3} < 0,05$	0,2887
C22:5;7,10,13,16,19 (n-3) (Докозапентеновая)	$0,32 \pm 0,28$ $0,28 [0,17; 0,39]$	$0,42 \pm 0,24$ $0,35 [0,27; 0,49]$	$0,35 \pm 0,28$ $0,28 [0,21; 0,44]$	$0,33 \pm 0,21$ $0,28 [0,22; 0,40]$	$p_{1-2} = 0,03$	0,1735
Омега-3 (EPA+DHA)	$1,82 \pm 1,54$ $1,59 [0,86; 2,22]$	$2,44 \pm 1,51$ $1,89 [1,36; 3,32]$	$1,95 \pm 1,05$ $1,59 [1,2; 2,39]$	$2,00 \pm 1,08$	$p_{1-2} = 0,027$	0,1426
Омега-6 ПНЖК	$37,95 \pm 8,29$ $38,41 [32,42; 44,11]$	$32,93 \pm 8,97$ $33,66 [24,53; 40,99]$	$32,51 \pm 8,86$ $32,38 [25,64; 39,05]$	$37,79 \pm 8,00$ $36,46 [32,52; 46,08]$	$p_{1-2} = 0,009$ $p_{1-3} = 0,0019$ $p_{2-4} = 0,07$ $p_{3-4} = 0,037$	0,004
C16:2;9,12 (n-6) Гексадекадиеновая	$0,10 \pm 0,08$ $0,08 [0,03; 0,16]$	$0,06 \pm 0,07$ $0,03 [0,01; 0,08]$	$0,07 \pm 0,1$ $0,02 [0,01; 0,07]$	$0,19 \pm 0,27$ $0,11 [0,05; 0,21]$	$p_{1-2} = 0,004$ $p_{1-3} = 0,006$ $p_{2-4} = 0,0016$ $p_{3-4} = 0,003$	0,0006
C18:2;9,12 (n-6) Октадекадиеновая (Линоловая)	$32,04 \pm 7,79$ $32,44 [26,01; 37,17]$	$26,44 \pm 7,62$ $26,04 [18,93; 33,32]$	$26,72 \pm 8,06$ $26,75 [19,65; 32,09]$	$31,11 \pm 7,58$ $29,32 [25,60; 39,93]$	$p_{1-2} = 0,0009$ $p_{1-3} < 0,001$ $p_{2-4} = 0,045$ $p_{3-4} = 0,08$	0,0014
C20:4;5,8,11,14 (n-6) (Эйкозатетраеноная, арахидоновая)	$4,72 \pm 1,84$ $4,41 [3,41; 5,67]$	$5,17 \pm 1,82$ $4,75 [3,82; 6,20]$	$4,63 \pm 1,44$ $4,43 [3,59; 5,50]$	$5,58 \pm 1,73$ $6,20 [3,64; 7,19]$	$p_{3-4} = 0,043$	0,1797
Омега-6/омега-3 ПНЖК	$22,18 \pm 15,49$	$14,37 \pm 8,46$	$16,05 \pm 8,27$	$17,33 \pm 7,70$	$p_{1-2} = 0,014$ $p_{1-3} = 0,048$	0,0537
Насыщенные/ненасыщенные ЖК	$0,70 \pm 0,36$	$1,04 \pm 0,67$	$1,06 \pm 0,56$	$0,58 \pm 0,26$	$p_{1-2} = 0,004$ $p_{1-3} < 0,001$ $p_{1-4} = 0,07$ $p_{2-4} = 0,0015$ $p_{3-4} = 0,001$	0,0001
Насыщенные/полиненасыщенные ЖК	$1,07 \pm 0,54$	$1,53 \pm 0,97$	$1,58 \pm 0,85$	$0,94 \pm 0,42$	$p_{1-2} = 0,008$ $p_{1-3} = 0,0015$ $p_{2-4} = 0,008$ $p_{3-4} = 0,004$	0,0006
Омега-3/омега-6 ПНЖК	$0,06 \pm 0,05$	$0,14 \pm 0,29$	$0,08 \pm 0,04$	$0,07 \pm 0,04$	$p_{1-2} = 0,002$ $p_{1-3} = 0,009$	0,0101

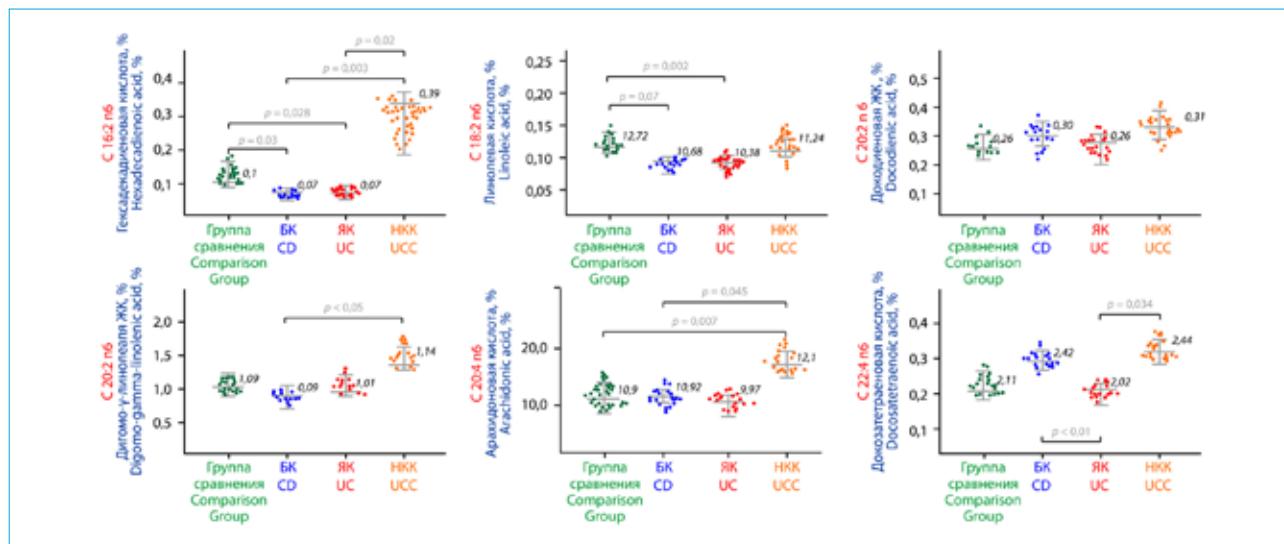


Рис. 2. Уровни относительного содержания омега-6 ПНЖК в мембранах эритроцитов у пациентов с разными нозологическими формами ВЗК

( $p = 0,070$ ), пациентами с БК ( $p = 0,045$ ) и ЯК ( $p = 0,005$ ) (рис. 2).

При анализе омега-3 ПНЖК доля а-линовеновой омега-3 ПНЖК (C18:3 n-3) у пациентов с БК и ЯК оказалась ниже по сравнению с лицами контрольной группы ( $p = 0,00002–0,05000$ ) и пациентами с НКК ( $p = 0,00002–0,00200$ ). В мембранах эритроцитов выявлены повышенные уровни эйкоzapентаеновой ЖК (С 20:5 n-3) у пациентов с НКК по сравнению с контролем ( $p < 0,05$ ) и у больных с ЯК ( $p < 0,05$ ). Уровень докозапентаеновой ЖК (C22:5 n-3) оказался выше в мембранах эритроцитов пациентов с БК по сравнению с ЯК ( $p < 0,05$ ) (рис. 3), а в сыворотке крови превышал значения ЖК у лиц контрольной группы ( $p = 0,03$ ) (табл. 2).

Поскольку стадия ВЗК оказывает существенное влияние на уровни жирных кислот, в группах пациентов с ВЗК в стадии обострения был проанализирован спектр жирных кислот, которые можно рассматривать как биомаркеры для различия нозологических форм ВЗК в период активности.

Перед проведением последующих этапов статистического анализа показатели относительного содержания жирных кислот мембран эритроцитов и сыворотки крови были нормализованы (рис. 4).

Проведение дискриминантного анализа – Орто PLS-DA у пациентов с ЯК и БК в стадии обострения (рис. 5) позволило выявить наличие ЖК, которые являются значимыми для различия данных нозологических форм ВЗК в период активности.

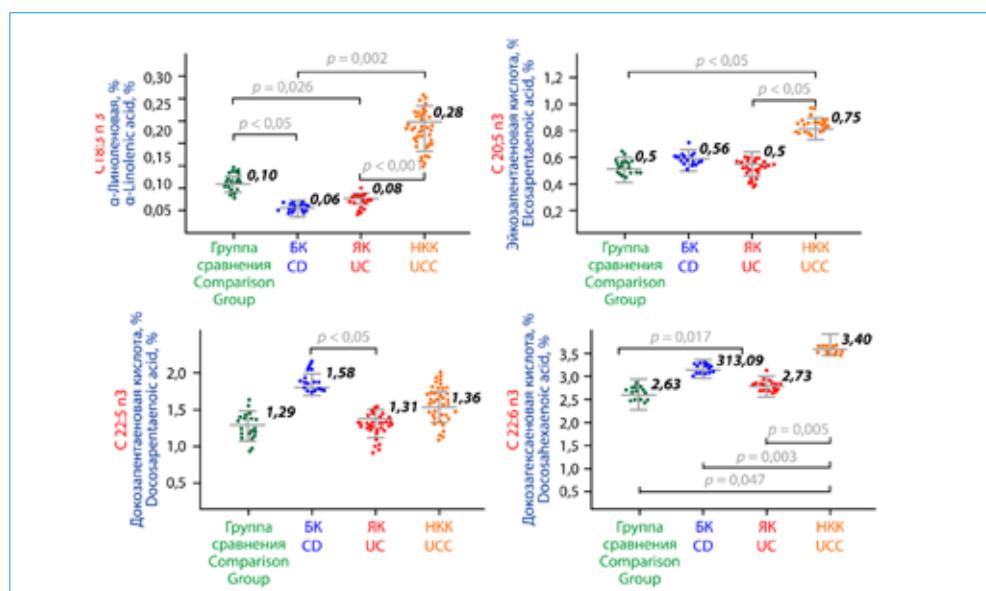


Рис. 3. Уровни относительного содержания омега-3 ПНЖК в мембранах эритроцитов у пациентов с разными нозологическими формами ВЗК

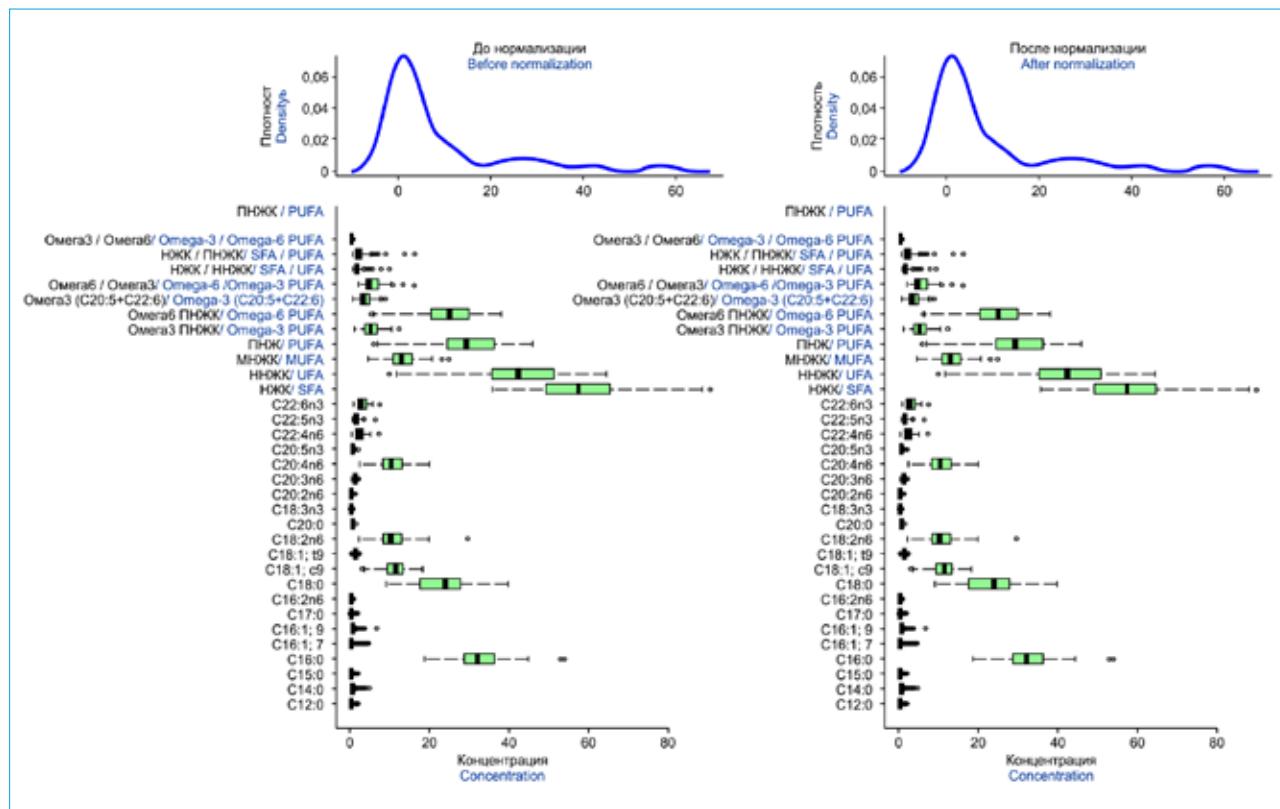


Рис. 4. Нормализация показателей относительного содержания жирных кислот мембран эритроцитов. Слева представлены уровни ЖК до нормализации, справа — после нормализации

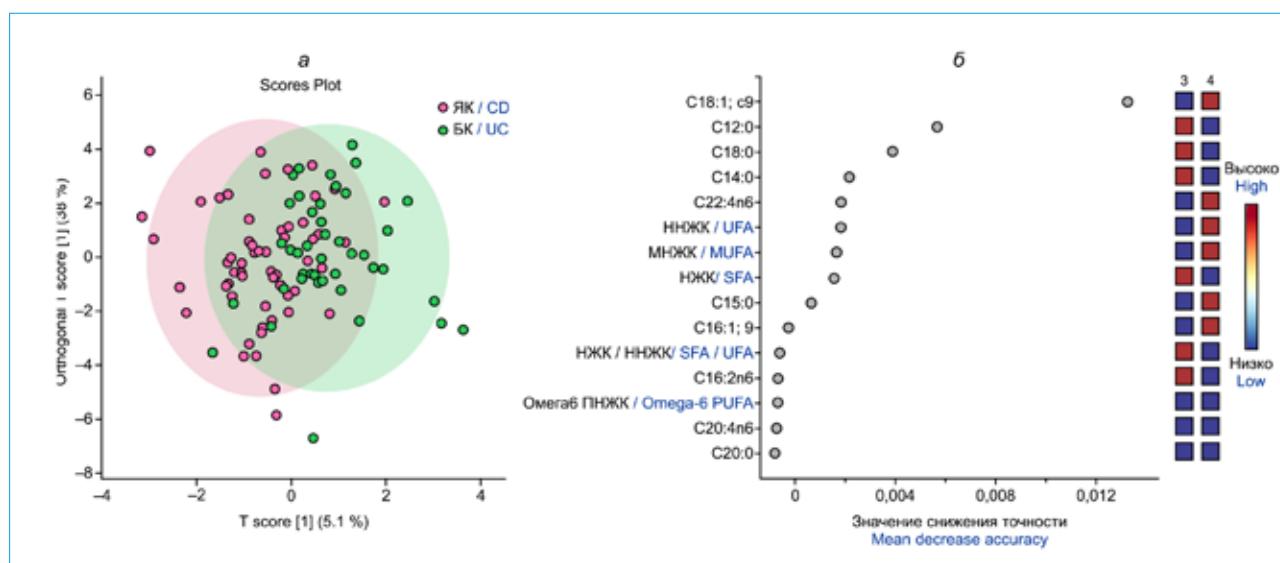


Рис. 5. Орто PLS-DA анализ жирных кислот мембран эритроцитов и сыворотки крови (слева) и Random Forest анализ по установлению степени значимости ЖК (справа) для различия активных ЯК и БК

Random Forest анализ определил степень влияния уровней жирных кислот на дифференцирование активных ЯК и БК. В порядке убывания значимости ЖК и их суммы распределились следующим образом: C18:1;c9, C12:0, C18:0, C14:0, C22:4 n-6, суммарные содержания ненасыщенных ЖК, мононенасыщенных, насыщенных ЖК, C15:0, C16:1;9,

НЖК/ННЖК, C16:2 n-6, сумма омега-6 ПНЖК, C20:4n-6, C20:0.

В таблице 3 представлены данные, полученные с помощью метода Volcano-plot, выявляющие жирные кислоты, которые следует рассматривать как биомаркеры для различия активных ЯК и БК.

**Таблица 3.** Жирные кислоты сыворотки крови и мембран эритроцитов — биомаркеры для различия ЯК от БК в стадии обострения (метод Volcano-plot)

Название жирных кислот	Кратность изменений (FC)	$\log_2$ (FC)	p	$-\log_{10}(p)$
<b>Жирные кислоты сыворотки крови</b>				
C18:1; t9 Транс-9-октадекановая (Элаидиновая)	0,71021	-0,49368	0,00062	3,2075
C22:4;7,10,13,16 (n-6) (Докозатетраеновая)	0,60614	-0,72227	0,004128	2,3842
C20:2;11,14 (n-6) (Докодиеновая)	0,76247	-0,39126	0,009541	2,0204
Омега-3/ Омега-6 ПНЖК	0,7328	-0,44851	0,02333	1,632
C22:5;7,10,13,16,19 (n-3) (Докозапентаеновая)	0,68376	-0,54845	0,03222	1,4919
Омега-3 (ЕРА + DHA) ПНЖК	0,78695	-0,34566	0,037886	1,4215
C20:5;5,8,11,14,17 (n-3) (Эйкозапентаеновая)	0,70808	-0,49801	0,067811	1,1687
Омега-3 ПНЖК	0,64182	-0,63976	0,08240	1,0841
<b>Жирные кислоты мембран эритроцитов</b>				
C12:0 Додекановая (Лауриновая)	2,5157	1,331	0,04528	1,3441

Из данных таблицы 3 следует, что наиболее значимыми для различия активного язвенного колита от обострения болезни Крона оказались сывороточные уровни элаидиновой ( $p = 0,0006$ ), докозатетраеновой (n-6) ( $p = 0,004$ ), докодиеноной (n-6) ( $p = 0,009$ ) кислот, отношение омега-3/омега-6 ( $p = 0,02$ ), докозапентаеновой кислоты (n-3) ( $p = 0,03$ ), суммы двух омега-3 ПНЖК — эйкозапентаеновой и докозагексаеновой ( $p = 0,03$ ), а также процентное содержание лауриновой ЖК мембран эритроцитов ( $p = 0,04$ ). Процентное содержание эйкозапентаеновой ЖК и суммарную долю омега-3 ПНЖК в сыворотке крови также необходимо рассматривать в качестве потенциальных биомаркеров, поскольку степень их значимости для различия БК и ЯК в стадии обострения возрастет при увеличении числа обследованных.

Модель, созданная из перечня вышеописанных ЖК, показала высокие уровни диагностической точности при различении активных ЯК и БК (рис. 6) с AUC 0,89, чувствительностью 0,91, специфичностью 0,89, диагностической точностью 0,91.

Описанной выше последовательности статистической обработки были подвергнуты показатели относительного содержания жирных кислот в другой паре групп — пациентов с язвенным колитом и неклассифицируемым колитом.

Для различения активного ЯК от стадии обострения НКК оказались значимыми следующие ЖК сыворотки крови: альфа-линовеновая, содержание насыщенных (пентадекановой, пальмитиновой, стеариновой, арахиновой), мононенасыщенных (пальмитолеиновой, олеиновой), омега-6 (гексадекадиеновой, арахидоновой) ( $p = 0,00000011 - 0,03300000$ ) (табл. 4).

Проведенный ROC-анализ с использованием уровней даже отдельных ЖК — альфа-линовеновой, пальмитолеиновой, стеариновой — позволил различать активный ЯК от НКК в стадии

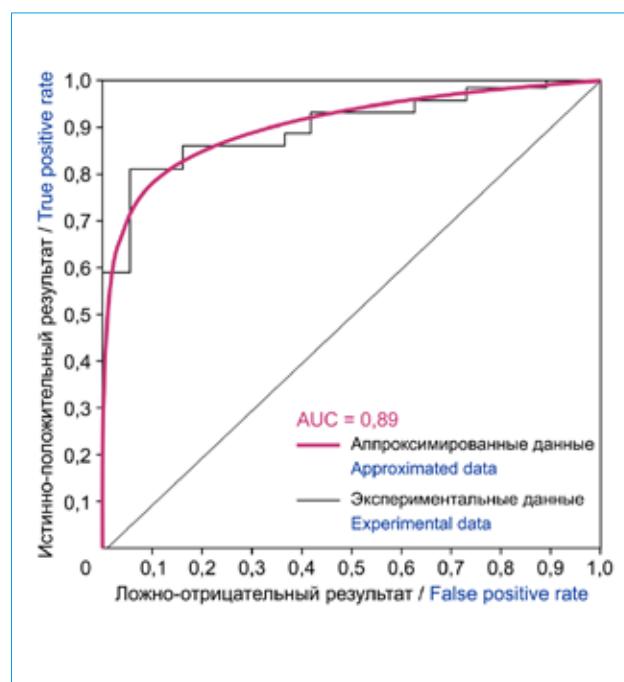


Рис. 6. ROC-кривая оценки точности различия язвенного колита в стадии обострения от активной болезни Крона

обострения с высокой точностью (области под кривой AUC — 0,873; 0,886; 0,851 соответственно) (рис. 7).

Диагностическая точность панели (данные получены при использовании метода Random Forest Classifier и ROC-анализа), состоящей из совокупности жирных кислот (табл. 4), оказалась выше, чем при использовании отдельных ЖК, при различении пациентов с активным ЯК от больных с обострением НКК (рис. 8) с AUC 0,995, чувствительностью 0,98, специфичностью 0,96, диагностической точностью 0,97.

**Таблица 4.** Жирные кислоты сыворотки крови — биомаркеры для различения активного ЯК от активного НКК (метод Volcano-plot)

Название жирных кислот	Кратность изменений	$\log_2(\text{FC})$	$p$	$-\log_{10}(p)$
С18:3;6,9,12 (n-3) Октадекатриеновая ( <i>α</i> -Линоленовая)	2,7509	1,4599	1,13E-07	6,9469
С16:1;9 Цис-9-гексадекановая ( <i>Пальмитоолеиновая</i> )	2,117	1,082	1,72E-07	6,7651
Суммарное содержание мононенасыщенных ЖК	1,4963	0,5814	2,72E-07	6,5658
С18:1;c9 Цис-9-октадекановая ( <i>Олеиновая</i> )	1,5023	0,5871	6,09E-07	6,2152
С18:0 Октадекановая ( <i>Стеариновая</i> )	0,4646	-1,1059	8,44E-06	5,0735
Суммарное содержание ненасыщенных ЖК	1,2863	0,3632	4,39E-05	4,3575
Суммарное содержание насыщенных ЖК	0,7083	-0,4974	4,70E-05	4,3277
НЖК/ННЖК	0,5148	-0,9579	0,00032	3,489
С15:0 Пентадекановая	1,4803	0,5659	0,00076	3,1149
С16:0 Гексадекановая ( <i>Пальмитиновая</i> )	0,8216	-0,2834	0,00077	3,1121
НЖК/ПНЖК	0,5599	-0,8366	0,00139	2,8545
С20:0 ( <i>Эйкозановая, Арахиновая</i> )	0,5334	-0,9066	0,00144	2,8416
С14:0 Тетрадекановая ( <i>Миристиновая</i> )	1,3901	0,47514	0,00502	2,299
С16:1;7 Цис-7-гексадекановая ( <i>7-Пальмитоолеиновая</i> )	1,5857	0,66511	0,00569	2,2448
С16:2;9,12 (n-6) Гексадекадиеновая	2,6124	1,3854	0,012297	1,9102
С17:0 Гептадекановая ( <i>Маргариновая</i> )	1,2486	0,32028	0,02423	1,6155
С12:0 Додекановая ( <i>Лауриновая</i> )	1,9624	0,97265	0,02937	1,5321
С20:4;5,8,11,14 (n-6) ( <i>Эйкозатетраеновая, арахидоновая</i> )	1,2099	0,27486	0,03379	1,4711

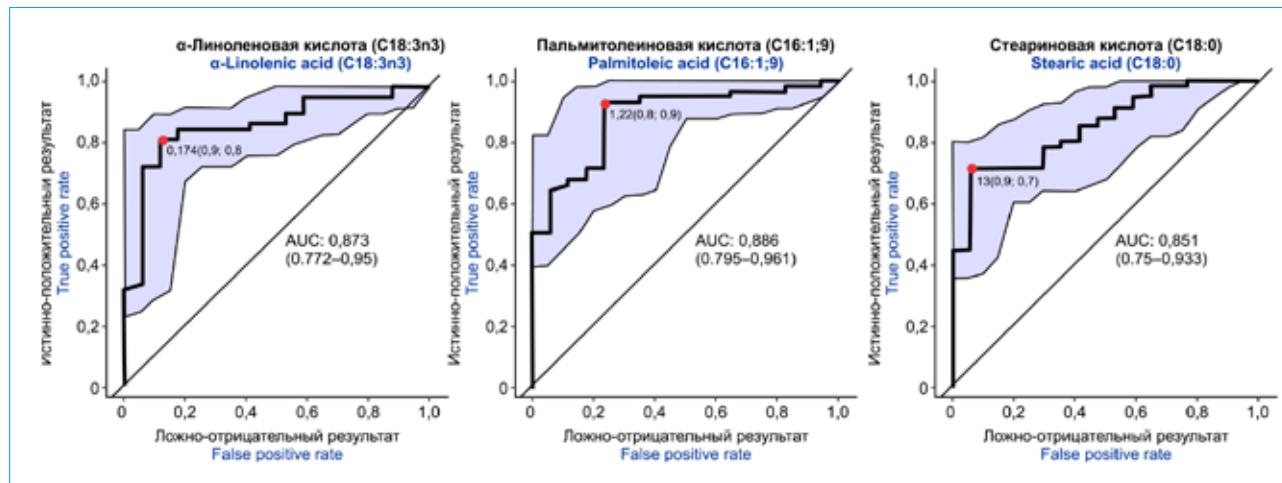


Рис. 7. ROC-анализ с использованием уровня отдельных ЖК: альфа-линоленовой, пальмитолеиновой, стеариновой для различия активных ЯК от НКК

Методом Volcano-plot получен перечень ЖК сыворотки крови, отвечающих требованиям биомаркеров, для различия пары групп — пациентов с обострением БК и обострением НКК. Наиболее значимыми для различия пациентов с активной БК от обострения НКК оказались уровни следующих ЖК: альфа-линоленовой, пальмитолеиновой, олеиновой, суммы НЖК, суммы

ННЖК, стеариновой, суммы МНЖК, отношения НЖК/ННЖК, НЖК/ПНЖК, линоловой, суммы омега-6 ПНЖК, лауриновой, арахиновой (табл. 5) ( $p = 0,0000000017–0,0300000000$ ). Маргариновая и миристиновая жирные кислоты при увеличении количества наблюдений также могут считаться биомаркерами для различия активной БК от НКК в стадии обострения.

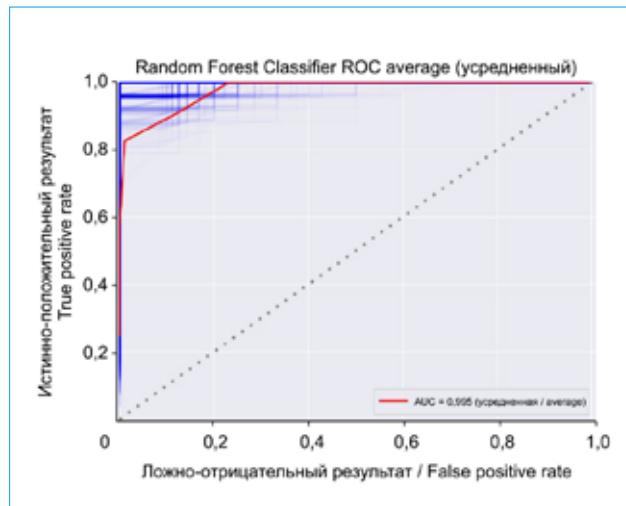


Рис. 8. Диагностическая точность модели, основанной на использовании из перечня ЖК сыворотки крови, для различения активного ЯК от НЖК в стадии обострения

Метод Орто PLS-DA продемонстрировал наличие дифференцирующих ЖК, отличающих активную БК от НЖК в стадии обострения (рис. 9). ROC-анализ с использованием уровней 5 ЖК (альфа-линополеновой, пальмитолеиновой, олеиновой, суммы НЖК, суммы ННЖК) позволил достичь высокой точности по различению активной БК от обострения НЖК — область под кривой 0,914 (рис. 10). Чувствительность созданной модели составила 0,90, специфичность — 0,87, диагностическая точность — 0,91.

Сравнение перечня жирных кислот, являющихся дифференциирующими между активными ЯК и НЖК и обострением БК и НЖК, позволило сделать вывод, что часть ЖК в составе диагностических моделей

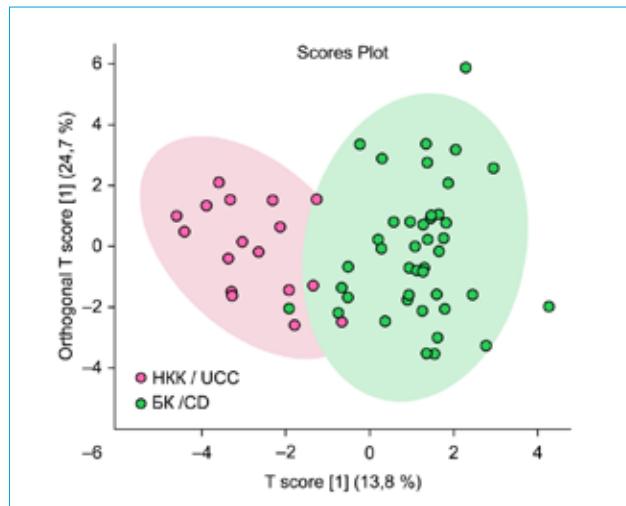


Рис. 9. Метод Орто PLS-DA при различении обострения БК от активного НЖК

совпала — это альфа-линоленовая, пальмитолеиновая, олеиновая, стеариновая, лауриновая, арахиновая, суммарные содержания НЖК, ННЖК, МНЖК, отношения НЖК/ННЖК, НЖК/ПНЖК. При этом степень значимости уровней данных жирных кислот, их суммарного содержания, соотношений в разных моделях отличалась. Вместе с тем удалось выявить ЖК, которые оказались ассоциированными лишь с определенной моделью: для модели «активный ЯК versus активный НЖК» ими оказались пентадекановая, пальмитиновая, 7-пальмитоолеиновая, гексадекадиеновая и арахидоновая; для модели, позволяющей различить обострение БК от НЖК, — уровни линолевой и суммарное содержание омега-6 ПНЖК в сыворотке крови.

Таблица 5. Жирные кислоты сыворотки крови — биомаркеры для различения активной БК от активного НЖК

Название жирных кислот	Кратность изменений (FC)	$\log_2(\text{FC})$	$p$	$-\log_{10}(p)$
C18:3;6,9,12 (n-3) Октадекатриеновая	0,32785	-1,6089	1,74E-09	8,7601
C16:1;9 Цис-9-гексадекановая (Пальмитолеиновая)	0,51831	-0,94811	1,78E-05	4,75
C18:1;c9 Цис-9-октадекановая (Олеиновая)	0,66396	-0,59083	2,34E-05	4,6302
Суммарное содержание насыщенных ЖК	1,3968	0,48217	0,000202	3,6943
Суммарное содержание ненасыщенных ЖК	0,78309	-0,35274	0,000209	3,6795
C18:0 Октадекановая (Стеариновая)	1,9976	0,99829	0,000275	3,5605
Суммарное содержание мононенасыщенных ЖК	0,7196	-0,47474	0,000842	3,0746
НЖК/ННЖК	1,9051	0,92984	0,004279	2,3686
НЖК/ПНЖК	1,7575	0,81353	0,007424	2,1293
C18:2;9,12 (n-6) Октадекадиеновая (Линолевая)	0,80084	-0,32042	0,012725	1,8953
Суммарное содержание омега 6 ПНЖК	0,82064	-0,28517	0,014299	1,8447
C12:0 Додекановая (Лауриновая)	0,5069	-0,98023	0,022351	1,6507
C20:0 (Эйкозановая, Арахиновая)	1,6447	0,71779	0,034753	1,459
C17:0 Гептадекановая (Маргариновая)	0,80203	-0,31828	0,06724	1,1724
C14:0 Тетрадекановая (Миристиновая)	0,77607	-0,36575	0,071056	1,1484

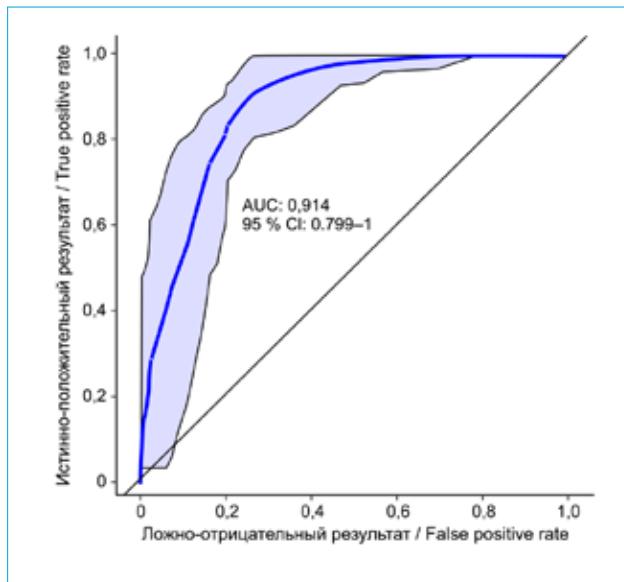


Рис. 10. ROC-анализ с использованием уровней 5 ЖК – альфа-линоленовой, пальмитолеиновой, олеиновой, суммы НЖК, суммы ННЖК – для различения обострения БК от активного НКК

## Обсуждение

В последние годы отмечен повышенный интерес к исследованиям в области метаболомики, в том числе у пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника, для выяснения патогенетических механизмов ВЗК и усовершенствования их диагностики [35]. Метаболомика выполняет аналитическое описание сложных биологических образцов и направлена на характеристику и количественную оценку всех вовлеченных в процесс малых молекул, тем самым выявляя уникальные химические «отпечатки», которые оставляют после себя специфические клеточные процессы [36].

Результаты, опубликованные в целом ряде работ, убедительно демонстрируют высокий потенциал данного подхода в дифференциальной диагностике нозологических форм ВЗК. Так, H.R. Williams et al. выполнили метаболическое профилирование сыворотки у пациентов с БК, пациентов с ЯК и здоровых лиц с использованием 1Н ЯМР-спектроскопии. Используя частичный дискриминантный анализ методом наименьших квадратов с коррекцией ортогонального сигнала, авторы показали значительные различия в метabolизме липидов и холина между БК и ЯК [37].

T. Hisamatsu et al. изучали аминокислотные профили плазмы при ВЗК. Многомерный индекс, построенный с помощью аминограммы плазмы, включая гистидин и триптофан, продемонстрировал значительную точность при различении БК и ЯК [38]. Другая группа исследователей, использовавшая газовую хроматографию / масс-спектрометрию, сообщила, что содержание

аминокислот и молекул, связанных с циклом трикарбоновых кислот (ТКА), в сыворотке крови отличалось у больных язвенным колитом и здоровых людей, а также в группах пациентов с ЯК и с БК [39].

E.A. Scoville et al. исследовали профили метаболитов сыворотки крови с использованием высокоэффективной жидкостной хроматографии / масс-спектрометрии и идентифицировали 173 измененных метаболита, включая липиды, аминокислоты и метаболиты ТКА у пациентов с ВЗК по сравнению со здоровыми испытуемыми. В то время как у пациентов с БК было обнаружено значительное изменение 286 метаболитов сыворотки по сравнению со здоровыми лицами, у пациентов с ЯК было обнаружено снижение уровня только пяти метаболитов. Метabolизм жирных кислот, метаболитов ацилкарнитина, сфинголипидов и желчных кислот значительно отличался у пациентов с БК по сравнению с пациентами с ЯК и контрольными группами здоровых [40]. Профили метаболитов сыворотки также различались у детей с БК и с ЯК [41]. В совокупности эти исследования показывают, что метаболическое профилирование сыворотки является перспективным для дифференциации подтипов ВЗК.

В предшествующем пилотном исследовании – на небольших группах пациентов с ВЗК – нами было показано наличие различий относительного содержания ЖК в зависимости от нозологической формы ВЗК [42], что подтверждается и другими авторами [26, 40, 43]. Полученные в настоящей работе данные о жирнокислотных профилях у пациентов с ВЗК не полностью согласуются с результатами подобных исследований, что может быть обусловлено разным этническим, половозрастным составом групп пациентов, различиями по нозологическим формам ВЗК, проводимой терапии, использованием разных биологических образцов для анализа, особенностями пробоподготовки [44–46].

Ввиду множества факторов, которые могли повлиять на уровни исследуемых ЖК, перед началом статистической обработки проводилась нормализация изучаемых показателей. Это оказалось значимым при различении нозологических форм ВЗК в стадии обострения. Использование *t*-test и метода главных компонентов в модификации (Орто PLS-DA) позволило четко выявить различия в исследуемых парах групп. Метод Volcano-plot обеспечил выявление параметров, претендующих на роль биомаркеров в процессе дифференцирования между разными группами пациентов с ВЗК (БК–ЯК, БК–НКК, ЯК–НКК). Данные подходы являются обоснованными и широко используемыми в метаболомике [34, 47].

Перечень жирных кислот, относительное содержание которых различается у пациентов с разными вариантами ВЗК, без учета стадии заболевания оказался иным по сравнению с анализом жирнокислотного профиля у больных с активными ВЗК.

Данное обстоятельство обусловлено тесной связью состава и уровней жирных кислот мембран эритроцитов и сыворотки крови со стадией заболевания [48].

При анализе спектра жирных кислот у пациентов с БК, с ЯК, с НКК по отдельности и с учетом стадии заболевания были выявлены маркеры, ассоциированные с отдельными нозологическими формами ВЗК. В последующем представляется перспективным сопоставление жирнокислотных профилей сыворотки и мембран эритроцитов с «паттерном» ЖК тканей кишки пациентов с ВЗК.

С учетом стадии ВЗК наиболее значимыми для дифференцирования пациентов с ЯК и пациентов с БК оказались сывороточные уровни элаидиновой ( $p = 0,0006$ ), докозатетраеновой (n-6) ( $p = 0,004$ ), докодиеновой (n-6) ( $p = 0,009$ ) кислот, отношение омега-3/омега-6 ( $p = 0,02$ ), докозапентаеновой (n-3) ( $p = 0,03$ ) кислоты, суммы двух омега-3 ПНЖК — эйказапентановой и докозагексаеновой ( $p = 0,03$ ), а также содержание лауриновой ЖК мембран эритроцитов ( $p = 0,04$ ). При этом у пациентов с болезнью Крона преимущественно повышались доли ненасыщенных ЖК, а содержание насыщенной лауриновой кислоты оказалось выше при язвенном колите.

Известно, что жирнокислотный состав жизненно важных клеточных мембран поддерживается посредством активности десатураз, участвующих в метаболизме ПНЖК, которая обычно контролируются по принципу субстратного регулирования [49]. Показано, что у пациентов с БК в стадии обострения регуляция десатурации ПНЖК нарушена в большей степени, чем при ЯК [40, 43]. Поэтому при обострении ЯК, в отличие от БК, снижены уровни конечных продуктов метаболического каскада жирных кислот (омега-3 ПНЖК, отношения омега-3/омега-6) при повышенном содержании насыщенных ЖК. Вероятно, диетические рекомендации по увеличению омега-3 ПНЖК и ограничению продуктов, содержащих насыщенные жиры, важны для поддержания ремиссии при язвенном колите. Данные K. Uchiyama et al. продемонстрировали важность поддержания индекса омега-3/омега-6 более 0,65 для пациентов с ЯК. Эти же авторы показали, что у японских пациентов с ЯК сохраняется ремиссия заболевания при индексе омега-3/омега-6 равном единице [43]. Различные уровни соотношения омега-6/омега-3 у пациентов с ЯК и БК, а также возможное патогенетическое значение этого индекса при разных нозологических формах ВЗК было отмечено E. Scaioli et al. [44].

Seimon et al. [50] сообщили, что насыщенные жирные кислоты могут способствовать макрофагальному воспалению и липотоксичности. Повышенная токсичность насыщенных ЖК может быть в определенной степени обусловлена тем фактом, что они менее эффективно этерифицируются в триглицериды. Хотя механизмы, лежащие в основе липотоксичности, в настоящее время

неизвестны, накопление пальмитиновой кислоты в макрофагах может быть связано с воспалением [51]. Можно предположить, что именно такой механизм реализуется у пациентов с ЯК в связи с повышенным уровнем насыщенных ЖК.

D.M. Wiese et al. установили, что сывороточные жирные кислоты коррелируют с уровнями провоспалительных цитокинов в толстой кишке у пациентов с язвенным колитом [52]. E.A. Scoville et al. показали ассоциации уровня сывороточных жирных кислот у пациентов с болезнью Крона с цитокинами сыворотки и активностью заболевания [53]. Профили значимых цитокинов и адипонектинов при разных вариантах ВЗК отличались, что может объяснять разные перечни жирных кислот сыворотки, значимых для БК и ЯК, и может быть использовано для дифференциальной диагностики.

Перечень ряда жирных кислот (альфа-линоленовая, пальмитолеиновая, олеиновая, сумма насыщенных ЖК, сумма ненасыщенных ЖК, стеариновая, сумма мононенасыщенных ЖК, отношения НЖК/ПНЖК, НЖК/ПНЖК) для различения активных ЯК и БК от стадии обострения НКК оказался сходным. Значимость других ЖК, преимущественно насыщенных, линоловой и суммы омега-6 ПНЖК, для различия в парах БК—НКК и ЯК—НКК была неодинаковой. Можно предположить, что данное обстоятельство косвенно отражает гетерогенность пациентов с неклассифицируемыми колитами. Неслучайность наличия в представленных моделях уровней линоловой и пальмитиновой ЖК подтверждается данными других исследователей, создавших диагностические модели для идентификации пациентов с болезнью Крона среди больных с ВЗК [45]. Известно, что линоловая кислота расходуется на синтез арахидоновой, которая может метаболизироваться до биоактивных эйкозаноидов, таких как простагландины, лейкотриены, тромбоксаны и липоксины, участвующие в воспалении и агрегации тромбоцитов [49], в том числе у пациентов с ВЗК. Исследования P. Sharon et al., D.W. Hommes et al. показали, что производство лейкотриенов и простагландинов увеличивается в слизистой оболочке кишечника у пациентов с болезнью Крона [54, 55]. Значимость уровня линоленовой кислоты в диагностических моделях определяется тем, что она является предшественником целого ряда омега-3 ПНЖК. C18:3 n-3 метаболизируются в эйказапентаеновую кислоту (C20:5n-3) и докозагексаеновую кислоту (C22:6n-3) теми же десатуразами, которые участвуют в метаболизме омега-6 ПНЖК [49].

Настоящее исследование имеет ряд ограничений. С одной стороны, небольшое количество наблюдений привело к обнаружению лишь тенденций при различении уровней жирных кислот при разных нозологических формах ВЗК. С другой стороны, значительный разброс в уровнях жирных кислот не позволил установить дифференцирующие значения для каждой группы. Наконец, созданные

модели включают большой перечень жирных кислот, определение которых может быть затратным. Поэтому в перспективе будет выделено ограниченное количество наиболее диагностически значимых ЖК-биомаркеров, что повысит применимость данного подхода в клинической практике. Кроме того, наблюдение за пациентами с ВЗК в динамике позволит оценить прогностическую ценность созданных моделей.

## Выводы

Таким образом, исследование уровней жирных кислот в группах с разными нозологическими формами ВЗК с помощью комплексного статистического анализа, включая методы машинного обучения, позволило создать диагностические модели, дифференцирующие болезнь Крона, язвенный колит и неклассифицируемый колит в стадии обострения с высокой точностью.

Наиболее значимыми для различия активного язвенного колита от обострения болезни Крона оказались сывороточные уровни элаидиновой ( $p = 0,0006$ ), докозатетраеновой (n-6) ( $p = 0,004$ ), докодиеновой (n-6) ( $p = 0,009$ ) кислот, отношение омега-3/омега-6 ( $p = 0,02$ ), докозапентаеновой кислоты (n-3) ( $p = 0,03$ ), суммы двух омега-3 ПНЖК — эйкозапентановой

и докозагексаеновой ( $p = 0,03$ ), а также содержание лауриновой ЖК мембран эритроцитов ( $p = 0,04$ ) (AUC — 0,89, чувствительность — 0,91, специфичность — 0,89, диагностическая точность — 0,91).

Для различия активного ЯК от стадии обострения НЖК оказались значимыми следующие ЖК сыворотки крови: альфа-линоленовая; содержание насыщенных (пентадекановой, пальмитиновой, стеариновой, арахиновой); мононасыщенных (пальмитолеиновой, олеиновой); омега-6 (гексадекацисиеновой, арахидоновой) ( $p = 0,00000011–0,033$ ) (AUC — 0,995; чувствительность — 0,98; специфичность — 0,96; диагностическая точность — 0,97).

Наиболее значимыми для различия пациентов с активной БК от обострения НЖК оказались уровни следующих ЖК: альфа-линоленовой, пальмитолеиновой, олеиновой, суммы НЖК, суммы ННЖК, стеариновой, суммы МНЖК, отношения НЖК/ННЖК, НЖК/ПНЖК, линолевой, суммы омега-6 ПНЖК, лауриновой, арахиновой ( $p = 0,000000017–0,0300000000$ ) (AUC — 0,914, чувствительность — 0,90, специфичность — 0,87, диагностическая точность — 0,91).

Предложенный подход представляется перспективным для целей дифференциальной диагностики и предполагает продолжение исследований с большим количеством наблюдений.

## Литература / References

- Головенко О.В., Хомерики С.Г., Иванова Е.В., Федоров Е.Д., Головенко А.О. Воспалительные заболевания кишечника. Клинические, эндоскопические, морфологические аспекты диагностики. *Принципы современной терапии*. М.: Прима Принт; 2017. [Golovenko O.V., Khameriki S.G., Ivanova E.V., Fedorov E.D., Golovenko A.O. Inflammatory bowel disease. Clinical, endoscopic, morphological aspects of diagnosis. *Principles of modern therapy*. Moscow: Prima Print, 2017 (In Russ.)].
- Ng S.C., Shi H.Y., Hamidi N., Underwood F.E., Tang W., Benchimol E.I., et al. Worldwide incidence and prevalence of inflammatory bowel disease in the 21st century: a systematic review of population-based studies. *Lancet*. 2017;390(10114):2769–78. DOI: 10.1016/S0140-6736(17)32448-0
- Maaser C., Sturm A., Vavricka S.R., Kucharzik T., Fiorino G., Annese V., et al. European Crohn's and Colitis Organisation [ECCO] and the European Society of Gastrointestinal and Abdominal Radiology [ESGAR]. ECCO-ESGAR Guideline for Diagnostic Assessment in IBD Part 1: Initial diagnosis, monitoring of known IBD, detection of complications. *J Crohns Colitis*. 2019;13(2):144–64. DOI: 10.1093/ecco-jcc/jjy113
- Colombel J.F., D'haens G., Lee W.J., Petersson J., Panaccione R. Outcomes and Strategies to Support a Treat-to-target Approach in Inflammatory Bowel Disease: A Systematic Review. *J Crohns Colitis*. 2020;14(2):254–66. DOI: 10.1093/ecco-jcc/jjz131
- Gomollón F., Dignass A., Annese V., Tilg H., Assche G.V., Lindsay J.O., et al. 3rd European Evidence-based Consensus on the Diagnosis and Management of Crohn's Disease 2016: Part 1: Diagnosis and Medical Management, *Journal of Crohn's and Colitis*. 2017;11(1):3–25. DOI: 10.1093/ecco-jcc/jjw168
- Sturm A., Maaser C., Calabrese E., Annese V., Fiorino G., Kucharzik T., et al. European Crohn's and Colitis Organisation [ECCO] and the European Society of Gastrointestinal and Abdominal Radiology [ESGAR]. ECCO-E
- GAR Guideline for Diagnostic Assessment in IBD Part 2: IBD scores and general principles and technical aspects. *J Crohns Colitis*. 2019;13(3):273–84. DOI: 10.1093/ecco-jcc/jjy114
- Язвенный колит: Клинические рекомендации — 2020 (22.07.20; утв. Минздравом России). *Рос. гастроэнтерол. ассоц., Ассоц. колопроктологов России*. [Ulcerative colitis: Clinical guidelines — 2020 (07/22/20; approved by the Russian Ministry of Health). *Ros. gastroenterol. assoc., assoc. Russian coloproctologists* (In Russ.)]. URL: <https://legalacts.ru/doc/klinicheskie-rekomendatsii-iazvennyi-kolit-utv-minzdravom-rossii/>
- Ивашин В.Т., Шельгин Ю.А., Абдулганиева Д.И., Абдулхаков Р.А., Алексеева О.П., Алексеенко С.А. и др. Клинические рекомендации по диагностике и лечению болезни Крона у взрослых (Проект). *Колопроктология*. 2020;19(2):8–38. [Ivashin V.T., Shelygin Yu.A., Abdulganieva D.I., Abdulkhakov R.A., Alekseeva O.P., Alekseenko S.A., et al. Clinical guidelines for the diagnosis and treatment of Crohn's disease in adults ( Project). *Coloproctology*. 2020;19(2):8–38 (In Russ.)]. DOI: 10.33878/2073-7556-2020-19-2-8-38
- Nuij V.J., Zelinkova Z., Rijk M.C., Beukers R., Ouwendijk R.J., Quispel R., et al. Phenotype of inflammatory bowel disease at diagnosis in the Netherlands: a population-based inception cohort study (the Delta Cohort). *Inflamm Bowel Dis*. 2013;19:2215–22. DOI: 10.1097/MIB.0b013e3182961626
- Burisch J., Pedersen N., Čuković-Čavka S., Brinar M., Kaimakliotis I., Duricova D., et al. East-West gradient in the incidence of inflammatory bowel disease in Europe: the ECCO-EpiCom inception cohort. *Gut*. 2014;63:588–97. DOI: 10.1136/gutjnl-2013-304636
- Abraham B.P., Mehta S., El-Serag H.B. Natural history of pediatric-onset inflammatory bowel disease: a systematic review. *J Clin Gastroenterol*. 2012;46(7):581–9. DOI: 10.1097/MCG.0b013e318247c32f

12. Henriksen M., Jahnsen J., Lygren I., Sauar J., Schulz T., Stray N., et al. Change of diagnosis during the first five years after onset of inflammatory bowel disease: results of a prospective follow-up study (the IBSEN Study). *Scand J Gastroenterol.* 2006;41(9):1037–43. DOI: 10.1080/00365520600554527.
13. Melmed G.Y., Elashoff R., Chen G.C., Nastaskin I., Papadakis K.A., Vasiliauskas E.A., et al. Predicting a change in diagnosis from ulcerative colitis to Crohn's disease: a nested, case-control study. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2007;5(5):602–8; quiz 525. DOI: 10.1016/j.cgh.2007.02.015
14. Tontini G.E., Vecchi M., Pastorelli L., Neurath M.F., Neumann H. Differential diagnosis in inflammatory bowel disease colitis: state of the art and future perspectives. *World J Gastroenterol.* 2015;21(1):21–46. DOI: 10.3748/wjg.v21.i1.21
15. 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
16. Bauset C., Gisbert-Ferrández L., Cosín-Roger J. Metabolomics as a Promising Resource Identifying Potential Biomarkers for Inflammatory Bowel Disease. *J Clin Med.* 2021;10(4):622. DOI: 10.3390/jcm10040622
17. Negreanu L., Voiosu T., State M., Voiosu A., Bengus A., Mateescu B.R. Endoscopy in inflammatory bowel disease: from guidelines to real life. *Therap Adv Gastroenterol.* 2019;12:1756284819865153. DOI: 10.1177/1756284819865153
18. Panes J., Jairath V., Levesque B.G. Advances in Use of Endoscopy, Radiology, and Biomarkers to Monitor Inflammatory Bowel Diseases. *Gastroenterology.* 2017;152(2):362–73.e3. DOI: 10.1053/j.gastro.2016.10.005
19. Lai Y., Xue J., Liu C.W., Gao B., Chi L., Tu P., et al. Serum Metabolomics Identifies Altered Bioenergetics, Signaling Cascades in Parallel with Exosome Markers in Crohn's Disease. *Molecules.* 2019;24(3):449. DOI: 10.3390/molecules24030449
20. Seyedian S.S., Nokhostin F., Malamir M.D. A review of the diagnosis, prevention, and treatment methods of inflammatory bowel disease. *J Med Life.* 2019;12(2):113–22. DOI: 10.25122/jml-2018-0075
21. State M., Negreanu L., Voiosu T., Voiosu A., Balanescu P., Mateescu R.B. Surrogate markers of mucosal healing in inflammatory bowel disease: A systematic review. *World J Gastroenterol.* 2021;27(16):1828–40. DOI: 10.3748/wjg.v27.i16.1828
22. Chen P., Zhou G., Lin J., Li L., Zeng Z., Chen M., et al. Serum Biomarkers for Inflammatory Bowel Disease. *Front Med (Lausanne).* 2020;7:123. DOI: 10.3389/fmed.2020.00123
23. Derbyshire E. Brain Health across the Lifespan: A Systematic Review on the Role of Omega-3 Fatty Acid Supplements. *Nutrients.* 2018;10(8):1094. DOI: 10.3390/nu10081094
24. Djuricic I., Calder P.C. Beneficial Outcomes of Omega-6 and Omega-3 Polyunsaturated Fatty Acids on Human Health: An Update for 2021. *Nutrients.* 2021;13(7):2421. DOI: 10.3390/nu13072421
25. Michalak A., Mosińska P., Fichna J. Polyunsaturated Fatty Acids and Their Derivatives: Therapeutic Value for Inflammatory, Functional Gastrointestinal Disorders, and Colorectal Cancer. *Front Pharmacol.* 2016;7:459. DOI: 10.3389/fphar.2016.00459
26. Sciaoli E., Liverani E., Belluzzi A. The Imbalance between n-6/n-3 Polyunsaturated Fatty Acids and Inflammatory Bowel Disease: A Comprehensive Review and Future Therapeutic Perspectives. *Int J Mol Sci.* 2017;18(12):2619. DOI: 10.3390/ijms18122619
27. Marton L.T., Goulart R.A., Carvalho A.C.A., Barbalho S.M. Omega Fatty Acids and Inflammatory Bowel Diseases: An Overview. *Int J Mol Sci.* 2019;20(19):4851. DOI: 10.3390/ijms20194851
28. Tomaiuolo G., Lanotte L., D'Apolito R., Cassinese A., Guido S. Microconfined flow behavior of red blood cells. *Med Eng Phys.* 2016;38(1):11–6. DOI: 10.1016/j.medengphy.2015.05.007
29. Durkin L.A., Childs C.E., Calder P.C. Omega-3 Polyunsaturated Fatty Acids and the Intestinal Epithelium-A Review. *Foods.* 2021;10(1):199. DOI: 10.3390/foods10010199
30. Masoodi M., Pearl D.S., Eiden M., Shute J.K., Brown J.F., Calder P.C., et al. Altered colonic mucosal Polyunsaturated Fatty Acid (PUFA) derived lipid mediators in ulcerative colitis: new insight into relationship with disease activity and pathophysiology. *PLoS One.* 2013;8(10):e76532. DOI: 10.1371/journal.pone.0076532
31. Satsangi J., Silverberg M.S., Vermeire S., Colombel J.F. The Montreal classification of inflammatory bowel disease: controversies, consensus, and implications. *Gut.* 2006;55(6):749–53. DOI: 10.1136/gut.2005.082909
32. Silverberg M.S., Satsangi J., Ahmad T., Arnott I.D., Bernstein C.N., Brant S.R., et al. Toward an integrated clinical, molecular and serological classification of inflammatory bowel disease: report of a Working Party of the 2005 Montreal World Congress of Gastroenterology. *Can J Gastroenterol.* 2005;19 Suppl A:5A–36A. DOI: 10.1155/2005/269076
33. Кручинина М.В., Кручинин В.Н., Прудникова Я.И., Громов А.А., Шашков М.В., Соколова А.С. Исследование уровня жирных кислот мембран эритроцитов и сыворотки крови у пациентов с колоректальным раком г. Новосибирска. Успехи молекулярной онкологии. 2018;5(2):50–61. [Kruchinina M.V., Kruchinin V.N., Prudnikova Y.I., Gromov A.A., Shashkov M.V., Sokolova A.S. Study of the level of fatty acids in erythrocyte membrane and serum of patients with colorectal cancer in Novosibirsk. *Advances in Molecular Oncology.* 2018;5(2):50–61 (In Russ.)]. DOI: 10.17650/2313-805X-2018-5-2-50-61
34. Breiman, L. Random Forests. *Machine Learning.* 2001;45:5–32. DOI: 10.1023/A:1010933404324
35. De Preter V. Metabolomics in the Clinical Diagnosis of Inflammatory Bowel Disease. *Dig Dis.* 2015;33 Suppl 1:2–10. DOI: 10.1159/000437033
36. Nicholson J.K., Lindon J.C. Systems biology: Metabonomics. *Nature.* 2008;455(7216):1054–6. DOI: 10.1038/4551054a
37. Williams H.R., Willsmore J.D., Cox I.J., Walker D.G., Cobbold J.F., Taylor-Robinson S.D., et al. Serum metabolic profiling in inflammatory bowel disease. *Dig Dis Sci.* 2012;57(8):2157–65. DOI: 10.1007/s10620-012-2127-2
38. Hisamatsu T., Okamoto S., Hashimoto M., Muramatsu T., Andou A., Uo M., et al. Novel, objective, multivariate biomarkers composed of plasma amino acid profiles for the diagnosis and assessment of inflammatory bowel disease. *PLoS One.* 2012;7(1):e31131. DOI: 10.1371/journal.pone.0031131
39. Ooi M., Nishiumi S., Yoshie T., Shiomi Y., Kohashi M., Fukunaga K., et al. GC/MS-based profiling of amino acids and TCA cycle-related molecules in ulcerative colitis. *Inflamm Res.* 2011;60(9):831–40. DOI: 10.1007/s00011-011-0340-7
40. Scoville E.A., Allaman M.M., Brown C.T., Motley A.K., Horst S.N., Williams C.S., et al. Alterations in Lipid, Amino Acid, and Energy Metabolism Distinguish Crohn's Disease from Ulcerative Colitis and Control Subjects by Serum Metabolomic Profiling. *Metabolomics.* 2018;14(1):17. DOI: 10.1007/s11306-017-1311-y
41. Kolho K.L., Pessia A., Jaakkola T., de Vos W.M., Velagapudi V. Faecal and Serum Metabolomics in Paediatric Inflammatory Bowel Disease. *J Crohns Colitis.* 2017;11(3):321–34. DOI: 10.1093/ecco-jcc/jjw158
42. Кручинина М.В., Азгалдян А.В., Светлова И.О., Шашков М.В., Соколова А.С., Кручинин В.Н. Особенности состава жирных кислот сыворотки крови и мембран эритроцитов у пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника (пилотное исследование). Современные проблемы науки и образования. 2019;3. URL: <https://science-education.ru/ru/article/view?id=28868> (дата обращения: 20.02.2022). [Kruchinina M.V., Azgaldyan A.V., Svetlova I.O., Shashkov M.V., Sokolova A.S., Kruchinin V.N. Features of the composition of fatty acids

- in blood serum and erythrocyte membranes in patients with inflammatory bowel diseases (pilot study). *Modern problems of science and education.* 2019;3. URL: <https://science-education.ru/ru/article/view?id=28868> (date of access: 20.02.2022) (In Russ.). DOI: 10.17513/spno.28868
43. Uchiyama K., Nakamura M., Odahara S., Koido S., Katahira K., Shiraishi H., et al. N-3 polyunsaturated fatty acid diet therapy for patients with inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis.* 2010;16(10):1696–707. DOI: 10.1002/ibd.21251
44. Marion-Letellier R., Savoye G., Beck P.L., Panaccione R., Ghosh S. Polyunsaturated fatty acids in inflammatory bowel diseases: a reappraisal of effects and therapeutic approaches. *Inflamm Bowel Dis.* 2013;19(3):650–61. DOI: 10.1097/MIB.0b013e3182810122
45. Ito Z., Uchiyama K., Odahara S., Takami S., Saito K., Kobayashi H., et al. Fatty Acids as Useful Serological Markers for Crohn's Disease. *Dig Dis.* 2018;36(3):209–17. DOI: 10.1159/000485096
46. Friedman A.N., Yu Z., Tabbey R., Denski C., Tamez H., Wenger J., et al. Low blood levels of long-chain n-3 polyunsaturated fatty acids in US hemodialysis patients: clinical implications. *Am J Nephrol.* 2012;36(5):451–8. DOI: 10.1159/000343741
47. Ge Sh., Lu H., Li Q., Logan H. L., Dodd V., Bian J., et al. Classification Tree Analysis of Factors Associated with Oral Cancer Exam. *American Journal of Health Behavior.* 2019;43:635–47. DOI: 10.5993/AJHB.43.3.16
48. Shores D.R., Binion D.G., Freeman B.A., Baker P.R. New insights into the role of fatty acids in the pathogenesis and resolution of inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis.* 2011 Oct;17(10):2192–204. DOI: 10.1002/ibd.21560
49. Таганович А.Д., Олецкий Э.И., Комовиц И.Л. Патологическая биохимия / Под общ. ред. А.Д. Тагановича. М.: БИНОМ, 2013 [Taganovich A.D., Oletsky E.I., Kotovitch I.L. Pathological biochemistry / Under total ed. A.D. Taganovich. Moscow: BINOM Publ., 2013 (In Russ.)]. DOI: 10.17513/spno.28868
50. Seimon T.A., Nadolski M.J., Liao X., Magallan J., Nguyen M., Ferlic N.T., et al. Atherogenic lipids and lipoproteins trigger CD36-TLR2-dependent apoptosis in macrophages undergoing endoplasmic reticulum stress. *Cell Metab.* 2010;12(5):467–82. DOI: 10.1016/j.cmet.2010.09.010
51. Saraswathi V., Hasty A.H. Inhibition of long-chain acyl coenzyme A synthetases during fatty acid loading induces lipotoxicity in macrophages. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2009;29(11):1937–43. DOI: 10.1161/ATVBA-HA.109.195362
52. Wiese D.M., Horst S.N., Brown C.T., Allaman M.M., Hodges M.E., Slaughter J.C., et al. Serum Fatty Acids Are Correlated with Inflammatory Cytokines in Ulcerative Colitis. *PLoS One.* 2016;11(5):e0156387. DOI: 10.1371/journal.pone.0156387
53. Scoville E., Allaman M., Adams D., Motley A., Peyton S., Ferguson S., et al. Serum Polyunsaturated Fatty Acids Correlate with Serum Cytokines and Clinical Disease Activity in Crohn's Disease. *Scientific Reports.* 2019;9:2882. DOI: 10.1038/s41598-019-39232-z
54. Sharon P., Stenson W.F. Enhanced synthesis of leukotriene B4 by colonic mucosa in inflammatory bowel disease. *Gastroenterology.* 1984 Mar;86(3):453–60.
55. Hommes D.W., Meenan J., de Haas M., ten Kate F.J., von dem Borne A.E., Tytgat G.N., et al. Soluble Fc gamma receptor III (CD 16) and eicosanoid concentrations in gut lavage fluid from patients with inflammatory bowel disease: reflection of mucosal inflammation. *Gut.* 1996;38(4):564–7. DOI: 10.1136/gut.38.4.564

## Сведения об авторах

**Кручинина Маргарита Витальевна\*** — доктор медицинских наук, доцент; ведущий научный сотрудник, заведующая лабораторией гастроэнтерологии Научно-исследовательского института терапии и профилактической медицины — филиала ФГБУ «Федеральный исследовательский центр “Институт цитологии и генетики” Сибирского отделения Российской академии наук»; профессор кафедры пропедевтики внутренних болезней ФГБОУ «Новосибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации. Контактная информация: kruchmargo@yandex.ru; 630091, г. Новосибирск, Красный проспект, д. 52; 630089, г. Новосибирск, ул. Б. Богаткова, д. 175/1. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0077-382>

**Светлова Ирина Олеговна** — кандидат медицинских наук, доцент; доцент кафедры терапии, гематологии и трансфузиологии факультета повышения квалификации и переподготовки врачей ФГБОУ «Новосибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; врач-гастроэнтеролог Научно-исследовательского института терапии и профилактической медицины — филиала ФГБУ «Федеральный исследовательский центр “Институт цитологии и генетики” Сибирского отделения Российской академии наук». Контактная информация: iosvetlova@yandex.ru; 630089, г. Новосибирск, ул. Б. Богаткова, д. 175/1; 630091, г. Новосибирск, Красный проспект, д. 52.

## Information about the authors

**Margarita V. Kruchinina\*** — Dr. Sci. (Med.), Associate Professor; Leading Researcher, Head of the Gastroenterology Laboratory of the Research Institute of Therapy and Preventive Medicine — branch of the Federal Research Center Institute of Cytology and Genetics of the Siberian Branch of the Russian Federation academy of Sciences; Professor of the Department of Propaedeutics of Internal Diseases of the Novosibirsk State Medical University. Contact information: e-mail: kruchmargo@yandex.ru; 630091, Novosibirsk, Krasny ave., 52. 630089, Novosibirsk, B. Bogatkov str., 175/1. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0077-3823>

**Irina O. Svetlova** — Cand. Sci. (Med.), Associate Professor; Associate Professor of the Department of Therapy, Hematology and Transfusiology of the Faculty of Advanced Training and Retraining of Doctors of the Novosibirsk State Medical University; Gastroenterologist of the Research Institute of Therapy and Preventive Medicine — branch of the Federal Research Center Institute of Cytology and Genetics of the Siberian Branch of the Russian Federation academy of Sciences. Contact information: e-mail: iosvetlova@yandex.ru; 630089, Novosibirsk, B. Bogatkov str., 175/1. 630091, Novosibirsk, Krasny ave., 52.

\* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

**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/000-0002-5156-2842>

**Абалтусова Наталья Владиславовна** — врач-гастроэнтеролог Научно-исследовательского института терапии и профилактической медицины — филиала ФГБУ «Федеральный исследовательский центр “Институт цитологии и генетики” Сибирского отделения Российской академии наук». Контактная информация: abaltusova79@mail.ru;  
630089, г. Новосибирск, ул. Б. Богаткова, д. 175/1.

**Громов Андрей Александрович** — кандидат медицинских наук; старший научный сотрудник лаборатории клинических биохимических и гормональных исследований терапевтических заболеваний Научно-исследовательского института терапии и профилактической медицины — филиала ФГБУ «Федеральный исследовательский центр “Институт цитологии и генетики” Сибирского отделения Российской академии наук». Контактная информация: gromov.center@rambler.ru;  
630089, г. Новосибирск, ул. Б. Богаткова, д. 175/1.  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9254-4192>

**Шашков Михаил Вадимович** — кандидат химических наук, научный сотрудник аналитической лаборатории ФГБУН «Институт катализа им. Г. К. Борескова» Сибирского отделения Российской академии наук. Контактная информация: shashkov@catalysis.ru;  
630090, г. Новосибирск, проспект Академика Лаврентьева, д. 5.  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9022-1525>

**Соколова Анастасия Сергеевна** — кандидат химических наук, научный сотрудник лаборатории физиологически активных веществ ФГБУН «Новосибирский институт органической химии им. Н.Н. Ворожцова» Сибирского отделения Российской академии наук. Контактная информация: a.s\_sokolova@mail.ru;  
630090, г. Новосибирск, проспект Академика Лаврентьева, д. 9.  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5227-9996>

**Яковина Ирина Николаевна** — кандидат технических наук; доцент кафедры электропривода и автоматизации промышленных установок; ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный технический университет». Контактная информация: i1i2i3@bk.ru;  
630073, г. Новосибирск, проспект Карла Маркса, д. 20.  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3265-8865>

**Борисова Анжела Вячеславовна** — ординатор Научно-исследовательского института терапии и профилактической медицины — филиала ФГБУ «Федеральный исследовательский центр “Институт цитологии и генетики” Сибирского отделения Российской академии наук». Контактная информация: angelanizelnik@yandex.ru;  
630089, г. Новосибирск, ул. Б. Богаткова, д. 175/1.

**Marina F. Osipenko** — Dr. Sci. (Med.), Professor; Head of the Department of Propaedeutics of Internal Diseases of the Novosibirsk State Medical University.  
Contact information: e-mail: ngma@bk.ru;  
630091, Novosibirsk, Krasny ave., 52.  
ORCID: <https://orcid.org/000-0002-5156-2842>

**Natalia V. Abaltusova** — Gastroenterologist of the Research Institute of Therapy and Preventive Medicine — branch of the Federal Research Center Institute of Cytology and Genetics of the Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences.  
Contact information: e-mail: abaltusova79@mail.ru;  
630089, Novosibirsk, B. Bogatkov str., 175/1.

**Andrey A. Gromov** — Cand. Sci. (Med.), Senior Researcher at the Laboratory of Clinical Biochemical and Hormonal Studies of Therapeutic Diseases of the Research Institute of Therapy and Preventive Medicine — branch of the Federal Research Center Institute of Cytology and Genetics of the Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences.  
Contact information: e-mail: gromov.center@rambler.ru;  
630089, Novosibirsk, B. Bogatkov str., 175/1.  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9254-4192>

**Mikhail V. Shashkov** — Cand. Sci. (Chem.), Researcher at the Analytical Laboratory of the Boreskov Institute of Catalysis of the Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences.  
Contact information: e-mail: shashkov@catalysis.ru;  
630090, Novosibirsk, Akademician Lavrentiev ave., 5.  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9022-1525>

**Anastasia S. Sokolova** — Cand. Sci. (Chem.), Researcher at the Laboratory of Physiologically Active Substances of the Novosibirsk Vorozhtsov Institute of Organic Chemistry of the Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences.  
Contact information: e-mail: a.s\_sokolova@mail.ru;  
630090, Novosibirsk, Akademician Lavrentiev ave., 9.  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5227-9996>

**Irina N. Yakovina** — Cand. Sci. (Tech.); Associate Professor of the Department of Computer Engineering of Electric Drive and Automation of Industrial Installations; Novosibirsk State Technical University.  
Contact information: e-mail: i1i2i3@bk.ru;  
630073, Novosibirsk, Karl Marx ave., 20.  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3265-8865>

**Angela V. Borisova** — Resident of the Research Institute of Therapy and Preventive Medicine — branch of the Federal Research Center Institute of Cytology and Genetics of the Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences.  
Contact information: e-mail: angelanizelnik@yandex.ru;  
630089, Novosibirsk, B. Bogatkov str., 175/1.

Поступила: 23.02.2021 Принята: 04.04.2022 Опубликована: 30.09.2022  
Submitted: 23.02.2021 Accepted: 04.04.2022 Published: 30.09.2022



# Fatty Acids of Erythrocyte Membranes and Blood Serum in Differential Diagnosis of Inflammatory Bowel Diseases

Margarita V. Kruchinina<sup>1,2,\*</sup>, Irina O. Svetlova<sup>1,2</sup>, Marina F. Osipenko<sup>2</sup>, Natalia V. Abaltusova<sup>1</sup>, Andrey A. Gromov<sup>1</sup>, Mikhail V. Shashkov<sup>3</sup>, Anastasia S. Sokolova<sup>4</sup>, Irina N. Yakovina<sup>5</sup>, Angela V. Borisova<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Research Institute of Internal and Preventive Medicine — Branch of the Institute of Cytology and Genetics, Siberian branch of Russian Academy of Sciences, Novosibirsk, Russian Federation

<sup>2</sup> Novosibirsk State Medical University, Novosibirsk, Russian Federation

<sup>3</sup> Boreskov Institute of Catalysis, Siberian branch of Russian Academy of Sciences, Novosibirsk, Russian Federation

<sup>4</sup> Novosibirsk Institute of Organic Chemistry, Siberian branch of Russian Academy of Sciences, Novosibirsk, Russian Federation

<sup>5</sup> Novosibirsk State Technical University, Novosibirsk, Russian Federation

**Aim:** to study fatty acid levels in erythrocyte membranes (RBC) and blood serum (BS) in patients with inflammatory bowel diseases (IBDs) to develop differential diagnostic models including fatty acids as biomarkers to distinguish between nosological entities of IBDs (ulcerative colitis — UC, Crohn's disease — CD, unclassified colitis — UCC).

**Materials and methods.** We examined 110 patients (mean age  $37,7 \pm 12,1$  years) with IBDs and 53 healthy patients in control group ( $43,3 \pm 11,7$  years). The IBDs group included 50 patients with UC, 41 patients with CD, 19 patients with UCC. An exacerbation of the disease was revealed in 42 patients (84 %) with UC, 34 patients with CD (82.9 %) and 11 people with UCC (57.9 %). The study of fatty acids (FA) composition of RBC membranes and BS was carried out using GC/MS system based on three Agilent 7000B quadrupoles (USA).

**Results.** The most significant for distinguishing active UC from CD exacerbation were serum levels of elaidin ( $p = 0.0006$ ); docosatetraenoic (n-6) ( $p = 0.004$ ); docodienic (n-6) ( $p = 0.009$ ); omega-3/omega-6 ratio ( $p = 0.02$ ); docosapentaenoic (n-3) ( $p = 0.03$ ); the sum of eicosapentaenoic and docosahexaenoic ( $p = 0.03$ ), as well as the content of RBC lauric FA ( $p = 0.04$ ) (AUC — 0.89, sensitivity — 0.91, specificity — 0.89, diagnostic accuracy — 0.91). To distinguish active UC from the same of UCC, the following serum FA were found to be significant: alpha-linolenic; saturated (pentadecanoic, palmitic, stearic, arachidic); monounsaturated (palmitoleic, oleic); omega-6 (hexadecadienic, arachidonic) ( $p = 0.00000011\text{--}0.03300000$ ) (AUC — 0.995, sensitivity — 0.98, specificity — 0.96, diagnostic accuracy — 0.97).

The most significant in distinguishing patients with active CD from UCC exacerbation were levels of the following FA: alpha-linolenic; palmitoleic; oleic; the amount of saturated fatty acids (SFA); total unsaturated fatty acids (UFA); stearic; monounsaturated fatty acids (MUFA) amount; SFA/UFA; SFA/PUFA (polyunsaturated fatty acids); linoleic; total PUFA n6; lauric; arachidic acid ( $p = 0.0000000017\text{--}0.03000000$ ) (AUC — 0.914, sensitivity — 0.90, specificity — 0.87, diagnostic accuracy — 0.91).

**Conclusion.** The study of FA levels in groups with different nosological forms of IBDs using complex statistical analysis, including machine learning methods, made it possible to create diagnostic models that differentiate CD, UC and UCC in the acute stage with high accuracy. The proposed approach is promising for the purposes of differential diagnosis of nosological forms of IBDs.

**Keywords:** inflammatory bowel diseases, nosological forms, differential diagnosis, fatty acids, erythrocytes, blood serum

**Conflict of interest:** Authors declare no conflict of interest.

This research has been carried out within the framework of the topic "Epidemiological monitoring of public health and study of molecular-genetic and molecular-biological mechanisms of development of common therapeutic diseases in Siberia to improve approaches to their diagnosis, prevention and treatment" GZ No. 0324-2018-0001, Reg. No. AAAA-A17-117112850280-2.

**For citation:** Kruchinina M.V., Svetlova I.O., Osipenko M.F., Abaltusova N.V., Gromov A.A., Shashkov M.V., Sokolova A.S., Yakovina I.N., Borisova A.V. Fatty Acids of Erythrocyte Membranes and Blood Serum in Differential Diagnosis of Inflammatory Bowel Diseases. Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology. 2022;32(4):50–67. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2022-32-4-50-67>

## Жирные кислоты мембран эритроцитов и сыворотки крови для дифференциальной диагностики воспалительных заболеваний кишечника

М.В. Кручинина<sup>1,2,\*</sup>, И.О. Светлова<sup>1,2</sup>, М.Ф. Осипенко<sup>2</sup>, Н.В. Абалтусова<sup>1</sup>, А.А. Громов<sup>1</sup>, М.В. Шашков<sup>3</sup>, А.С. Соколова<sup>4</sup>, И.Н. Яковина<sup>5</sup>, А.В. Борисова<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Научно-исследовательский институт терапии и профилактической медицины – филиал ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр “Институт цитологии и генетики” Сибирского отделения Российской академии наук», Новосибирск, Российская Федерация

<sup>2</sup> ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Новосибирск, Российская Федерация

<sup>3</sup> ФГБУН «Федеральный исследовательский центр “Институт катализа им. Г.К. Борескова” Сибирского отделения Российской академии наук», Новосибирск, Российская Федерация

<sup>4</sup> ФГБУН «Новосибирский институт органической химии им. Н.Н. Ворожцова» Сибирского отделения Российской академии наук, Новосибирск, Российская Федерация

<sup>5</sup> ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный технический университет», Новосибирск, Российская Федерация

**Цель исследования:** изучить уровни жирных кислот мембран эритроцитов (Эр) и сыворотки крови (СК) у пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника для создания дифференциально-диагностических моделей, включающих жирные кислоты в качестве биомаркеров, для различия нозологических форм ВЗК (язвенного колита — ЯК, болезни Крона — БК, неклассифицируемого колита — НКК).

**Материалы и методы.** Обследовано 110 пациентов (средний возраст  $37,7 \pm 12,1$  года) с ВЗК и 53 обследуемых группами сравнения ( $43,3 \pm 11,7$  года). Группа пациентов с ВЗК включала в себя больных с ЯК — 50 человек, с БК — 41 человек и 19 пациентов с НКК. У 42 пациентов (84 %) с ЯК, 34 пациентов с БК (82,9 %) и 11 человек с НКК (57,9 %) выявлено обострение заболевания. Исследование состава жирных кислот (ЖК) мембран Эр и СК проведено с помощью ГХ/МС системы на основе трех квадруполей Agilent 7000B (США).

**Результаты.** Наиболее значимыми для различия активного ЯК от обострения БК оказались сывороточные уровни элаидиновой ( $p = 0,0006$ ), докозатетраеновой ( $n=6$ ) ( $p = 0,004$ ), докодиеновой ( $n=6$ ) ( $p = 0,009$ ) кислот, отношение омега-3/омега-6 ( $p = 0,02$ ), докозапентаеновой кислоты ( $n=3$ ) ( $p = 0,03$ ); суммы двух омега-3 ПНЖК: эйкозапентаеновой и докозагексаеновой ( $p = 0,03$ ), а также содержание лауриновой ЖК Эр ( $p = 0,04$ ) (AUC — 0,89, чувствительность — 0,91, специфичность — 0,89, диагностическая точность — 0,91).

Для различия активного ЯК от стадии обострения НКК оказались значимыми следующие ЖК СК: альфа-линоленовая, насыщенные (пентадекановая, пальмитиновая, стеариновая, арахиновая), мононенасыщенные (пальмитолеиновая, олеиновая), омега-6 (гексадекадиеновая, арахидоновая) ( $p = 0,00000011–0,03300000$ ), (AUC — 0,995, чувствительность — 0,98; специфичность — 0,96; диагностическая точность — 0,97)..

Наиболее значимыми для различия пациентов с активной БК от обострения НКК оказались уровни ЖК: альфа-линоленовой, пальмитолеиновой, олеиновой, суммы насыщенных жирных кислот (НЖК), суммы ненасыщенных жирных кислот (ННЖК), стеариновой; суммы мононенасыщенных жирных кислот (МНЖК); отношения НЖК/ННЖК; НЖК/ПНЖК (полиненасыщенные жирные кислоты); линолевой; суммы омега-6 ПНЖК; лауриновой; арахиновой ( $p = 0,000000017–0,030000000$ ) (AUC — 0,914, чувствительность — 0,90; специфичность — 0,87, диагностическая точность — 0,91).

**Заключение.** Исследование уровней жирных кислот в группах с разными нозологическими формами ВЗК с помощью комплексного статистического анализа, включая методы машинного обучения, позволило создать диагностические модели, дифференцирующие БК, ЯК и НКК в стадии обострения с высокой точностью. Предложенный подход представляется перспективным для дифференциальной диагностики нозологических форм ВЗК.

**Ключевые слова:** воспалительные заболевания кишечника, нозологические формы, дифференциальная диагностика, жирные кислоты, эритроциты, сыворотка крови

**Конфликт интересов:** авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Работа выполнена в рамках темы «Эпидемиологический мониторинг состояния здоровья населения и изучение молекулярно-генетических и молекулярно-биологических механизмов развития распространенных терапевтических заболеваний в Сибири для совершенствования подходов к их диагностике, профилактике и лечению» ГЗ № 0324-2018-0001, Рег. № AAAA-A17-117112850280-2.

**Для цитирования:** Кручинина М. В., Светлова И. О., Осипенко М. Ф., Абалтусова Н. В., Громов А. А., Шашков М. В., Соколова А. С., Яковина И. Н., Борисова А. В. Жирные кислоты мембран эритроцитов и сыворотки крови для дифференциальной диагностики воспалительных заболеваний кишечника. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2022;32(4):50–67. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2022-32-4-50-67>

## Introduction

According to epidemiological studies, the prevalence of immunoinflammatory diseases is increasing worldwide [1]. The same applies to inflammatory bowel disease, which has increased particularly in the South-Eastern regions of Eurasia, including Russia [2]. The incidence peaks at a young age [3], with a significant reduction in patients' ability to work and quality of life [4], and the phenotypic manifestations of IBDs are extremely polymorphic, making timely diagnosis difficult.

The differential diagnosis of nosological entities in patients with IBDs is now crucial for the individual management of the patient, as each clinical case involves specific therapeutic strategies and prognoses [3, 5, 6]. Nevertheless, non-classical forms of both ulcerative colitis (UC) and Crohn's disease have still been posing a diagnostic problem, since there is no single "gold standard" for the diagnosis of IBDs [5–8]. Therefore, between 5 and 15 % of cases of IBDs do not meet the strict criteria for either UC or CD (9, 10), and in 14 % of patients diagnosed with both UC and CD, the diagnosis can be changed over time [11–13].

An optimisation of standard diagnostic approaches based on clinical features, biomarkers, and the results of traditional radiology, endoscopy and histopathology techniques seems to offer only minor advantages [14, 15]. At the same time, new diagnostic methods in the field of gastrointestinal endoscopy, molecular pathology, genetics, epigenetics, metabolomics and proteomics have already shown promising results [16–22].

Because of the relevance of finding new markers for the differential diagnosis of IBDs, the study of fatty acids seems very promising. Fatty acids, particularly n-3 and n-6 PUFAs, influence important physiological processes, including regulation of gene expression, organisation of inflammation, eicosanoid production, and cell membrane functions [23, 24]. The mechanism by which fatty acids affect the course of IBDs remains incomprehensible [25, 26]. It has been described that n-3 PUFAs contribute to the displacement of arachidonic acid from the cell membrane with a consequent reduction of its derivatives, affect cell membrane protein binding capacity, inhibit NF- $\kappa$ B and reduce its nuclear targeting activity [27, 28], and play an important role in proinflammatory cytokine-induced permeability defects and epithelial barrier dysfunction [29]. According to Masoodi M. et al., elevated levels of specific arachidonic acid metabolites (prostaglandins E2 and D2, thromboxane B2 and hydroperoxyecosatetraenoic acids) used to predict an intestinal inflammation in the colon tissue in ulcerative colitis [30].

**The purpose of this research is as follows:** to study fatty acid levels in erythrocyte membranes (RBC) and blood serum (BS) in patients with inflammatory bowel diseases (IBDs) to develop

differential diagnostic models including fatty acids as biomarkers to distinguish between nosological entities of IBDs (ulcerative colitis – UC, Crohn's disease – CD, unclassified colitis – UCC).

## Materials and methods

110 patients (59 women, 51 men, with an average age of  $37.7 \pm 12.1$  years) with IBDs and 53 patients of the comparison group (28 women, 25 men, with an average age of  $43.3 \pm 11.7$  years) have been examined. The group of patients with IBDs has included 50 persons with UC, 41 persons with CD, and 19 patients with unclassified colitis (UCC). The diagnosis has been verified on the basis of a combination of anamnestic data, clinical picture and typical endoscopic and histological changes [7, 8]. The group of patients with inflammatory bowel diseases unclassified included cases where, after review of the medical history, analysis of endoscopic manifestations, histological examination of multiple mucosal biopsies and adequate radiological examination, no exact nosological affiliation of the colitis could be determined [31, 32]. The stage (remission – exacerbation) of the disease has been determined by the combined assessment of clinical, morphological and laboratory parameters [7, 8]. Information on the degree of clinical and morphological activity in the groups is given to assess the comparability of the different nosological entities of IBDs in terms of the severity of the present attack.

As a control group, persons who underwent preventive examination were selected – 53 people leading a healthy lifestyle, drinking alcohol no more than 1–2 times a month in doses not exceeding 20 g per day expressed as pure ethanol, without manifesting pathology of internal organs. The control group was comparable with the main groups by age (mean age  $43.3 \pm 11.7$  years) and gender (28 women and 25 men).

The study has been performed with the approval of the Biomedical Ethics Committee of the Research Institute of Therapy and Preventive Medicine, which is a Branch of the Federal Research Centre Institute of Cytology and Genetics of the Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences (17.12.2018, protocol No. 120). All patients have signed an informed consent to participate in this study.

Patients with IBDs and those in the comparison group have undergone clinical and instrumental examination (history, physical examination, laboratory and instrumental methods according to clinical indications), and the composition and levels of fatty acids (FAs) of erythrocyte membranes and blood serum have been studied.

The study of the composition of fatty acids (FAs) of Er membranes and BS has been performed using a gas chromatography-mass spectrometry (GC/MS) system based on the Agilent 7000B Triple Quadrupole (the USA). The content of fatty acids

has been expressed in relative percentages. The limit of detection of fatty acid is ~ 1 mcg per sample. In addition to the relative content of the selected FAs, the total content of saturated, unsaturated, polyunsaturated, omega-3 PUFAs, omega-6 PUFAs and their ratios have been determined. A detailed description of sample preparation for determining the levels and composition of fatty acids is presented in [33].

Statistical data processing has been performed using the SPSS software, ver. 22. The distribution of quantitative characteristics has been determined by the Kolmogorov–Smirnov test. In the case of a normal distribution, an average value (M) and a standard deviation (SD) have been calculated. The significance of the differences has been assessed by criteria of the Student's *t*-test, and Pearson's test (for a normal distribution). In the absence of a normal distribution, a median (Me), and 25 % and 75 % percentiles (25 %; 75 %) have been calculated, and the reliability of the differences in the values has been assessed using non-parametric test criteria (e.g. Mann–Whitney *U*-test, Kraskell–Wallis test, Pearson's chi-squared test). In all statistical analysis procedures, the critical significance level of the null hypothesis (*p*) has been assumed to be equal to 0.05. Machine learning (Random Forest) computations have been performed using the MATLAB software (R2019a, MathWorks) and the R programming language, using the standard libraries of training classifications and statistical toolkits [34]. The Ortho PLS-DA and Volcano-plot discriminant analysis (a combined method considering the multiplicity of changes and the *t*-test data) have been used to identify fatty acids that are differentiating for different nosological entities of IBDs. The evaluation of the diagnostic accuracy of the models for distinguishing variants of IBDs has been performed using ROC analysis.

## Results

The clinical and instrumental characteristics of the patients of the examined groups are presented in Table 1.

Groups of patients with different nosological entities of IBDs were comparable in age, gender, body mass index, smoking status. Patients with duration of the disease more than 2 years, a relapsing course with moderate severity and moderate clinical, endoscopic activity, have prevailed in all groups. The severity of the exacerbations was comparable between the groups with different nosological entities. Most of the patients were in a state of exacerbation of the disease. The predominant localisation of the process in the colon in CD has determined the relevance of the differential diagnosis of IBDs. Patients with UC and CD were comparable in terms of therapy, with the UCC group having fewer patients using immunomodulators and corticosteroids.

At the time of examination, 42 patients (84 %) with UC, 34 patients with CD (82.9 %) and 11 people with UCC (57.9 %) had an exacerbation; 8 persons (16.0 %) with UC, 7 persons (17.1 %) with CD and 8 patients with UCC (42.1%) were in remission.

The research of the relative content of fatty acids in groups with different nosological entities of IBDs has revealed a certain number of patterns. The total share of saturated fatty acids in erythrocyte membranes and serum was significantly higher in patients with Crohn's disease and ulcerative colitis than in control group and in patients with UCC (*p* = 0.001–0.025), mainly due to palmitic, stearic and arachidic fatty acids. On the contrary, the total content of unsaturated FAs was lower in the CD and UC groups compared to the control group and UCC (*p* = 0.0009–0.0250), mainly due to monounsaturated FAs and omega-6 PUFAs (*p* = 0.0004–0.0350), especially in blood serum (Table 2). Ratios of saturated/unsaturated FAs in CD and UC patients were higher than in control group (*p* = 0.001–0.027) and patients with UCC (*p* = 0.001–0.012). The index of saturated/polyunsaturated FAs in erythrocyte membranes in patients with UC was higher than in the control group (*p* = 0.022) (Fig. 1). In patients with CD and UC in blood serum, this indicator was higher than in patients with UCC (*p* = 0.008, and *p* = 0.004 respectively) (Table 2).

The greatest differences in levels of Omega-6 PUFAs in the groups studied have been found for hexadecadienoic (C16:2 n-6) and linoleic (C18:2 n-6) PUFAs: in patients with CD and UC, their relative content was lower than in control group and in patients with UCC both in erythrocyte membranes and in blood serum (*p* = 0.0009–0.045) (Table 2). Patients with UCC have exhibited higher levels of arachidonic acid C20:4 n-6 in erythrocyte membranes compared to the control group (*p* = 0.07), patients having CD (*p* = 0.045) and UC patients (*p* = 0.005) (Fig. 2).

When analysing the omega-3 PUFA, the proportion of the alpha-linolenic omega-3 PUFA (C18:3 n-3) in patients with CD and UC was lower compared to those in the control group (*p* = 0.00002–0.05000) and patients with UCC (*p* = 0.00002–0.00200). Elevated levels of eicosapentaenoic acid (C 20:5 n-3) have been detected in erythrocyte membranes in patients with UCC compared to the control group (*p* < 0.05) and to the patients with UC (*p* < 0.05). The level of docosapentaenoic FA (C22:5 n-3) has been higher in the erythrocyte membranes of patients with CD compared with those having UC (*p* < 0.05) (Fig. 3), and in the blood serum has exceeded the values of FA in the control group (*p* = 0.03) (Table 2).

Since the stage of IBDs has a significant effect on the levels of fatty acids, in groups of patients with IBDs in the acute stage, the spectrum of fatty acids has been analyzed, which can be considered as

Table 1. Clinical characteristics of patients with IBDs and control group ( $M \pm SD$ )

Characteristics	Control group <i>n</i> = 53 (1)	UC patients <i>n</i> = 50 (2)	CD patients <i>n</i> = 41 (3)	UCC patients <i>n</i> = 19 (4)
Age (years)	43.3 ± 11.7	35.64 ± 11.03	38.64 ± 12.47	44.6 ± 13.6
Gender (men/women)	25/28	21/29	18/23	9/10
Smoking, pers. (%)	4 (7.5)	5 (10.0)	6 (14.6)	2 (10.5)
Body mass index (kg/m <sup>2</sup> )	21.9 ± 2.4	20.9 ± 3.1	20.1 ± 3.9	22.0 ± 4.1
<i>Disease duration</i>				
0,5–2 years	—	13 (26.0 %)	9 (21.9 %)	9 (47.4 %)*^
Over 2 years	—	37 (74.0 %)	32 (78.1 %)	10 (52.6 %)*^
<i>The severity of the disease</i>				
Light	—	7 (14.0 %)	7 (17.1 %)	9 (47.4 %)*^
Moderate	—	32 (64.0 %)	26 (63.4 %)	9 (52.6 %)
Severe	—	7 (14.0 %)	8 (19.5 %)	—
<i>The nature of the course of diseases</i>				
Acute	—	3 (6.0 %)	3 (7.3 %)	5 (26.3 %)*^
Recurrent	—	43 (86.0 %)	38 (92.6 %)	14 (73.7 %)*^
Continuous	—	4 (8.0 %)	4 (9.7 %)	—
<i>Stage of the disease</i>				
Exacerbation	—	42 (84.0 %)	34 (82.9 %)	11 (57.9 %)*^
Remission	—	8 (16.0 %)	7 (17.1 %)	8 (42.1 %)*^
<i>Clinical activity</i>				
Mild	—	15 (30.0 %)	10 (24.4 %)	13 (68.4 %)*^
Moderate	—	32 (64.0 %)	26 (63.4 %)	5 (26.3 %)*^
Severe	—	3 (6.0 %)	4 (9.8 %)	1 (5.3 %)
<i>Endoscopic Activity</i>				
Mild	—	8 (16.0 %)	8 (19.5 %)	9 (47.4 %)*^
Moderate	—	31 (62.0 %)	24 (58.5 %)	9 (47.4 %)*^
Severe	—	11 (22.0 %)	9 (21.9 %)	1 (5.3 %)*^
<i>Process localization</i>				
Distal colitis	—	17 (34.0 %)	—	6 (31.6 %)
Left-sided colitis	—	17 (34.0 %)	—	6 (31.6 %)
Subtotal colitis	—	3 (6.0 %)	—	5 (26.3 %)
Total colitis	—	13 (26.0 %)	—	2 (10.5 %)
Large intestine (including rectum)	—	—	27 (65.8 %)	—
Terminal ileitis	—	—	9 (21.9 %)	—
Ileocecal region	—	—	2 (4.9 %)	—
Combined lesion	—	—	3 (7.3 %)	—
Steroid dependence	—	12 (24.0 %)	10 (24.4 %)	—
Steroid resistance	—	—	3 (7.3 %)	—
<i>Anemia</i>				
Iron deficiency	—	32 (64.0 %)	—	2 (10.5 %)*
Inflammatory diseases	—	1 (2.0 %)	27 (65.9 %)*	—
Mixed genesis	—	6 (12.0 %)	4 (9.8 %)	—
<i>Therapy</i>				
Aminosalicylates	—	48 (96.0 %)	37 (90.2 %)	16 (84.2 %)
Immunomodulators	—	24 (48.0 %)	20 (48.7 %)	4 (21.1 %)*^
Corticosteroids	—	27 (54.0 %)	21 (51.2 %)	5 (26.3 %)*^
No therapy or treatment only with 5-ASA drugs at the time of examination in the acute stage	—	22 (44.0 %)	20 (48.7 %)	10 (52.6 %)

Note: \* — significance of differences from the group of patients with ulcerative colitis,  $p < 0.05$ ; ^ — significance of differences from the group of patients with Crohn's disease,  $p < 0.05$ .

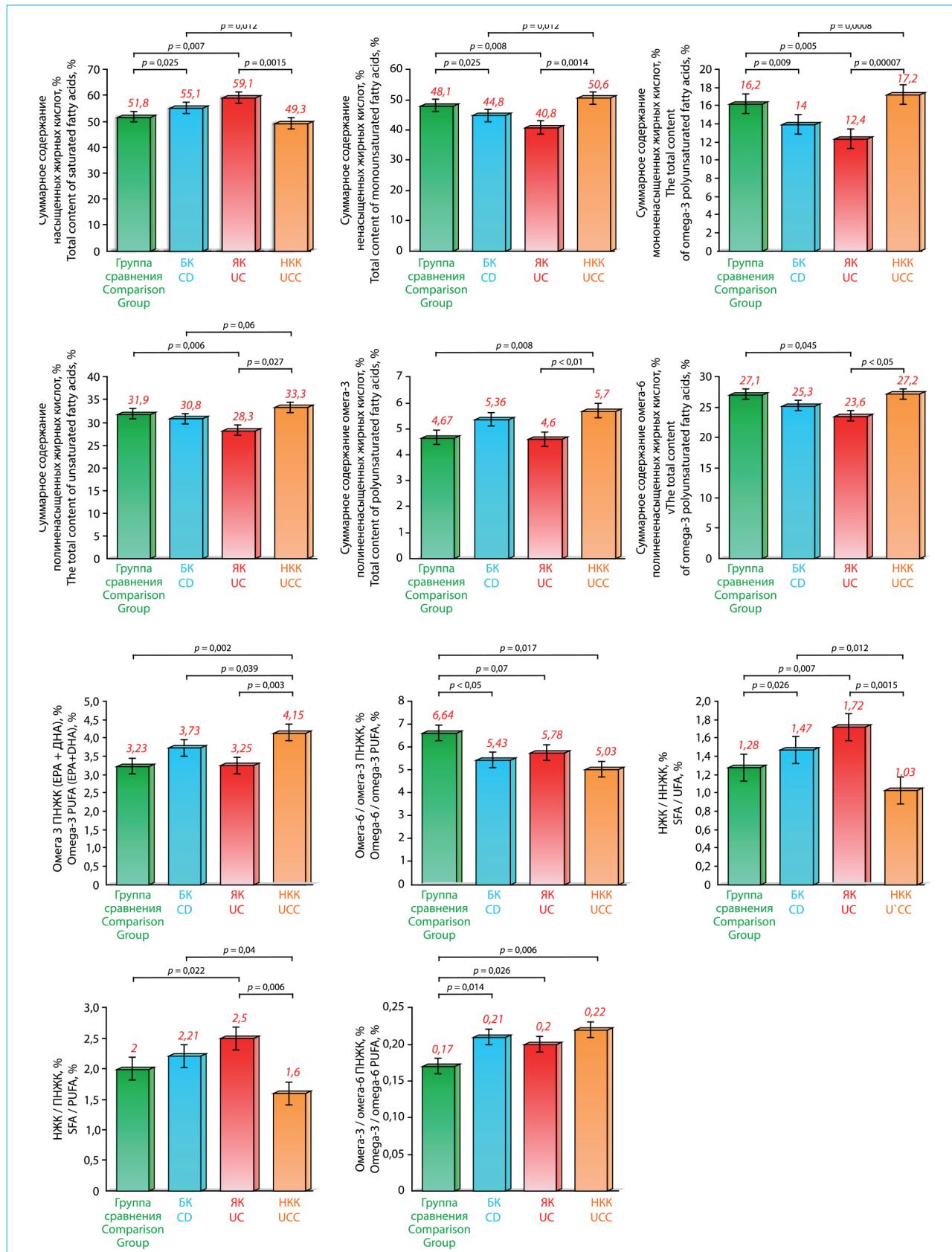


Fig. 1. Total contents and ratios of erythrocyte membrane fatty acids in patients with different nosological forms of IBDs

*Table 2.* Serum fatty acid levels (%) and indices in patients with various nosological forms of IBDs and in the control group ( $M \pm SD$ ), (Me [25 %; 75 %])

Names, indexes of fatty acids	Control group $n = 53$ (1)	CD patients $n = 41$ (2)	UC patients $n = 50$ (3)	UCC patients $n = 19$ (4)	Mann–Whitney test, $p$	Kruskal–Wallace test
Saturated FA	$39.40 \pm 8.93$ 37.59 [34.34; 43.44]	$46.97 \pm 13.25$ 44.72 [36.55; 58.86]	$48.17 \pm 12.49$ 46.8 [36.36; 61.22]	$35.06 \pm 8.59$ 32.46 [26.89; 40.87]	$p_{1-2} = 0,003$ $p_{1-3} < 0,001$ $p_{1-4} = 0,06$ $p_{2-4} < 0,001$ $p_{3-4} < 0,001$	0.0001
Unsaturated FA	$60.60 \pm 8.93$ 62.41 [56.56; 65.66]	$53.01 \pm 13.23$ 55.27 [41.14; 63.44]	$51.81 \pm 12.46$ 53.19 [38.78; 63.64]	$64.94 \pm 8.59$ 67.54 [59.13; 72.11]	$p_{1-2} = 0,003$ $p_{1-3} < 0,001$ $p_{1-4} = 0,06$ $p_{2-4} < 0,001$ $p_{3-4} = 0,0009$	0.0001
Monounsaturated FA	$20.08 \pm 5.75$ 20.02 [16.02; 23.16]	$17.05 \pm 5.54$ 16.74 [12.03; 20.51]	$16.85 \pm 5.09$ 16.67 [13.28; 21.34]	$24.84 \pm 6.28$ 23.07 [18.78; 27.77]	$p_{1-2} = 0,007$ $p_{1-3} = 0,035$ $p_{1-4} = 0,038$ $p_{2-4} = 0,0004$ $p_{3-4} = 0,0015$	0.0005
Polyunsaturated FA	$40.42 \pm 8.35$ 40.99 [34.59; 47.34]	$35.96 \pm 9.05$ 36.49 [27.13; 44.44]	$34.98 \pm 9.28$ 35.31 [26.65; 42.67]	$40.60 \pm 7.96$ 40.39 [36.16; 48.55]	$p_{1-2} = 0,015$ $p_{1-3} = 0,002$ $p_{2-4} = 0,07$ $p_{3-4} = 0,03$	0.0051
Omega 3 PUFA	$2.37 \pm 1.74$ 2.02 [1.22; 2.76]	$2.97 \pm 1.65$ 2.5 [1.8; 3.95]	$2.42 \pm 1.20$ 2.06 [1.53; 2.81]	$2.63 \pm 1.23$ 2.29 [1.63; 3.08]	$p_{1-2} = 0,038$	0.1585
C18:3;6,9,12 (n-3) Octadecadienoic ( $\alpha$ -Linolenic)	$0.24 \pm 0.18$ 0.19 [0.09; 0.33]	$0.11 \pm 0.11$ 0.07 [0.05; 0.14]	$0.12 \pm 0.11$ 0.09 [0.04; 0.19]	$0.30 \pm 0.14$ 0.27 [0.23; 0.38]	$p_{1-2} = 0,00002$ $p_{1-3} = 0,0007$ $p_{1-4} = 0,07$ $p_{2-4} = 0,00002$ $p_{3-4} = 0,0002$	0.00001
C20:5;5,8,11,14,17 (n-3) (Eicosapentaenoic)	$0.55 \pm 0.84$ 0.33 [0.19; 0.66]	$0.64 \pm 0.56$ 0.39 [0.25; 0.86]	$0.46 \pm 0.30$ 0.34 [0.17; 0.52]	$0.62 \pm 0.57$ 0.46 [0.24; 0.62]	$p_{2-3} < 0,05$	0.2887
C22:5;7,10,13,16,19 (n-3) (Docosapentaenoic)	$0.32 \pm 0.28$ 0.28 [0.17; 0.39]	$0.42 \pm 0.24$ 0.35 [0.27; 0.49]	$0.35 \pm 0.28$ 0.28 [0.21; 0.44]	$0.33 \pm 0.21$ 0.28 [0.22; 0.40]	$p_{1-2} = 0,03$	0.1735
Omega 3 PUFA (EPA+DHA)	$1.82 \pm 1.54$ 1.59 [0.86; 2.22]	$2.44 \pm 1.51$ 1.89 [1.36; 3.32]	$1.95 \pm 1.05$ 1.59 [1.2; 2.39]	2.00±1.08	$p_{1-2} = 0,027$	0.1426
Omega 6 PUFA	$37.95 \pm 8.29$ 38.41 [32.42; 44.11]	$32.93 \pm 8.97$ 33.66 [24.53; 40.99]	$32.51 \pm 8.86$ 32.38 [25.64; 39.05]	$37.79 \pm 8.00$ 36.46 [32.52; 46.08]	$p_{1-2} = 0,009$ $p_{1-3} = 0,0019$ $p_{2-4} = 0,07$ $p_{3-4} = 0,037$	0.004
C16:2;9,12 (n-6) Hexadecadienoic	$0.10 \pm 0.08$ 0.08 [0.03; 0.16]	$0.06 \pm 0.07$ 0.03 [0.01; 0.08]	$0.07 \pm 0.1$ 0.02 [0.01; 0.07]	$0.19 \pm 0.27$ 0.11 [0.05; 0.21]	$p_{1-2} = 0,004$ $p_{1-3} = 0,006$ $p_{2-4} = 0,0016$ $p_{3-4} = 0,003$	0.0006
C18:2;9,12 (n-6) Octadecadienoic (Linoleic)	$32.04 \pm 7.79$ 32.44 [26.01; 37.17]	$26.44 \pm 7.62$ 26.04 [18.93; 33.32]	$26.72 \pm 8.06$ 26.75 [19.65; 32.09]	$31.11 \pm 7.58$ 29.32 [25.60; 39.93]	$p_{1-2} = 0,0009$ $p_{1-3} < 0,001$ $p_{2-4} = 0,045$ $p_{3-4} = 0,08$	0.0014
C20:4;5,8,11,14 (n-6) (Eicosatetraenoic, arachidonic)	$4.72 \pm 1.84$ 4.41 [3.41; 5.67]	$5.17 \pm 1.82$ 4.75 [3.82; 6.20]	$4.63 \pm 1.44$ 4.43 [3.59; 5.50]	$5.58 \pm 1.73$ 6.20 [3.64; 7.19]	$p_{3-4} = 0,043$	0.1797
Omega 6/ Omega 3 PUFA	$22.18 \pm 15.49$	$14.37 \pm 8.46$	$16.05 \pm 8.27$	$17.33 \pm 7.70$	$p_{1-2} = 0,014$ $p_{1-3} = 0,048$	0.0537
Saturated / Unsaturated FA	$0.70 \pm 0.36$	$1.04 \pm 0.67$	$1.06 \pm 0.56$	$0.58 \pm 0.26$	$p_{1-2} = 0,004$ $p_{1-3} < 0,001$ $p_{1-4} = 0,07$ $p_{2-4} = 0,0015$ $p_{3-4} = 0,001$	0.0001
Saturated / Polyunsaturated FA	$1.07 \pm 0.54$	$1.53 \pm 0.97$	$1.58 \pm 0.85$	$0.94 \pm 0.42$	$p_{1-2} = 0,008$ $p_{1-3} = 0,0015$ $p_{2-4} = 0,008$ $p_{3-4} = 0,004$	0.0006
Omega 3/ Omega 6 PUFA	$0.06 \pm 0.05$	$0.14 \pm 0.29$	$0.08 \pm 0.04$	$0.07 \pm 0.04$	$p_{1-2} = 0,002$ $p_{1-3} = 0,009$	0.0101

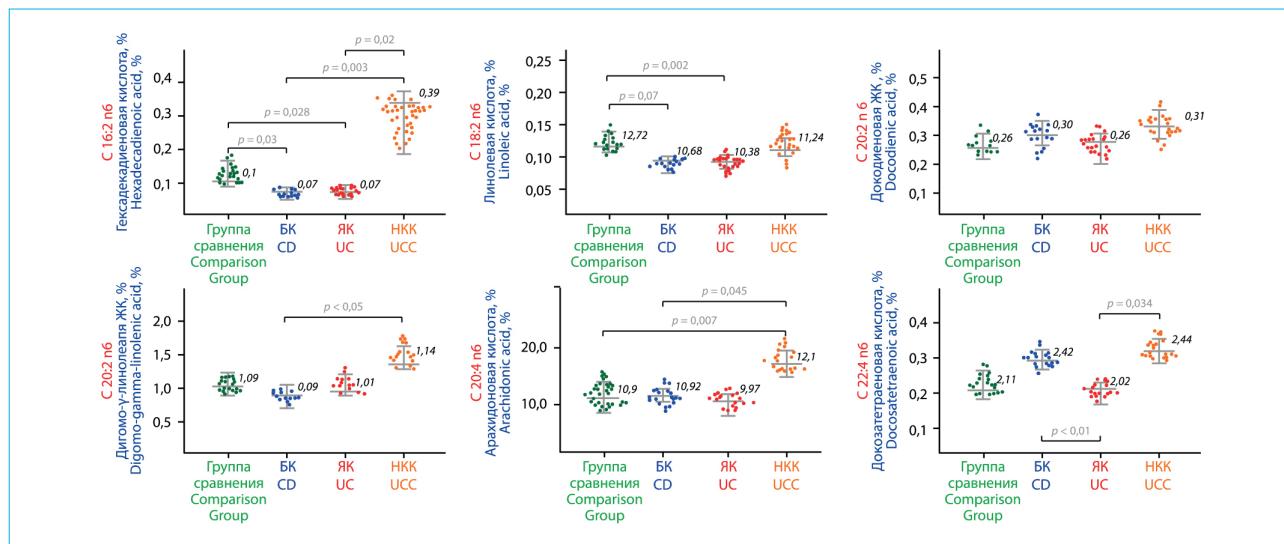


Fig. 2. Relative levels of omega 6 PUFA of erythrocyte membranes in patients with different nosological forms of IBDs

biomarkers for distinguishing nosological entities of IBDs during the period of their activity.

Before the subsequent stages of statistical analysis, the indicators of the relative fatty acid content of erythrocyte membranes and blood serum have become normalized (Fig. 4).

The performed discriminant analysis, namely the Ortho PLS-DA in patients with UC and acute CD (Fig. 5) has revealed the presence of FAs, which are significant in discriminating between these nosological entities of IBDs during their activity period. The Random Forest analysis has determined the degree of influence of fatty acid levels on the differentiation of active UC and CD. In descending order of importance of FAs and their sums have

been distributed as follows: C18:1;c9, C12:0, C18:0, C14:0, C22:4 n-6, the total contents of unsaturated FAs, monounsaturated, saturated FAs, C15:0, C16:1;9, saturated FAs / unsaturated FAs, C16:2 n-6, the sum of Omega-6 PUFA, C20:4n-6, C20:0.

Table 3 presents data obtained using the Volcano-plot analysis method, revealing fatty acids that should be considered as biomarkers for distinguishing active UC and CD.

According to the data in Table 3, serum levels of elaidic ( $p = 0.0006$ ) were the most significant for distinguishing active ulcerative colitis from exacerbations of Crohn's disease, docosatetraenoic (n-6) ( $p = 0.004$ ), docodienoic (n-6) ( $p = 0.009$ ), omega-3/omega-6 ratio ( $p = 0.02$ ), docosapentaenoic (n-3)

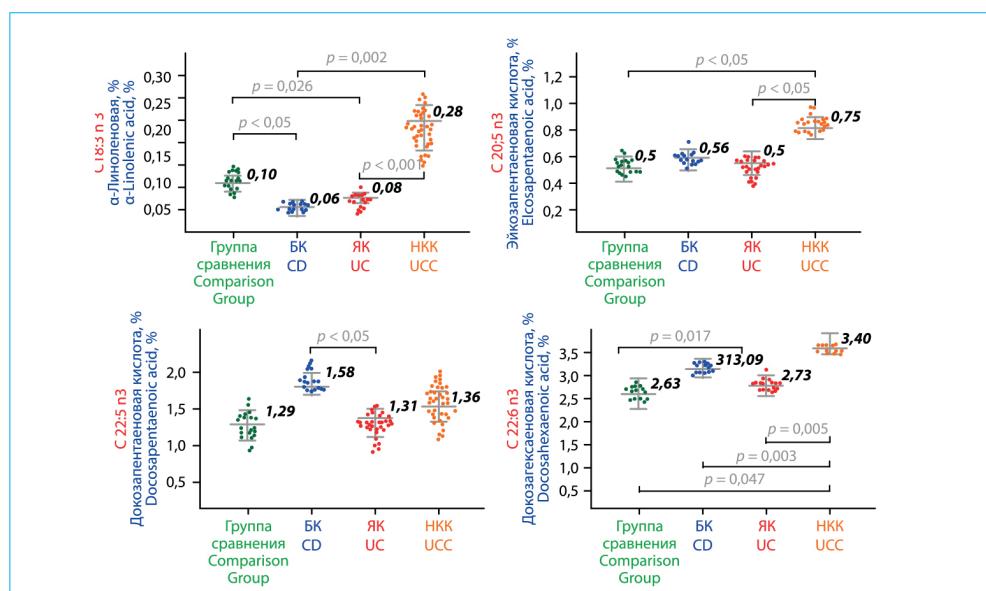


Fig. 3. Relative levels of omega 3 PUFAs of erythrocyte membranes in patients with different nosological forms of IBDs

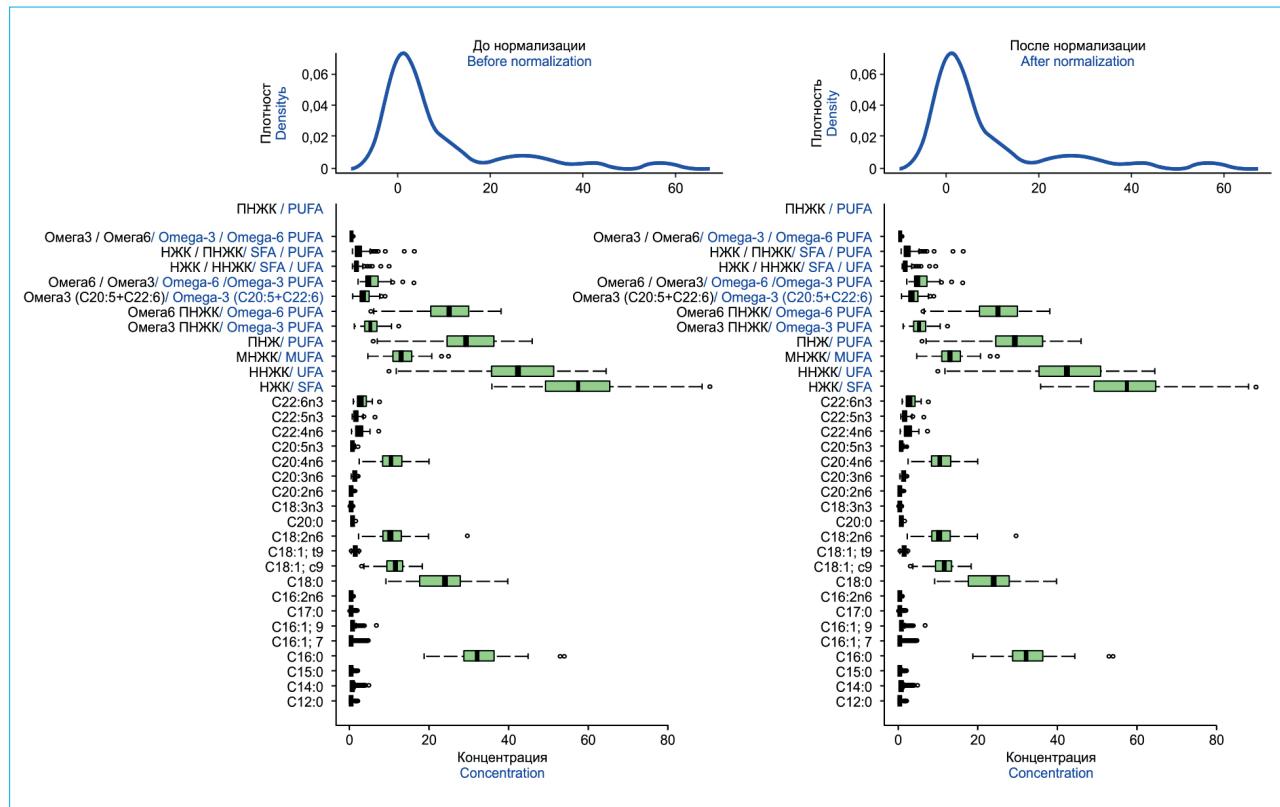


Fig. 4. Normalization of indicators of the relative content of fatty acids in erythrocyte membranes. Note: the figure on the left shows the FA levels before normalization, on the right — after normalization

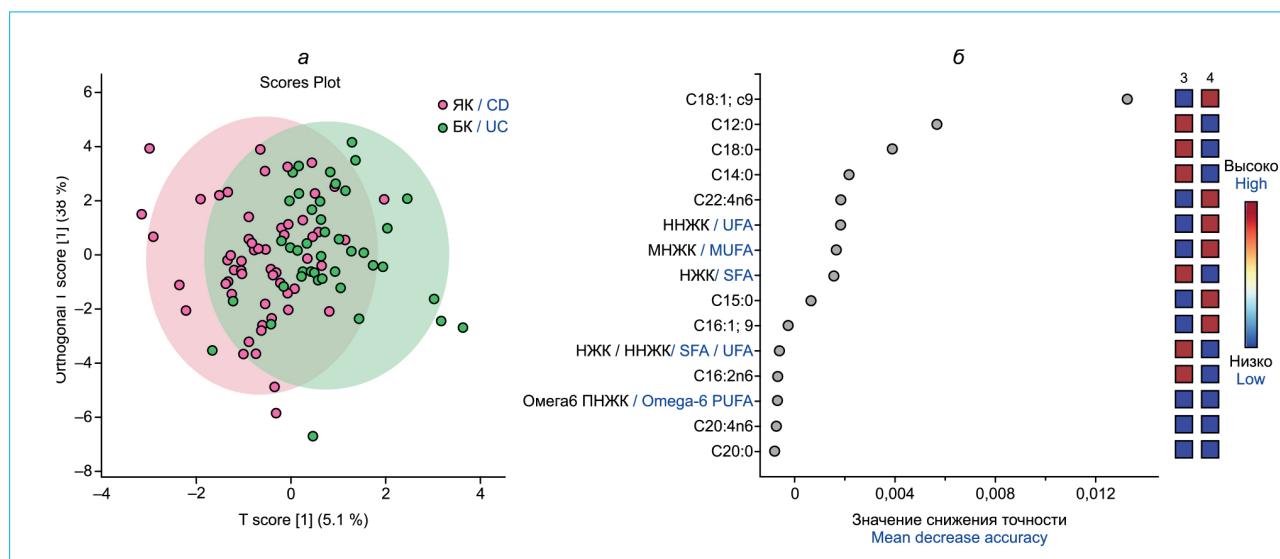


Fig. 5. Ortho PLS-DA fatty acid analysis of erythrocyte and serum membranes (left) and Random Forest analysis to establish the degree of significance of FAs (right) to distinguish between active UC and CD

( $p = 0.03$ ), sum of two omega-3 PUFAs, eicosapentaenoic and docosahexaenoic ( $p = 0.03$ ), as well as the percentage of lauric acid content of erythrocyte membranes ( $p = 0.04$ ). The percentage of eicosapentaenoic acid and the total proportion of omega-3 PUFA in blood serum should also be considered as potential biomarkers, since the degree of their significance for distinguishing CD and

UC in the acute stage shall increase with incrementing the number of examined persons.

The model created from the list of the above-described FAs has showed high levels of diagnostic accuracy in distinguishing active UC and CD (Fig. 6) with AUC 0.89; sensitivity 0.91; specificity 0.89; diagnostic accuracy 0.91).

*Table 3.* Serum and erythrocyte membrane fatty acids – biomarkers for distinguishing UC from CD in the acute stage (Volcano-plot method)

Name of fatty acids	Fold change (FC)	$\log_2$ (FC)	p	$-\log_{10}(p)$
<i>Serum fatty acids</i>				
C18:1;t9 Trans-9-octadecanoic ( <i>Elaidic</i> )	0.71021	-0.49368	0.00062	3.2075
C22:4;7,10,13,16 (n-6) ( <i>Docosatetraenoic</i> )	0.60614	-0.72227	0.004128	2.3842
C20:2;11,14 (n-6) ( <i>Docodienic</i> )	0.76247	-0.39126	0.009541	2.0204
Omega 3/ Omega 6 PUFA	0.7328	-0.44851	0.02333	1.632
C22:5;7,10,13,16,19 (n-3) ( <i>Docosapentaenoic</i> )	0.68376	-0.54845	0.03222	1.4919
Omega 3(EPA + DHA) PUFA	0.78695	-0.34566	0.037886	1.4215
C20:5;5,8,11,14,17 (n-3) ( <i>Eicosapentaenoic</i> )	0.70808	-0.49801	0.067811	1.1687
Omega 3 PUFA	0.64182	-0.63976	0.08240	1.0841
<i>Fatty acids of erythrocyte membranes</i>				
C12:0 Dodecanoic (Lauric)	2.5157	1.331	0.04528	1.3441

The relative fatty acid values in the other pair of groups, namely patients with ulcerative colitis and unclassified colitis, have been subjected to the statistical processing sequence as described above.

To distinguish active UC from the acute stage of UCC, the following serum FAs were significant: alpha-linolenic acid, the content of saturated acids (pentadecanoic, palmitic, stearic, arachine), monounsaturated acids (palmitoleic, oleic), omega-6 (hexadecadiene, arachidonic) acids ( $p = 0.00000011 - 0.03300000$ ) (Table 4).

The ROC analysis performed using the levels of even individual FAs – alpha-linolenic, palmitoleic, stearic – made it possible to distinguish active UC from UCC in the acute stage with high accuracy (the areas under the AUC curve are 0.873; 0.886; 0.851, respectively) (Fig. 7).

The diagnostic accuracy of the panel (data obtained using the Random Forest Classifier method and ROC analysis), consisting of a set of fatty acids (Table 4), turned out to be higher than when using individual FAs, when distinguishing patients with active UC from patients with acute UCC (Fig. 8) with AUC 0.995; sensitivity 0.98; specificity 0.96; diagnostic accuracy 0.97.

The Volcano-plot method has been used to obtain a list of serum FAs that meet the requirements of biomarkers to distinguish a pair of groups – patients with exacerbation of CD and exacerbation of UCC. The levels of the following FAs have been the most significant for distinguishing patients with active CD from exacerbation of UCC: alpha-linolenic, palmitoleic, oleic, the sum of saturated FAs, the sum of unsaturated FAs, stearic acid, the sum of monounsaturated FAs (MUFAs), the ratio of saturated / unsaturated FAs, saturated FAs / PUFAs, linoleic acid, the sum of omega-6 PUFA, lauric, arachidic acids (Table 5) ( $p = 0.0000000017 - 0.0300000000$ ). Margaric and myristic fatty acids,

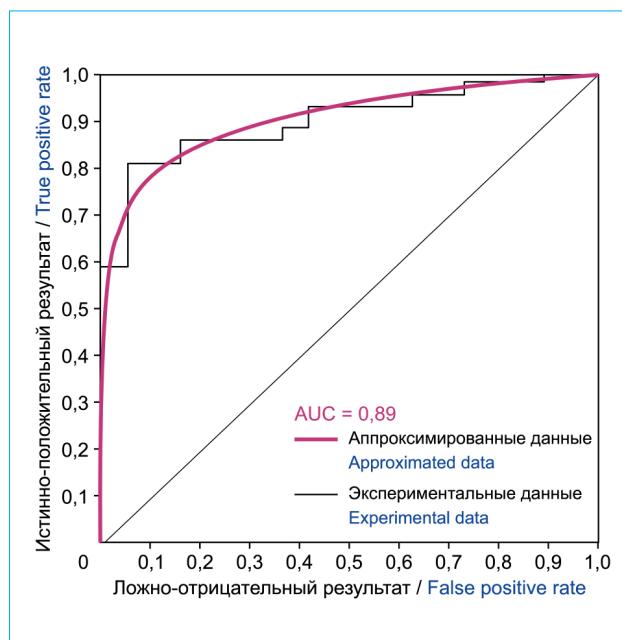


Fig. 6. ROC-curve for assessing the accuracy of distinguishing ulcerative colitis in the acute stage from active Crohn's disease

with an increase in the number of observations, can also be considered biomarkers for distinguishing active CD from UCC in the acute stage. The Ortho PLS-DA method has showed the presence of differentiating FAs, distinguishing active CD from UCC in the acute stage (Fig. 9). The ROC analysis using levels of 5 FAs (alpha-linolenic, palmitoleic, oleic, sum of saturated FAs, sum of unsaturated FAs) has allowed us to achieve high accuracy in distinguishing active CD from exacerbation of UCC – the area under the curve is equal to 0.914 (Fig. 10). The sensitivity of the created model was 0.90; specificity – 0.87; diagnostic accuracy – 0.91).

Table 4. Serum fatty acids – biomarkers for distinguishing active UC from active NCC (Volcano-plot method)

Name of fatty acids	Fold change (FC)	$\log_2(\text{FC})$	$p$	$-\log_{10}(p)$
C18:3;6,9,12 (n-3) Octadecadienoic ( $\alpha$ -Linolenic)	2.7509	1.4599	1.13E-07	6.9469
C16:1;9 Cis-9-hexadecanoic (Palmitoleic)	2.117	1.082	1.72E-07	6.7651
Total content of monounsaturated fatty acids	1.4963	0.5814	2.72E-07	6.5658
C18:1;c9 Cis-9-octadecanoic (Oleic)	1.5023	0.5871	6.09E-07	6.2152
C18:0 Octadecanic (stearic)	0.4646	-1.1059	8.44E-06	5.0735
Total content of unsaturated fatty acids	1.2863	0.3632	4.39E-05	4.3575
The total content of saturated fatty acids	0.7083	-0.4974	4.70E-05	4.3277
SFA/UFA	0.5148	-0.9579	0.00032	3.489
C15:0 Pentadecanoic	1.4803	0.5659	0.00076	3.1149
C16:0 Hexadecanic (Palmitic)	0.8216	-0.2834	0.00077	3.1121
SFA/PUFA	0.5599	-0.8366	0.00139	2.8545
C20:0 (Eicosanoic, Arachic)	0.5334	-0.9066	0.00144	2.8416
C14:0 Tetradecanoic (Myristic)	1.3901	0.47514	0.00502	2.299
C16:1;7 cis-7-hexadecanoic (7-Palmitoleic)	1.5857	0.66511	0.00569	2.2448
C16:2;9,12 (n-6) Octadecadienoic	2.6124	1.3854	0.012297	1.9102
C17:0 Heptadecanoic (Margaric)	1.2486	0.32028	0.02423	1.6155
C12:0 Dodecanoic (Lauric)	1.9624	0.97265	0.02937	1.5321
C20:4;5,8,11,14 (n-6) (Eicosatetraenoic, arachidonic)	1.2099	0.27486	0.03379	1.4711

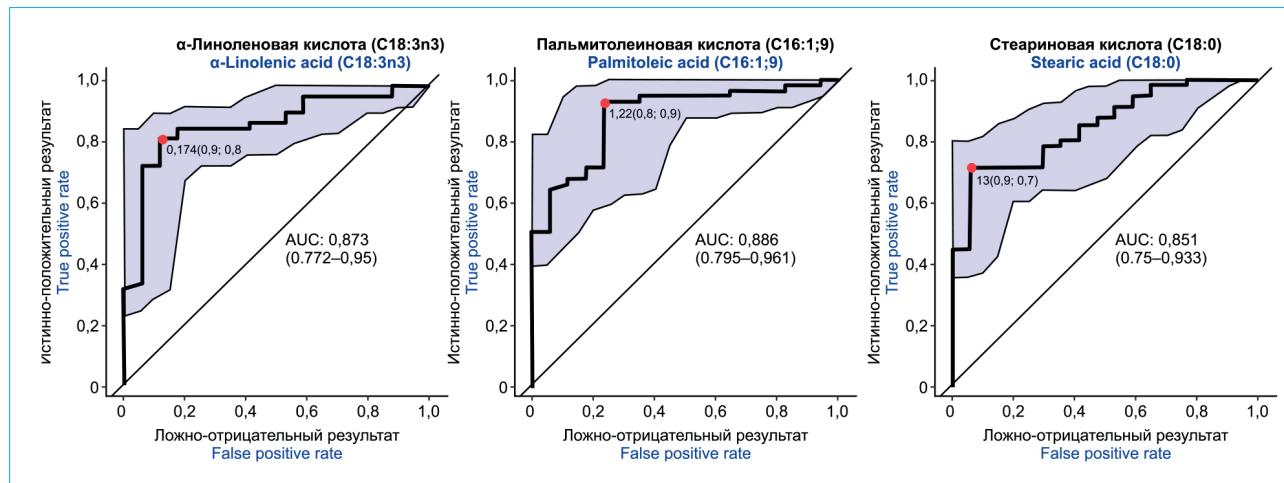


Fig. 7. ROC-analysis using the level of individual fatty acids — alpha-linolenic, palmitoleic, stearic to distinguish between active UC and UCC

A comparison of the list of fatty acids that are differentiating between active UC and UCC and exacerbation of CD and UCC has led to the conclusion that some of the FAs in the diagnostic models have overlapped — these are for example alpha-linolenic, palmitoleic, oleic, stearic, lauric, arachidic acids, total contents of fatty acids, saturated FAs, unsaturated FAs, MUFA, ratio of saturated / unsaturated FAs, saturated FAs / PUFAs. However, the degree of

significance of these fatty acid levels, total contents and ratios have differed from model to model. In addition, it was possible to identify FAs that were found to be associated with only one particular model each: For the model “active UC vs. active UCC” they are pentadecane, palmitic acids, 7-palmitoleic, hexadecadienoic and arachidonic acids; for the model to distinguish between exacerbation of CD and UCC

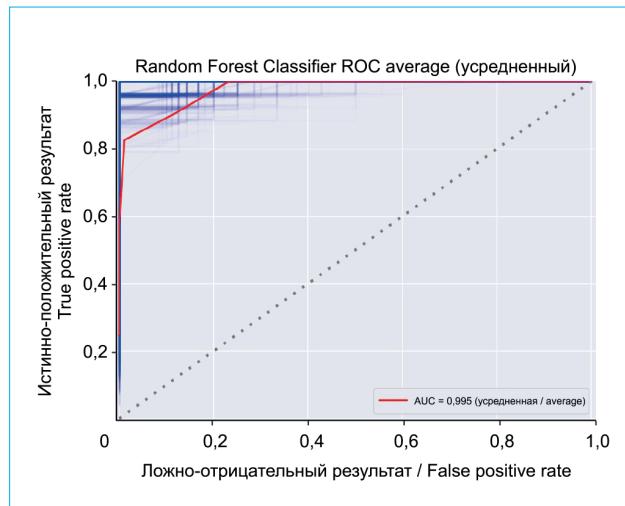


Fig. 8. Diagnostic accuracy of a model based on the use of a list of serum FAs to distinguish between active UC and UCC in the acute stage

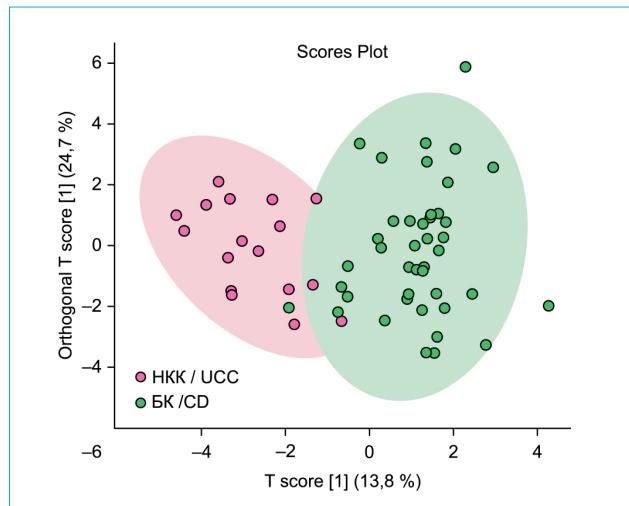


Fig. 9. Ortho PLS-DA method for distinguishing a CD exacerbation from an active UCC

they are as follows: the levels of linoleic acid and total content of omega-6 PUFA in blood serum.

## Discussion

In recent years, there was an increased interest in metabolomics research, including in patients with inflammatory bowel diseases, to elucidate the pathogenetic mechanisms of IBDs and to improve their diagnostic techniques [35]. Metabolomics performs an analytical description of complex biological samples and is aimed at characterizing and quantifying all small molecules involved in the process, thereby revealing unique chemical

“fingerprints” that leave behind specific cellular processes [36].

The results published in a number of papers convincingly exhibit a high potential of this approach in the differential diagnosis of nosological entities of IBDs. For example, H.R. Williams et al. have performed serum metabolic profiling in CD patients, UC patients and healthy individuals using  $^1\text{H}$  NMR spectroscopy. Using partial discriminant least squares analysis with orthogonal signal correction, the authors showed significant differences in lipid and choline metabolism between CD and UC [37].

Hisamatsu et al. have studied the amino acid profiles of plasma associated with IBDs. A multidimensional

Table 5. Serum fatty acids – biomarkers for distinguishing active CD from active UCC

Name of fatty acids	Fold change (FC)	$\log_2(\text{FC})$	p	$-\log_{10}(p)$
C18:3;6,9,12 (n-3) Octadecadienoic ( $\alpha$ -Linolenic)	0.32785	-1.6089	1.74E-09	8.7601
C16:1;9 Cis-9-hexadecanoic (Palmitoleic)	0.51831	-0.94811	1.78E-05	4.75
C18:1;c9 Cis-9-octadecanoic (Oleic)	0.66396	-0.59083	2.34E-05	4.6302
The total content of saturated fatty acids	1.3968	0.48217	0.000202	3.6943
Total content of unsaturated fatty acids	0.78309	-0.35274	0.000209	3.6795
C18:0 Octadecanic (Stearic)	1.9976	0.99829	0.000275	3.5605
Total content of monounsaturated fatty acids	0.7196	-0.47474	0.000842	3.0746
SFA/UFA	1.9051	0.92984	0.004279	2.3686
SFA/PUFA	1.7575	0.81353	0.007424	2.1293
C18:2;9,12 (n-6) Octadecadienic (Linoleic)	0.80084	-0.32042	0.012725	1.8953
Total content of omega 6 PUFA	0.82064	-0.28517	0.014299	1.8447
C12:0 Dodecanoic (Lauric)	0.5069	-0.98023	0.022351	1.6507
C20:0 (Eicosanoic, Arachic)	1.6447	0.71779	0.034753	1.459
C17:0 Heptadecanoic (Margaric)	0.80203	-0.31828	0.06724	1.1724
C14:0 Tetradecanoic (Myristic)	0.77607	-0.36575	0.071056	1.1484

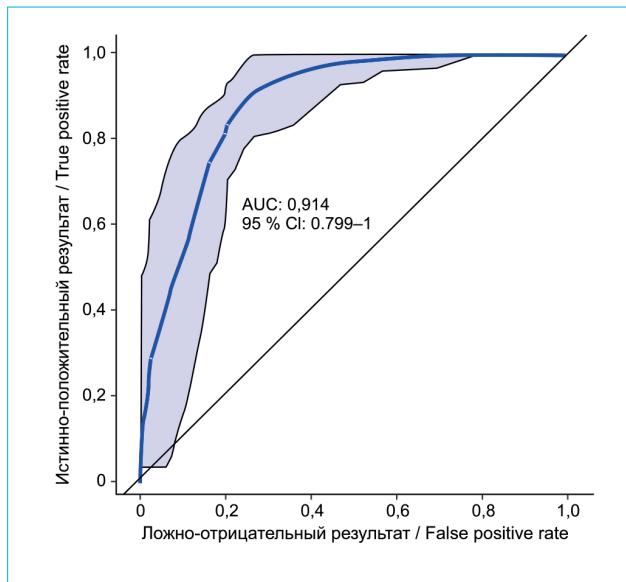


Fig. 10. ROC analysis using levels of 5 fatty acids – alpha-linolenic, palmitoleic, oleic, total SFA, total UFA – to distinguish between a CD exacerbation and active UCC

index constructed from the plasma aminogram, including histidine and tryptophan, has showed considerable accuracy in distinguishing between CD and UC [38]. Another group of researchers using gas chromatography-mass spectrometry has reported that the content of amino acids and molecules associated with the tricarboxylic acid cycle (TCA) in blood serum had differed in patients with ulcerative colitis and healthy persons, as well as in groups of patients with UC and CD [39].

E.A. Scoville et al. have examined serum metabolite profiles using high-performance liquid chromatography-mass spectrometry and identified 173 altered metabolites including lipids, amino acids and TCA metabolites in patients with IBDs compared to healthy subjects. While a significant change in 286 serum metabolites has been found in patients with CD compared to healthy individuals, in patients with UC, a decrease in the level of only five metabolites has been found. The metabolism of fatty acids, acylcarnitine metabolites, sphingolipids and bile acids has differed significantly in patients with CD compared to patients with UC and control groups of healthy subjects [40]. The profiles of serum metabolites also have differed in children with CD and UC [41]. Taken together, these studies show that serum metabolic profiling is promising for differentiating subtypes of IBDs.

In the previous pilot study – on small groups of patients with IBDs, we have showed the presence of differences in the relative content of FAs depending on the nosological entity of IBDs [42], which has been confirmed by other authors as well [26, 40, 43]. The data on fatty acid profiles in patients with IBDs obtained in this study are not fully consistent

with the results of similar studies, which may be due to differences in ethnicity, gender and age composition of patient groups, differences in the nosological entities of IBDs, the therapy used, the use of different biological samples for analysis, and the characteristics of sample preparation [44–46].

Due to the many factors that could affect the levels of the studied FAs, normalization of the studied indicators has been carried out before the start of statistical processing. This turned out to be significant when distinguishing nosological entities of IBDs in the acute stage. The use of the Student's t-test and the method of main components in modification (Ortho PLS-DA) made it possible to clearly identify differences in the studied pairs of groups. The Volcano-plot method has provided identification of parameters claiming to be biomarkers in the process of differentiation between different groups of patients with IBDs (CD–UC, CD–UCC, UC–UCC). These approaches are well-founded and widely used in metabolomics [34, 47].

The list of fatty acids, the relative content of which differs in patients with different variants of IBDs, without taking into account the stage of the disease, turned out to be different compared to the analysis of the fatty acid profile in patients with active IBDs. This circumstance is due to the close relationship of the composition and levels of fatty acids of erythrocyte membranes and blood serum with the stage of the disease [48].

When analysing the spectrum of fatty acids in patients with CD, UC, and UCC separately and taking into account the stage of the disease, markers associated with individual nosological forms of IBDs have been identified. Subsequently, it seems promising to compare the fatty acid profiles of serum and erythrocyte membranes with the "pattern" of FAs' intestinal tissues of patients with IBDs.

Taking into account the stage of IBDs, the serum levels of elaidic ( $p = 0.0006$ ), docosatetraenoic (n-6) ( $p = 0.004$ ), docodeinic (n-6) ( $p = 0.009$ ), omega-3/omega-6 ratio ( $p = 0.009$ ) were the most significant for differentiating patients with UC and patients with CD ( $0.02$ ), eicosapentaenoic (n-3) ( $p = 0.03$ ), the sum of two omega-3 PUFAs – eicosapentaenoic and docosahexaenoic ( $p = 0.03$ ), as well as the content of lauric FA of the membranes of erythrocytes ( $p = 0.04$ ). At the same time, in patients with Crohn's disease, the proportion of unsaturated FAs mainly increased, and the content of saturated lauric acid was higher in ulcerative colitis. It is known that the fatty acid composition of vital cell membranes is maintained through the activity of desaturases involved in the metabolism of PUFAs, which are usually controlled by the principle of substrate regulation [49]. It has been shown that in patients with acute CD, the regulation of PUFAs' desaturation is disrupted to a greater extent than in UC [40, 43]. Therefore, with an exacerbation of UC, unlike CD, the levels of the end products of the metabolic cascade of fatty

acids (omega-3 PUFA, omega-3/omega-6 ratio) are reduced with an increased content of saturated FAs. Probably, dietary recommendations to increase omega-3 PUFA and limit foods containing saturated fats are important for maintaining remission in ulcerative colitis. Data from Uchiyama K. et al. has demonstrated the importance of maintaining an omega-3/omega-6 index of more than 0.65 for patients with UC. The same authors have showed that Japanese patients with UC remained in remission of the disease with an omega-3/omega-6 index equal to one [43]. Different levels of the omega-6/omega-3 ratio in patients with UC and CD, as well as the possible pathogenetic value of this index in different nosological entities of IBDs have been noted by E. Scaioli et al. [44].

T.A. Seimon et al. [50] have reported that saturated fatty acids may contribute to macrophage inflammation and lipotoxicity. The increased toxicity of saturated FAs may be to some extent due to the fact that they are less effectively esterified into triglycerides. Although the mechanisms underlying lipotoxicity are currently unknown, the accumulation of palmitic acid in macrophages may be related to inflammation [51]. It can be assumed that this mechanism is implemented in patients with UC due to the increased level of saturated FAs.

D.M. Wiese et al. have found that serum fatty acids correlated with the levels of proinflammatory cytokines in the colon in patients with ulcerative colitis [52]. E.A. Scoville et al. have proved some associations of serum fatty acid levels in patients with Crohn's disease with serum cytokines and disease activity [53]. The profiles of significant cytokines and adiponectins in different variants of IBDs have differed, which may explain the different lists of serum fatty acids significant for CD and UC, and can be used for differential diagnosis.

The list of a number of fatty acids (alpha-linolenic, palmitoleic, oleic, the sum of saturated FAs, the sum of unsaturated FAs, stearic, the sum of monounsaturated FAs, the ratio of saturated FAs / unsaturated FAs, saturated FAs / PUFAs) to distinguish active UC and CD from the stage of exacerbation of UCC turned out to be similar. The significance of other FAs, mainly saturated, linoleic and the sum of omega-6 PUFAs, for distinguishing between CD-UCC and UC-UCC pairs was not the same. It can be assumed that this circumstance indirectly reflects the heterogeneity of patients with unclassified colitis. The coincidence of the presence of linoleic and palmitic acid levels in the models presented is supported by other investigators who have created diagnostic models for identifying patients with Crohn's disease among those with IBDs [45]. It is known that linoleic acid is used to synthesise arachidonic acid, which can be metabolised to bioactive eicosanoids such as prostaglandins, leukotrienes, thromboxanes and lipoxins that are involved in inflammation and platelet aggregation

[49], including in patients with IBDs. Studies by P. Sharon et al., D.W. Hommes et al. have showed that the production of leukotrienes and prostaglandins increases in the intestinal mucosa in patients with Crohn's disease [54, 55]. The significance of the level of alpha-linolenic acid in diagnostic models is determined by the fact that it is a precursor to a number of the omega-3 PUFAs. C18:3 n-3 are metabolized into eicosapentaenoic acid (C20:5n-3) and docosahexaenoic acid (C22:6n-3) by the same desaturases that participate in the metabolism of the omega-6 PUFAs [49].

The present study has a number of certain limitations. On the one hand, a small number of observations led to the detection of only trends in the differentiation of fatty acid levels in different nosological entities of IBDs. On the other hand, a significant variation in the levels of fatty acids did not allow us to establish differentiating values for each group. Finally, the created models include a large list of fatty acids, the determination of which can be costly. Therefore, in the future, a limited number of the most diagnostically significant FAs biomarkers will be allocated, which will increase the applicability of this approach in clinical practice. In addition, monitoring patients with IBDs in dynamics will allow assessing the prognostic value of the created models.

## Conclusions

Thus, a study of fatty acid levels in groups with different nosological entities of IBDs using complex statistical analysis, including machine learning techniques, has enabled the creation of diagnostic models that differentiate Crohn's disease, ulcerative colitis and unclassified colitis in acute stage with high accuracy.

The most significant factors for distinguishing active ulcerative colitis from exacerbation of Crohn's disease were as follows: serum levels of elaidic ( $p = 0.0006$ ); docosatetraenoic (n-6) ( $p = 0.004$ ); docodienoic (n-6) ( $p = 0.009$ ) acids; omega-3/omega-6 ratio ( $p = 0.02$ ); docosapentaenoic acid (n-3) ( $p = 0.03$ ); the sum of the two omega-3 PUFAs, eicosapentaenoic and docosahexaenoic acids ( $p = 0.03$ ); and lauric acid content of red cell membrane ( $p = 0.04$ ) (AUC, 0.89; sensitivity, 0.91; specificity, 0.89; diagnostic accuracy, 0.91).

To distinguish active UC from the acute stage of UCC, the following serum FAs were significant: alpha-linolenic acid, the content of saturated acids (pentadecanoic, palmitic, stearic, arachine), monounsaturated acids (palmitoleic, oleic), omega-6 (hexadecadienioic, arachidonic) acids ( $p = 0.00000011$ – $0.03300000$ ) (AUC, 0.995; sensitivity, 0.98; specificity, 0.96; diagnostic accuracy, 0.97).

The levels of the following FAs were the most significant for distinguishing patients with active CD from exacerbations of UCC: alpha-linolenic

acid; palmitoleic acid; oleic acid; sum of PUFAs; sum of PUFAAs; stearic acid; sum of MUFAAs; ratio of saturated FAs / unsaturated FAs; saturated FAs / PUFAs; linoleic acid; sum of omega-6 PUFAs; lauric acid; arachic acid ( $p = 0.0000000017 - 0.0300000000$ )

(AUC – 0.914; sensitivity – 0.90; specificity – 0.87; diagnostic accuracy – 0.91).

The proposed approach seems promising for the purposes of differential diagnosis and suggests further research with a large number of observations.

## References / Литература

- Головенко О.В., Хомерики С.Г., Иванова Е.В., Федоров Е.Д., Головенко А.О. Воспалительные заболевания кишечника. Клинические, эндоскопические, морфологические аспекты диагностики. *Принципы современной терапии*. М.: Прима Принт; 2017. [Golovenko O.V., Khomeriki S.G., Ivanova E.V., Fedorov E.D., Golovenko A.O. Inflammatory bowel disease. Clinical, endoscopic, morphological aspects of diagnosis. *Principles of modern therapy*. Moscow: Prima Print, 2017 (In Russ.)].
- Ng S.C., Shi H.Y., Hamidi N., Underwood F.E., Tang W., Benchimol E.I., et al. Worldwide incidence and prevalence of inflammatory bowel disease in the 21st century: a systematic review of population-based studies. *Lancet*. 2017;390(10114):2769–78. DOI: 10.1016/S0140-6736(17)32448-0
- Maaser C., Sturm A., Vavricka S.R., Kucharzik T., Fiorino G., Annese V., et al. European Crohn's and Colitis Organisation [ECCO] and the European Society of Gastrointestinal and Abdominal Radiology [ESGAR]. ECCO-ESGAR Guideline for Diagnostic Assessment in IBD Part 1: Initial diagnosis, monitoring of known IBD, detection of complications. *J Crohns Colitis*. 2019;13(2):144–64. DOI: 10.1093/ecco-jcc/jjy113
- Colombel J.F., D'haens G., Lee W.J., Petersson J., Panaccione R. Outcomes and Strategies to Support a Treat-to-target Approach in Inflammatory Bowel Disease: A Systematic Review. *J Crohns Colitis*. 2020;14(2):254–66. DOI: 10.1093/ecco-jcc/jjz131
- Gomollón F., Dignass A., Annese V., Tilg H., Assche G.V., Lindsay J.O., et al. 3rd European Evidence-based Consensus on the Diagnosis and Management of Crohn's Disease 2016: Part 1: Diagnosis and Medical Management, *Journal of Crohn's and Colitis*. 2017;11(1):3–25. DOI: 10.1093/ecco-jcc/jjw168
- Sturm A., Maaser C., Calabrese E., Annese V., Fiorino G., Kucharzik T., et al. European Crohn's and Colitis Organisation [ECCO] and the European Society of Gastrointestinal and Abdominal Radiology [ESGAR]. ECCO-ESGAR Guideline for Diagnostic Assessment in IBD Part 2: IBD scores and general principles and technical aspects. *J Crohns Colitis*. 2019;13(3):273–84. DOI: 10.1093/ecco-jcc/jjy114
- Язвенный колит: Клинические рекомендации — 2020 (22.07.20; утв. Минздравом России). РОС. гастроэнтерол. ассоц., Ассоц. колопроктологов России. [Ulcerative colitis: Clinical guidelines — 2020 (07/22/20; approved by the Russian Ministry of Health). Ros. gastroenterol. assoc., assoc. Russian coloproctologists (In Russ.)]. URL: <https://legalacts.ru/doc/klinicheskie-rekomendatsii-iazvennyi-kolit-utv-minzdravom-rossii/>
- Ивашин В.Т., Шельгин Ю.А., Абдулганиева Д.И., Абдулхаков Р.А., Алексеева О.П., Алексеенко С.А. и др. Клинические рекомендации по диагностике и лечению болезни Крона у взрослых (Проект). *Колопроктология*. 2020;19(2):8–38. [Ivashkin V.T., Shelygin Yu.A., Abdulganieva D.I., Abdulhakov R.A., Alekseeva O.P., Alekseenko S.A., et al. Clinical guidelines for the diagnosis and treatment of Crohn's disease in adults (Project). *Coloproctology*. 2020;19(2):8–38 (In Russ.)]. DOI: 10.33878/2073-7556-2020-19-2-8-38
- Nuij V.J., Zelinkova Z., Rijk M.C., Beukers R., Ouwendijk R.J., Quispel R., et al. Phenotype of inflammatory bowel disease at diagnosis in the Netherlands: a population-based inception cohort study (the Delta Cohort). *Inflamm Bowel Dis*. 2013;19:2215–22. DOI: 10.1097/MIB.0b013e3182961626
- Burisch J., Pedersen N., Čuković-Čavka S., Brinar M., Kaimakliotis I., Duricova D., et al. East-West gradient in the incidence of inflammatory bowel disease in Europe: the ECCO-EpiCom inception cohort. *Gut*. 2014;63:588–97. DOI: 10.1136/gutjnl-2013-304636
- Abraham B.P., Mehta S., El-Serag H.B. Natural history of pediatric-onset inflammatory bowel disease: a systematic review. *J Clin Gastroenterol*. 2012;46(7):581–9. DOI: 10.1097/MCG.0b013e318247c32f
- Henriksen M., Jahnsen J., Lygren I., Sauar J., Schulz T., Stray N., et al. Change of diagnosis during the first five years after onset of inflammatory bowel disease: results of a prospective follow-up study (the IBSEN Study). *Scand J Gastroenterol*. 2006;41(9):1037–43. DOI: 10.1080/00365520600554527.
- Melmed G.Y., Elashoff R., Chen G.C., Nastaskin I., Papadakis K.A., Vasiliauskas E.A., et al. Predicting a change in diagnosis from ulcerative colitis to Crohn's disease: a nested, case-control study. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2007;5(5):602–8; quiz 525. DOI: 10.1016/j.cgh.2007.02.015
- Tontini G.E., Vecchi M., Pastorelli L., Neurath M.F., Neumann H. Differential diagnosis in inflammatory bowel disease colitis: state of the art and future perspectives. *World J Gastroenterol*. 2015;21(1):21–46. DOI: 10.3748/wjg.v21.i1.21
- 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
- Bause C., Gisbert-Ferrández L., Cosín-Roger J. Metabolomics as a Promising Resource Identifying Potential Biomarkers for Inflammatory Bowel Disease. *J Clin Med*. 2021;10(4):622. DOI: 10.3390/jcm10040622
- Negreanu L., Voiosu T., State M., Voiosu A., Bengus A., Mateescu B.R. Endoscopy in inflammatory bowel disease: from guidelines to real life. *Therap Adv Gastroenterol*. 2019;12:1756284819865153. DOI: 10.1177/1756284819865153
- Panes J., Jairath V., Levesque B.G. Advances in Use of Endoscopy, Radiology, and Biomarkers to Monitor Inflammatory Bowel Diseases. *Gastroenterology*. 2017;152(2):362–73.e3. DOI: 10.1053/j.gastro.2016.10.005
- Lai Y., Xue J., Liu C.W., Gao B., Chi L., Tu P., et al. Serum Metabolomics Identifies Altered Bioenergetics, Signaling Cascades in Parallel with Exposome Markers in Crohn's Disease. *Molecules*. 2019;24(3):449. DOI: 10.3390/molecules24030449
- Seyedian S.S., Nokhostin F., Malamir M.D. A review of the diagnosis, prevention, and treatment methods of inflammatory bowel disease. *J Med Life*. 2019;12(2):113–22. DOI: 10.25122/jml-2018-0075
- State M., Negreanu L., Voiosu T., Voiosu A., Balanescu P., Mateescu B.R. Surrogate markers of mucosal healing in inflammatory bowel disease: A systematic review. *World J Gastroenterol*. 2021;27(16):1828–40. DOI: 10.3748/wjg.v27.i16.1828
- Chen P., Zhou G., Lin J., Li L., Zeng Z., Chen M., et al. Serum Biomarkers for Inflammatory Bowel Disease. *Front Med (Lausanne)*. 2020;7:123. DOI: 10.3389/fmed.2020.00123
- Derbyshire E. Brain Health across the Lifespan: A Systematic Review on the Role of Omega-3 Fatty Acid Supplements. *Nutrients*. 2018;10(8):1094. DOI: 10.3390/nu10081094
- Djuricic I., Calder P.C. Beneficial Outcomes of Omega-6 and Omega-3 Polyunsaturated Fatty Acids on Human Health: An Update for 2021. *Nutrients*. 2021;13(7):2421. DOI: 10.3390/nu13072421

25. Michalak A., Mosińska P., Fichna J. Polyunsaturated Fatty Acids and Their Derivatives: Therapeutic Value for Inflammatory, Functional Gastrointestinal Disorders, and Colorectal Cancer. *Front Pharmacol.* 2016;7:459. DOI: 10.3389/fphar.2016.00459
26. Scaiola E., Liverani E., Belluzzi A. The Imbalance between n-6/n-3 Polyunsaturated Fatty Acids and Inflammatory Bowel Disease: A Comprehensive Review and Future Therapeutic Perspectives. *Int J Mol Sci.* 2017;18(12):2619. DOI: 10.3390/ijms18122619
27. Marton L.T., Goulart R.A., Carvalho A.C.A., Barbalho S.M. Omega Fatty Acids and Inflammatory Bowel Diseases: An Overview. *Int J Mol Sci.* 2019;20(19):4851. DOI: 10.3390/ijms20194851
28. Tomaiuolo G., Lanotte L., D'Apolito R., Cassinese A., Guido S. Microconfined flow behavior of red blood cells. *Med Eng Phys.* 2016;38(1):11–6. DOI: 10.1016/j.medengphy.2015.05.007
29. Durkin L.A., Childs C.E., Calder P.C. Omega-3 Polyunsaturated Fatty Acids and the Intestinal Epithelium-A Review. *Foods.* 2021;10(1):199. DOI: 10.3390/foods10010199
30. Masoodi M., Pearl D.S., Eiden M., Shute J.K., Brown J.F., Calder P.C., et al. Altered colonic mucosal Polyunsaturated Fatty Acid (PUFA) derived lipid mediators in ulcerative colitis: new insight into relationship with disease activity and pathophysiology. *PLoS One.* 2013;8(10):e76532. DOI: 10.1371/journal.pone.0076532
31. Satsangi J., Silverberg M.S., Vermeire S., Colombel J.F. The Montreal classification of inflammatory bowel disease: controversies, consensus, and implications. *Gut.* 2006;55(6):749–53. DOI: 10.1136/gut.2005.082909
32. Silverberg M.S., Satsangi J., Ahmad T., Arnott I.D., Bernstein C.N., Brant S.R., et al. Toward an integrated clinical, molecular and serological classification of inflammatory bowel disease: report of a Working Party of the 2005 Montreal World Congress of Gastroenterology. *Can J Gastroenterol.* 2005;19 Suppl A:5A–36A. DOI: 10.1155/2005/269076
33. Кручинина М.В., Кручинин В.Н., Прудникова Я.И., Громов А.А., Шашков М.В., Соколова А.С. Исследование уровня жирных кислот мембран эритроцитов и сыворотки крови у пациентов с колоректальным раком г. Новосибирска. Успехи молекулярной онкологии. 2018;5(2):50–61. [Kruchinina M.V., Kruchinin V.N., Prudnikova Y.I., Gromov A.A., Shashkov M.V., Sokolova A.S. Study of the level of fatty acids in erythrocyte membrane and serum of patients with colorectal cancer in Novosibirsk. *Advances in Molecular Oncology.* 2018;5(2):50–61 (In Russ.)]. DOI: 10.17650/2313-805X-2018-5-2-50-61
34. Breiman, L. Random Forests. *Machine Learning.* 2001;45:5–32. DOI: 10.1023/A:1019933404324
35. De Preter V. Metabolomics in the Clinical Diagnosis of Inflammatory Bowel Disease. *Dig Dis.* 2015;33 Suppl 1:2–10. DOI: 10.1159/000437033
36. Nicholson J.K., Lindon J.C. Systems biology: Metabonomics. *Nature.* 2008;455(7216):1054–6. DOI: 10.1038/4551054a
37. Williams H.R., Willsmore J.D., Cox I.J., Walker D.G., Cobbold J.F., Taylor-Robinson S.D., et al. Serum metabolic profiling in inflammatory bowel disease. *Dig Dis Sci.* 2012;57(8):2157–65. DOI: 10.1007/s10620-012-2127-2
38. Hisamatsu T., Okamoto S., Hashimoto M., Muramatsu T., Andou A., Uo M., et al. Novel, objective, multivariate biomarkers composed of plasma amino acid profiles for the diagnosis and assessment of inflammatory bowel disease. *PLoS One.* 2012;7(1):e31131. DOI: 10.1371/journal.pone.0031131
39. Ooi M., Nishiumi S., Yoshie T., Shiomi Y., Kohashi M., Fukunaga K., et al. GC/MS-based profiling of amino acids and TCA cycle-related molecules in ulcerative colitis. *Inflamm Res.* 2011;60(9):831–40. DOI: 10.1007/s00011-011-0340-7
40. Scoville E.A., Allaman M.M., Brown C.T., Motley A.K., Horst S.N., Williams C.S., et al. Alterations in Lipid, Amino Acid, and Energy Metabolism Distinguish Crohn's Disease from Ulcerative Colitis and Control Subjects by Serum Metabolomic Profiling. *Metabolomics.* 2018;14(1):17. DOI: 10.1007/s11306-017-1311-y
41. Kolho K.L., Pessia A., Jaakkola T., de Vos W.M., Velagapudi V. Faecal and Serum Metabolomics in Paediatric Inflammatory Bowel Disease. *J Crohns Colitis.* 2017;11(3):321–34. DOI: 10.1093/ecco-jcc/jjw158
42. Кручинина М.В., Азгалдян А.В., Светлова И.О., Шашков М.В., Соколова А.С., Кручинин В.Н. Особенности состава жирных кислот сыворотки крови и мембран эритроцитов у пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника (пилотное исследование). Современные проблемы науки и образования. 2019;3. URL: <https://science-education.ru/ru/article/view?id=28868> (дата обращения: 20.02.2022). [Kruchinina M.V., Azgalyan A.V., Svetlova I.O., Shashkov M.V., Sokolova A.S., Kruchinin V.N. Features of the composition of fatty acids in blood serum and erythrocyte membranes in patients with inflammatory bowel diseases (pilot study). *Modern problems of science and education.* 2019;3. URL: <https://science-education.ru/ru/article/view?id=28868> (date of access: 20.02.2022) (In Russ.)]. DOI: 10.17513/spono.28868
43. Uchiyama K., Nakamura M., Odahara S., Koido S., Katahira K., Shiraishi H., et al. N-3 polyunsaturated fatty acid diet therapy for patients with inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis.* 2010;16(10):1696–707. DOI: 10.1002/ibd.21251
44. Marion-Letellier R., Savoie G., Beck P.L., Panaccione R., Ghosh S. Polyunsaturated fatty acids in inflammatory bowel diseases: a reappraisal of effects and therapeutic approaches. *Inflamm Bowel Dis.* 2013;19(3):650–61. DOI: 10.1097/MIB.0b013e3182810122
45. Ito Z., Uchiyama K., Odahara S., Takami S., Saito K., Kobayashi H., et al. Fatty Acids as Useful Serological Markers for Crohn's Disease. *Dig Dis.* 2018;36(3):209–17. DOI: 10.1159/000485096
46. Friedman A.N., Yu Z., Tabbey R., Denski C., Tamez H., Wenger J., et al. Low blood levels of long-chain n-3 polyunsaturated fatty acids in US hemodialysis patients: clinical implications. *Am J Nephrol.* 2012;36(5):451–8. DOI: 10.1159/000343741
47. Ge Sh., Lu H., Li Q., Logan H. L., Dodd V., Bian J., et al. Classification Tree Analysis of Factors Associated with Oral Cancer Exam. *American Journal of Health Behavior.* 2019;43:635–47. DOI: 10.5993/AJHB.43.3.16
48. Shores D.R., Binion D.G., Freeman B.A., Baker P.R. New insights into the role of fatty acids in the pathogenesis and resolution of inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis.* 2011 Oct;17(10):2192–204. DOI: 10.1002/ibd.21560
49. Таганович А.Д., Олецкий Э.И., Комович И.Л. Патологическая биохимия / Под общ. ред. А.Д. Тагановича. М.: БИНОМ, 2013 [Taganovich A.D., Oletsky E.I., Komovich I.L. Pathological biochemistry / Under total ed. A.D. Taganovich. Moscow: BINOM Publ., 2013 (In Russ.)].
50. Seimon T.A., Nadolski M.J., Liao X., Magallon J., Nguyen M., Feric N.T., et al. Atherogenic lipids and lipoproteins trigger CD36-TLR2-dependent apoptosis in macrophages undergoing endoplasmic reticulum stress. *Cell Metab.* 2010;12(5):467–82. DOI: 10.1016/j.cmet.2010.09.010
51. Saraswathi V., Hasty A.H. Inhibition of long-chain acyl coenzyme A synthetases during fatty acid loading induces lipotoxicity in macrophages. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2009;29(11):1937–43. DOI: 10.1161/ATVBAHA.109.195362
52. Wiese D.M., Horst S.N., Brown C.T., Allaman M.M., Hodges M.E., Slaughter J.C., et al. Serum Fatty Acids Are Correlated with Inflammatory Cytokines in Ulcerative Colitis. *PLoS One.* 2016;11(5):e0156387. DOI: 10.1371/journal.pone.0156387
53. Scoville E., Allaman M., Adams D., Motley A., Peyton S., Ferguson S., et al. Serum Polyunsaturated Fat-

- ty Acids Correlate with Serum Cytokines and Clinical Disease Activity in Crohn's Disease. *Scientific Reports.* 2019;9:2882. DOI: 10.1038/s41598-019-39232-z
54. Sharon P., Stenson W.F. Enhanced synthesis of leukotriene B4 by colonic mucosa in inflammatory bowel disease. *Gastroenterology.* 1984 Mar;86(3):453–60.
55. Hommes D.W., Meenan J., de Haas M., ten Kate F.J., von dem Borne A.E., Tytgat G.N., et al. Soluble Fc gamma receptor III (CD 16) and eicosanoid concentrations in gut lavage fluid from patients with inflammatory bowel disease: reflection of mucosal inflammation. *Gut.* 1996;38(4):564–7. DOI: 10.1136/gut.38.4.564

### Information about the authors

**Margarita V. Kruchinina\*** — Dr. Sci. (Med.), Associate Professor; Leading Researcher, Head of the Gastroenterology Laboratory of the Research Institute of Therapy and Preventive Medicine — branch of the Federal Research Center Institute of Cytology and Genetics of the Siberian Branch of the Russian Federation academy of Sciences; Professor of the Department of Propaedeutics of Internal Diseases of the Novosibirsk State Medical University.

Contact information: e-mail: kruchmargo@yandex.ru; 630091, Novosibirsk, Krasny ave., 52. 630089, Novosibirsk, B. Bogatkov str., 175/1. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0077-3823>

**Irina O. Svetlova** — Cand. Sci. (Med.), Associate Professor; Associate Professor of the Department of Therapy, Hematology and Transfusiology of the Faculty of Advanced Training and Retraining of Doctors of the Novosibirsk State Medical University; Gastroenterologist of the Research Institute of Therapy and Preventive Medicine — branch of the Federal Research Center Institute of Cytology and Genetics of the Siberian Branch of the Russian Federation academy of Sciences. Contact information: e-mail: iosvetlova@yandex.ru; 630089, Novosibirsk, B. Bogatkov str., 175/1. 630091, Novosibirsk, Krasny ave., 52.

**Marina F. Osipenko** — Dr. Sci. (Med.), Professor; Head of the Department of Propaedeutics of Internal Diseases of the Novosibirsk State Medical University.

Contact information: e-mail: ngma@bk.ru; 630091, Novosibirsk, Krasny ave., 52. ORCID: <https://orcid.org/000-0002-5156-2842>

**Natalia V. Abaltusova** — Gastroenterologist of the Research Institute of Therapy and Preventive Medicine — branch of the Federal Research Center Institute of Cytology and Genetics of the Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences.

Contact information: e-mail: abaltusova79@mail.ru; 630089, Novosibirsk, B. Bogatkov str., 175/1.

**Andrey A. Gromov** — Cand. Sci. (Med.), Senior Researcher at the Laboratory of Clinical Biochemical and Hormonal Studies of Therapeutic Diseases of the Research Institute of Therapy and Preventive Medicine — branch of the Federal Research Center Institute of Cytology and Genetics of the Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences.

Contact information: e-mail: gromov.center@rambler.ru; 630089, Novosibirsk, B. Bogatkov str., 175/1. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9254-4192>

### Сведения об авторах

**Кручинина Маргарита Витальевна\*** — доктор медицинских наук, доцент; ведущий научный сотрудник, заведующая лабораторией гастроэнтерологии Научно-исследовательского института терапии и профилактической медицины — филиала ФГБУ «Федеральный исследовательский центр “Институт цитологии и генетики” Сибирского отделения Российской академии наук»; профессор кафедры пропедевтики внутренних болезней ФГБОУ «Новосибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации. Контактная информация: kruchmargo@yandex.ru; 630091, г. Новосибирск, Красный проспект, д. 52; 630089, г. Новосибирск, ул. Б. Богаткова, д. 175/1. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0077-382>

**Светлова Ирина Олеговна** — кандидат медицинских наук, доцент; доцент кафедры терапии, гематологии и трансфузиологии факультета повышения квалификации и переподготовки врачей ФГБОУ «Новосибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; врач-гастроэнтеролог Научно-исследовательского института терапии и профилактической медицины — филиала ФГБУ «Федеральный исследовательский центр “Институт цитологии и генетики” Сибирского отделения Российской академии наук». Контактная информация: iosvetlova@yandex.ru; 630089, г. Новосибирск, ул. Б. Богаткова, д. 175/1; 630091, г. Новосибирск, Красный проспект, д. 52.

**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/000-0002-5156-2842>

**Абалтусова Наталья Владиславовна** — врач-гастроэнтеролог Научно-исследовательского института терапии и профилактической медицины — филиала ФГБУ «Федеральный исследовательский центр “Институт цитологии и генетики” Сибирского отделения Российской академии наук». Контактная информация: abaltusova79@mail.ru; 630089, г. Новосибирск, ул. Б. Богаткова, д. 175/1.

**Громов Андрей Александрович** — кандидат медицинских наук; старший научный сотрудник лаборатории клинических биохимических и гормональных исследований терапевтических заболеваний Научно-исследовательского института терапии и профилактической медицины — филиала ФГБУ «Федеральный исследовательский центр “Институт цитологии и генетики” Сибирского отделения Российской академии наук».

Контактная информация: gromov.center@rambler.ru; 630089, г. Новосибирск, ул. Б. Богаткова, д. 175/1. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9254-4192>

\* Corresponding author / Автор, ответственный за переписку

**Mikhail V. Shashkov** — Cand. Sci. (Chem.), Researcher at the Analytical Laboratory of the Boreskov Institute of Catalysis of the Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences. Contact information: e-mail: shashkov@catalysis.ru; 630090, Novosibirsk, Akademian Lavrentiev ave., 5. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9022-1525>

**Anastasia S. Sokolova** — Cand. Sci. (Chem.), Researcher at the Laboratory of Physiologically Active Substances of the Novosibirsk Vorozhtsov Institute of Organic Chemistry of the Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences. Contact information: e-mail: a.s\_sokolova@mail.ru; 630090, Novosibirsk, Akademian Lavrentiev ave., 9. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5227-9996>

**Irina N. Yakovina** — Cand. Sci. (Tech.); Associate Professor of the Department of Computer Engineering of Electric Drive and Automation of Industrial Installations; Novosibirsk State Technical University. Contact information: e-mail: i1i2i3@bk.ru; 630073, Novosibirsk, Karl Marx ave., 20. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3265-8865>

**Angela V. Borísova** — Resident of the Research Institute of Therapy and Preventive Medicine — branch of the Federal Research Center Institute of Cytology and Genetics of the Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences. Contact information: e-mail: angelanizelnik@yandex.ru; 630089, Novosibirsk, B. Bogatkov str., 175/1.

**Шашков Михаил Вадимович** — кандидат химических наук, научный сотрудник аналитической лаборатории ФГБУН «Институт катализа им. Г. К. Борескова» Сибирского отделения Российской академии наук. Контактная информация: shashkov@catalysis.ru; 630090, г. Новосибирск, проспект Академика Лаврентьева, д. 5. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9022-1525>

**Соколова Анастасия Сергеевна** — кандидат химических наук, научный сотрудник лаборатории физиологически активных веществ ФГБУН «Новосибирский институт органической химии им. Н.Н. Ворожцова» Сибирского отделения Российской академии наук. Контактная информация: a.s\_sokolova@mail.ru; 630090, г. Новосибирск, проспект Академика Лаврентьева, д. 9. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5227-9996>

**Яковина Ирина Николаевна** — кандидат технических наук; доцент кафедры электропривода и автоматизации промышленных установок; ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный технический университет». Контактная информация: i1i2i3@bk.ru; 630073, г. Новосибирск, проспект Карла Маркса, д. 20. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3265-8865>

**Борисова Анжела Вячеславовна** — ординатор Научно-исследовательского института терапии и профилактической медицины — филиала ФГБУ «Федеральный исследовательский центр “Институт цитологии и генетики” Сибирского отделения Российской академии наук». Контактная информация: angelanizelnik@yandex.ru; 630089, г. Новосибирск, ул. Б. Богаткова, д. 175/1.

Submitted: 23.02.2021 Accepted: 04.04.2022 Published: 30.09.2022  
Поступила: 23.02.2021 Принята: 04.04.2022 Опубликована: 30.09.2022



# Возрастные и гендерные аспекты воспалительных заболеваний кишечника в Республике Дагестан

С.Ш. Ахмедханов\*, Г.Г. Абакарова, А.Т. Бейбалаева, Б.С. Абдуллаева, З.М. Саидова

*ФГБОУ ВО «Дагестанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Махачкала, Российская Федерация*

**Цель исследования:** создание в Республике Дагестан регистра пациентов для изучения различных аспектов течения и исходов ВЗК в зависимости от возраста и пола пациентов.

**Материалы и методы.** Нами создан регистр пациентов ВЗК в Республике Дагестан. В него вошли 168 пациентов ВЗК в возрасте от 17 до 70 лет, 69 лиц мужского и 99 – женского пола, средний возраст пациентов с ВЗК составил  $38,1 \pm 2,5$  года со средней продолжительностью болезни  $6,19 \pm 0,71$  года. Диагноз ВЗК устанавливали на основании характерной клинической картины заболевания, объективного статуса, результатов лабораторного, эндоскопического, рентгенологического и морфологического исследований в соответствии с российскими Клиническими рекомендациями.

**Результаты исследования.** Распространенность ВЗК в Республике Дагестан составляет 5,41 случая на 100 000 населения. Развитие ВЗК чаще отмечается у лиц женского пола, в возрасте от 30 до 39 лет, жителей сельской местности. Анемия (в основном хроническая железодефицитная) зарегистрирована в 66,1 %, чаще у женщин, ее максимальная частота отмечена у пациентов в возрасте 20–29 лет (80 %). Инвалидность по поводу ВЗК зарегистрирована у 55,4 % пациентов.

**Выводы.** Создание регистра пациентов ВЗК в Республике Дагестан направлено на мониторирование состояния здоровья, своевременный контроль эффективности терапии и повышение качества медицинской помощи.

**Ключевые слова:** воспалительные заболевания кишечника (ВЗК), регистр больных, Республика Дагестан, анемия

**Конфликт интересов:** авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Для цитирования:** Ахмедханов С.Ш., Абакарова Г.Г., Бейбалаева А.Т., Абдуллаева Б.С., Саидова З.М. Возрастные и гендерные аспекты воспалительных заболеваний кишечника в Республике Дагестан. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2022;32(4):68–74. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2022-32-4-68-74>

## Age-related and Gender Aspects of Inflammatory Bowel Diseases in the Republic of Dagestan

Seypula Sh. Akhmedkhanov\*, Gulbaryat G. Abakarova, Albina T. Beibalayeva, Bariyat S. Abdullayeva, Zaira M. Saidova

*Dagestan State Medical University, Makhachkala, Russian Federation*

**Aim:** Creation of a patient registry in the Republic of Dagestan to study various aspects of the course and outcomes of IBD, depending on the age and gender of patients.

**Materials and methods.** We have created a register of IBD patients in the Republic of Dagestan. It included 168 IBD patients aged 17 to 70 years, 69 males and 99 females, the average age of patients with IBD was  $38.1 \pm 2.5$  years with an average duration of illness of  $6.19 \pm 0.71$  years. The diagnosis of IBD was established on the basis of the characteristic clinical picture of the disease, objective status, results of laboratory, endoscopic, X-ray and morphological research in accordance with Russian Clinical Guidelines

**Results.** The prevalence of IBD in the Republic of Dagestan is 5.41 cases per 100,000 population. The progression of IBD is more often observed in women, aged 30 to 39 years, residents of rural areas. Anemia (mainly chronic iron deficiency) was registered in 66.1 %, more often in women, its maximum frequency was noted in patients aged 20–29 years (80 %). Disability due to IBD was registered in 55.4 % of patients.

**Conclusions.** The creation of a register of IBD patients in the Republic of Dagestan is aimed at monitoring the state of health, timely monitoring of the effectiveness of therapy and improving the quality of medical care.

**Keywords:** inflammatory bowel diseases (IBD), register of patients, Republic of Dagestan, anemia

**Conflict of interests:** the authors declare that there is no conflict of interest.

**For citation:** Akhmedkhanov S.Sh., Abakarova G.G., Beibalayeva A.T., Abdullayeva B.S., Saidova Z.M. Age-related and Gender Aspects of Inflammatory Bowel Diseases in the Republic of Dagestan. Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology. 2022;32(4):68–74. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2022-32-4-68-74>

## Введение

В последние годы во всем мире приобретают все больший удельный вес воспалительные заболевания кишечника (ВЗК), к которым относят болезнь Крона (БК) и язвенный колит (ЯК). ВЗК определяются как хронические рецидивирующие заболевания желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) неясной этиологии, в случае БК характеризующиеся трансмуральным, сегментарным, гранулематозным воспалением слизистой оболочки, в случае ЯК – иммунным воспалением слизистой оболочки толстой кишки с развитием как местных, так и системных осложнений [1, 2]. Заболеваемость ВЗК возрастает, в том числе и в странах Восточной Европы [3, 4].

Распространенность ВЗК колеблется в разных странах, достигая при этом максимальных значений в промышленно развитых регионах. В Англии, Канаде, США, распространенность колеблется в пределах 40–150 человека на 100 000 населения, а заболеваемость составляет 4–6 человек [4–8]. В Российской Федерации распространенность составляет – 3,5–4,5 человека на 100 000 населения, а заболеваемость – 0,8, что несколько ниже, чем в странах Западной Европы [1, 2].

Тенденция такова, что заболеваемость ВЗК возрастает с каждым годом, причем преимущественно среди молодого трудоспособного населения, и приводит к ранней инвалидизации. Этим обусловлена высокая социальная значимость ВЗК. Клиническая картина ВЗК весьма вариабельна, что часто затрудняет своевременную диагностику и назначение адекватной терапии, а это неизменно негативно сказывается на прогнозе заболеваний. Данная тенденция делает актуальным изучение течения ВЗК в зависимости от пола, возраста, длительности заболевания, а также оценку наличия осложнений и инвалидности в различных регионах Российской Федерации.

**Цель работы** – создание регистра больных в Республике Дагестан для изучения различных аспектов течения и исходов ВЗК в зависимости от возраста и пола пациентов.

## Материалы и методы

Обследовано 168 пациентов с ВЗК. Диагноз ВЗК устанавливали на основании характерной клинической картины заболевания, объективного статуса (с осмотром перианальной области, пальцевым исследованием прямой кишки), результатов эндоскопического (ректороманоскопии, тотальной колоноскопии с ileoskopией, фиброгастродуоденоскопии), рентгенологического и морфологического исследований. При верификации диагноза

наибольшее внимание уделяли таким симптомам, как диарея, сопровождающаяся подъемом температуры тела до субфебрильных значений, боль в животе, анемия, похудание, увеличение СОЭ; наличие внутренних и наружных свищей или инфильтрата в брюшной полости. Лабораторные исследования оценивали гемоглобин, лейкоциты, тромбоциты, СОЭ, СРБ, альбумин, АЛТ, АСТ, ГГТП, ЩФ, уровень K, Ca, Mg, Fe. Исследовали копрограмму, проводили посев кала для исключения наличия кишечной инфекции, ИФА для определения токсинов A и B *C. difficile*. Решающее значение для диагностики ВЗК придавали эндоскопическому исследованию с прицельной биопсией и последующим проведением гистологического исследования материала.

Нами изучены особенности течения ВЗК и такие параметры, как возраст, пол, возраст начала заболевания, длительность заболевания, наличие анемии, осложненного течения заболевания, инвалидности, трофологической недостаточности. Проанализировано проводимое лечение, в том числе частота назначений и эффективность глюкокортикоидов (ГКС).

Основным критерием включения в регистр больных ВЗК было наличие подтвержденного заболевания ВЗК. Диагноз ВЗК всегда основывался на клинической и морфологической картине заболевания. Критериями исключения служили наличие острых кишечных инфекций (шигеллеза, сальмонеллеза, иерсиниоза, кампилобактериоза, туберкулеза, дизентерии), наличие гельминтов и паразитов.

Статистическая обработка данных проведена с помощью пакета программы BioStat (версия 5.9.8.5). Статистический анализ осуществлен по многоуровневой программе: анализ распределений признаков и их числовых характеристик; описательные параметры статистики представлены средним значением, стандартной ошибкой, в некоторых случаях медианой, оценкой максимальных и минимальных значений. Качественные признаки описывали с помощью абсолютных и относительных (%) показателей. Достоверность различий между группами определена методом Манна – Уитни. Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез принимали равным 0,05.

## Результаты исследования и обсуждение

Нами создан регистр пациентов ВЗК в Республике Дагестан. В него вошли 168 пациентов ВЗК в возрасте от 17 до 70 лет, 69 лиц мужского и 99 женского пола, средний возраст пациентов

с ВЗК составил  $38,1 \pm 2,5$  года со средней продолжительностью болезни  $6,19 \pm 0,71$  года.

Население Дагестана по данным Росстата на 2020 год составляет 3 110 858 человек. Распространенность ВЗК в Республике Дагестан, по нашим данным, составляет 5,41 случая на 100 000 населения.

По гендерному признаку пациенты с ВЗК в нашем регистре распределены следующим образом: мужчин — 41,1 % ( $n = 69$ ), женщин — 58,9 % ( $n = 99$ ), т.е. наблюдалось небольшое преобладание лиц женского пола в соотношении 1,43:1,0. По литературным данным отмечено как равное соотношение частоты случаев ВЗК среди мужчин и женщин [8], так и более высокая частая ВЗК у женщин [9]. Е.А. Белоусова и соавт. (2018) проанализировали данные двух эпидемиологических исследований частоты, особенностей течения и вариантов лечения ВЗК в Российской Федерации (ESCApe и ESCApe-2): соотношение числа женщин и мужчин по данным ESCApe составило 1,1:1 при ЯК и 1,2:1 при БК (различия не были статистически значимыми), по данным ESCApe-2 при ЯК — 1,2:1 (53,5 % женщин и 46,5 % мужчин), при БК — 1,25:1 (55,6 и 44,6 %) [10]. В целом результаты по частоте ВЗК у мужчин и женщин как полученные нами, так и полученные в двух исследованиях российской популяции больных ВЗК, совпадают с данными других стран.

Мы проанализировали возрастные и гендерные особенности течения ВЗК. При анализе регистра в Республике Дагестан по возрастным категориям с интервалом в 10 лет выявлены следующие особенности распределения больных: самому молодому пациенту мужского пола с диагнозом ВЗК — 17 лет, самому пожилому — 74 года. Самой молодой пациентке женского пола с диагнозом ВЗК — 16 лет, самой пожилой — 70 лет. Наибольшее количество больных ВЗК находилось в возрастном интервале от 20 до 49 лет (67,8 %), наименьшее количество — в возрастном интервале от 11 до 19 лет (10,7 %) и от 60 до 69 лет (8,9 %) (рис.).

Гендерный анализ возрастной структуры больных ВЗК показал, что максимальное количество лиц мужского пола (55,0 %) находится в возрастном интервале от 30 до 49 лет, а минимальное количество — в возрасте от 11 до 19 лет (8,6 %) и в возрасте от 50 до 59 лет (10,1 %). Среди пациенток женского пола каждая третья была в возрасте от 30 до 39 лет. Минимальное количество больных ВЗК женского пола было в возрасте от 60 до 69 лет (6,1 %).

При оценке соотношения женщин и мужчин выявлено, что в возрастном периоде от 11 до 19 лет пациенток с ВЗК на 40 % больше (соотношение 1,40), а в возрастной период от 60 до 69 лет наблюдалось превалирование лиц мужского пола (соотношение частот — 2,13). В целом можно отметить, что гендерный анализ распределения больных ВЗК

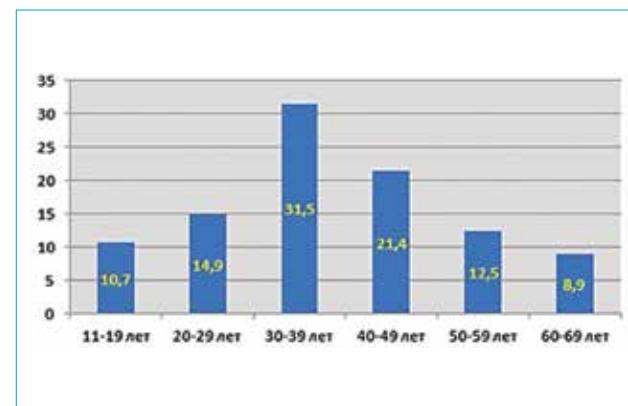


Рис. Распределение больных ВЗК в зависимости от возраста в Республике Дагестан

в Республике Дагестан по возрастным категориям выявил примерно одинаковую тенденцию максимальной частоты заболевания в возрасте от 30 до 49 лет у женщин и мужчин, т.е. в самый трудоспособный период, что обуславливает высокую социальную значимость этого заболевания (табл. 1).

Согласно данным Дагестанского регистра пациентов с ВЗК, проживающих в сельской местности, оказалось 63,1 % ( $n = 106$ ), а городских жителей — 36,9 % ( $n = 62$ ). Следовательно, число пациентов — жителей сельской местности оказалось в 1,7 раза больше, чем пациентов из городского населения Республики Дагестан. По данным двух эпидемиологических исследований частоты, особенностей течения и вариантов лечения ВЗК в Российской Федерации практически 80 % больных ВЗК составили городские жители, соотношение городских и сельских жителей было 4:1 [10], что соответствует данным большинства эпидемиологических исследований в других странах. Таким образом, выявленное нами в Республике Дагестан преобладание сельских жителей среди пациентов ВЗК может представлять региональную особенность. Сельская местность в Республике Дагестан преимущественно представлена горными и предгорными районами.

Общая характеристика больных ВЗК в Республике Дагестан представлена в таблице 2.

Таблица 1. Распределение больных ВЗК в Республике Дагестан по возрасту и полу

Возраст (лет)	Всего $n = 168$		Mужчин $n = 69$	Женщин $n = 99$
	$n$	%	%	%
11–19	18	10,7	8,6	12,1
20–29	25	14,9	13,0	16,2
30–39	53	31,5	27,5	34,3
40–49	36	21,4	27,5	17,2
50–59	21	12,5	10,1	14,1
60–69	15	8,9	13,0	6,1

Таблица 2. Общая характеристика больных ВЗК в Республике Дагестан

Показатели		<b>N</b>	<b>Больные ВЗК</b>
Средний возраст, лет		<i>n</i> = 168	38,1 ± 2,5
Средняя продолжительность заболевания, лет		<i>n</i> = 168	6,19 ± 0,71
Пол	Мужской	<i>n</i> = 69	41,1 %
	Женский	<i>n</i> = 99	58,9 %
Место жительства	Город	<i>n</i> = 62	36,9 %
	Сельская местность	<i>n</i> = 106	63,1 %
Прием ГКС		<i>n</i> = 106	63,1 %
Анемия		<i>n</i> = 111	66,1 %
Инвалидность		<i>n</i> = 93	55,4 %
Снижение ИМТ		<i>n</i> = 15	8,9 %

В зависимости от возраста оценивали эффективность стационарного этапа лечения по достижению клинической ремиссии (улучшение самочувствия, снижение частоты стула, исчезновение примеси крови, снижение температуры, лейкоцитоза, СОЭ) и частоту назначения глюкокортикоидов (ГКС) (см. табл. 3). Наибольшая эффективность терапии при госпитализации (76 %, *n* = 19) наблюдается в возрастной категории 20–29 лет, а наименьшая эффективность (46,7 %, *n* = 7) – в возрастной категории 60–69 лет. В остальных возрастных категориях эффективность терапии колебалась в пределах от 57,1 до 62,2 %.

Терапия ГКС была назначена 63,1 % пациентов (*n* = 106).

Показатели эффективности терапии в различных возрастных категориях демонстрировали определенный параллелизм с частотой приема кортикоидов (метипред 24 мг /сут или преднизолон 30 мг/сут) при наличии активности язвенного колита. Только в возрастной категории от 50–59 лет отмечалось меньшая эффективность терапии ВЗК при достаточно частом назначении ГКС (71,4 %).

Полученные нами результаты о частом назначении ГКС в старшей возрастной группе согласуются с анализом литературы. Показано увеличение назначения кортикоидов и снижение назначения биологических препаратов у пожилых людей с ВЗК по сравнению с более молодыми пациентами. Опасения назначения антител к ФНО- $\alpha$ , вероятно, связаны с опасением учащения инфекционных осложнений. В то же время назначение ГКС в старшей возрастной группе также может быть сопряжено с высокой частотой нежелательных явлений, при этом эффективность мало изучена в клинических исследованиях [11].

Инвалидность по поводу ВЗК зарегистрирована у 55,4 % (*n* = 93) пациентов. Наиболее часто инвалидность у больных ВЗК устанавливается в возрасте 10–19 лет (72,2 % случаев) и 50–59 лет (66,7 % случаев). Реже инвалидность устанавливается больным ВЗК в возрасте 60–69 лет – в 26,7 % случаев.

По данным регистра у пациентов ВЗК часто была зарегистрирована анемия, в основном хроническая постгеморрагическая железодефицитная: 111 пациентов из 168 (66,1 %). Максимальная частота анемии отмечена у пациентов в возрасте 20–29 лет (80 %, *n* = 20), а также в возрасте 11–19 лет (77,8 %, *n* = 14). Частота анемии уменьшается с возрастом пациентов

Таблица 3. Особенности течения ВЗК в зависимости от возраста в Республике Дагестан

<b>Возраст (лет) <i>n</i> = 168</b>	<b>Эффективность стационарного лечения</b>		<b>Прием ГКС</b>		<b>Инвалидность</b>	
	<b><i>n</i> = 103</b>	<b>%</b>	<b><i>n</i> = 109</b>	<b>%</b>	<b><i>n</i> = 93</b>	<b>%</b>
10–19 <i>n</i> = 18	11	61,1	12	66,7	13	72,2
20–29 <i>n</i> = 25	19	76,0	19	76,0	13	52,0
30–39 <i>n</i> = 53	33	62,2	35	66,0	31	58,5
40–49 <i>n</i> = 36	21	58,3	21	58,3	18	50,0
50–59 <i>n</i> = 21	12	57,1	15	71,4	14	66,7
60–69 <i>n</i> = 15	7	46,7	7	46,7	4	26,7

и в группе 60–69 лет зарегистрирована у 26,7 % ( $n = 4$ ). Эта тенденция к снижению частоты анемий у лиц пожилого возраста, вероятно, связана со своевременной диагностикой и адекватно подобранный терапией анемии. Среди лиц мужского пола анемия выявлена у 34 пациентов из 69 с ВЗК (49,3 %), а среди лиц женского пола — у 68 из 99 (68,7 %). Таким образом, анемия преобладала среди лиц женского пола в соотношении 1:1,39. Частота выявленной анемии не зависела от места жительства больного ВЗК и отмечалась примерно с равной частотой как у городских жителей (69,3 %), так и жителей сельской местности (71,7 %). Это свидетельствует об одинаковых возможностях диагностических и лечебно-профилактических мер городского и сельского здравоохранения в этом аспекте.

Согласно систематическим обзорам, частота анемии при БК колеблется от 10,2 до 72,7 %, при ЯК 8,8–66,6 % [12], а общая частота анемии при ВЗК составляет 24 % [13]. Наиболее часто анемия является железодефицитной, до 57 % случаев [13], что совпадает с нашими данными. Достаточно высокие показатели частоты анемии в Республике Дагестан при ВЗК следуют интерпретировать с той точки зрения, что анемия в Республике Дагестан и при отсутствии ВЗК встречается достаточно часто и у женщин достигает 41,7 %, а у мужчин — 26,6 % [14].

Нами проведена характеристика течения ВЗК в зависимости от длительности заболевания (табл. 4).

Как следует из данных, представленных в таблице 4, возникновение анемии отмечается у 22 % пациентов с ВЗК с первого года заболевания, при большей длительности заболевания распространенность анемии возрастает и сохраняется в пределах от 65,3 до 73,7 %.

Снижение ИМТ у больных ВЗК в первый год течения заболевания не выявлено. Максимальное количество пациентов со снижением ИМТ, что мы рассматриваем как проявление малынтриции, отмечается при длительности заболевания от 2 до 5 лет и достигает 13,9 %. При длительности заболевания от 6 и выше лет количество пациентов с низким ИМТ снижается до 7 % и даже до 6,7 %. При этом снижение ИМТ чаще зарегистрировано у больных ВЗК мужского пола и отмечалось более

чем в 2 раза чаще (20,9 %), чем у больных ВЗК женского пола (9,3 %), при длительности заболевания от 2 до 5 лет.

ГКС при длительности заболевания до 1 года были назначены 88,7 % пациентов, что объясняется необходимостью индукции ремиссии. При длительности заболевания от 2 до 5 лет, а также в группе длительности заболевания от 6 до 10 лет и более 10 лет оказалась примерная равная частота назначения стероидных препаратов (55,6, 64,9 и 66,7 % соответственно).

Частота больных ВЗК с инвалидностью оказалась наиболее высокой и доходила до 80 % при длительности заболевания более 10 лет, а в группе с длительностью болезни до одного года таковых не оказалось вовсе. В целом отмечается прямая корреляция между длительностью ВЗК и частотой установления группы инвалидности.

В настоящее время в стране существуют отдельные примеры региональных регистров больных ВЗК, что позволяет применить универсальный подход к организации маршрутизации пациентов и обеспечению специализированной среды для оказания им медицинской помощи. Одним из таких примеров является созданный в Санкт-Петербурге Центр диагностики и лечения ВЗК, который позволил организовать индивидуальную программу диагностики и лечения пациентов, включенных в региональный реестр. Это способствовало оказанию своевременной централизованной лечебно-диагностической помощи, что в результате позволило сократить сроки верификации диагноза ВЗК и уменьшить долю пациентов с тяжелым и среднетяжелым ЯК с 73,4 до 53,6 %, и БК — с 66,7 до 47 % за год [15]. Следовательно, стратегия создания региональных регистров ВЗК и центров по оказанию высокотехнологичной медицинской помощи может содействовать более эффективному использованию ресурсов системы здравоохранения [16].

## Заключение

Полученные при анализе создаваемого регистра больных ВЗК результаты позволили нам понять, что мы находимся в начале сложного пути создания регистра больных ВЗК в Республике Дагестан, и сделать некоторые выводы.

**Таблица 4.** Характеристика ВЗК в зависимости от длительности заболевания

Длительность заболевания	Анемия $n = 111$		Низкий ИМТ $n = 16$		Прием ГКС $n = 105$		Инвалидность $n = 95$	
	<b><math>n</math></b>	<b>%</b>	<b><math>n</math></b>	<b>%</b>	<b><math>n</math></b>	<b>%</b>	<b><math>n</math></b>	<b>%</b>
От 1 года $n = 9$	2	22,2	—	—	6	88,7	—	—
От 2 до 5 лет $n = 72$	47	65,3	10	13,9	40	55,6	34	47,2
От 6 до 10 лет $n = 57$	42	73,7	4	7	37	64,9	37	64,9
От 10 лет и более $n = 30$	20	66,7	2	6,7	22	66,7	24	80

1. Создание регистра контингента больных ВЗК в Республике Дагестан может помочь в мониторировании состояния их здоровья, своевременном контроле эффективности терапии и в повышении качества медицинской помощи.

2. Развитие ВЗК в Республике Дагестан чаще отмечается у лиц женского пола, в возрасте от 30 до 39 лет, жителей сельской местности.

3. Наиболее тяжелое, осложненное анемией, течение ВЗК в Республике Дагестан выявлено у лиц женского пола, которая развивается при длительности заболевания от 2 до 6 лет, при этом мальнутириция чаще развивается у лиц мужского пола.

## Литература / References

- Ivashkin V.T., Shelygin Yu.A., Belousova E.A., Abdulganieva D.I., Alexeeva O.A., Achkasov S.I. и др. Клинические рекомендации по диагностике и лечению болезни Крона у взрослых (Проект). *Koloproktология*. 2020;19(2):8–38. [Ivashkin V.T., Shelygin Yu.A., Belousova E.A., Abdulganieva D.I., Alexeeva O.A., Achkasov S.I., et al. Crohn's disease. Clinical recommendations (preliminary version). *Koloproktология*. 2020;19(2):8–38 (In Russ.)]. DOI: 10.33878/2073-7556-2020-19-2-8-38]
- Ivashkin V.T., Shelygin Yu.A., Belousova E.A., Abdulganieva D.I., Alexeeva O.A., Achkasov S.I. и др. Проект клинических рекомендаций по диагностике и лечению язвенного колита. *Koloproktология*. 2019;18(4):7–36. [Ivashkin V.T., Shelygin Yu.A., Belousova E.A., Abdulganieva D.I., Alexeeva O.A., Achkasov S.I., et al. Project: clinical guidelines for the diagnostics and treatment of ulcerative colitis. *Koloproktология*. 2019;18(4):7–36 (In Russ.)]. DOI: 10.33878/2073-7556-2019-18-4-7-36]
- Khalif I., Shapina M. Inflammatory bowel disease treatment in Eastern Europe: current status, challenges and needs. *Current Opinion in Gastroenterology*. 2017;33(4):230–3. DOI: 10.1097/MOG.0000000000000370
- Ng S.C., Shi H.Y., Hamidi N., Underwood F.E., Tang W., Benchimol E.I., et al. Worldwide incidence and prevalence of inflammatory bowel disease in the 21st century: a systematic review of population-based studies. *Lancet*. 2017; 390(10114):2769–78. DOI: 10.1016/S0140-6736(17)32448-0
- Kaplan G.G., Ng S.C. Globalisation of inflammatory bowel disease: perspectives from the evolution of inflammatory bowel disease in the UK and China. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2016;1(4):307–16. DOI: 10.1016/S2468-1253(16)30077-2
- Benchimol E.I., Bernstein C.N., Bitton A., Murthy S.K., Nguyen G.C., Lee K., et al. The Impact of Inflammatory Bowel Disease in Canada 2018: A Scientific Report from the Canadian Gastro-Intestinal Epidemiology Consortium to Crohn's and Colitis Canada. *J Can Assoc Gastroenterol*. 2019;2(Suppl 1):S1–S5. DOI: 10.1093/jcag/gwy052
- Kaplan G.G., Bernstein C.N., Coward S., Bitton A., Murthy S.K., Nguyen G.C., et al. The Impact of Inflammatory Bowel Disease in Canada 2018: Epidemiology. *J Can Assoc Gastroenterol*. 2019;2(Suppl 1):S6–S16. DOI: 10.1093/jcag/gwy054
- Peery A.F., Crockett S.D., Murphy C.C., Lund J.L., Dellen E.S., Williams J.L., et al. Burden and Cost of Gastrointestinal, Liver, and Pancreatic Diseases in the United States: Update 2018. *Gastroenterology*. 2019;156(1):254–72.e11. DOI: 10.1053/j.gastro.2018.08.063
- Betteridge J.D., Armbruster S.P., Maydonovitch C., Veerappan G.R. Inflammatory bowel disease prevalence by age, gender, race, and geographic location in the U.S. military health care population. *Inflamm Bowel Dis*. 2013;19(7):1421–7. DOI: 10.1097/MIB.0b013e318281334d
- Белоусова Е.А., Абдулганиева Д.И., Алексеева О.П., Алексенко С.А., Барановский А.Ю., Валуйских Е.Ю. и др. Социально-демографическая характеристика, особенности течения и варианты лечения воспалительных заболеваний кишечника в России. Результаты двух многоцентровых исследований. Альманах клинической медицины. 2018;46(5):445–63. [Belousova E.A., Abdulganieva D.I., Alexeeva O.P., Alexeenko S.A., Baranovsky A.Yu., Valuyskikh E.Yu., et al. Social and demographic characteristics, Features of disease course and treatment options of inflammatory bower disease in Russia: results of two multicenter studies. *Almanac of Clinical Medicine*. 2018;46(5):445–63 (In Russ.)]. DOI: 10.18786/2072-0505-2018-46-5-445-463
- Le Blanc J-F., Wiseman D.l., Lakatos P.L., Bessissoow T. Elderly patients with inflammatory bowel disease: Updated review of the therapeutic landscape. *World J Gastroenterol*. 2019;25(30):4158–71. DOI: 10.3748/wjg.v25.i30.4158
- Wilson A., Reyes E., Ofman J. Prevalence and outcomes of anemia in inflammatory bowel disease: A systematic review of the literature. *Am. J. Med.* 2004;116:44S–9S. DOI: 10.1016/j.amjmed.2003.12.011
- Filmann N., Rey J., Schneeweiss S., Ardizzone S., Bager P., Bergamaschi G., et al. Prevalence of anemia in inflammatory bowel diseases in European countries: A systematic review and individual patient data meta-analysis. *Inflamm. Bowel Dis*. 2014;20:936–45.
- Ахмедханов С.Ш. Железодефицитная анемия молодого возраста: дис... д-ра мед. наук. Махачкала; 2000. [Akhmedkhanov S.Sh. Iron-deficiency anemia of young age. Dis... Dr. med. sci. Makhachkala; 2000 (In Russ.)].
- Барановский А. Ю., Кондрашина Э. А., Сегаль А. М. Новая система оказания больным воспалительными заболеваниями кишечника специализированной гастроэнтерологической помощи в Санкт-Петербурге. *Терапевтический архив*, 2013;85(2):17–20. [Baranovskyi A.Yu., Kondrashina E.A., Segal A.M. New system of special gastroenterological care providing in St. Petersburg. *Ter archiv*, 2013;85(2):17–20 (In Russ.)].
- Безденежных Т.П., Федяев Д.В., Хачатрян Г.Р., Арutyнов Г.Г., Герасимова К.В. Экономическая оценка оптимизации оказания медицинской помощи пациентам с воспалительными заболеваниями кишечника на примере Республики Татарстан. Фармакоэкономика. Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология, 2019;12(1):14–26. [Bezhadezhnykh T.P., Fedyaev D.V., Khachtryan G.R., Arutyunov G.G., Gerasimova K.V. Economic evaluation of medical care providing for patients with inflammatory bowel disease on the example of Tatarstan republic. Pharmacoeconomy. *Sovremennaya pharmacoeconomika I pharmacoepidemiologiya*. 2019;12(1):14–26 (In Russ.)].

### Сведения об авторах

**Ахмедханов Сейпула Шапиевич\*** — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой внутренних болезней педиатрического и стоматологического факультетов Дагестанского государственного медицинского университета. Контактная информация: saip@mail.ru; 367000, Республика Дагестан, Махачкала, пл. Ленина, д. 1. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8935-220X>

**Абакарова Гульбариат Гасановна** — кандидат медицинских наук, ассистент кафедры пропедевтики внутренних болезней Дагестанского государственного медицинского университета. Контактная информация: gastro1909@mail.ru; 367000, Республика Дагестан, Махачкала, пл. Ленина, д. 1. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6443-6175>

**Бейбалаева Альбина Тагировна** — ассистент кафедры внутренних болезней педиатрического и стоматологического факультетов Дагестанского государственного медицинского университета. Контактная информация: beybalaeva89@mail.ru; 367000, Республика Дагестан, Махачкала, пл. Ленина, д. 1. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3443-7118>

**Абдуллаева Барият Сайбулаевна** — ассистент кафедры внутренних болезней педиатрического и стоматологического факультетов Дагестанского государственного медицинского университета. Контактная информация: baryat1977@mail.ru; 367000, Республика Дагестан, Махачкала, пл. Ленина, д. 1. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7296-4886>

**Сайдова Заира Магомедовна** — ассистент кафедры внутренних болезней педиатрического и стоматологического факультетов Дагестанского государственного медицинского университета. Контактная информация: saidova7997.z@gmail.com; 367000, Республика Дагестан, Махачкала, пл. Ленина, д. 1. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2709-3553>

### Information about the authors

**Seipula Sh. Akhmedkhanov\*** — Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Internal Diseases of Pediatric and Dental Faculties, Dagestan State Medical University. Contact information: saip@mail.ru; 367000, Republic of Dagestan, Makhachkala, Lenin sq., 1. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8935-220X>

**Gulbariyat H. Abakarova** — Cand. Sci. (Med.), Assistant of the Department of Propaedeutics of Internal Diseases, Dagestan State Medical University. Contact information: gastro1909@mail.ru; 367000, Republic of Dagestan, Makhachkala, Lenin sq., 1. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6443-6175>

**Albina T. Beibalayeva** — Assistant of the Department of Internal Diseases of Pediatric and Dental Faculties, Dagestan State Medical University. Contact information: beybalaeva89@mail.ru; 367000, Republic of Dagestan, Makhachkala, Lenin sq., 1. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3443-7118>

**Bariyat S. Abdullayeva** — Assistant of the Department of Internal Diseases of Pediatric and Dental Faculties, Dagestan State Medical University. Contact information: baryat1977@mail.ru; 367000, Republic of Dagestan, Makhachkala, Lenin sq., 1. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7296-4886>

**Zaira M. Saidova** — Assistant of the Department of Internal Diseases of Pediatric and Dental Faculties, Dagestan State Medical University. Contact information: saidova7997.z@gmail.com; 367000, Republic of Dagestan, Makhachkala, Lenin sq., 1. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2709-3553>

Поступила: 12.12.2021 Принята: 12.08.2022 Опубликована: 30.09.2022  
Submitted: 12.12.2021 Accepted: 12.08.2022 Published: 30.09.2022

\* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author



# Age-related and Gender Aspects of Inflammatory Bowel Diseases in the Republic of Dagestan

Seypula Sh. Akhmedkhanov\*, Gulbariyat G. Abakarova, Albina T. Beibalayeva, Bariyat S. Abdullayeva, Zaira M. Saidova

*Dagestan State Medical University, Makhachkala, Russian Federation*

**Aim:** Creation of a patient registry in the Republic of Dagestan to study various aspects of the course and outcomes of IBD, depending on the age and gender of patients.

**Materials and methods.** We have created a register of IBD patients in the Republic of Dagestan. It included 168 IBD patients aged 17 to 70 years, 69 males and 99 females, the average age of patients with IBD was  $38.1 \pm 2.5$  years with an average duration of illness of  $6.19 \pm 0.71$  years. The diagnosis of IBD was established on the basis of the characteristic clinical picture of the disease, objective status, results of laboratory, endoscopic, X-ray and morphological research in accordance with Russian Clinical Guidelines

**Results.** The prevalence of IBD in the Republic of Dagestan is 5.41 cases per 100,000 population. The progression of IBD is more often observed in women, aged 30 to 39 years, residents of rural areas. Anemia (mainly chronic iron deficiency) was registered in 66.1 %, more often in women, its maximum frequency was noted in patients aged 20–29 years (80 %). Disability due to IBD was registered in 55.4 % of patients.

**Conclusions.** The creation of a register of IBD patients in the Republic of Dagestan is aimed at monitoring the state of health, timely monitoring of the effectiveness of therapy and improving the quality of medical care.

**Keywords:** inflammatory bowel disease (IBD), patient register, the Republic of Dagestan, anemia

**Conflict of interests:** the authors declare that there is no conflict of interest.

**For citation:** Akhmedkhanov S.Sh., Abakarova G.G., Beibalayeva A.T., Abdullayeva B.S., Saidova Z.M. Age-related and Gender Aspects of Inflammatory Bowel Diseases in the Republic of Dagestan. Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology. 2022;32(4):68–74. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2022-32-4-68-74>

## Возрастные и гендерные аспекты воспалительных заболеваний кишечника в Республике Дагестан

С.Ш. Ахмедханов\*, Г.Г. Абакарова, А.Т. Бейбалаева, Б.С. Абдуллаева, З.М. Саидова

ФГБОУ ВО «Дагестанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Махачкала, Российская Федерация

**Цель исследования:** создание в Республике Дагестан регистра пациентов для изучения различных аспектов течения и исходов ВЗК в зависимости от возраста и пола пациентов.

**Материалы и методы.** Нами создан регистр пациентов ВЗК в Республике Дагестан. В него вошли 168 пациентов ВЗК в возрасте от 17 до 70 лет, 69 лиц мужского и 99 – женского пола, средний возраст пациентов с ВЗК составил  $38,1 \pm 2,5$  года со средней продолжительностью болезни  $6,19 \pm 0,71$  года. Диагноз ВЗК устанавливали на основании характерной клинической картины заболевания, объективного статуса, результатов лабораторного, эндоскопического, рентгенологического и морфологического исследований в соответствии с российскими Клиническими рекомендациями.

**Результаты исследования.** Распространенность ВЗК в Республике Дагестан составляет 5,41 случая на 100 000 населения. Развитие ВЗК чаще отмечается у лиц женского пола, в возрасте от 30 до 39 лет, жителей сельской местности. Анемия (в основном хроническая железодефицитная) зарегистрирована в 66,1 %, чаще у женщин, ее максимальная частота отмечена у пациентов в возрасте 20–29 лет (80 %). Инвалидность по поводу ВЗК зарегистрирована у 55,4 % пациентов.

**Выводы.** Создание регистра пациентов ВЗК в Республике Дагестан направлено на мониторирование состояния здоровья, своевременный контроль эффективности терапии и повышение качества медицинской помощи.

**Ключевые слова:** воспалительные заболевания кишечника (ВЗК), регистр больных, Республика Дагестан, анемия

**Конфликт интересов:** авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Для цитирования:** Ахмедханов С.Ш., Абакарова Г.Г., Бейбалаева А.Т., Абдуллаева Б.С., Сайдова З.М. Возрастные и гендерные аспекты воспалительных заболеваний кишечника в Республике Дагестан. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2022;32(4):68–74. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2022-32-4-68-74>

## Introduction

In recent years, inflammatory bowel diseases (IBD), which include Crohn's disease (CD) and ulcerative colitis (UC), have become increasingly important all over the world. IBD is defined as chronic recurrent diseases of the gastrointestinal tract of unclear etiology, in the case of CD characterized by transmural, segmental, granulomatous inflammation of the mucous membrane, in the case of UC – immune inflammation of the mucous membrane of the colon with the development of both local and systemic complications [1, 2]. The incidence of IBD is increasing, including in Eastern European countries [3, 4].

The prevalence of IBD varies in different countries, while reaching maximum values in industrialized developed regions. In England, Canada, and the USA, the prevalence ranges from 40–150 people per 100,000 population, and the incidence is 4–6 people [4–8]. In the Russian Federation, the prevalence is 3.5–4.5 people per 100,000 population, and the incidence is 0.8, ones which is slightly lower than in Western European countries [1, 2].

The trend is that the incidence of IBD increases every year, and mainly among the young able-bodied population, and it leads to early disability. This is a basis of high social significance of IBD. The clinical manifestations of IBD is very variable, which often makes it difficult to timely diagnose and prescribe adequate therapy, and this inevitably negatively affects the prognosis of diseases. This trend makes it relevant to study the course of IBD depending on gender, age, duration of the disease, as well as to assess the presence of complications and disability in various regions of the Russian Federation.

**Purpose of the work.** Creation of a patient registry in the Republic of Dagestan to research various aspects of the course and outcomes of IBD, depending on the age and gender of patients.

## Materials and methods

168 patients with IBD were examined. The diagnosis of IBD was established on the basis of the characteristic symptoms and signs (with examination of the perianal region, finger examination of the rectum), the results of endoscopic (colonoscopy with ileoscopy, fibrogastroduodenoscopy), X-ray and morphological studies. When verifying the diagnosis, the greatest attention was paid to such symptoms as diarrhea, accompanied by a rise in body temperature to subfebrile values, abdominal pain, anemia, weight loss, increased ESR; the presence of internal and external fistulas or infiltrate in the abdominal cavity. Laboratory tests evaluated hemoglobin, leukocytes,

platelet, ESR, CRP, albumin, ALT, AST, GGTP, alkaline phosphatase, K, Ca, Mg, Fe levels. The co-program was examined, fecal culture was performed to exclude the presence of intestinal infection, and ELISA was used to determine toxins A and B of *C. difficile*. Critical importance for the diagnosis of IBD was attached to endoscopic examination with targeted biopsy and subsequent histological examination of the material.

We have studied the features of the course of IBD and such parameters as age, gender, age of onset of the disease, duration of the disease, the presence of anemia, complicated course of the disease, disability, trophological insufficiency. The treatment was analyzed, including the frequency of prescriptions and the effectiveness of glucocorticosteroids (GCS).

The main criterion for inclusion in the register of IBD patients was the presence of a confirmed IBD disease per 100,000 population. The diagnosis of IBD has always been based on the clinical and morphological picture of the disease. The exclusion criteria were the presence of acute intestinal infections (shigellosis, salmonellosis, yersiniosis, campylobacteriosis, tuberculosis, dysentery), the presence of helminths and other parasites.

Statistical data processing was carried out using the BioStat software package (version 5.9.8.5). Statistical analysis was carried out according to a multi-level program: analysis of distributions of features and their numerical characteristics; descriptive parameters of statistics are represented by the average value, standard error, in some cases median, evaluation of maximum and minimum values. Qualitative signs were described using absolute and relative (%) indicators. The reliability of the differences between the groups was determined by the Mann-Whitney method. The critical level of significance when testing statistical hypotheses was assumed to be 0.05.

## Research results and discussion

We have created a register of IBD patients in the Republic of Dagestan. It included 168 IBD patients aged 17 to 70 years, 69 male and 99 female, the average age of patients with IBD was  $38.1 \pm 2.5$  years with an average duration of illness of  $6.19 \pm 0.71$  years.

The population of Dagestan according to Rosstat for 2020 is 3 110 858 people. The prevalence of IBD in the Republic of Dagestan, according to our data, is 5.41 cases per 100,000 population.

By gender, patients with IBD in our registry are distributed as follows: men – 41.1 % ( $n = 69$ ), women – 58.9 % ( $n = 99$ ), i.e. there was a slight predominance of females in the ratio of 1.43:1.0. According to the literature data, both an equal ratio of the

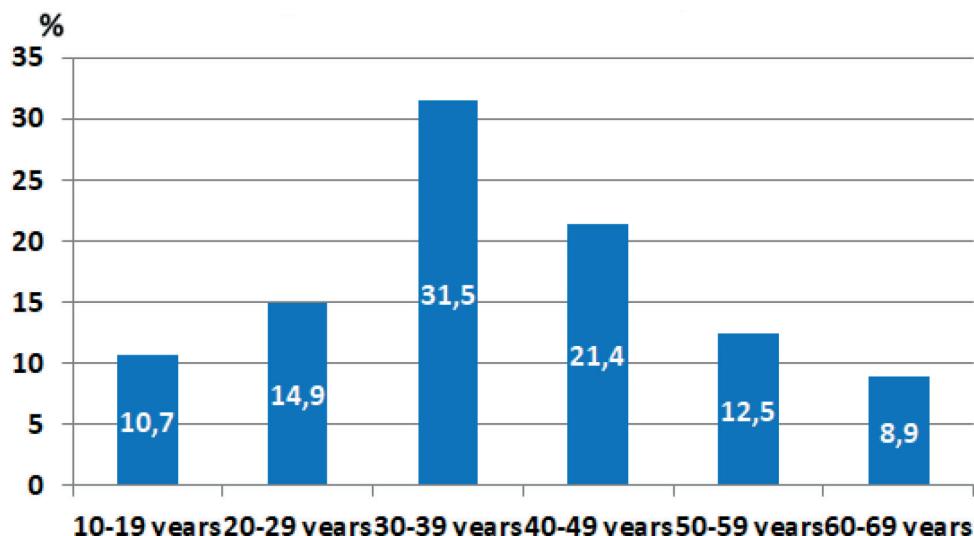


Fig. Distribution of IBD patients depending on age in the Republic of Dagestan

frequency of IBD cases among men and women [8] and a higher frequency of IBD in women [9] were noted. E.A. Belousova et al. (2018) analyzed the data of two epidemiological studies of the frequency, features of the course and treatment options of IBD in the Russian Federation (ESSAre and ESSAre-2): the ratio of women to men according to ESSAre was 1.1:1 in UC and 1.2:1 in CD (the differences were not statistically significant), according to ESSAre-2 in UC – 1.2:1 (53.5 % of women and 46.5 % of men), in CD – 1.25:1 (55.6 and 44.6 %) [10]. In general, the results on the frequency of IBD in men and women, both obtained by us and obtained in two studies of the Russian population of IBD patients, coincide with data from other countries.

We analyzed the age and gender characteristics of the course of IBD. When analyzing the register in the Republic of Dagestan by age categories with an interval of 10 years, the following features of the distribution of patients were revealed: the youngest male patient with a diagnosis of IBD was 17 years old, the oldest was 74 years old. The youngest female patient diagnosed with IBD is 16 years-old, the oldest is 70 years old. The largest number of IBD patients was in the age from 20 to 49 years (67.8 %), the smallest number – in the age range from 11 to 19 years (10.7 %) and from 60 to 69 years (8.9 %) (Fig.).

Gender analysis of the age structure of patients with IBD showed that the maximum number of males (55.0 %) are in the age range from 30 to 49 years, and the minimum number are aged 11 to 19 years (8.6 %) and aged 50 to 59 years (10.1 %). Among female patients, one in three was between the ages of 30 and 39. The minimum number of female IBD patients was aged from 60 to 69 years (6.1 %).

When assessing the ratio of women and men, it was revealed that in the age period from 11 to 19

years, there were 40 % more patients with IBD (ratio 1.40), and in the age period from 60 to 69 years, there was a predominance of males (frequency ratio – 2.13). In general, it can be noted that gender analysis of the distribution of IBD patients in the Republic of Dagestan by age categories revealed approximately the same trend of the maximum incidence of the disease at the age of 30 to 49 years in women and men, i.e. in the most able-bodied period, which determines the high social significance of this disease (table 1).

According to the Dagestan registry of patients with IBD, 63.1 % of IBD ( $n = 106$ ) patient lived in rural areas, and urban residents – 36.9 % ( $n = 62$ ). Consequently, the number of patients living in rural areas turned out to be 1.7 times more than patients from the urban population of the Republic of Dagestan. According to two epidemiological studies of the frequency, features of the course and treatment options of IBD in the Russian Federation, almost 80 % of IBD patients were urban residents, the ratio of urban and rural residents was 4:1 [10], which corresponds to the data of most epidemiological studies in other countries. Thus, the predominance of rural

Table 1. Distribution of IBD patients in the Republic of Dagestan by age and gender

Age (years)	Total $n = 168$		Men $n = 69$	Women $n = 99$
	$n$	%	%	%
11–19	18	10,7	8,6	12,1
20–29	25	14,9	13,0	16,2
30–39	53	31,5	27,5	34,3
40–49	36	21,4	27,5	17,2
50–59	21	12,5	10,1	14,1
60–69	15	8,9	13,0	6,1

*Table 2.* General characteristics of patients with IBD in the Republic of Dagestan

Indicators		<b>N</b>	<b>Patients with IBD</b>
Average age, years		<i>n</i> = 168	38,1 ± 2,5
The average duration of the disease, years		<i>n</i> = 168	6,19 ± 0,71
Gender	Male	<i>n</i> = 69	41,1 %
	Female	<i>n</i> = 99	58,9 %
Place of residence	City	<i>n</i> = 62	36,9 %
	Rural area	<i>n</i> = 106	63,1 %
Reception of GCS		<i>n</i> = 106	63,1 %
Anemia		<i>n</i> = 111	66,1 %
Disability		<i>n</i> = 93	55,4 %
Lower BMI		<i>n</i> = 15	8,9 %

residents among IBD patients identified by us in the Republic of Dagestan may represent a regional feature. Rural areas in the Republic of Dagestan are mainly represented by mountainous and foothill areas.

The general characteristics of IBD patients in the Republic of Dagestan are presented in Table 2.

Depending on age, the effectiveness of the inpatient treatment stage was evaluated to achieve clinical remission (improvement of well-being, decrease in stool frequency, disappearance of blood impurities in stool, decrease in temperature, leukocytosis, ESR) and the frequency of administration of glucocorticosteroids (GCS) (see Table 3). The greatest effectiveness of therapy during hospitalization (76 %, *n* = 19) is observed in the age group from 20–29 years, and the lowest efficiency (46.7 %, *n* = 7) in the age group of 60–69 years. In the other age categories, the effectiveness of therapy ranged from 57.1 % to 62.2 %.

GCS therapy was prescribed to 63.1 % of patients (*n* = 106).

The indicators of the effectiveness of therapy in various age categories showed a certain parallelism with the frequency of the corticosteroids (methylprednisolone 24 mg/day or prednisolone 30 mg/day)

use. Only in the age group from 50–59 years, there was less effectiveness of IBD therapy with fairly frequent appointment of GCS (71.4 %).

The results obtained by us on the frequent appointment of GCS in the older age group are consistent with the analysis of the literature. An increase in the appointment of corticosteroids and a decrease in the appointment of biological drugs in elderly people with IBD compared with younger patients has been shown. Fears of the appointment of antibodies to TNF are probably due to the fear of an increase in infectious complications. At the same time, the appointment of GCS in the older age group may also be associated with a high frequency of adverse events, while the effectiveness has been little studied in clinical studies [11].

Disability due to IBD was registered in 55.4 % (*n* = 93) of patients. Disability in patients with IBD is most often established at the age of 10–19 years (72.2 % of cases) and 50–59 years (66.7 % of cases). Less often, disability is established by IBD patients aged 60–69 years – in 26.7 % of cases.

According to the registry, anemia was often registered in patients with IBD, mainly chronic posthemorrhagic iron deficiency one: in 111 patients out of 168 (66.1 %). The maximum incidence of anemia

*Table 3.* Features of the course of IBD depending on age in the Republic of Dagestan

Age (years) <i>n</i> = 168	Effectiveness of inpatient treatment		Reception of GCS		Disability	
	<b>n</b> = 103	<b>%</b>	<b>n</b> = 109	<b>%</b>	<b>n</b> = 93	<b>%</b>
10–19 <i>n</i> = 18	11	61,1	12	66,7	13	72,2
20–29 <i>n</i> = 25	19	76,0	19	76,0	13	52,0
30–39 <i>n</i> = 53	33	62,2	35	66,0	31	58,5
40–49 <i>n</i> = 36	21	58,3	21	58,3	18	50,0
50–59 <i>n</i> = 21	12	57,1	15	71,4	14	66,7
60–69 <i>n</i> = 15	7	46,7	7	46,7	4	26,7

was observed in patients aged 20–29 years (80 %,  $n = 20$ ), as well as at the age of 11–19 years (77.8 %,  $n = 14$ ). The incidence of anemia decreases with the age of patients, and in the 60–69-year-old group it was registered in 26.7 % ( $n = 4$ ). This tendency to decrease the frequency of anemia in the elderly is probably associated with timely diagnosis and adequately selected therapy of anemia. Among males, anemia was detected in 34 out of 69 patients with IBD (49.3 %), and among females – in 68 out of 99 (68.7 %). Thus, anemia prevailed among females in a ratio of 1:1.39. The frequency of detected anemia did not depend on the place of residence of the IBD patient and was observed with approximately equal frequency in both urban residents (69.3 %) and rural residents (71.7 %). This indicates the same possibilities of diagnostic and therapeutic and preventive measures of urban and rural health care in this aspect.

According to systematic reviews, the frequency of anemia in CD ranges from 10.2 to 72.7 %, in UC does 8.8–66.6 % [12], and the overall frequency of anemia in IBD is 24 % [13]. Anemia is most often iron-deficient (in up to 57 % of cases) [13], which coincides with our data. Sufficiently high rates of anemia in the Republic of Dagestan with IBD should be interpreted from the point of view that anemia in the Republic of Dagestan in the absence of IBD is quite common and reaches 41.7 % in women and 26.6 % in men [14].

We have carried out the nature of the course of IBD depending on the duration of the disease (Table 4).

As follows from the data presented in Table 4, the occurrence of anemia is noted in 22 % of patients with IBD from the first year of the disease, with a longer duration of the disease, the prevalence of anemia increases and persists in the range from 65.3 % to 73.7 %.

There was no decrease in BMI in IBD patients during the first year of the course of the disease. The maximum frequency of patients with a decrease in BMI, which we consider as a manifestation of malnutrition, is observed with a duration of the disease from 2 to 5 years and reaches 13.9 %. With the

duration of the disease from 6 years and above, the frequency of patients with low BMI decreases to 7 %, and even to 6.7 %. At the same time, a decrease in BMI was more often registered in male IBD patients and was observed more than 2 times more often (20.9 %) than in female IBD patients (9.3 %) with a disease duration of 2 to 5 years.

GCS with a disease duration of up to 1 year was prescribed to 88.7 % of patients, which is explained by the need for induction of remission. With the duration of the disease from 2 to 5 years, as well as in the group of the duration of the disease from 6 to 10 years and more than 10 years, there was an approximate equal frequency of prescribing steroid drugs (55.6, 64.9 and 66.7 %, respectively).

The frequency of IBD patients with disabilities turned out to be the highest and reached 80 % with a disease duration of more than 10 years, and in the group with a disease duration of up to one year, there were none at all. In general, there is a direct correlation between the duration of IBD and the frequency of establishing a disability group.

Currently, there are separate examples of regional registers of IBD patients in the country, which allows us to apply a universal approach to organizing patient routing and providing a specialized environment for providing them with medical care. One such example is the IBD Diagnostic and treatment center established in St. Petersburg, which allowed organizing an individual program for the diagnosis and treatment of patients included in the regional registry. This contributed to the provision of timely centralized medical and diagnostic care, which as a result made it possible to reduce the time for verifying the diagnosis of IBD and reduce the proportion of patients with severe and moderate UC from 73.4 to 53.6 %, and CD – from 66.7 to 47 % per year [15]. Consequently, the strategy of creating regional registers of IBD and centers for the provision of high-tech medical care can contribute to a more efficient use of the resources of the healthcare system [16].

## Conclusion

The results obtained during the analysis of the created register of IBD patients allowed us to

*Table 4.* Characteristics of IBD depending on the duration of the disease

Disease duration	Anemia $n = 111$		Low BMI $n = 16$		Reception of GCS $n = 105$		Disability $n = 95$	
	$n$	%	$n$	%	$n$	%	$n$	%
Before 2 years $n = 9$	2	22,2	–	–	6	88,7	–	–
From 2 years to 5 years $n = 72$	47	65,3	10	13,9	40	55,6	34	47,2
From 6 years to 10 years $n = 57$	42	73,7	4	7	37	64,9	37	64,9
From 10 or more $n = 30$	20	66,7	2	6,7	22	66,7	24	80

understand that we are at the beginning of a difficult path of creating a register of IBD patients in the Republic of Dagestan and draw some conclusions:

1. The creation of a register of IBD patients in the Republic of Dagestan can help in monitoring their health status, timely monitoring of the effectiveness of therapy and in improving the quality of medical care.

2. The development of IBD in the Republic of Dagestan is more often observed in women, aged 30 to 39 years, residents of rural areas.

3. The most severe, complicated by anemia, course of IBD in the Republic of Dagestan was revealed in female individuals, which develops with the duration of the disease from 2 to 6 years, while malnourishment develops more often in males.

## Литература / References

- Ivaškin V.T., Šeljigin J.O.A., Belousova E.A., Abdulganiëva D.I., Alekseeva O.A., Achkasov S.I. и др. Клинические рекомендации по диагностике и лечению болезни Кроны у взрослых (Проект). *Koloproktologija*. 2020;19(2):8–38. [Ivaškin V.T., Šeljigin J.O.A., Belousova E.A., Abdulganiëva D.I., Alekseeva O.A., Achkasov S.I., et al. Crohn's disease. Clinical recommendations (preliminary version). *Koloproktologija*. 2020;19(2):8–38 (In Russ.)]. DOI: 10.33878/2073-7556-2020-19-2-8-38]
- Ivaškin V.T., Šeljigin J.O.A., Belousova E.A., Abdulganiëva D.I., Alekseeva O.A., Achkasov S.I. и др. Проект клинических рекомендаций по диагностике и лечению язвенного колита. *Koloproktologija*. 2019;18(4):7–36. [Ivaškin V.T., Šeljigin J.O.A., Belousova E.A., Abdulganiëva D.I., Alekseeva O.A., Achkasov S.I., et al. Project: clinical guidelines for the diagnostics and treatment of ulcerative colitis. *Koloproktologija*. 2019;18(4):7–36 (In Russ.)]. DOI: 10.33878/2073-7556-2019-18-4-7-36]
- Khalif I., Shapina M. Inflammatory bowel disease treatment in Eastern Europe: current status, challenges and needs. *Current Opinion in Gastroenterology*. 2017;33(4):230–3. DOI: 10.1097/MOG.0000000000000370
- Ng S.C., Shi H.Y., Hamidi N., Underwood F.E., Tang W., Benchimol E.I., et al. Worldwide incidence and prevalence of inflammatory bowel disease in the 21st century: a systematic review of population-based studies. *Lancet*. 2017; 390(10114):2769–78. DOI: 10.1016/S0140-6736(17)32448-0
- Kaplan G.G., Ng S.C. Globalisation of inflammatory bowel disease: perspectives from the evolution of inflammatory bowel disease in the UK and China. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2016;1(4):307–16. DOI: 10.1016/S2468-1253(16)30077-2
- Benchimol E.I., Bernstein C.N., Bitton A., Murthy S.K., Nguyen G.C., Lee K., et al. The Impact of Inflammatory Bowel Disease in Canada 2018: A Scientific Report from the Canadian Gastro-Intestinal Epidemiology Consortium to Crohn's and Colitis Canada. *J Can Assoc Gastroenterol*. 2019;2(Suppl 1):S1–S5. DOI: 10.1093/jcag/gwy052
- Kaplan G.G., Bernstein C.N., Coward S., Bitton A., Murthy S.K., Nguyen G.C., et al. The Impact of Inflammatory Bowel Disease in Canada 2018: Epidemiology. *J Can Assoc Gastroenterol*. 2019;2(Suppl 1):S6–S16. DOI: 10.1093/jcag/gwy054
- Peery A.F., Crockett S.D., Murphy C.C., Lund J.L., Dellon E.S., Williams J.L., et al. Burden and Cost of Gastrointestinal, Liver, and Pancreatic Diseases in the United States: Update 2018. *Gastroenterology*. 2019;156(1):254–72.e11. DOI: 10.1053/j.gastro.2018.08.063
- Betteridge J.D., Armbruster S.P., Maydonovitch C., Veerappan G.R. Inflammatory bowel disease prevalence by age, gender, race, and geographic location in the U.S. military health care population. *Inflamm Bowel Dis*. 2013;19(7):1421–7. DOI: 10.1097/MIB.0b013e318281334d
- Belousova E.A., Abdulganiëva D.I., Alekseeva O.P., Alekseenko S.A., Baranovskiy A.Yu., Valuyshikh E.Yu., et al. Социально-демографическая характеристика, особенности течения и варианты лечения воспалительных заболеваний кишечника в России. Результаты двух многоцентровых исследований. Альманах клинической медицины. 2018;46(5):445–63. [Belousova E.A., Abdulganiëva D.I., Alekseeva O.P., Alekseenko S.A., Baranovskiy A.Yu., Valuyshikh E.Yu., et al. Social and demographic characteristics, Features of disease course and treatment options of inflammatory bower disease in Russia: results of two multicenter studies. *Almanac of Clinical Medicine*. 2018;46(5):445–63 (In Russ.)]. DOI: 10.18786/2072-0505-2018-46-5-445-463
- Le Blanc J-F., Wiseman D.l., Lakatos P.L., Bessissoow T. Elderly patients with inflammatory bowel disease: Updated review of the therapeutic landscape. *World J Gastroenterol*. 2019;25(30):4158–71. DOI: 10.3748/wjg.v25.i30.4158
- Wilson A., Reyes E., Ofman J. Prevalence and outcomes of anemia in inflammatory bowel disease: A systematic review of the literature. *Am. J. Med.* 2004;116:44S–9S. DOI: 10.1016/j.amjmed.2003.12.011
- Filmann N., Rey J., Schneeweiss S., Ardizzone S., Bager P., Bergamaschi G., et al. Prevalence of anemia in inflammatory bowel diseases in European countries: A systematic review and individual patient data meta-analysis. *Inflamm. Bowel Dis*. 2014;20:936–45.
- Ахмедханов С.Ш. Железодефицитная анемия молодого возраста: дис... д-ра мед. наук. Махачкала; 2000. [Akhmedkhano S.Sh. Iron-deficiency anemia of young age. Dis... Dr. med. sci. Makhachkala; 2000 (In Russ.)].
- Барановский А. Ю., Кондрашина Э. А., Сегал А. М. Новая система оказания больным воспалительными заболеваниями кишечника специализированной гастроэнтерологической помощи в Санкт-Петербурге. *Терапевтический архив*, 2013;85(2):17–20. [Baranovskiy A.Yu., Kondrashina E.A., Segal A.M. New system of special gastroenterological care providing in St. Petersburg. *Ter archiv*, 2013;85(2):17–20 (In Russ.)].
- Безденежных Т.П., Федяев Д.В., Хачатрян Г.Р., Арutyнов Г.Г., Герасимова К.В. Экономическая оценка оптимизации оказания медицинской помощи пациентам с воспалительными заболеваниями кишечника на примере Республики Татарстан. *Фармакоэкономика. Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология*, 2019;12(1):14–26. [Bezhadezhnykh T.P., Fedyaev D.V., Khachtryan G.R., Arutyunov G.G., Gerasimova K.V. Economic evaluation of medical care providing for patients with inflammatory bowel disease on the example of Tatarstan republic. *Pharmacoeconomy. Sovremennaya pharmacoeconomika I pharmacoepidemiologiya*. 2019;12(1):14–26 (In Russ.)].

### Information about the authors

**Seipula Sh. Akhmedkhanov\*** — Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Internal Diseases of Pediatric and Dental Faculties, Dagestan State Medical University.  
 Contact information: saip@mail.ru;  
 367000, Republic of Dagestan, Makhachkala, Lenin sq., 1.  
 ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8935-220X>

**Gulbariyat H. Abakarova** — Cand. Sci. (Med.), Assistant of the Department of Propaedeutics of Internal Diseases, Dagestan State Medical University.  
 Contact information: gastro1909@mail.ru;  
 367000, Republic of Dagestan, Makhachkala, Lenin sq., 1.  
 ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6443-6175>

**Albina T. Beibalayeva** — Assistant of the Department of Internal Diseases of Pediatric and Dental Faculties, Dagestan State Medical University.  
 Contact information: beybalaeva89@mail.ru;  
 367000, Republic of Dagestan, Makhachkala, Lenin sq., 1.  
 ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3443-7118>

**Bariyat S. Abdullayeva** — Assistant of the Department of Internal Diseases of Pediatric and Dental Faculties, Dagestan State Medical University.  
 Contact information: baryat1977@mail.ru;  
 367000, Republic of Dagestan, Makhachkala, Lenin sq., 1.  
 ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7296-4886>

**Zaira M. Saidova** — Assistant of the Department of Internal Diseases of Pediatric and Dental Faculties, Dagestan State Medical University.  
 Contact information: saidova7997.z@gmail.com;  
 367000, Republic of Dagestan, Makhachkala, Lenin sq., 1.  
 ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2709-3553>

### Сведения об авторах

**Ахмедханов Сейпула Шапиевич\*** — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой внутренних болезней педиатрического и стоматологического факультетов Дагестанского государственного медицинского университета.  
 Контактная информация: saip@mail.ru;  
 367000, Республика Дагестан, Махачкала, пл. Ленина, д. 1.  
 ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8935-220X>

**Абакарова Гульбарият Гасановна** — кандидат медицинских наук, ассистент кафедры пропедевтики внутренних болезней Дагестанского государственного медицинского университета.  
 Контактная информация: gastro1909@mail.ru;  
 367000, Республика Дагестан, Махачкала, пл. Ленина, д. 1.  
 ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6443-6175>

**Бейбалаева Альбина Тагировна** — ассистент кафедры внутренних болезней педиатрического и стоматологического факультетов Дагестанского государственного медицинского университета.  
 Контактная информация: beybalaeva89@mail.ru;  
 367000, Республика Дагестан, Махачкала, пл. Ленина, д. 1.  
 ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3443-7118>

**Абдуллаева Барият Сайпалаевна** — ассистент кафедры внутренних болезней педиатрического и стоматологического факультетов Дагестанского государственного медицинского университета.  
 Контактная информация: baryat1977@mail.ru;  
 367000, Республика Дагестан, Махачкала, пл. Ленина, д. 1.  
 ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7296-4886>

**Сайдова Заира Магомедовна** — ассистент кафедры внутренних болезней педиатрического и стоматологического факультетов Дагестанского государственного медицинского университета.  
 Контактная информация: saidova7997.z@gmail.com;  
 367000, Республика Дагестан, Махачкала, пл. Ленина, д. 1.  
 ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2709-3553>

Submitted: 12.12.2021 Accepted: 12.08.2022 Published: 30.09.2022  
 Поступила: 12.12.2021 Принята: 12.08.2022 Опубликована: 30.09.2022

\* Corresponding author / Автор, ответственный за переписку



# Ленватиниб у пациентов с нерезектабельной гепатоцеллюлярной карциномой в реальной клинической практике

В.В. Петкау<sup>1,2,\*</sup>, А.В. Султанбаев<sup>3</sup>, К.В. Меньшиков<sup>3,4</sup>, А.С. Антипов<sup>5</sup>,  
М.В. Волконский<sup>6</sup>, В.М. Филиппова<sup>6</sup>, Ю.В. Васильева<sup>6</sup>, А.А. Тарханов<sup>1</sup>,  
М.Р. Мухитова<sup>7</sup>, М.Ж. Мурзалина<sup>8</sup>, А.Р. Сафарова<sup>7</sup>

<sup>1</sup>ГАУЗ СО «Свердловский областной онкологический диспансер», Екатеринбург, Российская Федерация

<sup>2</sup>ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Екатеринбург, Российская Федерация

<sup>3</sup>ГАУЗ Республиканский клинический онкологический диспансер Министерства здравоохранения Республики Башкортостан, Уфа, Российская Федерация

<sup>4</sup>ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Уфа, Российская Федерация

<sup>5</sup>ГБУЗ «Челябинский областной клинический центр онкологии и ядерной медицины», Челябинск, Российская Федерация

<sup>6</sup>ГБУЗ города Москвы «Московская городская онкологическая больница № 62 Департамента здравоохранения города Москвы», Красногорский район, Истра, Российская Федерация

<sup>7</sup>ГАУЗ «Республиканский клинический онкологический диспансер Министерства здравоохранения

Республики Татарстан имени профессора М.З. Сигала», Казань, Российская Федерация

<sup>8</sup>ГБУЗ «Оренбургский областной клинический онкологический диспансер», Оренбург, Российская Федерация

**Цель исследования:** определить результаты лечения пациентов с неоперабельной гепатоцеллюлярной карциномой (нГЦК) на поздних стадиях, которые получали ленватиниб в условиях реальной клинической практики.

**Материал и методы:** в многоцентровое ретроспективное наблюдательное исследование вошли 58 пациентов с подтвержденным диагнозом нГЦК, получающие ленватиниб. На исходном уровне выполнялась оценка по шкалам ECOG, Чайлд-Пью и BCLC. Оценивали частоту объективного ответа (ЧОО), частоту контроля заболевания (ЧКЗ), медиану общей выживаемости (ОВ), медиану выживаемости без прогрессирования (ВБП), также контролировали нежелательные явления (НЯ) на фоне терапии.

**Результаты:** Медиана ОВ составила 14,6 месяца (95 % ДИ 10,6–18,6), а медиана ВБП — 11,1 месяца (95 % ДИ 8,31–13,8). ЧОО составила 32,8 %, ЧКЗ достигла уровня 79,3 %. ЧОО и ЧКЗ статистически значимо не различалась между пациентами со стадией В и С по шкале BCLC, с балльной оценкой 0 и 1 по шкале ECOG, с классом А и классом В по шкале Чайлд-Пью, у пациентов с вирусной и невирусной этиологией ГЦК, с внепеченочным распространением и без него, а также у пациентов с инвазией в воротную вену и без нее. Пациенты с уровнем альфа-фетопротеина (АФП) в крови <200 нг/мл показали достоверно более высокую ЧОО и ЧКЗ по сравнению с уровнями >200 нг/мл (44,4 % против 13,6 %,  $p = 0,015$ ; и 88,9 % против 63,6 %,  $p = 0,021$  соответственно). Стадия нГЦК по BCLC, функциональный статус по шкале ECOG, класс по шкале Чайлд-Пью, наличие/отсутствие внепеченоочного распространения, вирусная этиология не оказывали влияния на медиану. Пациенты с макроскопической инвазией в воротную вену имели достоверно более низкую ВБП по сравнению с пациентами без таковой 3,97 (0,00–8,07) vs. 11,1 (8,46–13,7),  $p = 0,053$ . Уровень АФП  $\geq 200$  нг/мл отрицательно влиял на показатели выживаемости: медиана ОВ составила 12,0 (5,95–18,9) месяца в группе пациентов с АФП  $\geq 200$  нг/мл vs. 16,1 (8,73–23,5) месяца в группе пациентов с АФП <200 нг/мл,  $p = 0,020$ . НЯ зарегистрированы у 81,0 % ( $n = 47$ ) пациентов. Наиболее распространенными НЯ были артериальная гипертензия (32,8 %), слабость (24,1 %), снижением массы тела (12,1 %), потеря аппетита (10,3 %). Ленватиниб был отменен из-за НЯ у 5 (8,6 %) пациентов.

**Выводы:** ленватиниб подтвердил эффективность и безопасность для пациентов с нГЦК в условиях реальной клинической практики. На результаты лечения могут влиять уровень АФП и наличие макроскопической инвазии в воротную вену. Необходимы дальнейшие сравнительные исследования различных режимов терапии в реальной клинической практике.

**Ключевые слова:** рак печени, гепатоцеллюлярная карцинома, таргетная терапия, ленватиниб, реальная клиническая практика

**Конфликт интересов:** публикация подготовлена при финансовой поддержке компании «Эйсай». Авторы несут полную ответственность за содержание и редактирование публикации.

**Для цитирования:** Петкау В.В., Султанбаев А.В., Меньшиков К.В., Антипин А.С., Волконский М.В., Филиппова В.М., Васильева Ю.В., Тарханов А.А., Мухитова М.Р., Мурзалина М.Ж., Сафарова А.Р. Ленватиниб у пациентов с нерезектируемой гепатоцеллюлярной карциномой в реальной клинической практике. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2022;32(4):75–88. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2022-32-4-75-88>

## Lenvatinib Therapy in Patients with Unresectable Hepatocellular Carcinoma in Real Clinical Practice

V.V. Petkau<sup>1,2,\*</sup>, A.V. Sultanbaev<sup>3</sup>, K.V. Menshikov<sup>3,4</sup>, A.S. Antipin<sup>5</sup>, M.V. Volkonsky<sup>6</sup>, V.M. Filippova<sup>6</sup>, Yu.V. Vasilyeva<sup>6</sup>, A.A. Tarkhanov<sup>1</sup>, M.R. Mukhitova<sup>7</sup>, M.Zh. Murzalina<sup>8</sup>, A.R. Safarova<sup>7</sup>

<sup>1</sup>Sverdlovsk Regional Oncological Dispensary, Ekaterinburg, Russian Federation

<sup>2</sup>Ural State Medical University, Ekaterinburg, Russian Federation

<sup>3</sup>Republican Clinical Oncological Dispensary, Ufa, Russian Federation

<sup>4</sup>Bashkir State Medical University, Ufa, Russian Federation

<sup>5</sup>Chelyabinsk Regional Clinical Center of Oncology and Nuclear Medicine, Chelyabinsk, Russian Federation

<sup>6</sup>Moscow City Oncological Hospital No. 62, Stepanovskoe, Istra, Russian Federation

<sup>7</sup>M.Z. Sigal Republican Clinical Oncological Dispensary, Kazan, Russian Federation

<sup>8</sup>Orenburg Regional Clinical Oncology Center, Orenburg, Russian Federation

**Aim.** To determine lenvatinib treatment outcomes in patients with advanced unresectable hepatocellular carcinoma (uHCC) in real clinical practice.

**Patients and methods.** A multicenter retrospective observational study included 58 patients with a confirmed uHCC diagnosis receiving lenvatinib. At baseline, ECOG, Child-Pugh and BCLC scores were assessed. The objective response rate (ORR), disease control rate (DCR), median overall survival (OS) and median progression-free survival (PFS) rates were assessed. In addition, adverse effects (AE) during treatment were monitored.

**Results.** The median OS and PFS comprised 14.6 (95 % CI 10.6–18.6) and 11.1 months (95 % CI 8.31–13.8), respectively. The ORR amounted to 32.8 %, while DCR reached the level of 79.3 %. The levels of ORR and DCR were not statistically significantly different between the patients with stages B and C according to the BCLC staging system, with grades 0 and 1 according to ECOG, with classes A and B according to the Child-Pugh score, with viral and non-viral HCC etiology, with and without extrahepatic spread, and with and without portal vein invasion. Patients with alpha-fetoprotein (AFP) blood levels <200 ng/mL showed significantly higher ORR and DCR compared to those with AFP levels >200 ng/mL (44.4 % vs. 13.6 %,  $p = 0.015$ ; and 88.9 % vs. 63.6 %,  $p = 0.021$ , respectively). The uHCC stage according to BCLC, ECOG functional status, Child-Pugh class, presence or absence of extrahepatic spread and viral etiology had no effect on the OS and PFS median levels. Patients with macroscopic portal vein invasion had a significantly lower PFS compared with those lacking this complication: 3.97 (0.00–8.07) vs. 11.1 (8.46–13.7),  $p = 0.053$ . AFP levels  $\geq 200$  ng/mL adversely affected survival rates: median OS comprised 12.0 (5.95–18.9) months in the group of patients with AFP  $\geq 200$  ng/mL vs. 16.1 (8.73–23.5) months in the group of patients having AFP <200 ng/mL,  $p = 0.020$ . AEs were registered in 81.0% ( $n = 47$ ) of patients. Among the most common AEs were arterial hypertension (32.8 %), weakness (24.1 %), weight loss (12.1 %) and appetite loss (10.3 %). Due to AEs, lenvatinib was withdrawn in 5 (8.6 %) patients.

**Conclusion.** Lenvatinib confirmed its efficacy and safety in patients with uHCC in real clinical practice. The treatment outcome might be affected by AFP levels and the presence of macroscopic portal vein invasion. Further comparative studies into treatment regimens applied in real clinical practice are required.

**Keywords:** liver cancer, hepatocellular carcinoma, HCC, targeted therapy, lenvatinib, real clinical practice

**Conflict of interest:** the publication was prepared with the financial support of the Eisai Company. The authors are fully responsible for the content and editing of the publication.

**For citation:** Petkau V.V., Sultanbaev A.V., Menshikov K.V., Antipin A.S., Volkonsky M.V., Filippova V.M., Vasilyeva Yu.V., Tarkhanov A.A., Mukhitova M.R., Murzalina M.Zh., Safarova A.R. Lenvatinib Therapy in Patients with Unresectable Hepatocellular Carcinoma in Real Clinical Practice. Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology. 2022;32(4):75–88. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2022-32-4-75-88>

### Введение

Гепатоцеллюлярная карцинома (ГЦК) является наиболее распространенным типом первичного рака печени и четвертой по частоте причиной смертности

от рака во всем мире. При этом ожидается, что заболеваемость раком печени будет продолжать увеличиваться, поскольку неуклонно растет распространенность хронических заболеваний печени. Морфологическая форма рака печени более чем

в 80 % представлена ГЦК [1]. На протяжении последних 10 лет смертность от рака печени в Российской Федерации стабильно превышала заболеваемость, что связано со сложностями ранней диагностики, отсутствием эффективного скрининга и онкологической настороженности врачей смежных специальностей [2]. Грубый показатель заболеваемости ГЦК в 2019 г. составил 6,53; стандартизованный – 3,48 на 100 000 населения, при этом специализированное лечение получили 16,7 % больных [3].

В ситуации, когда позднее выявление заболевания зачастую не позволяет провести радикальное лечение, методы системной терапии нерезектабельной ГЦК (нГЦК) остаются единственной возможностью повышения выживаемости и улучшения качества жизни пациентов. Прогноз течения болезни и варианты лечения для пациентов с гепатоцеллюлярным раком зависят от опухолевой нагрузки, степени дисфункции печени и общего состояния пациента [4–6].

Тема лечения ГЦК в настоящее время привлекает особенно пристальное внимание вследствие расширения возможностей системной терапии. Международное многоцентровое рандомизированное открытое клиническое исследование III фазы REFLECT [7,8] послужило толчком для клиницистов, вовлеченных в лечение пациентов с ГЦК, к углубленному анализу дополнительных аспектов, таких как детальные характеристики опухолевого процесса, оценка функционального состояния печени, а также сбалансированность этих параметров в группах с точки зрения их возможного влияния на полученные первичные результаты. Примером такой оценки стало исследование A. Briggs и соавт., опубликованное в 2020 г. [9]. Наиболее важными прогностическими факторами считают инфильтрацию сосудов микроциркуляторного русла, внепеченочное распространение опухоли, уровень альфа-фетопротеина (АФП) в плазме крови, стадии в соответствии с клинической классификацией рака печени BCCLC В и С, баллы по шкале ALBI (модель для оценки состояния печени, основанная только на лабораторных уровнях альбумина и билирубина, альбумин-билирубиновом соотношении), последующая терапия [10,11,12]. В ряде исследований показано, что выживаемость больных на фоне лечения зависит от стадии заболевания, функциональной активности печени, перенесенных гепатитов (вирусных, токсических и метаболических). Цирроз печени является независимым фактором прогноза [13].

Возможности терапии ГЦК в отличие от других злокачественных новообразований имеют дополнительное ограничение, связанное с функциональным состоянием печени, пораженной опухолью на фоне цирротических изменений. В исследовании REFLECT была продемонстрирована не меньшая эффективность ленватиниба в 1-й линии терапии пациентов с нГЦК в сравнении с сорafenibом – единственным вариантом системного

лечения, позволявшим увеличить общую выживаемость (ОВ) пациентов с данной патологией [7,9]. Медиана ОВ по сравнению с сорafenibом составила 13,6 мес. на ленватинибе против 12,3 мес. на сорafenibe (отношение рисков = 0,92) [8].

Полученные результаты уже в 2018 г. позволили ленватинибу занять устойчивое место в немногочисленном ряду мультикиназных ингибиторов, которые могли быть назначены этой группе больных. Ленватиниб зарекомендовал себя в качестве современного метода медикаментозной терапии ГЦК с хорошим профилем эффективности и безопасности на основании результатов исследования REFLECT [7]. В данном исследовании ленватиниб показал не меньшую эффективность у пациентов с нГЦК, чем сорafenib, обеспечив увеличение общей выживаемости: медиана ВБП на ленватинибе составила 7,4 месяца, в то время как на сорafenibe – 3,7 месяца [7,14]. Это дало основание одобрить ленватиниб в качестве препарата 1-й линии для лечения нГЦК. Однако остаются нерешенные вопросы ведения пациентов с неоперабельной ГЦК и перспективы применения данного препарата. Это, прежде всего, эффективность противоопухолевого лечения ленватинибом у пациентов с декомпенсацией функции печени класса В по шкале Чайлд–Пью и с промежуточной стадией В по Барселонской клинической классификацией рака печени (BCLC) [7].

В 2019 г. A. Alsina и соавт. представили результаты субанализа исследования REFLECT, которые позволили более детально оценить преимущество применения именно ленватиниба в качестве старовой терапии и возможности проведения последующей линии другими препаратами [15]. Было убедительно продемонстрировано позитивное влияние последующей линии противоопухолевого лечения на ОВ.

В настоящее время растет интерес к исследованиям реальной клинической практики (англ. real-world data, RWD) [16,17]. Это связано с нерешенными вопросами, остающимися после проспективных исследований III фазы, где имеют место ограничения в отборе групп сравнения и методах исследований, что затрудняет перенос их результатов на широкую популяцию пациентов. RWD, дополняя исследования III фазы, помогает формировать необходимую для вхождения в клинические рекомендации и перечни лекарственных препаратов доказательную базу [18–21].

**Цель исследования:** определить результаты лечения пациентов с нГЦК на поздних стадиях, которые получали ленватиниб в условиях реальной клинической практики.

## Материал и методы исследования

Проведено многоцентровое ретроспективное наблюдательное исследование по оценке эффективности и переносимости препарата ленватиниб

у пациентов с нГЦК. В ходе исследования были проанализированы медицинские записи пациентов с нГЦК, проходивших лечение в шести центрах: ГАУЗ СО «Свердловский областной онкологический диспансер» (Екатеринбург), ГАУЗ Республиканский клинический онкологический диспансер МЗ РБ (г. Уфа), ГБУЗ «Челябинский областной клинический центр онкологии и ядерной медицины» (г. Челябинск), ГБУЗ города Москвы «Московская городская онкологическая больница № 62 Департамента здравоохранения города Москвы» (Московская область), ГАУЗ «Республиканский клинический онкологический диспансер Министерства здравоохранения Республики Татарстан имени профессора М.З. Сигала» (г. Казань) и ГБУЗ «Оренбургский областной клинический онкологический диспансер» (г. Оренбург). В исследование включено 58 пациентов, чей ответ на лечение был оценен надлежащим образом.

#### **Критерии включения:**

- Подтвержденная нГЦК
- Терапия ленватинибом

#### **Критерии исключения:**

- Декомпенсированный цирроз печени
- Недостаточные клинические данные
- Период наблюдения (follow-up) менее 3-х месяцев после назначения ленватиниба

#### **Подтверждение диагноза ГЦК**

Диагноз подтверждался на основании результатов гистологического исследования (морфологическая верификация), либо если в цирротически измененной печени по данным мультифазной компьютерной томографии (КТ) или магнитно-резонансной томографии (МРТ) были идентифицированы типичные для ГЦК признаки: диффузное (не кольцевидное) контрастное усиление опухоли размером >1 см в поздней артериальной фазе и «вымывание» контрастного вещества в венозной фазе; в опухолевых узлах размером >2 см выявление псевдокапсулы в отсроченной (равновесной) фазе; рост опухоли менее чем за 6 мес. на 50 % или увеличение размеров опухоли не менее чем на 5 мм за 6 мес. Данные критерии рентгенологической классификации Liver Imaging Reporting and Data System (LI-RADS) одобрены к использованию Американской ассоциацией по изучению заболеваний печени (American Association for the Study of Liver Disease, AASLD) и Европейской ассоциацией по изучению печени (The European Association for the Study of the Liver, EASL) [22–24]. В рандомизированных исследованиях доказано, что категория LI-RADS 4–5 имеет высокую специфичность (95–100 %) для пациентов группы высокого риска ГЦК с узлом размером >10 мм [25–27].

#### **Режим приема ленватиниба**

Включенным в исследование пациентам ленватиниб (Ленвима®, Eisai Co., Ltd., Токио, Япония) был назначен перорально в соответствии с инструкцией по применению в период с 14.10.2018 по 17.11.2021. Пациенты с весом <60 кг получали

ленватиниб в дозе 8 мг один раз ежедневно; пациенты с весом ≥60 кг – в дозе 12 мг один раз в день, а пациенты с классом В по Чайлд – Пью – 8 мг один раз в день независимо от веса.

#### **Методы исследования**

Исходные характеристики, включая возраст, пол, вес, основное заболевание печени и специфические характеристики опухоли – дата постановки диагноза, этиология и стадия опухоли на момент постановки диагноза в соответствии со шкалой BCLC, инвазия макрососудов и воротной вены, внепеченочное распространение и предыдущее лечение были оценены ретроспективно. На исходном уровне были получены данные оценки тяжести и степени компенсации цирроза по шкале Чайлд-Пью, оценки общего состояния больного с использованием шкалы Восточной Кооперативной Группы Исследования Рака (англ. Eastern Cooperative Oncology Group, ECOG), определения уровня АФП в крови.

Промежуточная стадия ГЦК (BCLC B) характеризуется многоузловым несимптомным опухолевым поражением печени без макроваскулярной инвазии, общее состояние больного удовлетворительное (0 баллов по шкале ECOG), тяжесть цирроза по шкале Чайлд-Пью А/В, распространенная стадия (BCLC C) – наличием опухоли любого размера, инвазией магистральных печеночных сосудов и/или внепеченочным распространением, тяжестью цирроза по шкале Чайлд-Пью А/В, 0–2 балла по шкале ECOG.

При прогрессировании заболевания доза ленватиниба корректировалась, или лечение прерывалось в соответствии с инструкцией производителя. Помимо прогрессирования опухоли, были проанализированы другие причины прекращения лечения, такие как ухудшение функции печени и нежелательные явления (НЯ).

Ответ на лечение оценивали каждые 2–3 месяца с помощью КТ или МРТ в соответствии с критериями оценки ответа в солидных опухолях mRECIST. Результат подразделялся на полный и частичный ответ (ПО, ЧО), стабилизацию заболевания (СЗ) и прогрессирование заболевания (ПЗ). Уровень контроля заболевания (УКЗ) определялся как доля пациентов, достигших полного/частичного ответа или стабильного заболевания как наилучшего радиологического ответа.

Пациентов наблюдали до момента смерти или прекращения сбора данных. Пациенты, которые были живы, но с последним документированным визитом более чем за 6 месяцев до закрытия базы данных, считались потерянными для последующего наблюдения.

#### **Этические аспекты**

Исследование выполнено в соответствии с правилами Надлежащей клинической практики (Good Clinical Practice; GCP; 2016 г., Астана) и Правилами клинической практики в Российской Федерации (Приказ МЗ РФ № 200н, 2016 г.).

**Таблица 1.** Характеристика пациентов при включении в исследование.

<b>Показатель*</b>	<b>Вся группа (n = 58)</b>
Возраст, лет	60,7 (22,0–78,7)
Пол	
мужчины	45 (77,6 %)
женщины	13 (22,4 %)
Причина гепатоцеллюлярной карциномы	
вирусный гепатит В	5 (8,6 %)
вирусный гепатит С	27 (46,6 %)
не связана с вирусом	26 (44,8 %)
Цирроз печени	42 (72,4 %)
Функциональный статус по ECOG	
0	11 (19,0 %)
1	41 (70,7 %)
2	6 (10,3 %)
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	26,9 (16,9 – 42,6)
Концентрация АФП на исходном уровне (норма <10 нг/мл)	76,0 (1,02 – 74000)
менее 200 нг/мл	36 (62,1 %)
более 200 нг/мл	22 (37,9 %)
Класс по шкале Чайлд–Пью	
A	37 (63,8 %)
B	20 (34,5 %)
C	1 (1,7 %)
Стадия по шкале BCLC	
A	2 (3,4 %)
B	24 (41,4 %)
C	32 (55,2 %)
Наличие макроскопической инвазии в воротную вену	7 (12,1 %)
Внепеченочное распространение	13 (22,4 %)

\*Данные представлены в виде медианы (мин – макс) или абс. числа (%)

Все процедуры, выполненные в данном исследовании, соответствовали этическим стандартам Хельсинской декларации Всемирной медицинской ассоциации (Форталеза, Бразилия, 2013 г.). Подписание информированного согласия не требовалось в связи с ретроспективным характером исследования.

#### Методы статистического анализа

Статистический анализ проводили с помощью программы SPSS Statistics 26.0 (IBM Corp., Armonk, NY, USA). Исходные характеристики были описаны в виде чисел, процентов и медианы с диапазонами. Общая выживаемость (ОВ) определялась в интервале от даты начала лечения до дня смерти или окончания срока наблюдения. Время между началом приема ленватиниба и датой первого рентгенологически подтвержденного ПЗ использовалось для определения выживаемости без прогрессирования (ВБП). Медианы ОВ и ВБП рассчитывались по методу Каплана–Майера.

Хи-квадрат, точный критерий Фишера и логранг-тесты использовались для анализа различий между изучаемыми подгруппами. Относительные риски были выражены как коэффициент риска (HR) с 95 % доверительным интервалом (95 % ДИ). Достоверность результатов определяли при уровне значимости  $p < 0,05$ .

#### Результаты исследования

Средний возраст пациентов изучаемой группы составил 60,7 (диапазон от 22 до 78) лет. Мужчин было в 3 раза больше, чем женщин 45 (77,6 %) и 13 (22,4 %) пациентов соответственно. Исходные характеристики пациентов представлены в таблице 1.

Наиболее распространенными стадиями по шкале BCLC были B ( $n = 24$ , 41,4 %) и C ( $n = 32$ , 55,2 %). Как имеющие класс A по шкале Чайлд–Пью были классифицированы 37 (63,8 %) пациентов и 20 (34,5 %) пациентов – класс B.

У 5 пациентов (8,6 %) в анамнезе отмечали вирус гепатита В, а у 27 (46,6 %) пациентов — вирус гепатита С. Большинство пациентов имели балльную оценку 0 или 1 по шкале ECOG: 11 (19,0 %) и 41 (70,7 %) соответственно. Всего у 7 пациентов (12,1 %) наблюдалась макроскопическая инвазия в воротную вену, и 13 (22,4 %) пациентов имели внепеченочное распространение. Медиана сывороточных уровней АФП составила 76,0 нг/мл в диапазоне 1,02–74 000 нг/мл, при этом у 22 (37,9 %) пациентов исходное значение АФП было  $\geq 200$  нг/мл, а у 16 (27,6 %) пациентов —  $\geq 400$  нг/мл.

До начала приема ленватиниба 14 (24,1%) пациентам проводили предшествующее лечение ГЦК. Хирургическое лечение получили 7 пациентов (12,1 %). Наиболее частой местной терапией являлась трансартериальная химиоэмболизация (ТАХЭ), 6 пациентов (10,3 %) получили по крайней мере одну процедуру. Предшествующее лекарственное лечение ГЦК получали 4 пациента. Ленватиниб в качестве системной терапии 1-й линии был назначен 54 (93,1 %) пациентам. В течение всего периода наблюдения 30 пациентов умерли (51,7 %), 28 пациентов оставались живы на момент последнего контрольного обследования, из которых 14 все еще получали ленватиниб.

Средняя продолжительность лечения ленватинибом составила  $9,7 \pm 6,9$  месяца (медиана — 7,9 в интервале от 1 до 30 месяцев). Снижение дозы препарата потребовалось в 14 случаях (24,1 %), а прерывание лечения — в 13 случаях (22,4 %). Прекращение лечения ленватинибом и отмена приема препарата было связано с прогрессированием заболевания у 32 (55,2 %) пациентов, в то время как в 5 (8,6 %) случаях препарат был отменен из-за побочных явлений, ухудшение функции печени с нарастанием печеночной недостаточности наблюдалось у 7 (12,1 %) пациентов (табл. 2).

Медиана ОВ составила 14,6 месяца (95 %ДИ 10,6–18,6), а медиана ВБП — 11,1 месяца (95 %ДИ 8,31–13,8). Объективный ответ был получен у 19 (32,8 %), частота контроля заболевания достигла уровня 79,3 % (табл. 3).

ЧОО статистически значимо не различалась между пациентами со стадией В и пациентами со стадией С по шкале BCLC (29,2 % (7/24) vs. 31,3 % (10/32),  $p = 0,867$ ), с балльной оценкой 0 и 1 по шкале ECOG на начало лечения (54,5 % (6/11) vs. 24,4 % (10/41),  $p = 0,054$ ), с классом А и классом В по шкале Чайлд-Пью (29,7 % (11/37) vs. 35,0 % (7/20),  $p = 0,683$ ), у пациентов с вирусной этиологией ГЦК и невирусной (28,1 % (9/32) vs. 38,5 % (10/26),  $p = 0,404$ ), с внепеченочным распространением и без него (38,5 % (5/13) vs. 31,1 % (14/45),  $p = 0,619$ ), а также у пациентов с инвазией в главную воротную вену и без инвазии (42,9 % (3/7) vs. 31,4 % (16/51),  $p = 0,544$ ).

ЧКЗ также была сопоставима между пациентами со стадией В и пациентами со стадией С по шкале BCLC (79,2 % (19/24) vs. 78,1 % (25/32),  $p = 0,925$ ), с балльной оценкой 0 и 1 по шкале ECOG на начало лечения (90,9 % (10/11) vs. 80,5 % (33/41),  $p = 0,417$ ), с классом А и классом В по шкале Чайлд-Пью (83,8 % (31/37) vs. 70,0 % (14/20),  $p = 0,223$ ), с вирусной этиологией ГЦК и невирусной (81,3 % (26/32) vs. 76,9 % (20/26),  $p = 0,686$ ), у пациентов с внепеченочным распространением и без него (92,3 % (12/13) vs. 75,6 % (34/45),  $p = 0,189$ ), а также у пациентов с инвазией в главную воротную вену и без инвазии (57,1 % (4/7) vs. 82,4 % (42/51),  $p = 0,121$ ).

Пациенты с уровнем АФП в крови менее 200 нг/мл показали достоверно более высокую частоту объективного ответа на терапию и частоту контроля заболевания по сравнению с уровнями АФП равной и более 200 нг/мл (44,4 % (16/36) против 13,6 % (3/22),  $p = 0,015$ ; и 88,9 % (32/36) против 63,6 % (14/22),  $p = 0,021$  соответственно).

Далее эффективность лечения оценивалась по показателям выживаемости пациентов в зависимости от основных изучаемых прогностических факторов (табл. 4).

Промежуточная и распространенная стадии заболевания по Барселонской системе стадирования BCLC, которая учитывает распространенность опухолевого процесса, функциональное состояние

Таблица 2. Изменения схемы лечения ленватинибом ( $n = 58$ )

Изменения	<i>n</i>	%
Отмена препарата в связи с:		
Нежелательным явлением	5	8,6
Прогрессированием заболевания	32	55,2
Нарастанием печеночной недостаточности	7	12,1
Редукция дозы препарата	14	24,1
Перерывы в лечении	13	22,4
2-я линия терапии после лечения ленватинибом:		
Регорафениб	15	25,9
Сорафениб	2	3,45
Другие	3	5,17

Таблица 3. Клинический ответ на терапию ленватинибом ( $n = 58$ )

Подтвержденный объективный ответ	<i>n</i>	%
Полный ответ (ПО)	1	1,7
Частичный ответ (ЧО)	18/58	31,0
Стабилизация заболевания (СЗ)	27/58	46,6
Частота объективного ответа (ПО+ЧО)	19/58	32,8
Частота контроля заболевания (ПО+ЧО+СЗ)	46/58	79,3
Прогрессирование заболевания	12/58	20,7
Число умерших больных	30/58	51,7
Медиана ВБП (95%ДИ), мес.	11,1 (8,31–13,8)	
Медиана общей выживаемости (95%ДИ), мес.	14,6 (10,6–18,6)	

Таблица 4. Отдаленные результаты терапии ленватинибом в зависимости от основных прогностических факторов ( $n = 58$ )

Отдаленные результаты	Фактор		<i>P</i>
	ECOG 0, n = 11	ECOG 1, n = 41	
Медиана ВБП (95%ДИ), мес.	8,87 (7,14–10,6)	11,6 (9,44–13,7)	0,632
Медиана ОВ (95%ДИ), мес.	14,6 (11,3–17,9)	12,9 (10,0–15,7)	0,225
Прогрессирование заболевания*	9 (81,8 %)	23 (56,1 %)	0,120
	BCLC B, n = 24	BCLC C, n = 32	
Медиана ВБП (95%ДИ), мес.	12,2 (9,54–14,9)	9,70 (5,23–14,2)	0,669
Медиана ОВ (95%ДИ), мес.	14,6 (10,8–18,4)	14,3 (6,00–22,7)	0,619
Прогрессирование заболевания*	15 (62,5 %)	20 (62,5 %)	1,000
	Чайлд–Пью А, n = 37	Чайлд–Пью В, n = 20	
Медиана ВБП (95%ДИ), мес.	10,7 (7,65–13,8)	11,6 (7,21–15,9)	0,512
Медиана ОВ (95%ДИ), мес.	14,3 (11,5–17,2)	19,6 (5,80–33,3)	0,639
Прогрессирование заболевания*	21 (56,8 %)	15 (75,0 %)	0,174
	Вирусная этиология		
	Да, n = 32	Нет, n = 26	
Медиана ВБП (95%ДИ), мес.	12,2 (8,94–15,5)	8,87 (4,56–13,2)	0,386
Медиана ОВ (95%ДИ), мес.	12,9 (9,25–16,5)	14,6 (5,95–23,3)	0,795
Прогрессирование заболевания*	18 (56,3 %)	18 (69,2 %)	0,314
	Макроскопическая инвазия в воротную вену		
	Да, n = 7	Нет, n = 51	
Медиана ВБП (95%ДИ), мес.	3,97 (0,00–8,07)	11,1 (8,46–13,7)	0,053
Медиана ОВ (95%ДИ), мес.	8,37 (1,74–15,0)	14,6 (6,76–22,5)	0,167
Прогрессирование заболевания*	6 (85,7 %)	30 (58,8 %)	0,169
	Внепеченочное распространение		
	Да, n = 13	Нет, n = 45	
Медиана ВБП (95%ДИ), мес.	12,0 (11,0–12,9)	10,3 (7,26–13,3)	0,775
Медиана ОВ (95%ДИ), мес.	19,6 (8,68–30,5)	14,3 (11,5–17,2)	0,340
Прогрессирование заболевания*	6 (46,2%)	30 (66,7%)	0,180
	AФП <200 нг/мл n = 36	AФП ≥200 нг/мл n = 22	
Медиана ВБП (95%ДИ), мес.	12,0 (10,1–13,8)	7,30 (3,70–10,9)	0,141
Медиана ОВ (95%ДИ), мес.	16,1 (8,73–23,5)	12,0 (5,95–18,9)	0,020*
Прогрессирование заболевания*	22 (61,1 %)	14 (63,6 %)	0,849

\*на момент среза данных

печени, объективное состояние больного и предполагаемую эффективность лечения, также не показали статистически значимых различий между медианными значениями продолжительности ВБП (стадия В: 12,2 (9,54–14,9) месяца, стадия С: 9,70 (5,23–14,2) месяца,  $p = 0,669$ ) и ОВ (стадия В: 14,6 (10,8–18,4) месяца, стадия С: 14,3 (6,00–22,7) месяца,  $p = 0,619$ ) (рис. 1).

При терапии ленватинибом функциональный статус пациента по шкале ECOG не оказывал статистически значимого воздействия на медианные значения продолжительности ВБП (балльная оценка 0: 8,87 (7,14–10,6), балльная оценка 1: 11,6 (9,44–13,7) месяца,  $p = 0,632$ ) и ОВ (балльная оценка 0: 14,6 (11,3–17,9), балльная оценка 1: 12,9 (10,0–15,7) месяца, балльная оценка 2: 5,07 (0,0–15,8) месяца,  $p = 0,225$ ).

Функциональное состояние и компенсация заболевания печени, оцененное по шкале Чайлд-Пью, не повлияло на продолжительность ВБП (класс А: 10,7 (7,65–13,8) месяца, класс В: 11,6 (7,21–15,9)

месяца,  $p = 0,512$ ) и ОВ (класс А: 14,3 (11,5–17,2) месяца, класс С: 19,6 (5,80–33,3) месяца,  $p = 0,639$ ).

Вирусная этиология заболевания не продемонстрировала влияния на показатели выживаемости. Продолжительность ВБП при наличии в анамнезе вирусного гепатита В или С составила 12,2 (8,94–15,5) месяца, при других причинах – 8,87 (4,56–13,2) месяца,  $p = 0,386$ . ОВ достигла уровней 12,9 (9,25–16,5) и 14,6 (5,95–23,3),  $p = 0,795$  (рис. 2).

Пациенты с макроскопической инвазией в воротную вену имели достоверно более низкую ВБП по сравнению с пациентами без таковой 3,97 (0,00–8,07) vs. 11,1 (8,46–13,7),  $p = 0,053$  (рис. 3). В то же время в отношении ОВ у пациентов с макроскопической инвазией наблюдалась лишь тенденция к более низким медианным значениям 8,37 (1,74–15,0) vs. 14,6 (6,76–22,5),  $p = 0,167$ .

При наличии или отсутствии внепеченочного распространения опухолевого процесса продолжительность периодов ВБП и ОВ статистически значимо не различались и составили соответственно

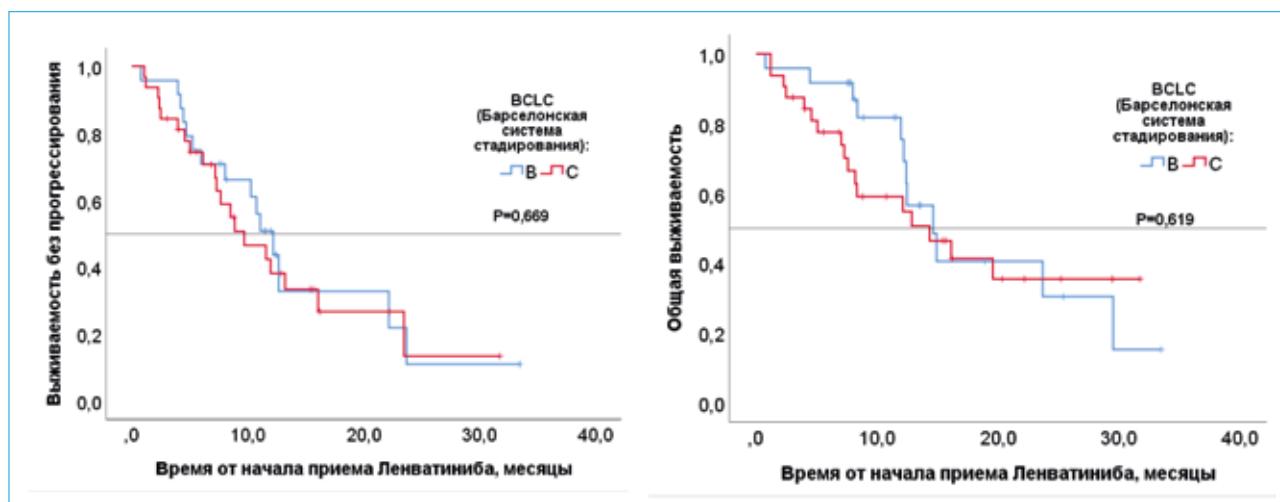


Рис. 1. ВБП и ОВ в зависимости от стадии BCL

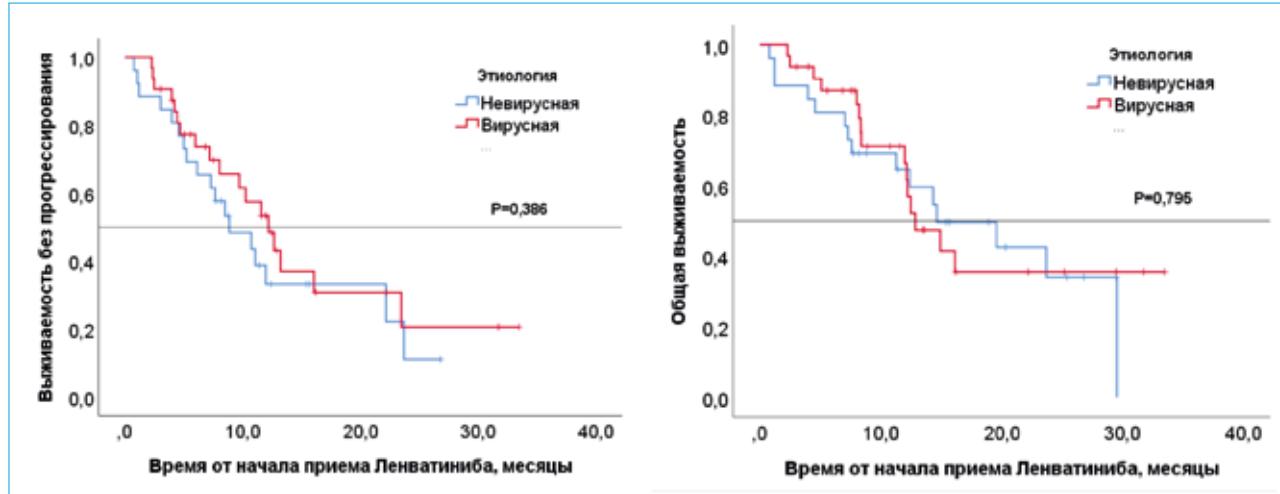


Рис. 2. ВБП и ОВ в зависимости от вирусной этиологии заболевания

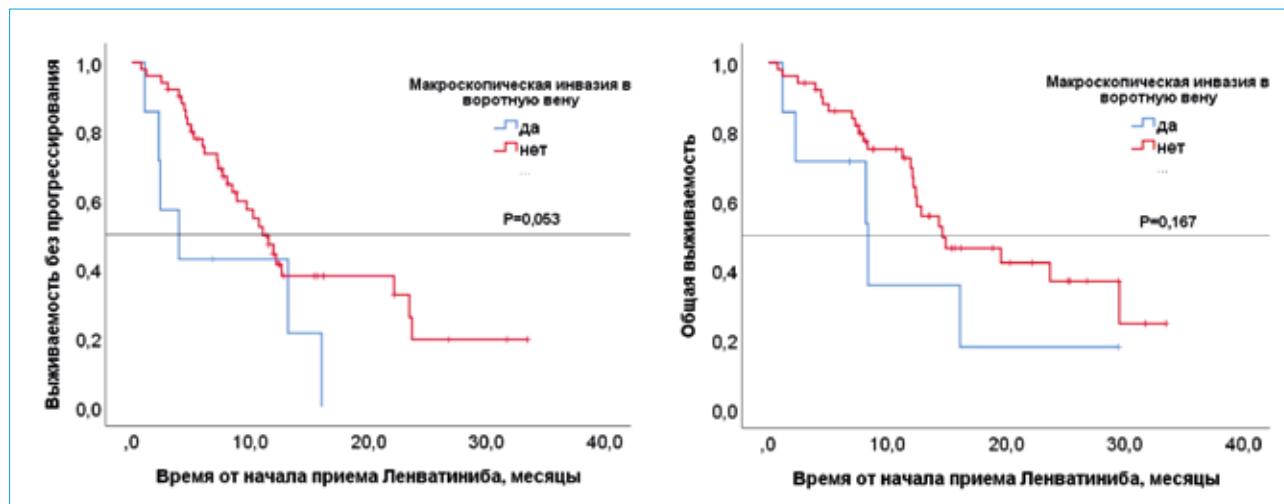


Рис.3. ВБП и ОВ в зависимости от наличия/отсутствия макроскопической инвазии в воротную вену

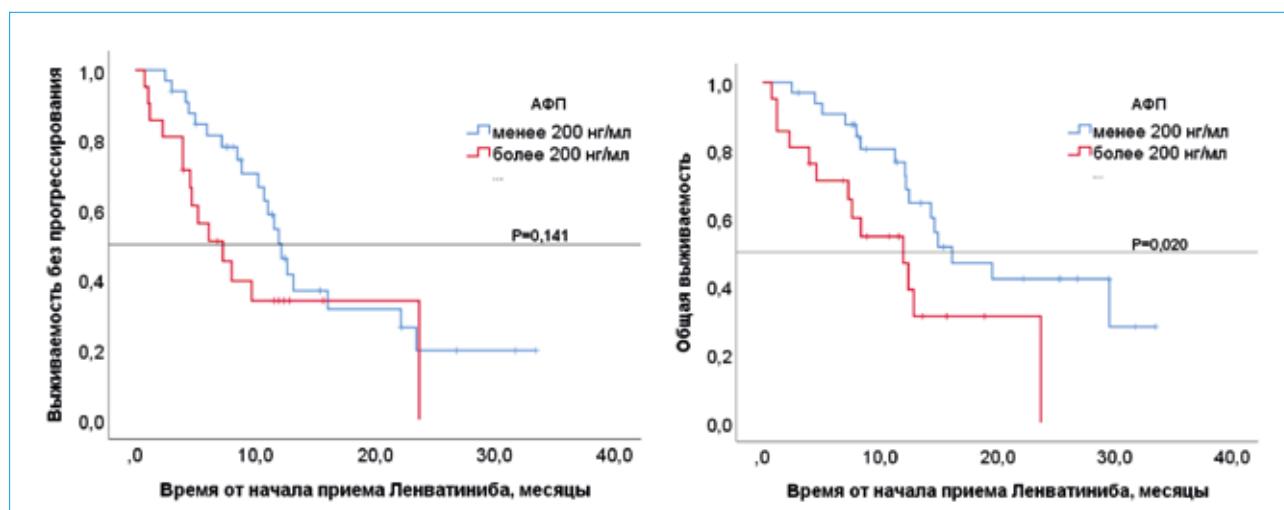


Рис. 4. ВБП и ОВ в зависимости от уровня АФП

12,0 (11,0–12,9) vs. 10,3 (7,26–13,3),  $p = 0,775$  и 19,6 (8,68–30,5) vs. 14,3 (11,5–17,2),  $p = 0,340$ .

Высокие уровни АФП (более 200 нг/мл) до начала лечения отрицательно влияли на показатели выживаемости. ВБП составила 7,30 (3,70–10,9) против 12,0 (10,1–13,8) месяца при АФП менее 200 нг/мл,  $p = 0,141$ . ОВ имела достоверно более низкий показатель в 12,0 (5,95–18,9) месяца в группе пациентов с АФП  $\geq 200$  нг/мл vs. 16,1 (8,73–23,5) месяца в группе пациентов с АФП <200 нг/мл,  $p = 0,020$  (рис. 4).

Последующее системное противоопухолевое лечение 2-й линии получили 20 пациентов (34,5 %). Регорafenib был наиболее часто назначаемым препаратом ( $n = 15$ ; 25,9 %), затем сорафениб ( $n = 3$ ; 5,17 %), рамуцирумаб ( $n = 1$ , 1,72 %) и пембролизумаб ( $n = 1$ , 1,72%). Иммунотерапия во 2-й и последующих линиях проводилась в 3 случаях (5,17 %). У 12/20 пациентов (60,0 %) наблюдалась стабилизация заболевания. Медиана ВБП в этой подгруппе пациентов с момента начала 2-й линии

терапии составила 6 месяцев (3,97–8,03), медиана ОВ – 7,6 месяцев (5,07–10,1).

При сравнении подгрупп пациентов, получавших и не получавших последующее системное противоопухолевое лечение 2-й линии (рис. 5), медиана ОВ имела тенденцию ( $p = 0,069$ ) к более высоким значениям в группе пациентов, получавших 2-ю линию терапии, 19,6 (8,9–30,3) против 12,2 (11,7–12,8) месяца.

Анализ пропорциональных рисков Кокса показал, что у пациентов с макроскопической инвазией в воротную вену или при уровнях АФП равном и выше 200 нг/мл до начала лечения имеется тенденция к прогрессированию заболевания. Риск прогрессирования при макроскопической инвазии в воротную вену в 2,4 раза выше, чем в ее отсутствии ( $p = 0,086$ ). Высокие уровни АФП повышают вероятность прогрессирования в 1,7 раз ( $p = 0,154$ ).

У пациентов при уровне АФП равном и выше 200 нг/мл до начала терапии в 2,4 (1,1–5,0)

раза снижается вероятность выживания (рис. 6). Относительный риск также имеет тенденцию к повышению при функциональном статусе по ECOG 1 балл в 1,8 раза (0,7–4,9), макроскопической инвазии в воротную вену — в 2 раза (0,7–5,1) с достоверностью  $p = 0,205$  и  $p = 0,208$  соответственно. Последующее системное противоопухолевое лечение 2-й линии увеличивает вероятность выживания в 2 раза (0,9–4,5) с достоверностью  $p = 0,064$ .

Нежелательные явления на фоне лечения ленватинибом зарегистрированы у 82,8 % ( $n = 48$ ) пациентов. Наиболее распространенными НЯ были артериальная гипертензия (32,8 %), слабость (24,1 %), снижением массы тела (12,1 %), потеря аппетита (10,3 %) (табл. 5).

Что касается побочных эффектов, связанных с печенью, то у 4 пациентов (6,9 %) во время лечения возросли показатели трансаминаз, у 3 (5,12 %) развилась гепатотоксичность, и у 2 (3,45 %) — билирубинемия.

Среди 48 пациентов с НЯ у 30 (62,5 %) было отмечено прогрессирование заболевания и 23 (47,9 %) пациента умерли. Медианные значения показателей ВБП и ОВ подгруппах пациентов, имевших и не имевших НЯ, составили 11,6 (9,41–13,7) против 4,20 (3,58–4,83) месяца ( $p = 0,122$ ) и 16,1 (8,52–23,8) против 4,43 (0,00–11,6) месяца ( $p < 0,001$ ) соответственно.

## Обсуждение

Системная терапия ингибиторами тирозинкиназы (ИТК) или иммунотерапевтическими агентами используется с целью увеличения выживаемости пациентов с распространенной (стадия C BCCLC) ГЦК. Сорафениб вошел в качестве стандарта 1-й линии для лечения нГЦК с 2007 г., когда исследование SHARP продемонстрировало, что сорафениб улучшает медиану общей выживаемости (ОВ) по сравнению с плацебо у пациентов, не получавших ранее системную терапию (10,7 против 7,9

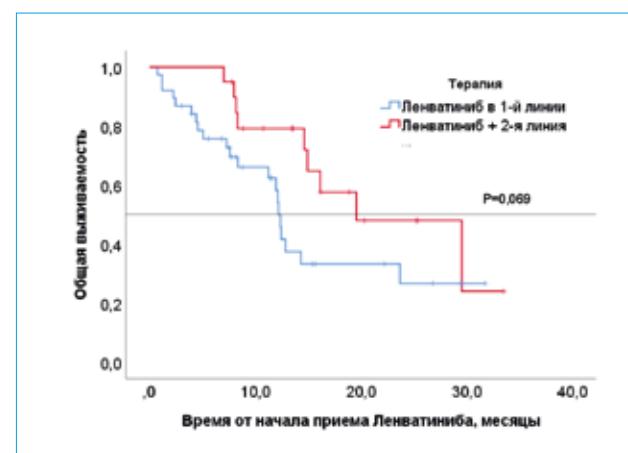


Рис. 5. ОВ в зависимости от наличия/отсутствия последующего системного противоопухолевого лечения 2-й линии

месяца, отношение рисков = 0,69,  $p < 0,001$ ) [28]. В 2018 г. на основании исследования REFLECT новым препаратом выбора стал ленватиниб, который следует вводить в схему лечения нГЦК [7, 8]. Однако в реальной клинической практике присутствуют пациенты, которые остались за рамками исследования REFLECT, включая пациентов, получавших ленватиниб во 2-й линии терапии, больных с 2 баллами по шкале ECOG, классом В по шкале Чайлд–Пью, а также с подстадиями B2 и B3 по шкале BCCLC [12, 29, 30]. Поэтому данные реальной клинической практики приобретают особое значение для расширения доказательной базы. В нашем исследовании ВБП у пациентов со стадией В по шкале BCCLC составила 12,2 мес., в то время как у пациентов со стадией С — 9,70 мес., однако различия не были статистически значимыми, по-видимому, из-за небольшого количества пациентов.

T. Sho и соавт. исследовали 105 больных с нГЦК в условиях реальной клинической практики, 64 из которых не соответствовали критериям включения в исследование REFLECT [12]. Среди

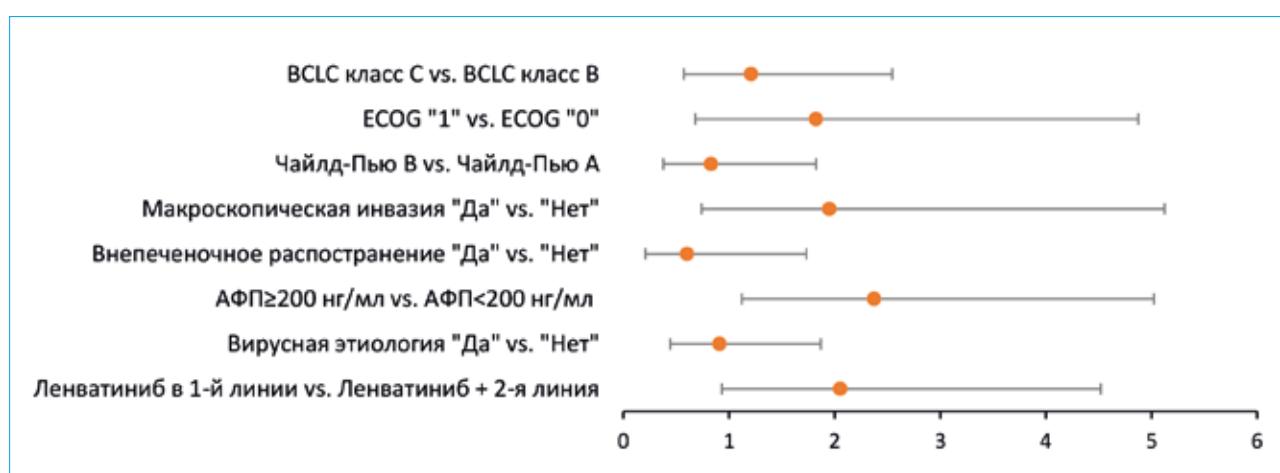


Рис. 6. Влияние основных прогностических факторов на ОВ по результатам одномерного анализа пропорциональных рисков Кокса

Таблица 5. Нежелательные явления ( $n = 58$ )

Описание НЯ (любая степень тяжести)	<b><i>n</i></b>	<b><i>%</i></b>
Артериальная гипертензия	19	32,8
Слабость	14	24,1
Снижение массы тела	7	12,1
Снижение аппетита	6	10,3
Кожная токсичность	4	6,90
Тромбоцитопения	4	6,90
АЛТ/АСТ выше нормы	4	6,90
Гепатотоксичность	3	5,12
Билирубинемия	2	3,45
Диарея	2	3,45
Ладонно-подошвенный синдром	2	3,45
Усиление болевого синдрома	2	3,45
Тошнота	1	1,72
Полинейропатия	1	1,72
Свищи	1	1,72
Повышение температуры тела	1	1,72
Нефротический синдром	1	1,72

данных 64 пациентов 28 имели в анамнезе лечение ИТК, 27 – класс В по шкале Чайлд–Пью, 14 – ГЦК  $\geq 50\%$  печени, 6 – снижение количества тромбоцитов, 7 – инвазию желчных протоков и 5 – инвазию воротной вены. Результаты нашего исследования оказались сопоставимы с результатами данной работы: частота объективного ответа в нашем исследовании составила 32,8 %, в исследовании T. Sho и соавт. – 53,5 %, частота контроля заболевания – 79,3 и 91,9 %, соответственно. Медиана ВБП в нашем исследовании составила 11,1 мес., в исследовании T. Sho и соавт. 9,8 мес. В нашем исследовании ленватиниб показал лучший профиль безопасности, чем в исследовании T. Sho и соавт.: отмена препарата из-за побочных явлений имела место в 8,6 и 27,6 % случаев соответственно. Различия могут объясняться различиями в исходных характеристиках включенных больных с нГЦК; так, в работе T. Sho и соавт. большинство имели балльную оценку по шкале ECOG 0, в то время как в нашем исследовании – 1 балл, уровень АФП – 14,0 и 76,0 соответственно.

В исследовании REFLECT медиана ОВ на ленватинибе составила 13,6 мес., а медиана ВБП – 7,4 месяца [7, 8]. В нашем исследовании медиана ОВ составила 14,6 мес., а медиана ВБП – 11,1 мес. Сопоставимость показателей подтверждает эффективность применения ленватиниба в реальной клинической практике у различных групп пациентов с нГЦК, включая и не исследованные в рамках REFLECT.

Применение после прогрессирования на ленватинибе системной противоопухолевой терапии во 2-й линии способствовало увеличению медианы ОВ более чем в 1,5 раза и вероятности выживания в 2 раза по сравнению с пациентами, получившими ленватиниб только в 1-й линии, однако, различия не достигли статистической достоверности. Для проверки этой тенденции необходимы исследования на большей выборке пациентов.

Недавно были опубликованы результаты сравнительных исследований ленватиниба с сорафенибом в реальной клинической практике [31, 32].

В обоих исследованиях ленватиниб продемонстрировал преимущества перед сорафенибом. При этом медиана ОВ, медиана ВБП и ЧКЗ также были сопоставимы с полученными в рамках нашего исследования результатами.

Недавно представленные результаты исследования IMbrave150 показали, что лучшую ОВ и ВБП по сравнению с сорафенибом у пациентов с нГЦК демонстрирует и комбинация атезолизумаб + бевацизумаб: медиана ОВ 19,4 мес. на комбинации, против 13,4 на сорафенибе, медиана ВБП 6,9 мес. на комбинации против 4,3 мес.,  $p < 0,001$  [33]. При этом сравнительное исследование в реальной клинической практике не продемонстрировало различий между группами пациентов с нГЦК, которым был назначен атезолизумаб + бевацизумаб или ленватиниб, ни в отношении медианы ОВ, и в отношении медианы ВБП. Исследователи сделали вывод о сравнимой эффективности и безопасности данных режимов терапии [34]. Вместе с тем стоимость терапии с применением комбинации атезолизумаб + бевацизумаб является чрезмерно высокой: в фармакоэкономическом исследовании было продемонстрировано, что терапия комбинацией атезолизумаб + бевацизумаб обладает клиническими преимуществами, но не является экономически эффективной по сравнению с сорафенибом для лечения 1-й линии неоперабельной или метастатической ГЦК с точки зрения плательщика в США [35]. Поэтому ленватиниб или сорафениб остаются предпочтительными терапевтическими схемами 1-й линии для этих пациентов.

## Выводы

Ленватиниб подтвердил эффективность и безопасность для пациентов с нГЦК в условиях реальной клинической практики. При этом результат лечения может варьироваться в зависимости от таких факторов, как уровень АФП и наличие макроскопической инвазии в воротную вену. Дальнейшие фармако-экономические и сравнительные клинические исследования в реальной клинической практике помогут расширить представления о перспективах применения различных режимов системной терапии у пациентов с нГЦК.

## Литература / References

1. Bray F., Ferlay J., Soerjomataram I., Siegel R.L., Torre L.A., Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin.* 2018; 68 (6): 394–424. DOI:10.3322/caac.21492.
2. Состояние онкологической помощи населению России в 2018 году. Под ред. А.Д. Каприня, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. М. 2019. [The state of cancer care for the population of Russia in 2018. Ed. A.D. Kaprin, V.V. Starinsky, G.V. Petrova. Moscow, 2019 (in Russ.)]
3. Петкау В.В., Бредер В.В., Бессонова Е.Н., Тарханов А.А. Онкологическая помощь больным гепатоцеллюлярным раком в Свердловской области. Вопросы Онкологии. 2020; 66(4):364–369. DOI:10.37469/0507-3758-2020-66-4-364-369. [Petkau V.V., Breder V.V., Bessonova E.N., Tarkhanov A.A. Oncological care for the patients with hepatocellular carcinoma in Sverdlovsk region. Problems in Oncology. 2020; 66(4): 364–369 (In Russ.). DOI:10.37469/0507-3758-2020-66-4-364-369].
4. Vogel A., Martinelli E. Updated treatment recommendations for hepatocellular carcinoma (HCC) from the ESMO Clinical Practice Guidelines. *Annals of Oncology.* 2021; 32(6): 801–805. DOI:10.1016/j.annonc.2021.02.014.
5. Llovet J.M., Real M.I., Monta a X., Planas R., Coll S., Aponte J., et al. Arterial embolisation or chemoembolisation versus symptomatic treatment in patients with unresectable hepatocellular carcinoma: a randomised controlled trial. *Lancet.* 2002; 359(9319): 1734–1739. DOI:10.1016/S0140-6736(02)08649-X.
6. Lencioni R., de Baere T., Soulen M.C., Rilling W.S., Geschwind J.F. Lipiodol transarterial chemoembolization for hepatocellular carcinoma: A systematic review of efficacy and safety data. *Hepatology.* 2016; 64(1): 106–116. DOI:10.1002/hep.28453.
7. Vogel A., Frenette C., Sung M., et al. Baseline liver function and outcomes in the phase III REFLECT study in patients with unresectable hepatocellular carcinoma (uHCC). *Journal of Clinical Oncology.* 2020; DOI:10.1200/JCO.2020.38.4\_suppl.524.
8. Vogel A., Qin S., Kudo M., Su Y., Hudgens S., Yamashita T., et al. Lenvatinib versus sorafenib for first-line treatment of unresectable hepatocellular carcinoma: patient-reported outcomes from a randomised, open-label, non-inferiority, phase 3 trial. *The Lancet Gastroenterology & Hepatology.* 2021; 6(8): 649–658. DOI:10.1016/S2468-1253(21)00110-2.
9. Briggs A., Daniele B., Dick K., Evans T.R.J., Galle P.R., Hubner R.A., et al. Covariate-adjusted analysis of the Phase 3 REFLECT study of lenvatinib versus sorafenib in the treatment of unresectable hepatocellular carcinoma. *Br J Cancer.* 2020; 122(12):1754–9. DOI:10.1038/s41416-020-0817-7.
10. Bruix J., Cheng A.L., Meinhardt G., Nakajima K., Sanctis Y.D., Llovet J. Prognostic factors and predictors of sorafenib benefit in patients with hepatocellular carcinoma: analysis of two phase III studies. *J Hepatol.* 2017; 67(5):999–1008; DOI:10.1016/j.jhep.2017.06.026.
11. Kudo M., Ueshima K., Chan S., Minami T., Chishina H., Aoki T., et al. Lenvatinib as an initial treatment in patients with intermediate-stage hepatocellular carcinoma beyond up-to-seven criteria and Child-Pugh a liver function: a proof-of-concept study. *Cancers (Basel).* 2019; 11(8):1 084 DOI:10.3390/cancers11081084.
12. Shio T., Suda G., Ogawa K., Shigesawa T., Suzuki K., Nakamura A., et al. Lenvatinib in patients with unresectable hepatocellular carcinoma who do not meet the REFLECT trial eligibility criteria. *Hepatol Res.* 2020; 50(8):966–977; DOI:10.1111/hepr.13511.
13. Ioannou G., Splan M., Weiss N., McDonald G., Beretta L., Lee S. Incidence and predictors of hepatocellular carcinoma in patients with cirrhosis. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2007; 5(8):938–945. DOI:10.1111/hepr.13511.
14. Kudo M., Finn R.S., Qin S., Han K.-H., Ikeda K., Piscauglia F., et al. Lenvatinib versus sorafenib in first-line treatment of patients with unresectable hepatocellular carcinoma: a randomised phase 3 non-inferiority trial. *Lancet.* 2018;391(10126):1163–1173. DOI:10.1016/S0140-6736(18)30207-1.
15. Alsina A., Kudo M., Vogel A., Cheng A.-L., Tak W.Y., Ryoo B.-Y., et al. Effects of Subsequent Systemic Anticancer Medication Following First Line Lenvatinib: A Post Hoc Responder Analysis from the Phase 3 REFLECT Study in Unresectable Hepatocellular Carcinoma. *Liver Cancer.* 2020; 9(1):93–104. DOI:10.1159/000504624.
16. Колбин А.С., Гомон Ю.М., Касимова А.Р., Курылев А.А., Бем А.Э. Реальная практика проведения клинико-экономических исследований лекарственных средств, входящих в федеральную программу высокозатратных нозологий. ФАРМАКОЭКОНОМИКА. Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология. 2022; 15(1):87–105. DOI:10.17749/2070-4909/farmakoeconomika.2022.107. [Kolbin A.S., Gomon Yu.M., Kasimova A.R., Kurylev A.A., Bem A.E. The real practice of clinical and economic research of drugs included in the Federal Program of High-Cost Nosologies. FARMAKOEKONOMIKA. Modern Pharmacoeconomics and Pharmacoepidemiology. 2022; 15(1):87–105. (In Russ.) DOI:10.17749/2070-4909/farmakoeconomika.2022.107 ].
17. Framework for FDA'S Real-World Evidence Program. URL: <https://www.fda.gov/media/120060/download> (дата обращения: 29.11.2021).
18. Журавлева Н.И., Шубина Л.С., Сухоруких О.А. Обзор методик оценки достоверности научных доказательств и убедительности рекомендаций, применяемых при разработке клинических рекомендаций в Российской Федерации. ФАРМАКОЭКОНОМИКА. Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология. 2019; 12(1): 34–41. DOI:10.17749/2070-4909.2019.12.1.34-41. [Zhuravleva N.I., Shubina L.C., Sukhorukikh O.A. The use of the level of evidence and grade of recommendations scales in developing clinical guidelines in the Russian Federation. FARMAKOEKONOMIKA. Modern Pharmacoeconomics and Pharmacoepidemiology. 2019; 12(1): 34–41. (In Russ.) DOI:10.17749/2070-4909.2019.12.1.34-41].
19. Блинов Д.В., Акарачкова Е.С., Орлова А.С., Крюков Е.В., Корабельников Д.И. Новая концепция разработки клинических рекомендаций в России. ФАРМАКОЭКОНОМИКА. Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология. 2019; 12(2):125–144. [Blinov D.V., Akarachkova E.S., Orlova A.S., Kryukov E.V., Korabelnikov D.I. New framework for the development of clinical guidelines in Russia. FARMAKOEKONOMIKA. Modern Pharmacoeconomics and Pharmacoepidemiology. 2019; 12(2): 125–144 (In Russ.). DOI:10.17749/2070-4909.2019.12.2.125-144].
20. Бузуверова О.О., Федяева В.К., Сухоруких О.А. Методологические и практические аспекты применения метода RAND/UCLA для разработки клинических рекомендаций и критериев оценки качества медицинской помощи. ФАРМАКОЭКОНОМИКА. Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология. 2019; 12(4): 327–332. DOI:10.17749/2070-4909.2019.12.4.327-332. [Buzuverova O.O., Fedyaeva V.K., Sukhorukikh O.A. Developing clinical guidelines and assessing the quality of medical care using the RAND/UCLA method. FARMAKOEKONOMIKA. Modern Pharmacoeconomics and Pharmacoepidemiology. 2019; 12(4): 327–332. (In Russ.) DOI:10.17749/2070-4909.2019.12.4.327-332].
21. Омельяновский В.В., Максимкина Е.А., Ивахненко О.И., Авксентьевая М.В., Сура М.В., Хачатрян Г.Р. Совершенствование системы формирования перечней лекарственных препаратов для медицинского применения: анализ изменений Постановления Правительства РФ №871. ФАРМАКОЭКОНОМИКА. Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология. 2020; 13(2): 113–123. DOI:10.17749/2070-4909/farmakoeconomika.2020.032. [Omelyanovskiy V.V., Maksimkina E.A., Ivakhnenko O.I., Avxentyeva M.V., Sura M.V., Khachatryan G.R. Improvements to the formation of lists of drugs

- for medical use: analysis of changes in the Government Decree no. 871. FARMAKOEKONOMIKA. Modern Pharmacoeconomics and Pharmacoepidemiology. 2020; 13(2): 113–123. (In Russ.) DOI:10.17749/2070-4909/farmakoeconomika.2020.032].
22. Elsayes K.M., Kielar A.Z., Elmohr M.M., Chernyak V., Masch W.R., Furlan A., et al. White paper of the Society of Abdominal Radiology hepatocellular carcinoma diagnosis disease-focused panel on LI-RADS v2018 for CT and MRI. Abdominal Radiology. 2018; 43(10): 2625–2642. DOI:10.1007/s00261-018-1744-4.
  23. Elsayes K. M., Kielar A.Z., Chernyak V., Morshid A., Furlan A., Masch W.R., et al. LI-RADS: a conceptual and historical review from its beginning to its recent integration into AASLD clinical practice guidance. Journal of hepatocellular carcinoma. 2019; 6: 49–69. DOI:10.2147/JHC.S186239.
  24. Marks R. M., Masch W. R., Chernyak V. LI-RADS: past, present, and future, from the AJR special series on radiology reporting and data systems. American Journal of Roentgenology. 2021; 216(2): 295–304. DOI:10.2214/AJR.20.24272.
  25. Chernyak V., Santillan C.S., Papadatos D., Sirlin C.B. LI-RADS® algorithm: CT and MRI. Abdom Radiol. 2018; 43(1): 111–26. DOI:10.1007/s00261-017-1228-y.
  26. Ludwig D.R., Fraum T.J., Cannella R., Tsai R., Naeem M., LeBlanc M., et al. Expanding the Liver Imaging Reporting and Data System (LI-RADS) v2018 diagnostic population: performance and reliability of LI-RADS for distinguishing hepatocellular carcinoma (HCC) from non-HCC primary liver carcinoma in patients who do not meet strict LI-RADS high-risk criteria. HPB (Oxford). 2019; 21(12): 1697–1706; DOI:10.1016/j.hpb.2019.04.007.
  27. Рак печени (гепатоцеллюлярный). Клинические рекомендации. Ассоциация онкологов России, Общероссийская общественная организация «Российское общество клинической онкологии», Общероссийская общественная организация содействия развитию лучевой диагностики и терапии "Российское общество рентгенологов и радиологов". [https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/1\\_2](https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/1_2). Liver cancer (hepatocellular). Clinical guidelines. Association of Oncologists of Russia, All-Russian Public Organization "Russian Society of Clinical Oncology", All-Russian Public Organization for the Promotion of the Development of Radiation Diagnostics and Therapy "Russian Society of Radiologists and Radiologists".
  28. Rimassa L., Santoro A. Sorafenib therapy in advanced hepatocellular carcinoma: the SHARP trial. Expert review of anticancer therapy. 2009; 9(6): 739–745. DOI: 10.1586/era.09.41.
  29. Bolondi L., Burroughs A., Dufour J.-F., Galle P., Mazzaferrro V., Piscaglia F., Raoul J. Heterogeneity of Patients with Intermediate (BCLC B) Hepatocellular Carcinoma: Proposal for a Subclassification to Facilitate Treatment Decisions. Seminars in Liver Disease. 2013; 32(04), 348–359. DOI:10.1055/s-0032-1329906.
  30. Ha Y., Shim J.H., Kim S.-O., Kim K.M., Lim Y.-S., Lee H.C. Clinical appraisal of the recently proposed Barcelona Clinic Liver Cancer stage B subclassification by survival analysis. Journal of gastroenterology and hepatology. 2014; 29(4): 787–793. DOI:10.1111/jgh.12452.
  31. Kuo Y. H., Lu S.-N., Chen Y.-Y., Kee K.-M., Yen Y.-H., Hung C.-H., et al. Real-world lenvatinib versus sorafenib in patients with advanced hepatocellular carcinoma: a propensity score matching analysis. Frontiers in oncology. 2021; 11: 737–767. DOI:10.3389/fonc.2021.737767.
  32. Lee S. W., Yang S.-S., Lien H.-C., Peng Y.-C., Ko C.-W., Lee T.-Y. Efficacy of lenvatinib and sorafenib in the real-world first-line treatment of advanced-stage hepatocellular carcinoma in a taiwanese population. Journal of Clinical Medicine. 2022; 11(5): 1444. DOI:10.3390/jcm11051444.
  33. Cheng A. L., Qin S., Ikeda M., Galle P.R., Ducreux M., Kim T.-Y., et al. Updated efficacy and safety data from IMbrave150: Atezolizumab plus bevacizumab vs. sorafenib for unresectable hepatocellular carcinoma. Journal of hepatology. 2022; 76(4): 862–873. DOI:10.1016/j.jhep.2021.11.030.
  34. Kim B. K., Cheon J., Kim H., Kang B., Ha Y., Kim D.Y., et al. Atezolizumab/bevacizumab vs. lenvatinib as first-line therapy for unresectable hepatocellular carcinoma: A Real-World, Multi-Center Study. Cancers. 2022; 14(7): 1747. DOI:10.3390/cancers14071747.
  35. Zhang X., Wang J., Shi J., Jia X., Dang S., Wang W. Cost-effectiveness of atezolizumab plus bevacizumab vs sorafenib for patients with unresectable or metastatic hepatocellular carcinoma. JAMA Network Open. 2021; 4(4): e214846-e214846. DOI:10.1001/jamanetworkopen.2021.4846.

#### Information about the authors

**Vladislav V. Petkau\*** – Cand. Sci. (Med.), Deputy Chief Physician for Drug Therapy, Sverdlovsk Regional Oncological Dispensary, Assoc. Prof., Department of Oncology and Radiation Diagnostics, Ural State Medical University. Contact information: vpetkau@yandex.ru; 620039, Ekaterinburg, Soboleva str., 29; 620028, Ekaterinburg, Repina str., 3. ORCID ID 0000-0002-0342-4007

**Alexander V. Sultanbaev** – Cand. Sci. (Med.), Head of the Department of Antitumor Drug Therapy, Republican Clinical Oncological Dispensary. Contact information: rkodrb@yandex.ru; 450054, Ufa, Republic of Bashkortostan, Prospekt Oktyabrya, 73/1. ORCID ID 0000-0003-0996-5995

**Konstantin V. Menshikov** - Cand. Sci. (Med.), Assoc. Prof., Department of Oncology with Courses of Oncology and Pathological Anatomy, Bashkir State Medical University; Oncologist, Surgical Department No. 8 of the Republican Clinical Oncological Dispensary. Contact information: kmenshikov80@bk.ru; 450054, Ufa, Republic of Bashkortostan, Prospekt Oktyabrya, 73/1. ORCID ID 0000-0003-3734-2779,

#### Сведения об авторах

**Петкай Владислав Владимирович\*** – кандидат медицинских наук, заместитель главного врача по лекарственной терапии, ГАУЗ СО «Свердловский областной онкологический диспансер», доцент кафедры онкологии и лучевой диагностики, ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет». [https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/1\\_2](https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/1_2). Liver cancer (hepatocellular). Clinical guidelines. Association of Oncologists of Russia, All-Russian Public Organization "Russian Society of Clinical Oncology", All-Russian Public Organization for the Promotion of the Development of Radiation Diagnostics and Therapy "Russian Society of Radiologists and Radiologists".

Контактная информация: vpetkau@yandex.ru; 620039, Екатеринбург, ул. Соболева, 29;

620028, Екатеринбург, ул. Репина, 3.

ORCID ID 0000-0002-0342-4007

**Султанбаев Александр Валерьевич** – кандидат медицинских наук, заведующий отделом противоопухолевой лекарственной терапии ГАУЗ Республика Башкортостанского клинического онкологического диспансера МЗ РБ.

Контактная информация: rkodrb@yandex.ru; 450054, Республика Башкортостан, г. Уфа, ул. проспект Октября, 73/1.

ORCID ID 0000-0003-0996-5995

**Меньшиков Константин Викторович** – кандидат медицинских наук, доцент кафедры онкологии с курсами онкологии и патологической анатомии ИДПО БГМУ, врач-онколог хирургического отделения № 8 Республиканского клинического онкологического диспансера МЗ РБ.

Контактная информация: kmenshikov80@bk.ru; 450054, Республика Башкортостан, г. Уфа, ул. проспект Октября, 73/1. ORCID ID 0000-0003-3734-2779

\* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

**Антипин Артур Сергеевич** – врач-онколог, Онкологический дневной стационар противоопухолевой лекарственной терапии (химиотерапии), ГБУЗ «Челябинский областной клинический центр онкологии и ядерной медицины». Контактная информация: aachemojob@gmail.com; 454087, г. Челябинск, ул. Блюхера, д. 42. ORCID ID 0000-0003-3147-7023

**Волконский Михаил Викторович** – кандидат биологических наук, заведующий дневным стационаром № 1 (химиотерапевтический), ГБУЗ города Москвы «Московская городская онкологическая больница № 62 Департамента здравоохранения города Москвы». Контактная информация: mux19@yandex.ru; 143423 МО, Красногорский район, п/о Степановское, пос. Истра, д.27, стр. с 1 по 26. ORCID 0000-0001-5049-6559

**Филиппова Виктория Михайловна** – врач дневного стационара № 1 (химиотерапевтический), ГБУЗ города Москвы «Московская городская онкологическая больница № 62 Департамента здравоохранения города Москвы». Контактная информация: mux19@yandex.ru; 143423 МО, Красногорский район, п/о Степановское, пос. Истра, д.27, стр. с 1 по 26. ORCID 0000-0003-1990-175X

**Васильева Юлия Владимировна** – врач дневного стационара № 1 (химиотерапевтический), ГБУЗ города Москвы "Московская городская онкологическая больница № 62 Департамента здравоохранения города Москвы". Контактная информация: mux19@yandex.ru; 143423 МО, Красногорский район, п/о Степановское, пос. Истра, д.27, стр. с 1 по 26. ORCID 0000-0001-6394-1578

**Тарханов Андрей Андреевич** – заведующий отделением рентгенохирургических методов диагностики и лечения, ГАУЗ СО «Свердловский областной онкологический диспансер». Контактная информация: andrey.tarkhanov@gmail.com; 620039, Екатеринбург, ул. Соболева, 29. ORCID ID: 000-0002-9584-0859

**Мухитова Миляуша Расиховна** – кандидат медицинских наук, заведующая Дневным стационаром № 1, ГАУЗ «Республиканский клинический онкологический диспансер Министерства здравоохранения Республики Татарстан имени профессора М.З. Сигала». Контактная информация: Mukhitova.m.r@gmail.com; 420029, г. Казань, ул. Сибирский тракт, 29. ORCID 0000-0002-0741-624X

**Мурзалина Махаббат Жикписбаевна** – врач-онколог ГБУЗ «Оренбургский областной клинический онкологический диспансер». Контактная информация: tyulegenova88@mail.ru; 462600, г. Оренбург, проспект Гагарина, д. 11. ORCID ID: 0000-0003-0078-7467

**Сафарова Альфия Риядовна** – заведующая дневным стационаром № 3 (г. Альметьевск), ГАУЗ «Республиканский клинический онкологический диспансер Министерства здравоохранения Республики Татарстан имени профессора М.З. Сигала». Контактная информация: alfiya70-2009@mail.ru; 420029, г. Казань, ул. Сибирский тракт, 29. ORCID: 0000-0002-2988-3746

**Artur S. Antipin** – Oncologist, Oncological Day Hospital for Antitumor Drug Therapy (Chemotherapy), Chelyabinsk Regional Clinical Center of Oncology and Nuclear Medicine. Contact information: aachemojob@gmail.com; 454087, Chelya-binsk, Blukhera str., 42. ORCID ID 0000-0003-3147-7023

**Mikhail V. Volkonsky** – Cand. Sci. (Biol.), Head of Day Hospital No. 1 (Chemotherapy), Moscow City Oncological Hospital No. 62 of the Moscow City Health Department. Contact information: mux19@yandex.ru; 143423 Moscow Region, Krasnogorsk District, Stepanovskoye, Istra, 27, buld. 1–26. ORCID 0000-0001-5049-6559

**Viktoria M. Filippova** – Physician, Day Hospital No. 1 (Chemotherapy), Moscow City Oncological Hospital No. 62 of the Moscow City Health Department. Contact information: mux19@yandex.ru; 143423 Moscow Region, Krasnogorsk District, Stepanovskoye, Istra, 27, build. 1–26. ORCID 0000-0003-1990-175X

**Yuliya V. Vasilyeva** – Physician, Day Hospital No. 1 (Chemotherapy), Moscow City Oncological Hospital No. 62 of the Moscow City Health Department. Contact information: mux19@yandex.ru; 143423 Moscow Region, Krasnogorsk District, Stepanovskoye, Istra, 27, build. 1–26. ORCID 0000-0001-6394-1578

**Andrey A. Tarkhanov** – Head of the Department of X-ray Surgical Methods of Diagnosis and Treatment, Sverdlovsk Regional Oncological Center. Contact information: andrey.tarkhanov@gmail.com; 620039, Yekaterinburg, Soboleva str., 29. ORCID ID: 000-0002-9584-0859

**Milyausha R. Mukhitova** – Cand. Sci. (Med.), Head of Day Hospital No. 1, M.Z. Sigal Republican Clinical Oncological Dispensary of the Ministry of Health of the Republic of Tatarstan. Contact information: Mukhitova.m.r@gmail.com; 420029, Ka-zan, Sibirsky Trakt, 29. ORCID 0000-0002-0741-624X

**Makhabbat Z. Murzalina** – Oncologist, Orenburg Regional Clinical Oncology Dispensary. Contact information: tyulegenova88@mail.ru; 462600 Oren-burg, Prospekt Gagarina, 11. ORCID ID: 0000-0003-0078-7467

**Alfiya R. Safarova** – Head of Day Hospital No. 3 (Almetyevsk), M.Z. Sigal Republican Clinical Oncological Dispensary of the Ministry of Health of the Republic of Tatarstan. Contact information: alfiya70-2009@mail.ru; 420029 Kazan, Sibirsky Trakt, 29. ORCID ID: 0000-0002-2988-3746

Поступила: 31.05.22 Принята: 14.07.2022 Опубликована: 30.09.2022  
Submitted: 31.05.22 Accepted: 14.07.2022 Published: 30.09.2022



# Lenvatinib Therapy in Patients with Unresectable Hepatocellular Carcinoma in Real Clinical Practice

Vladislav V. Petkau<sup>1,2,\*</sup>, Alexander V. Sultanbaev<sup>3</sup>, Konstantin V. Menshikov<sup>3,4</sup>, Artur S. Antipin<sup>5</sup>, Mikhail V. Volkonsky<sup>6</sup>, Viktoria M. Filippova<sup>6</sup>, Yuliya V. Vasileva<sup>6</sup>, Andrey A. Tarkhanov<sup>1</sup>, Milyausha R. Mukhitova<sup>7</sup>, Makhabbat Zh. Murzalina<sup>8</sup>, Alfiya R. Safarova<sup>7</sup>

<sup>1</sup> Sverdlovsk Regional Oncological Dispensary, Ekaterinburg, Russian Federation

<sup>2</sup> Ural State Medical University, Ekaterinburg, Russian Federation

<sup>3</sup> Republican Clinical Oncological Dispensary, Ufa, Russian Federation

<sup>4</sup> Bashkir State Medical University, Ufa, Russian Federation

<sup>5</sup> Chelyabinsk Regional Clinical Center of Oncology and Nuclear Medicine, Chelyabinsk, Russian Federation

<sup>6</sup> Moscow City Oncological Hospital No. 62, Krasnogorsk district, Stepanovskoe, Istra, Russian Federation

<sup>7</sup> M.Z. Sigal Republican Clinical Oncological Dispensary, Kazan, Russian Federation

<sup>8</sup> Orenburg Regional Clinical Oncology Center, Orenburg, Russian Federation

**Aim.** To determine lenvatinib treatment outcomes in patients with advanced unresectable hepatocellular carcinoma (uHCC) in real clinical practice.

**Patients and methods.** A multicenter retrospective observational study included 58 patients with a confirmed uHCC diagnosis receiving lenvatinib. At baseline, ECOG, Child-Pugh and BCLC scores were assessed. The objective response rate (ORR), disease control rate (DCR), median overall survival (OS) and median progression-free survival (PFS) rates were assessed. In addition, adverse effects (AE) during treatment were monitored.

**Results.** The median OS and PFS comprised 14.6 (95 % CI 10.6–18.6) and 11.1 months (95 % CI 8.31–13.8), respectively. The ORR amounted to 32.8 %, while DCR reached the level of 79.3 %. The levels of ORR and DCR were not statistically significantly different between the patients with stages B and C according to the BCLC staging system, with grades 0 and 1 according to ECOG, with classes A and B according to the Child-Pugh score, with viral and non-viral HCC etiology, with and without extrahepatic spread, and with and without portal vein invasion. Patients with alpha-fetoprotein (AFP) blood levels <200 ng/mL showed significantly higher ORR and DCR compared to those with AFP levels >200 ng/ mL (44.4 % vs. 13.6 %,  $p = 0.015$ ; and 88.9 % vs. 63.6 %,  $p = 0.021$ , respectively). The uHCC stage according to BCLC, ECOG functional status, Child-Pugh class, presence or absence of extrahepatic spread and viral etiology had no effect on the OS and PFS median levels. Patients with macroscopic portal vein invasion had a significantly lower PFS compared with those lacking this complication: 3.97 (0.00–8.07) vs. 11.1 (8.46–13.7),  $p = 0.053$ . AFP levels >200 ng/mL adversely affected survival rates: median OS comprised 12.0 (5.95–18.9) months in the group of patients with AFP ≥200 ng/mL vs. 16.1 (8.73–23.5) months in the group of patients having AFP <200 ng/ mL,  $p = 0.020$ . AEs were registered in 81.0% ( $n = 47$ ) of patients. Among the most common AEs were arterial hypertension (32.8 %), weakness (24.1 %), weight loss (12.1 %) and appetite loss (10.3 %). Due to AEs, lenvatinib was withdrawn in 5 (8.6 %) patients.

**Conclusion.** Lenvatinib confirmed its efficacy and safety in patients with uHCC in real clinical practice. The treatment outcome might be affected by AFP levels and the presence of macroscopic portal vein invasion. Further comparative studies into treatment regimens applied in real clinical practice are required.

**Keywords:** liver cancer, hepatocellular carcinoma, HCC, targeted therapy, lenvatinib, real clinical practice

**Conflict of interest:** the publication was prepared with the financial support of the Eisai Company. The authors are fully responsible for the content and editing of the publication.

**For citation:** Petkau V.V., Sultanbaev A.V., Menshikov K.V., Antipin A.S., Volkonsky M.V., Filippova V.M., Vasileva Yu.V., Tarkhanov A.A., Mukhitova M.R., Murzalina M.Zh., Safarova A.R. Lenvatinib Therapy in Patients with Unresectable Hepatocellular Carcinoma in Real Clinical Practice. Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology. 2022;32(4):75–88. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2022-32-4-75-88>

## Ленватиниб у пациентов с нерезектируемой гепатоцеллюлярной карциномой в реальной клинической практике

В.В. Петкай<sup>1,2,\*</sup>, А.В. Султанбаев<sup>3</sup>, К.В. Меньшиков<sup>3,4</sup>, А.С. Антипин<sup>5</sup>, М.В. Волконский<sup>6</sup>, В.М. Филиппова<sup>6</sup>, Ю.В. Васильева<sup>6</sup>, А.А. Тарханов<sup>1</sup>, М.Р. Мухитова<sup>7</sup>, М.Ж. Мурзалина<sup>8</sup>, А.Р. Сафарова<sup>7</sup>

<sup>1</sup>ГАУЗ СО «Свердловский областной онкологический диспансер», Екатеринбург, Российская Федерация

<sup>2</sup>ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Екатеринбург, Российская Федерация

<sup>3</sup>ГАУЗ «Республиканский клинический онкологический диспансер» Министерства здравоохранения Республики Башкортостан, Уфа, Российская Федерация

<sup>4</sup>ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Уфа, Российская Федерация

<sup>5</sup>ГБУЗ «Челябинский областной клинический центр онкологии и ядерной медицины», Челябинск, Российская Федерация

<sup>6</sup>ГБУЗ города Москвы «Московская городская онкологическая больница № 62 Департамента здравоохранения города Москвы», Красногорский район, Истра, Российская Федерация

<sup>7</sup>ГАУЗ «Республиканский клинический онкологический диспансер Министерства здравоохранения

Республики Татарстан имени профессора М.З. Сигала», Казань, Российская Федерация

<sup>8</sup>ГБУЗ «Оренбургский областной клинический онкологический диспансер», Оренбург, Российская Федерация

**Цель исследования:** определить результаты лечения пациентов с неоперабельной гепатоцеллюлярной карциномой (нГЦК) на поздних стадиях, которые получали ленватиниб в условиях реальной клинической практики.

**Материал и методы:** в многоцентровое ретроспективное наблюдательное исследование вошли 58 пациентов с подтвержденным диагнозом нГЦК, получающие ленватиниб. На исходном уровне выполнялась оценка по шкалам ECOG, Чайлд-Пью и BCLC. Оценивали частоту объективного ответа (ЧОО), частоту контроля заболевания (ЧКЗ), медиану общей выживаемости (ОВ), медиану выживаемости без прогрессирования (ВБП), также контролировали нежелательные явления (НЯ) на фоне терапии.

**Результаты:** Медиана ОВ составила 14,6 месяца (95 % ДИ 10,6–18,6), а медиана ВБП — 11,1 месяца (95 % ДИ 8,31–13,8). ЧОО составила 32,8 %, ЧКЗ достигла уровня 79,3 %. ЧОО и ЧКЗ статистически значимо не различалась между пациентами со стадией В и С по шкале BCLC, с балльной оценкой 0 и 1 по шкале ECOG, с классом А и классом В по шкале Чайлд-Пью, у пациентов с вирусной и невирусной этиологией ГЦК, с внепеченочным распространением и без него, а также у пациентов с инвазией в воротную вену и без нее. Пациенты с уровнем альфа-фетопротеина (АФП) в крови <200 нг/мл показали достоверно более высокую ЧОО и ЧКЗ по сравнению с уровнями >200 нг/мл (44,4 % против 13,6 %,  $p = 0,015$ ; и 88,9 % против 63,6 %,  $p = 0,021$  соответственно). Стадия нГЦК по BCLC, функциональный статус по шкале ECOG, класс по шкале Чайлд-Пью, наличие/отсутствие внепеченоочного распространения, вирусная этиология не оказывали влияния на медиану. Пациенты с макроскопической инвазией в воротную вену имели достоверно более низкую ВБП по сравнению с пациентами без таковой 3,97 (0,00–8,07) vs. 11,1 (8,46–13,7),  $p = 0,053$ . Уровень АФП ≥200 нг/мл отрицательно влиял на показатели выживаемости: медиана ОВ составила 12,0 (5,95–18,9) месяца в группе пациентов с АФП ≥200 нг/мл vs. 16,1 (8,73–23,5) месяца в группе пациентов с АФП <200 нг/мл,  $p = 0,020$ . НЯ зарегистрированы у 81,0 % ( $n = 47$ ) пациентов. Наиболее распространенными НЯ были артериальная гипертензия (32,8 %), слабость (24,1 %), снижение массы тела (12,1 %), потеря аппетита (10,3 %). Ленватиниб был отменен из-за НЯ у 5 (8,6 %) пациентов.

**Выводы:** ленватиниб подтвердил эффективность и безопасность для пациентов с нГЦК в условиях реальной клинической практики. На результаты лечения могут влиять уровень АФП и наличие макроскопической инвазии в воротную вену. Необходимы дальнейшие сравнительные исследования различных режимов терапии в реальной клинической практике.

**Ключевые слова:** рак печени, гепатоцеллюлярная карцинома, таргетная терапия, ленватиниб, реальная клиническая практика

**Конфликт интересов:** публикация подготовлена при финансовой поддержке компании «Эйсай». Авторы несут полную ответственность за содержание и редактирование публикации.

**Для цитирования:** Петкау В.В., Султанбаев А.В., Меньшиков К.В., Антипин А.С., Волконский М.В., Филиппова В.М., Васильева Ю.В., Тарханов А.А., Мухитова М.Р., Мурзалина М.Ж., Сафарова А.Р. Ленватиниб у пациентов с нерезекtableйной гепатоцеллюлярной карциномой в реальной клинической практике. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2022;32(4):75–88. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2022-32-4-75-88>

## Introduction

Hepatocellular carcinoma (HCC) is the most common type of primary liver cancer and the fourth leading cause of cancer death worldwide. However, the incidence of liver cancer is expected to continue to increase as the prevalence of chronic liver disease continues to rise steadily. The morphological

type of liver cancer is HCC in more than 80% [1]. Over the past decade, mortality from liver cancer in the Russian Federation has consistently exceeded the incidence, which is associated with the complexities of early diagnosis, the lack of effective screening, and cancer alertness of allied health-care professionals. [2]. The crude incidence rate of HCC in 2019 was 6.53; the adjusted incidence rate

was 3.48 per 100,000 population, while 16.7% of patients received expert treatment [3].

In a situation where late detection of the disease often does not allow curative treatment, systemic therapy for unresectable HCC (uHCC) remains the only opportunity to increase survival and improve the quality of life of patients. The prognosis of the course of the disease and treatment options for patients with hepatocellular carcinoma depend on the tumor burden, the degree of hepatic dysfunction, and the overall performance status of a patient [4–6].

The topic of HCC treatment is currently drawing particularly close attention due to the systemic therapy enhancement. The REFLECT, an international multicenter, randomized, open-label, phase III clinical trial [7, 8] prompted clinicians involved in the treatment of HCC patients to deeply analyze additional aspects, such as detailed characteristics of the tumor process, assessment of the liver function, as well as the balance of these indicators in groups in terms of their possible impact on the primary results obtained. An example of such an assessment was the study by A. Briggs et al. published in 2020 [9]. The most important prognostic factors are microvascular infiltration, extrahepatic spread of the tumor, alpha-fetoprotein (AFP) level in blood plasma, stages B and C in accordance with the BCLC clinical classification of liver cancer, scores on the ALBI scale (a model for assessing the liver function based on laboratory-identified levels of albumin and bilirubin, albumin-bilirubin ratio only), subsequent therapy [10, 11, 12]. A number of studies have shown that the survival of patients during treatment depends on the stage of the disease, liver function, past hepatitis (viral, toxic, and metabolic). Liver cirrhosis is an independent prognostic factor [13].

Therapy options for HCC, unlike other malignant neoplasms, have an additional limitation associated with the liver function affected by the tumor in presence of cirrhotic changes. The REFLECT study demonstrated non-inferiority of lenvatinib in first-line therapy in patients with uHCC versus sorafenib which is the only systemic treatment option that improved overall survival (OS) in patients with this pathology [7, 9]. Median OS was 13.6 months on lenvatinib versus 12.3 months on sorafenib (hazard ratio = 0.92) [8].

The results obtained in 2018 allowed lenvatinib to be ranked high among a small number of multikinase inhibitors that could be prescribed to this group of patients. Lenvatinib has established itself as a modern drug therapy for HCC with a favorable efficacy and safety profile based on the

results of the REFLECT study [7]. In this study, lenvatinib was non-inferior to sorafenib in patients with uHCC securing an increase in overall survival: median progression-free survival (PFS) on lenvatinib was 7.4 months, while on sorafenib it was 3.7 months [7, 14]. This led to the approval of lenvatinib as a first-line treatment for uHCC. However, unresolved issues of managing patients with inoperable HCC and the prospects for the use of this drug still remain. The efficacy of antitumor treatment with lenvatinib in patients with decompensated liver function of Child-Pugh class B and at the intermediate stage B according to the Barcelona Clinic Liver Cancer (BCLC) classification [7].

In 2019, A. Alsina et al. presented the results of a sub-analysis of the REFLECT study, which allowed a more detailed assessment of the benefits of using lenvatinib as initial therapy and the options of subsequent lines with other drugs [15]. The patients who got subsequent lines of antitumor treatment shown promising results on OS as compared to patients who got only 1st line.

There is currently growing interest in real-world data (RWD) studies [16, 17]. This is due to unresolved issues remaining after prospective phase III studies, where there are limitations in the selection of comparison groups and research methods, which makes it difficult to interpret their results to a wider patient population. RWD complementing phase III studies help to establish the evidence necessary for inclusion in clinical recommendations and drug lists [18–21].

**Purpose:** to establish the results of treatment of patients with advanced uHCC who received lenvatinib based on real-world data.

## Materials and methods

A multicenter, retrospective, observational study was conducted to assess the efficacy and tolerability of lenvatinib in patients with uHCC. The study analyzed the medical records of patients with uHCC treated at six centers: Sverdlovsk Regional Oncology Center (Yekaterinburg), Republican Clinical Oncology Center of the Ministry of Health of the Republic of Bashkortostan (Ufa), Chelyabinsk Regional Clinical Center of Oncology and Nuclear Medicine (Chelyabinsk), Moscow City Oncology Hospital No. 62 of the Department of Health of the City of Moscow (Moscow region), Republican Clinical Oncology Center of the Ministry of Health of the Republic of Tatarstan named after Professor M.Z. Sigala (Kazan), Orenburg Regional Clinical Oncology Center (Orenburg).

The study involved 58 patients whose response to treatment was adequately assessed.

**Inclusion criteria:**

- Confirmed uHCC
- Therapy with lenvatinib

**Exclusion criteria:**

- Decompensated liver cirrhosis
- Insufficient clinical data
- Follow-up period of less than 3 months after lenvatinib prescription

**Confirming HCC diagnosis**

The diagnosis was confirmed based on the results of a histological examination (morphological verification), or if signs characteristic of HCC were identified in a cirrhotic liver according to multiphase computed tomography (CT) or magnetic resonance imaging (MRI): diffuse (not annular) contrast enhancement of a >1 cm tumor in the late arterial phase and washout of the contrast agent in the venous phase; in tumor nodes of >2 cm in size, a pseudocapsule detected in a delayed (equilibrium) phase; tumor growth by 50 % in less than 6 months or an increase in the tumor size by at least 5 mm in 6 months. These Liver Imaging Reporting and Data System (LI-RADS) radiological classification criteria are approved for use by the American Association for the Study of Liver Disease (AASLD) and the European Association for the Study of the Liver (EASL) [22–24]. Randomized trials have shown that the LI-RADS category 4–5 has a high specificity (95–100 %) for high-risk HCC patients with a nodule size of >10 mm [25–27].

**Dosage regimen for lenvatinib**

In the study patients, lenvatinib (Lenvima®, Eisai Co., Ltd., Tokyo, Japan) was administered orally according to the Prescribing Information in the period from 14.10.2018 to 17.11.2021. Patients weighing <60 kg received lenvatinib at a dose of 8 mg once daily; patients weighing ≥60 kg received it at a dose of 12 mg once daily; and patients with Child-Pugh class B received lenvatinib at a dose of 8 mg once daily, regardless of weight.

**Study methods**

Baseline characteristics, including age, sex, body weight, underlying liver disease, and specific tumor characteristics, i.e. date of diagnosis, tumor etiology and stage at diagnosis according to the BCLC scale, macrovascular and portal vein invasion, extrahepatic spread, and previous treatment were assessed retrospectively. At baseline, data were obtained on the assessment of the severity and degree of cirrhosis compensation on the Child-Pugh scale, the patient's performance status using the scale of the Eastern Cooperative

Oncology Group (ECOG), and the AFP blood level.

The intermediate HCC stage (B according to BCLC) is characterized by a multinodular asymptomatic liver tumor without macrovascular invasion, the patient's performance status being satisfactory (ECOG score of 0), the severity of cirrhosis scored as Child-Pugh A/B, while the advanced stage (C according to BCLC) is characterized by the presence of a tumor of any size, invasion of the main hepatic vessels and/or extrahepatic spread, severity of cirrhosis scored as Child-Pugh A/B, ECOG score of 0–2.

As the disease progressed, the lenvatinib was discontinued according to the manufacturer's instructions. In addition to tumor progression, other reasons for treatment discontinuation were analyzed, such as worsening of liver function and adverse events (AEs).

Response was assessed every 2–3 months by CT or MRI according to the response evaluation criteria in solid tumors mRECIST. The outcome was qualified as complete and partial response (CR, PR), stabilization of the disease (SD), and progression of the disease (PD). The disease control rate (DCR) was defined as the proportion of patients who have achieved complete/partial response and stable disease as the best radiological response.

Patients were followed up until death or data cutoff. Patients who were alive but had their last documented visit more than 6 months before database lock were considered lost to follow-up.

**Ethical considerations**

The study was conducted in accordance with Good Clinical Practice (GCP; 2016, Astana) and Clinical Practice Guidelines of the Russian Federation (Order of the Ministry of Health of the Russian Federation No. 200n, 2016). All procedures in this study met the ethical standards of the World Medical Association's Declaration of Helsinki (Fortaleza, Brazil, 2013). Informed consent was not required due to the retrospective nature of the study.

**Documentation of statistical methods**

Statistical analysis was done using the SPSS Statistics 26.0 software (IBM Corp., Armonk, NY, USA). Baseline characteristics were described as numbers, percentages and medians with ranges. Overall survival (OS) was defined as the interval from the date of treatment initiation to the date of death or the end of the follow-up period. The time period between the start of lenvatinib and the date of the first radiographically confirmed PD was used to determine progression-free survival (PFS). Median OS and PFS were estimated using the Kaplan–Meier

*Table 1.* Patients included in the study

<b>Indicator*</b>	<b>All group (n = 58)</b>
Age, years	60,7 (22,0–78,7)
Sex	
men	45 (77,6 %)
women	13 (22,4 %)
Hepatocellular carcinoma cause	
viral hepatitis B	5 (8,6 %)
viral hepatitis C	27 (46,6 %)
non virus-related	26 (44,8 %)
Liver cirrhosis	42 (72,4 %)
ECOG functional status	
0	11 (19,0 %)
1	41 (70,7 %)
2	6 (10,3 %)
BMI, kg/m <sup>2</sup>	26,9 (16,9–42,6)
AFP level at baseline (normal <10 ng/mL)	76,0 (1,02–74000)
below 200 ng/mL	36 (62,1 %)
over 200 ng/mL	22 (37,9 %)
Child–Pugh class	
A	37 (63,8 %)
B	20 (34,5 %)
C	1 (1,7 %)
BCLC stage	
A	2 (3,4 %)
B	24 (41,4 %)
C	32 (55,2 %)
Presence of macroscopic portal vein invasion	7 (12,1 %)
Extrahepatic spread	13 (22,4 %)

\*Data are presented as median (min–max) or abs. numbers (%)

method. Chi-square, Fisher's exact test and log-rank tests were used to analyze differences between the subgroups of the study. Relative risks were expressed as a hazard ratio (HR) with a 95 % confidence interval (95 % CI). The significance of the results was determined at a significance level of  $p <0.05$ .

## Results

The mean age of patients in the study group was 60.7 (range 22 to 78) years. There were 3 times more men than women – 45 (77.6 %) and 13 (22.4 %) patients, respectively. The baseline characteristics of patients are presented in Table 1.

The most common BCLC stages were B ( $n = 24$ , 41.4 %) and C ( $n = 32$ , 55.2 %). Thirty-seven (63.8 %) patients and 20 (34.5 %) patients were classified as Child-Pugh class B. Five patients (8.6 %) had a history of hepatitis B virus, and

27 (46.6 %) patients had that of hepatitis C virus. Most patients had a score of 0 or 1 on the ECOG scale: 11 (19.0 %) and 41 (70.7 %), respectively. Only 7 patients (12.1 %) had macroscopic portal vein invasion, and 13 (22.4 %) patients had extrahepatic spread. The median serum AFP levels were 76.0 ng/mL in the range of 1.02 to 74,000 ng/mL, and in 22 (37.9 %) patients, the baseline AFP level was  $\geq 200$  ng/mL, while 16 (27.6 %) patients had it as  $\geq 400$  ng/mL.

Prior to starting lenvatinib, 14 (24.1 %) patients had received prior HCC treatment. Surgical treatment was received by 7 patients (12.1 %). The most common local treatment was transarterial chemoembolization (TACE), with 6 patients (10.3 %) receiving at least one procedure. Four patients received prior drug treatment for HCC. Lenvatinib was prescribed as first-line systemic

therapy in 54 (93.1 %) patients. During the entire follow-up, 30 patients died (51.7 %), 28 patients were alive at the time of the last follow-up examination, of which 14 were still on lenvatinib.

The mean duration of treatment with lenvatinib was  $9.7 \pm 6.9$  months (median 7.9, range 1 to 30 months). Dose reduction was required in 14 cases (24.1 %), and treatment interruption was necessary in 13 cases (22.4 %). Lenvatinib treatment discontinuation and drug withdrawal was associated with disease progression in 32 (55.2 %) patients, while in 5 (8.6 %) cases the drug was discontinued due to side effects; worsening of liver function with an increase in hepatic impairment was observed in 7 (12.1 %) patients (Table 2).

The median overall survival was 14.6 months (95 % CI 10.6–18.6) and the median progression-free survival was 11.1 months (95% CI 8.31 ± 13.8). The objective response was obtained in 19 (32.8 %) patients, and the disease control rate reached the level of 79.3 % (Table 3).

The ORR did not show statistically significant difference between patients with BCLC stage B and patients with BCLC stage C (29.2 % (7/24) vs. 31.3 % (10/32),  $p = 0.867$ ), with ECOG score of 0 and 1 at treatment initiation (54.5 % (6/11) vs. 24.4 % (10/41),  $p = 0.054$ ), with Child-Pugh class A and B (29.7 % (11/37) vs. 35.0 % (7/20),  $p = 0.683$ ), in patients with viral and non-viral etiology of HCC (28.1% (9/32) vs. 38.5% (10/26),  $p = 0.404$ ), with and without extrahepatic spread (38.5 % (5.13) vs. 31.1% (14/45),  $p = 0.619$ ) and also with and without main portal vein invasion (42.9 % (3/7) vs. 31.4 % (16/51),  $p = 0.544$ ).

The DCR was also comparable between patients with BCLC stage B and patients with BCLC stage C (79.2 % (19/24) vs. 78.1% (25/32),  $p = 0.925$ ), with ECOG score of 0 and 1 at treatment initiation (90.9 % (10/11)

vs. 80.5% (33/41),  $p = 0.417$ ), with Child-Pugh class A and B (83.8 % (31/37) vs. 70.0 % (14/20),  $p = 0.223$ ), in patients with viral and non-viral etiology of HCC (81.3 % (26/32) vs. 76.9 % (20/26),  $p = 0.686$ ), with and without extrahepatic spread (92.3% (12/13) vs. 75.6 % (34/45),  $p = 0.189$ ), and also with and without main portal vein invasion (57.1 % (4/7) vs. 82.4 % (42/51),  $p = 0.121$ ).

Patients with the AFP level of less than 200 ng/mL showed a significantly higher objective response rate to therapy and the disease control rate compared with AFP levels  $\geq 200$  ng/mL (44.4 % (16/36) vs. 13.6 % (3/22),  $p = 0.015$ ; and 88.9 % (32/36) vs. 63.6 % (14/22),  $p = 0.021$ , respectively).

Further, treatment efficacy was assessed in terms of patient survival depending on the main prognostic factors evaluated (Table 4).

The intermediate and advanced stages of the disease according to the Barcelona Clinic Liver Cancer (BCLC) classification, which takes into account the tumor process prevalence, liver function, the patient's objective status and the expected efficacy of treatment, also did not show statistically significant differences between median PFS (stage B: 12.2 (9.54–14.9) months, stage C: 9.70 (5.23–14.2) months,  $p = 0.669$ ) and OS (stage B: 14.6 (10.8–18.4) months, stage C: 14.3 (6.00–22.7) months,  $p = 0.619$ ) (Fig.1).

During treatment with lenvatinib, the patient's ECOG performance status did not have a statistically significant impact on the median PFS (score 0: 8.87 (7.14–10.6), score 1: 11.6 (9.44–13.7) months,  $p = 0.632$ ) and OS (score 0: 14.6 (11.3–17.9), score 1: 12.9 (10.0–15.7) months, score 2: 5.07 (0.0–15.8) months,  $p = 0.225$ ).

Liver function and liver disease compensation assessed by the Child-Pugh class did not

Table 2. Changes in lenvatinib regimen ( $n = 58$ )

Changes	<b>n</b>	<b>%</b>
Drug withdrawal due to:		
Adverse effects	44	75.9
Disease progression	5	8.6
Growing liver failure	32	55.2
Dose reduction	7	12.1
Treatment breaks	14	24.1
Second-line therapy after lenvatinib:		
Regorafenib	20	22.4
Sorafenib	15	34.5
Other	2	5.17
	3	25.9
	3	3.45

*Table 3.* Clinical response to lenvatinib therapy ( $n = 58$ )

<b>Confirmed objective tumor response</b>	<b><i>n</i></b>	<b>%</b>
Combined response (CR)	1	1.7
Partial response (PR)	18/58	31.0
Stable disease (SD)	27/58	46.6
Objective response rate (CR+PR)	19/58	32.8
Disease control rate (CR+PR+SD)	46/58	79.3
Disease progression	12/58	20.7
Number of deceased patients	30/58	51.7
Progression-free survival median (95%CI), months	11.1 (8.31–13.8)	
Overall survival median (95%CI), months	14.6 (10.6–18.6)	

*Table 4.* Long-term outcomes of lenvatinib therapy depending on the main prognostic factors ( $n=58$ )

<b>Long-term outcome</b>	<b>Factor</b>		<b>P</b>
	<b>ECOG 0, n = 11</b>	<b>ECOG 1, n = 41</b>	
PRS median (95%CI), months	8,87 (7,14–10,6)	11,6 (9,44–13,7)	0,632
OS median (95%CI), months	14,6 (11,3–17,9)	12,9 (10,0–15,7)	0,225
Disease progression*	9 (81,8 %)	23 (56,1 %)	0,120
	BCLC B, n = 24	BCLC C, n = 32	
PRS median (95%CI), months	12,2 (9,54–14,9)	9,70 (5,23–14,2)	0,669
OS median (95%CI), months	14,6 (10,8–18,4)	14,3 (6,00–22,7)	0,619
Disease progression*	15 (62,5 %)	20 (62,5 %)	1,000
	Child-Pugh A, n = 37	Child-Pugh B, n = 20	
PRS median (95%CI), months	10,7 (7,65–13,8)	11,6 (7,21–15,9)	0,512
OS median (95%CI), months	14,3 (11,5–17,2)	19,6 (5,80–33,3)	0,639
Disease progression*	21 (56,8 %)	15 (75,0 %)	0,174
	Viral etiology		
	Yes, n = 32	No, n = 26	
PRS median (95%CI), months	12,2 (8,94–15,5)	8,87 (4,56–13,2)	0,386
OS median (95%CI), months	12,9 (9,25–16,5)	14,6 (5,95–23,3)	0,795
Disease progression*	18 (56,3 %)	18 (69,2 %)	0,314
	Macroscopic portal vein invasion		
	Yes, n = 7	No, n = 51	
PRS median (95%CI), months	3,97 (0,00–8,07)	11,1 (8,46–13,7)	0,053
OS median (95%CI), months	8,37 (1,74–15,0)	14,6 (6,76–22,5)	0,167
Disease progression*	6 (85,7 %)	30 (58,8 %)	0,169
	Extrahepatic spread		
	Yes, n = 13	No, n = 45	
PRS median (95%CI), months	12,0 (11,0–12,9)	10,3 (7,26–13,3)	0,775
OS median (95%CI), months	19,6 (8,68–30,5)	14,3 (11,5–17,2)	0,340
Disease progression*	6 (46,2 %)	30 (66,7 %)	0,180
	AFP <200 ng/mL n = 36	AFP ≥200 ng/mL n = 22	
PRS median (95%CI), months	12,0 (10,1–13,8)	7,30 (3,70–10,9)	0,141
OS median (95%CI), months	16,1 (8,73–23,5)	12,0 (5,95–18,9)	0,020*
Disease progression*	22 (61,1 %)	14 (63,6 %)	0,849

\* on the cut-off date

have an impact on PFS (score A: 10.7 (7.65–13.8) months, score B: 11.6 (7.21–15.9) months,  $p = 0.512$ ) and OS (score A: 14.3 (11.5–17.2) months, score C: 19.6 (5.80–33.3) months,  $p = 0.639$ ).

The viral etiology did not have an impact on survival rates. The duration of PFS with a history of viral hepatitis B or C was 12.2 (8.94–15.5) months; with other causes – 8.87 (4.56–13.2) months,  $p = 0.386$ . OS reached the level of 12.9 (9.25–16.5) and 14.6 (5.95–23.3),  $p = 0.795$  (Fig. 2).

Patients with macroscopic portal vein invasion had a significantly lower PFS as compared with patients without it – 3.97 (0.00–8.07) vs. 11.1 (8.46–13.7),  $p = 0.053$  (Fig. 4). At the same time, in terms of OS in patients with macroscopic invasion, only a trend towards lower median

values was observed: 8.37 (1.74–15.0) vs. 14.6 (6.76–22.5),  $p = 0.167$  (Fig. 3).

In the presence or absence of extrahepatic spread of the tumor process, the duration of PFS and OS periods did not show statistically significant difference: 12.0 (11.0–12.9) vs. 10.3 (7.26–13.3),  $p = 0.775$  and 19.6 (8.68–30.5) vs. 14.3 (11.5–17.2),  $p = 0.340$ , respectively.

High levels of AFP (greater than 200 ng/mL) prior to treatment had a negative impact on survival rates. PFS was 7.30 (3.70–10.9) vs. 12.0 (10.1–13.8) months with AFP of less than 200 ng/mL,  $p = 0.141$ . OS had a significantly lower value of 12.0 (5.95–18.9) months in the group of patients with  $\text{AFP} \geq 200$  ng/mL vs. 16.1 (8.73–23.5) months in the group of patients with  $\text{AFP} < 200$  ng/mL,  $p = 0.020$  (Fig. 4).

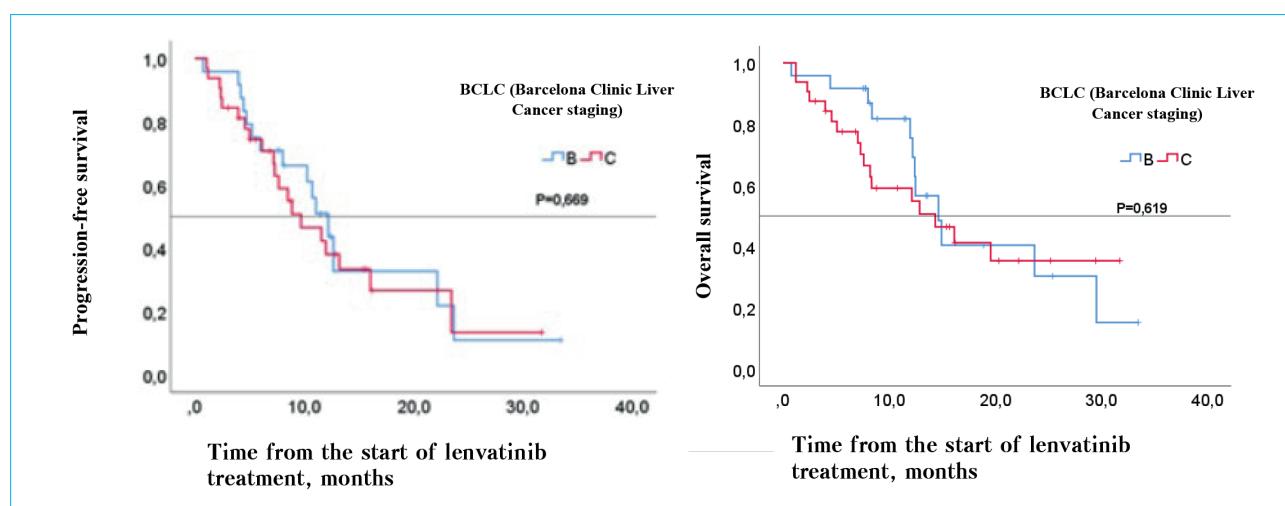


Fig. 1. PFS and OS depending on the BCLC stage.

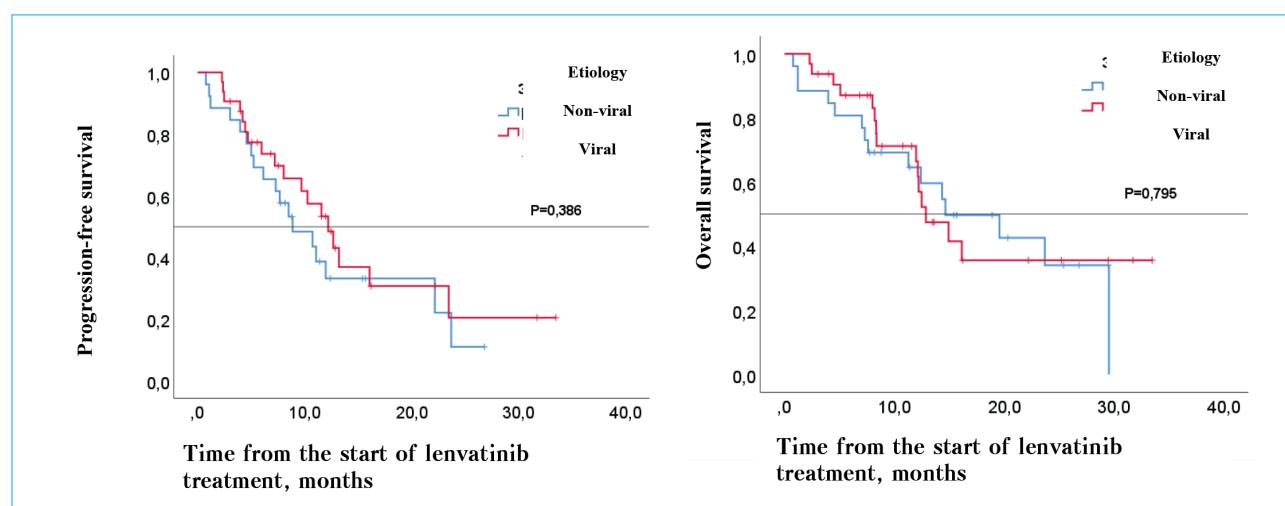


Fig. 2. PFS and OS depending on viral etiology

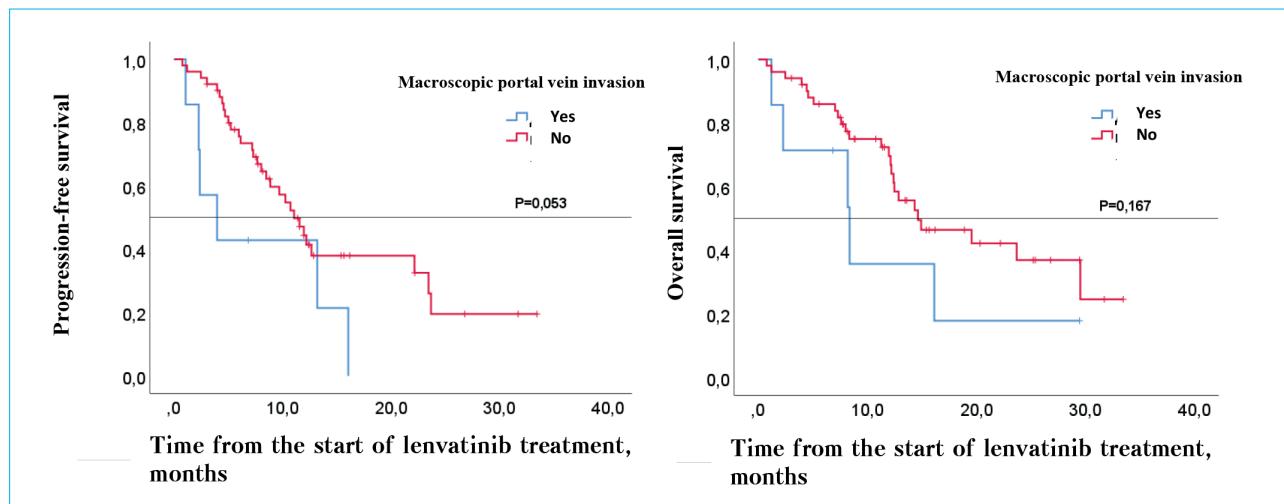


Fig. 3. PFS and OS depending on the presence/absence of macroscopic portal vein invasion

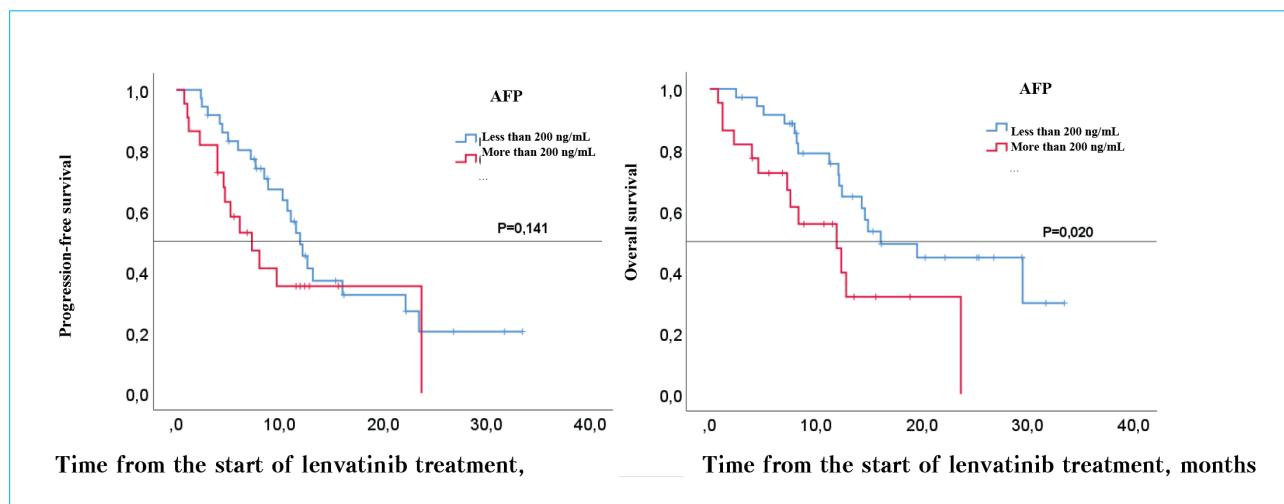


Fig. 4. PFS and OS depending on the AFP level

Subsequent second-line systemic anti-tumor treatment was received by 20 patients (34.5 %) (Fig. 5). Regorafenib was the most commonly prescribed drug ( $n = 15$ ; 25.9 %), followed by sorafenib ( $n = 3$ ; 5.17 %), ramucirumab ( $n = 1$ , 1.72 %), and pembrolizumab ( $n = 1$ , 1.72 %). Immunotherapy was given in 3 cases (5.17 %). In 12/20 patients (60.0 %), disease stabilization was observed. Median PFS from the 2nd line initiation was 6 months (3.97–8.03), median OS – 7.6 months (5.07–10.1).

The Cox proportional hazard analysis showed that patients with macroscopic portal vein invasion or AFP levels  $\geq 200$  ng/mL before treatment had a tendency to disease progression (Fig. 6). The risk of progression in presence of macroscopic portal vein invasion is 2.4 times higher than in its absence ( $p = 0.086$ ). High levels of

AFP increase the likelihood of progression by 1.7 times ( $p = 0.154$ ).

In patients with an AFP level  $\geq 200$  ng/mL before treatment initiation, the probability of survival decreases by 2.4 (1.1–5.0) times (Fig. 6). The relative risk also tends to increase by 1.8 times (0.7–4.9) with an ECOG performance status score 1 and by 2 times (0.7–5.1) with macroscopic portal vein invasion, with a significance of  $p = 0.205$  and  $p = 0.208$ , respectively.

Adverse events during treatment with lenvatinib were reported in 82.8 % ( $n = 47$ ) of patients. The most common AEs were hypertension (32.8 %), fatigue (24.1 %), body weight loss (12.1 %), decreased appetite (10.3 %).

With regard to liver-related side effects, 4 patients (6.9 %) had an increase in transaminases

during treatment, 3 (5.12 %) developed hepatotoxicity, and 2 (3.45 %) developed bilirubinemia.

Among 48 patients with AEs, 30 (62.5 %) had disease progression and 23 (47.9 %) patients died. The median values of PFS and OS in the subgroups of patients with and without AEs were 11.6 (9.41–13.7) versus 4.20 (3.58–4.83) months ( $p = 0.122$ ) and 16.1 (8.52–23.8) versus 4.43 (0.00–11.6) months ( $p < 0.001$ ), respectively.

### Discussion

Systemic therapy with tyrosine kinase inhibitors (TKIs) or immunotherapeutic agents is used to increase survival in patients with advanced (BCLC C) HCC. Sorafenib has been established as the standard first-line treatment for uHCC since 2007, when the SHARP study demonstrated that sorafenib improved median overall survival (OS) compared with placebo in patients who had not previously received systemic therapy (10.7 vs. 7.9 months, hazard ratio = 0.69,  $p < 0.001$ ) [28]. In 2018, based on the REFLECT study, lenvatinib became the new drug of choice, which should be introduced into the uHCC treatment regimen [7,8]. However, in real-world clinical use, there are patients who remained outside the scope of the REFLECT study, including patients who received lenvatinib in the second line therapy, patients with ECOG 2, Child-Pugh class B, and BCLC substages B2 and B3 [12, 29, 30]. Therefore, real-world data are of key importance for expanding the evidence base.

T. Sho et al. studied 105 patients with uHCC in a real clinical setting, 64 of whom did not meet the inclusion criteria for the REFLECT study [12]. Among these 64 patients, 28 had a history of TKI treatment, 27 had Child-Pugh class B, 14 had HCC at  $\geq 50\%$  of liver, 6 had decreased platelets, 7 had bile duct invasion,

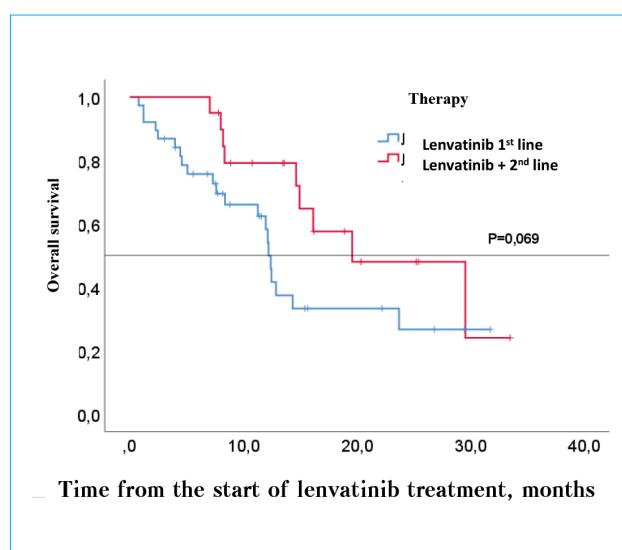


Fig. 5. OS depending on the presence/absence of subsequent second-line systemic anticancer treatment

and 5 had portal vein invasion. The results of our work are comparable to the results of this study: the objective response rate in our study was 32.8 % vs. 53.5 % in the study by T. Sho et al.; the disease control rate was 79.3 and 91.9 %, respectively. Median PFS in our study was 11.1 months, while in the study by T. Sho et al. it was 9.8 months. In our study, lenvatinib showed a better safety profile than that the study by T. Sho et al.: drug withdrawal due to side effects occurred in 8.6 % and 27.6 % of cases, respectively. Differences may be explained by varying baseline characteristics of included patients with uHCC: in the study by T. Sho et al., the majority had an ECOG score of 0, while in our study it was 1; the AFP level was 14.0 and 76.0, respectively.

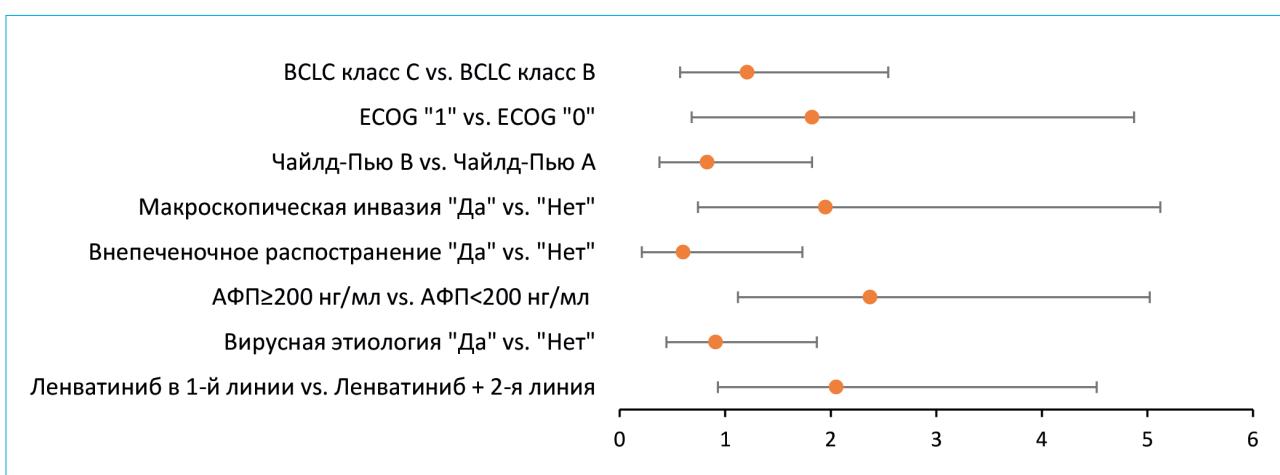


Fig. 6. Effects of major predictors on OS by the results of univariate Cox proportional hazards analysis

**Table 5.** Adverse effects (n=58)

<b>Adverse effect (any severity degree)</b>	<b>n</b>	<b>%</b>
Arterial hypertension	19	32.8
Weakness	14	24.1
Weight loss	7	12.1
Appetite loss	6	10.3
Skin toxicity	4	6.90
Thrombocytopenia	4	6.90
ALT/AST above normal	4	6.90
Hepatotoxicity	3	5.12
Bilirubinemia	2	3.45
Diarrhea	2	3.45
Palmar-plantar erythrodysesthesia	2	3.45
Increased pain syndrome	2	3.45
Nausea	1	1.72
Polyneuropathy	1	1.72
Fistulas	1	1.72
Increased body temperature	1	1.72
Nephrotic syndrome	1	1.72

In REFLECT, median OS on lenvatinib was 13.6 months and median PFS was 7.4 months [7, 8]. In our study, median OS was 14.6 months and median PFS was 11.1 months. The fact that the parameters are comparable confirms the efficacy of lenvatinib in real-world clinical use in various groups of patients with uHCC, including those not studied in the scope of REFLECT.

The use of systemic anticancer therapy in the 2nd line after progression on lenvatinib contributed to an increase in median OS by more than 1.5 times and the probability of survival by 2 times compared with patients who received lenvatinib only in the 1st line, however, the differences did not reach statistical reliability. Studies on a larger sample of patients are needed to test this trend.

The results of comparative studies of lenvatinib with sorafenib in real-world clinical use have recently been published [31,32]. In both studies, lenvatinib was superior to sorafenib. Further, median OS, median PFS and DCR were also comparable with the results obtained in our study.

The recently published results of the IMbrave150 study showed that the combination of atezolizumab + bevacizumab also demonstrated better OS and PFS compared to sorafenib in patients with uHCC: median OS was 19.4 months on the combination vs. 13.4 on sorafenib; median PFS was 6.9 months on the combination vs. 4.3 months,  $p < 0.001$  [33]. At the same time, a comparative study of real-world data did not demonstrate differences between groups of patients with uHCC who were prescribed atezolizumab + bevacizumab or lenvatinib, neither in terms of median OS, nor in terms of median PFS. Investigators concluded that these regimens were comparable in efficacy and safety [34]. However, the cost of therapy with the combination of atezolizumab + bevacizumab is prohibitive: a pharmacoeconomic study demonstrated that atezolizumab + bevacizumab combination therapy has clinical benefits, but is not cost-effective compared to sorafenib for first-line treatment of unresectable or metastatic HCC from a US payer perspective [35]. Therefore, lenvatinib or sorafenib remain the preferred first-line regimen for these patients.

### Conclusion

Lenvatinib confirmed its efficacy and safety in patients with uHCC based on real-world data. However, the treatment outcome may vary depending on such factors as AFP levels and the presence of macroscopic portal vein invasion. Further pharmacoeconomic and comparative clinical studies of real-world data will help broaden our knowledge of the prospects for the use of various regimens of systemic therapy in patients with uHCC.

## Литература / References

1. Bray F., Ferlay J., Soerjomataram I., Siegel R.L., Torre L.A., Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin.* 2018; 68 (6): 394–424. DOI:10.3322/caac.21492.
2. Состояние онкологической помощи населению России в 2018 году. Под ред. А.Д. Каприни, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. М. 2019. [The state of cancer care for the population of Russia in 2018. Ed. A.D. Kaprin, V.V. Starinsky, G.V. Petrova. Moscow, 2019 (in Russ.)]
3. Петкау В.В., Бредер В.В., Бессонова Е.Н., Тарханов А.А. Онкологическая помощь больным гепатоцеллюлярным раком в Свердловской области. *Вопросы Онкологии.* 2020; 66(4):364–369. DOI:10.37469/0507-3758-2020-66-4-364-369. [Petkau V.V., Breder V.V., Bessonova E.N., Tarkhanov A.A. Oncological care for the patients with hepatocellular carcinoma in Sverdlovsk region. *Problems in Oncology.* 2020; 66(4): 364–369 (In Russ). DOI:10.37469/0507-3758-2020-66-4-364-369].
4. Vogel A., Martinelli E. Updated treatment recommendations for hepatocellular carcinoma (HCC) from the ESMO Clinical Practice Guidelines. *Annals of Oncology.* 2021; 32(6): 801–805. DOI:10.1016/j.annonc.2021.02.014.
5. Llovet J.M., Real M.I., Montaña X., Planas R., Coll S., Aponte J., et al. Arterial embolisation or chemoembolisation versus symptomatic treatment in patients with unresectable hepatocellular carcinoma: a randomised controlled trial. *Lancet.* 2002; 359(9319): 1734–1739. DOI:10.1016/S0140-6736(02)08649-X.
6. Lencioni R., de Baere T., Soulen M.C., Rilling W.S., Geschwind J.F. Lipiodol transarterial chemoembolization for hepatocellular carcinoma: A systematic review of efficacy and safety data. *Hepatology.* 2016; 64(1): 106–116. DOI:10.1002/hep.28453.
7. Vogel A., Frenette C., Sung M., et al. Baseline liver function and outcomes in the phase III REFLECT study in patients with unresectable hepatocellular carcinoma (uHCC). *Journal of Clinical Oncology.* 2020; DOI:10.1200/JCO.2020.38.4\_suppl.524.
8. Vogel A., Qin S., Kudo M., Su Y., Hudgens S., Yamashita T., et al. Lenvatinib versus sorafenib for first-line treatment of unresectable hepatocellular carcinoma: patient-reported outcomes from a randomised, open-label, non-inferiority, phase 3 trial. *The Lancet Gastroenterology & Hepatology.* 2021; 6(8): 649–658. DOI:10.1016/S2468-1253(21)00110-2.
9. Briggs A., Daniele B., Dick K., Evans T.R.J., Galle P.R., Hubner R.A., et al. Covariate-adjusted analysis of the Phase 3 REFLECT study of lenvatinib versus sorafenib in the treatment of unresectable hepatocellular carcinoma. *Br J Cancer* 2020; 122(12):1754–9. DOI:10.1038/s41416-020-0817-7.
10. Bruix J., Cheng A.L., Meinhardt G., Nakajima K., Sanctis Y.D., Llovet J. Prognostic factors and predictors of sorafenib benefit in patients with hepatocellular carcinoma: analysis of two phase III studies. *J Hepatol* 2017; 67(5):999–1008; DOI:10.1016/j.jhep.2017.06.026.
11. Kudo M., Ueshima K., Chan S., Minami T., Chishina H., Aoki T., et al. Lenvatinib as an initial treatment in patients with intermediate-stage hepatocellular carcinoma beyond up-to-seven criteria and Child-Pugh a liver function: a proof-of-concept study. *Cancers (Basel).* 2019; 11(8):1 084 DOI:10.3390/cancers11081084.
12. Shio T., Suda G., Ogawa K., Shigesawa T., Suzuki K., Nakamura A., et al. Lenvatinib in patients with unresectable hepatocellular carcinoma who do not meet the REFLECT trial eligibility criteria. *Hepatol Res.* 2020; 50(8):966–977; DOI:10.1111/hepr.13511.
13. Ioannou G., Splan M., Weiss N., McDonald G., Beretta L., Lee S. Incidence and predictors of hepatocellular carcinoma in patients with cirrhosis. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2007; 5(8):938–945. DOI:10.1111/hepr.13511.
14. Kudo M., Finn R.S., Qin S., Han K.-H., Ikeda K., Piscauglia F., et al. Lenvatinib versus sorafenib in first-line treatment of patients with unresectable hepatocellular carcinoma: a randomised phase 3 non-inferiority trial. *Lancet.* 2018;391(10126):1163–1173. DOI:10.1016/S0140-6736(18)30207-1.
15. Alsina A., Kudo M., Vogel A., Cheng A.-L., Tak W.Y., Ryoo B.-Y., et al. Effects of Subsequent Systemic Anticancer Medication Following First Line Lenvatinib: A Post Hoc Responder Analysis from the Phase 3 REFLECT Study in Unresectable Hepatocellular Carcinoma. *Liver Cancer.* 2020; 9(1):93–104. DOI:10.1159/000504624.
16. Колбин А.С., Гомон Ю.М., Касимова А.Р., Курылев А.А., Бем А.Э. Реальная практика проведения клинико-экономических исследований лекарственных средств, входящих в федеральную программу высокозатратных нозологий. *ФАРМАКОЭКОНОМИКА. Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология.* 2022; 15(1):87–105. DOI:10.17749/2070-4909/farmakoeconomika.2022.107. [Kolbin A.S., Gomon Yu.M., Kasimova A.R., Kurylev A.A., Bem A.E. The real practice of clinical and economic research of drugs included in the Federal Program of High-Cost Nosologies. *FARMAKOEKONOMIKA. Modern Pharmacoeconomics and Pharmacoepidemiology.* 2022; 15(1):87–105. (In Russ.) DOI:10.17749/2070-4909/farmakoeconomika.2022.107].
17. Framework for FDA'S Real-World Evidence Program. URL: <https://www.fda.gov/media/120060/download> (дата обращения: 29.11.2021).
18. Журавлева Н.И., Шубина Л.С., Сухоруких О.А. Обзор методик оценки достоверности научных доказательств и убедительности рекомендаций, применяемых при разработке клинических рекомендаций в Российской Федерации. *ФАРМАКОЭКОНОМИКА. Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология.* 2019; 12(1): 34–41. DOI:10.17749/2070-4909.2019.12.1.34-41. [Zhuravleva N.I., Shubina L.C., Sukhorukikh O.A. The use of the level of evidence and grade of recommendations scales in developing clinical guidelines in the Russian Federation. *FARMAKOEKONOMIKA. Modern Pharmacoeconomics and Pharmacoepidemiology.* 2019; 12(1): 34–41. (In Russ.) DOI:10.17749/2070-4909.2019.12.1.34-41].
19. Блинов Д.В., Акарачкова Е.С., Орлова А.С., Крюков Е.В., Корабельников Д.И. Новая концепция разработки клинических рекомендаций в России. *ФАРМАКОЭКОНОМИКА. Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология.* 2019; 12(2):125–144. DOI:10.17749/2070-4909.2019.12.2.125-144. [Blinov D.V., Akarachkova E.S., Orlova A.S., Kryukov E.V., Korabelnikov D.I. New framework for the development of clinical guidelines in Russia. *FARMAKOEKONOMIKA. Modern Pharmacoeconomics and Pharmacoepidemiology.* 2019; 12(2): 125–144 (In Russ.). DOI:10.17749/2070-4909.2019.12.2.125-144].
20. Бузуверова О.О., Федяева В.К., Сухоруких О.А. Методологические и практические аспекты применения метода RAND/UCLA для разработки клинических рекомендаций и критерии оценки качества медицинской помощи. *ФАРМАКОЭКОНОМИКА. Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология.* 2019; 12(4): 327–332. DOI:10.17749/2070-4909.2019.12.4.327-332. [Buzuverova O.O., Fedyaeva V.K., Sukhorukikh O.A. Developing clinical guidelines and assessing the quality of medical care using the RAND/UCLA method. *FARMAKOEKONOMIKA. Modern Pharmacoeconomics and Pharmacoepidemiology.* 2019; 12(4): 327–332. (In Russ.) DOI:10.17749/2070-4909.2019.12.4.327-332].
21. Омельяновский В.В., Максимкина Е.А., Ивакненко О.И., Авксентьевая М.В., Сура М.В., Хачатрян Г.Р. Совершенствование системы формирования перечней лекарственных препаратов для медицинского применения: анализ изменений Постановления Правительства РФ №871. *ФАРМАКОЭКОНОМИКА. Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология.* 2020; 13(2): 113–123. DOI:10.17749/2070-4909/farmakoeconomika.2020.032. [Omelyanovskiy V.V., Maksimkina E.A., Ivakhnenko O.I., Avxentyeva M.V., Sura M.V., Khachatryan G.R. Im-

- provements to the formation of lists of drugs for medical use: analysis of changes in the Government Decree no. 871. FAR-MAKOEKONOMIKA. Modern Pharmacoeconomics and Pharmacoepidemiology. 2020; 13(2): 113–123. (In Russ.) DOI:10.17749/2070-4909/farmakoekonomika.2020.032].
22. Elsayes K.M., Kielar A.Z., Elmohr M.M., Chernyak V., Masch W.R., Furlan A., et al. White paper of the Society of Abdominal Radiology hepatocellular carcinoma diagnosis disease-focused panel on LI-RADS v2018 for CT and MRI. Abdominal Radiology. 2018; 43(10): 2625–2642. DOI:10.1007/s00261-018-1744-4.
  23. Elsayes K. M., Kielar A.Z., Chernyak V., Morshid A., Furlan A., Masch W.R., et al. LI-RADS: a conceptual and historical review from its beginning to its recent integration into AASLD clinical practice guidance. Journal of hepatocellular carcinoma. 2019; 6: 49–69. DOI:10.2147/JHC.S186239.
  24. Marks R. M., Masch W. R., Chernyak V. LI-RADS: past, present, and future, from the AJR special series on radiology reporting and data systems. American Journal of Roentgenology. 2021; 216(2): 295–304. DOI:10.2214/AJR.20.24272.
  25. Chernyak V., Santillan C.S., Papadatos D., Sirlin C.B. LI-RADS® algorithm: CT and MRI. Abdom Radiol. 2018; 43(1): 111–26. DOI:10.1007/s00261-017-1228-y.
  26. Ludwig D.R., Fraum T.J., Cannella R., Tsai R., Naeem M., LeBlanc M., et al. Expanding the Liver Imaging Reporting and Data System (LI-RADS) v2018 diagnostic population: performance and reliability of LI-RADS for distinguishing hepatocellular carcinoma (HCC) from non-HCC primary liver carcinoma in patients who do not meet strict LI-RADS high-risk criteria. HPB (Oxford). 2019; 21(12): 1697–1706; DOI:10.1016/j.hpb.2019.04.007.
  27. Рак печени (гепатоцеллюлярный). Клинические рекомендации. Ассоциация онкологов России, Общероссийская общественная организация «Российское общество клинической онкологии», Общероссийская общественная организация содействия развитию лучевой диагностики и терапии "Российское общество рентгенологов и радиологов". [https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/1\\_2](https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/1_2). Liver cancer (hepatocellular). Clinical guidelines. Association of Oncologists of Russia, All-Russian Public Organization "Russian Society of Clinical Oncology", All-Russian Public Organization for the Promotion of the Development of Radiation Diagnostics and Therapy "Russian Society of Radiologists and Radiologists".
  28. Rimassa L., Santoro A. Sorafenib therapy in advanced hepatocellular carcinoma: the SHARP trial. Expert review of anticancer therapy. 2009; 9(6): 739–745. DOI: 10.1586/era.09.41.
  29. Bolondi L., Burroughs A., Dufour J.-F., Galle P., Mazzaferro V., Piscaglia F., Raoul J. Heterogeneity of Patients with Intermediate (BCLC B) Hepatocellular Carcinoma: Proposal for a Subclassification to Facilitate Treatment Decisions. Seminars in Liver Disease. 2013; 32(04), 348–359. DOI:10.1055/s-0032-1329906.
  30. Ha Y., Shim J.H., Kim S.-O., Kim K.M., Lim Y.-S., Lee H.C. Clinical appraisal of the recently proposed Barcelona Clinic Liver Cancer stage B subclassification by survival analysis. Journal of gastroenterology and hepatology. 2014; 29(4): 787–793. DOI:10.1111/jgh.12452.
  31. Kuo Y. H., Lu S.-N., Chen Y.-Y., Kee K.-M., Yen Y.-H., Hung C.-H., et al. Real-world lenvatinib versus sorafenib in patients with advanced hepatocellular carcinoma: a propensity score matching analysis. Frontiers in oncology. 2021; 11: 737–767. DOI:10.3389/fonc.2021.737767.
  32. Lee S. W., Yang S.-S., Lien H.-C., Peng Y.-C., Ko C.-W., Lee T.-Y. Efficacy of lenvatinib and sorafenib in the real-world first-line treatment of advanced-stage hepatocellular carcinoma in a Taiwanese population. Journal of Clinical Medicine. 2022; 11(5): 1444. DOI:10.3390/jcm11051444 .
  33. Cheng A. L., Qin S., Ikeda M., Galle P.R., Ducreux M., Kim T.-Y., et al. Updated efficacy and safety data from IMbrave150: Atezolizumab plus bevacizumab vs. sorafenib for unresectable hepatocellular carcinoma. Journal of hepatology. 2022; 76(4): 862–873. DOI:10.1016/j.jhep.2021.11.030.
  34. Kim B. K., Cheon J., Kim H., Kang B., Ha Y., Kim D.Y., et al. Atezolizumab/bevacizumab vs. lenvatinib as first-line therapy for unresectable hepatocellular carcinoma: A Real-World, Multi-Center Study. Cancers. 2022; 14(7): 1747. DOI:10.3390/cancers14071747.
  35. Zhang X., Wang J., Shi J., Jia X., Dang S., Wang W. Cost-effectiveness of atezolizumab plus bevacizumab vs sorafenib for patients with unresectable or metastatic hepatocellular carcinoma. JAMA Network Open. 2021; 4(4): e214846-e214846. DOI:10.1001/jamanetworkopen.2021.4846.

#### Information about the authors

**Vladislav V. Petkau\*** – Cand. Sci. (Med.), Deputy Chief Physician for Drug Therapy, Sverdlovsk Regional Oncological Dispensary, Assoc. Prof., Department of Oncology and Radiation Diagnostics, Ural State Medical University. Contact information: vpetkau@yandex.ru; 620039, Ekaterinburg, Soboleva str., 29; 620028, Ekaterinburg, Repina str., 3. ORCID ID 0000-0002-0342-4007

**Alexander V. Sultanbaev** – Cand. Sci. (Med.), Head of the Department of Antitumor Drug Therapy, Republican Clinical Oncological Dispensary. Contact information: rkodrb@yandex.ru; 450054, Ufa, Republic of Bashkortostan, Prospekt Oktyabrya, 73/1. ORCID ID 0000-0003-0996-5995

**Konstantin V. Menshikov** – Cand. Sci. (Med.), Assoc. Prof., Department of Oncology with Courses of Oncology and Pathological Anatomy, Bashkir State Medical University; Oncologist, Surgical Department No. 8 of the Republican Clinical Oncological Dispensary. Contact information: kmenshikov80@bk.ru; 450054, Ufa, Republic of Bashkortostan, Prospekt Oktyabrya, 73/1. ORCID ID 0000-0003-3734-2779,

\* Corresponding author / Автор, ответственный за переписку

#### Сведения об авторах

**Петкав Владислав Владимирович\*** – кандидат медицинских наук, заместитель главного врача по лекарственной терапии, ГАУЗ СО «Свердловский областной онкологический диспансер», доцент кафедры онкологии и лучевой диагностики, ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет». Контактная информация: vpetkau@yandex.ru; 620039, Ека-теринбург, ул. Соболева, 29; 620028, Екатеринбург, ул. Репина, 3. ORCID ID 0000-0002-0342-4007

**Султанбаев Александр Валерьевич** – кандидат медицинских наук, заведующий отделом противоопухолевой лекарственной терапии ГАУЗ Республиканского клинического онкологического диспансера МЗ РБ. Контактная информация: rkodrb@yandex.ru; 450054, Рес-публика Башкортостан, г. Уфа, ул. проспект Октября, 73/1. ORCID ID 0000-0003-0996-5995

**Меньшиков Константин Викторович** – кандидат медицинских наук, доцент кафедры онкологии с курсами онкологии и патологической анатомии ИДПО БГМУ, врач-онколог хирургического отделения № 8 Республиканского клинического онкологического диспансера МЗ РБ. Контактная информация: kmenshikov80@bk.ru; 450054, Рес-публика Башкортостан, г. Уфа, ул. проспект Октября, 73/1. ORCID ID 0000-0003-3734-2779

**Artur S. Antipin** — Oncologist, Oncological Day Hospital for Antitumor Drug Therapy (Chemotherapy), Chelyabinsk Regional Clinical Center of Oncology and Nuclear Medicine. Contact information: aachemojob@gmail.com; 454087, Chelya-binsk, Blukhera str., 42. ORCID ID 0000-0003-3147-7023

**Mikhail V. Volkonsky** — Cand. Sci. (Biol.), Head of Day Hospital No. 1 (Chemotherapy), Moscow City Oncological Hospital No. 62 of the Moscow City Health Department. Contact information: mux19@yandex.ru; 143423 Moscow Region, Krasnogorsk District, Stepanovskoye, Istra, 27, build. 1–26. ORCID 0000-0001-5049-6559

**Viktoria M. Filippova** — Physician, Day Hospital No. 1 (Chemotherapy), Moscow City Oncological Hospital No. 62 of the Moscow City Health Department. Contact information: mux19@yandex.ru; 143423 Moscow Region, Krasnogorsk District, Stepanovskoye, Istra, 27, build. 1–26. ORCID 0000-0003-1990-175X

**Yuliya V. Vasilyeva** — Physician, Day Hospital No. 1 (Chemotherapy), Moscow City Oncological Hospital No. 62 of the Moscow City Health Department. Contact information: mux19@yandex.ru; 143423 Moscow Region, Krasnogorsk District, Stepanovskoye, Istra, 27, build. 1–26. ORCID 0000-0001-6394-1578

**Andrey A. Tarkhanov** — Head of the Department of X-ray Surgical Methods of Diagnosis and Treatment, Sverdlovsk Regional Oncological Center. Contact information: andrey.tarkhanov@gmail.com; 620039, Yekaterinburg, Soboleva str., 29. ORCID ID: 000-0002-9584-0859

**Milyausha R. Mukhitova** — Cand. Sci. (Med.), Head of Day Hospital No. 1, M.Z. Sigal Republican Clinical Oncological Dispensary of the Ministry of Health of the Republic of Tatarstan. Contact information: Mukhitova.m.r@gmail.com; 420029, Ka-zan, Sibirsky Trakt, 29. ORCID 0000-0002-0741-624X

**Makhabbat Z. Murzalina** — Oncologist, Orenburg Regional Clinical Oncology Dispensary. Contact information: tyulegenova88@mail.ru; 462600 Orenburg, Prospekt Gagarina, 11. ORCID ID: 0000-0003-0078-7467

**Alfiya R. Safarova** — Head of Day Hospital No. 3 (Almetyevsk), M.Z. Sigal Republican Clinical Oncological Dispensary of the Ministry of Health of the Republic of Tatarstan. Contact information: alfiya70-2009@mail.ru; 420029 Kazan, Sibirsky Trakt, 29. ORCID ID: 0000-0002-2988-3746

**Антипин Артур Сергеевич** — врач-онколог, Онкологический дневной стационар противоопухолевой лекарственной терапии (химиотерапии), ГБУЗ «Челябинский областной клинический центр онкологии и ядерной медицины». Контактная информация: aachemojob@gmail.com; 454087, г. Челябинск, ул. Блюхера, д. 42. ORCID ID 0000-0003-3147-7023

**Волконский Михаил Викторович** — кандидат биологических наук, заведующий дневным стационаром № 1 (химиотерапевтический), ГБУЗ города Москвы «Московская городская онкологическая больница № 62 Департамента здравоохранения города Москвы». Контактная информация: mux19@yandex.ru; 143423 МО, Красногорский район, п/о Степановское, пос. Истра, д.27, стр. с 1 по 26. ORCID 0000-0001-5049-6559

**Филиппова Виктория Михайловна** — врач дневного стационара № 1 (химиотерапевтический), ГБУЗ города Москвы «Московская городская онкологическая больница № 62 Департамента здравоохранения города Москвы». Контактная информация: mux19@yandex.ru; 143423 МО, Красногорский район, п/о Степановское, пос. Истра, д.27, стр. с 1 по 26. ORCID 0000-0003-1990-175X

**Васильева Юлия Владимировна** — врач дневного стационара № 1 (химиотерапевтический), ГБУЗ города Москвы «Московская городская онкологическая больница № 62 Департамента здравоохранения города Москвы». Контактная информация: mux19@yandex.ru; 143423 МО, Красногорский район, п/о Степановское, пос. Истра, д.27, стр. с 1 по 26. ORCID 0000-0001-6394-1578

**Тарханов Андрей Андреевич** — заведующий отделением рентгенохирургических методов диагностики и лечения, ГАУЗ СО «Свердловский областной онкологический диспансер». Контактная информация: andrey.tarkhanov@gmail.com; 620039, Екатеринбург, ул. Соболева, 29. ORCID ID: 000-0002-9584-0859

**Мухитова Миляуша Расиховна** — кандидат медицинских наук, заведующая Дневным стационаром № 1, ГАУЗ «Республиканский клинический онкологический диспансер Министерства здравоохранения Республики Татарстан имени профессора М.З. Сигала». Контактная информация: Mukhitova.m.r@gmail.com; 420029, г. Казань, ул. Сибирский тракт, 29. ORCID 0000-0002-0741-624X

**Мурзалина Махаббат Жикписбаевна** — врач-онколог ГБУЗ «Оренбургский областной клинический онкологический диспансер». Контактная информация: tyulegenova88@mail.ru; 462600, г. Оренбург, проспект Гагарина, д. 11. ORCID ID: 0000-0003-0078-7467

**Сафарова Альфия Риядовна** — заведующая дневным стационаром № 3 (г. Альметьевск), ГАУЗ «Республиканский клинический онкологический диспансер Министерства здравоохранения Республики Татарстан имени профессора М.З. Сигала». Контактная информация: alfiya70-2009@mail.ru; 420029, г. Казань, ул. Сибирский тракт, 29. ORCID ID: 0000-0002-2988-3746

Submitted: 31.05.22 Accepted: 14.07.2022 Published: 30.09.2022  
Поступила: 31.05.22 Принята: 14.07.2022 Опубликована: 30.09.2022



# Согласительное совещание Европейского общества нейрогастроэнтерологии и моторики по гастропарезу (2020): какие вопросы остаются нерешенными?

А.А. Шептулин, А.С. Трухманов, О.А. Сторонова\*, Д.Е. Румянцева

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

**Цель исследования:** провести анализ итогового документа согласительного совещания Европейского общества нейрогастроэнтерологии и моторики по гастропарезу, состоявшегося в 2020 г.

**Основные положения.** Оценка результатов голосования по представленным положениям согласительного совещания показала, что среди экспертов наблюдается высокий уровень согласия в отношении определения гастропареза, основных заболеваний, при которых он возникает, существующих методов диагностики. В то же время отмечается расхождение взглядов, касающихся роли отдельных патогенетических звеньев гастропареза и их связи с клиническими симптомами, а также эффективности лекарственных препаратов различных групп и других методов лечения.

**Заключение:** патофизиологические механизмы гастропареза и эффективность различных методов лечения нуждаются в дальнейших исследованиях.

**Ключевые слова:** гастропарез, нарушения моторики желудка и двенадцатиперстной кишки, прокинетики  
**Конфликт интересов:** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Для цитирования:** Шептулин А.А., Трухманов А.С., Сторонова О.А., Румянцева Д.Е. Согласительное совещание Европейского общества нейрогастроэнтерологии и моторики по гастропарезу (2020): какие вопросы остаются нерешенными? Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2022;32(4):89–94.<https://doi.org/10.22416/1382-4376-2022-32-4-89-94>

## European Society for Neurogastroenterology and Motility Consensus on Gastroparesis: What Issues Remain Unresolved?

Arkadiy A. Sheptulin, Alexander S. Trukhmanov, Olga A. Storonova\*, Diana E. Rumyantseva  
*Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia*

**Aim:** to analyse the document of the European Society for Neurogastroenterology and Motility consensus on gastroparesis, held in 2020.

**Key findings.** The evaluation of the voting results on the submitted statements of the consensus meeting shows that there is a high level of agreement among the experts regarding the definition of gastroparesis, the main diseases in which it occurs, and the existing diagnostic methods. At the same time, there is a divergence of views regarding the role of individual pathogenetic factors of gastroparesis and their relationship with clinical symptoms, as well as the effectiveness of drugs of various groups and other treatment methods.

**Conclusion.** The pathophysiological mechanisms of gastroparesis and the effectiveness of various treatment methods need further research.

**Keywords:** gastroparesis, disorders of gastroduodenal motility, prokinetics

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

**For citation:** Sheptulin A.A., Trukhmanov A.S., Storonova O.A., Rumyantseva D.E. European Society for Neurogastroenterology and Motility Consensus on Gastroparesis: What Issues Remain Unresolved? Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology. 2022;32(4):89–94. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2022-32-4-89-94>

В 2020 г. под руководством президента Римского комитета по изучению нарушений взаимодействия «головной мозг – кишечник» (Rome Foundation for Disorders of Gut-Brain Interactions, DGBIs) J. Tack (Бельгия) был принят итоговый документ согласительного совещания Европейского общества нейро-гастроэнтерологии и моторики (European Society Neurogastroenterology and Motility, ESNM), посвященного гастропарезу. В совещании приняли участие 40 экспертов из 22 стран, в том числе такие известные гастроэнтерологи, как G. Barbara (Италия), D. Dumitrascu (Румыния), G. Karamanolis (Греция), C. O'Morain (Ирландия), E. Savarino (Италия), H. Törnblom (Швеция), T. Vanuytsel (Бельгия), F. Zerbib (Франция). Россия была представлена сотрудниками кафедры и клиники пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии ИКМ им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» А.А. Шептулиным, О.А. Стороновой и Д.Е. Румянцевой. Эксперты оценивали справедливость в общей сложности 88 положений. При этом положение считалось принятым, если за него голосовали более 80 % экспертов.

Целью указанного совещания было достижение консенсуса по следующим аспектам гастропареза: определение и клиническая характеристика, этиологические факторы и патофизиологические механизмы, диагностика и лечение с упором на такую форму данного заболевания, как идиопатический гастропарез. Финальная встреча экспертов, запланированная на октябрь 2020 г., была отменена из-за пандемии COVID-19. Одобрение принятого итогового документа прошло в дистанционном режиме [1].

Первый раздел итогового документа согласительного совещания содержит положения, касающиеся дефиниции гастропареза и описания имеющихся у таких больных симптомов.

«*Положение 1.1. Гастропарез представляет собой симптом или комплекс симптомов, связанных с замедлением опорожнения желудка при отсутствии механической обструкции (уровень одобрения (УО): 100 %).*

«*Положение 1.2. Гастропарез представляет собой симптом или комплекс симптомов, связанных с выраженными нарушениями двигательной функции желудка при отсутствии механической обструкции (УО: 85 %).*

«*Положение 1.3. Основными симптомами гастропареза являются тошнота и рвота (УО: 85 %).*

«*Положение 1.4. У больных с гастропарезом часто наблюдаются диспепсические симптомы, такие как чувство переполнения после еды, раннее насыщение, боль в эпигастрии, ощущение вздутия в верхней части живота и отрыжка (УО: 95 %).*

«*Положение 1.5. Симптомы гастропареза часто пересекаются с симптомами функциональной диспепсии (ФД) (главным образом*

*посттрандиального дистресс-синдрома (ПДС), реже – синдрома боли в эпигастрии (СПБ)) (УО: 90 %).*

Представленные положения характеризуются высокой степенью одобрения и подчеркивают, с одной стороны, обязательность наличия у больных с гастропарезом замедления эвакуации из желудка и отсутствия механического препятствия для его опорожнения, а с другой стороны, констатируют, что у больных с гастропарезом могут быть и другие расстройства двигательной функции желудка (например, нарушения аккомодации желудка или антродуоденальной координации).

Важной в практическом плане является отмеченная высокая частота сочетания симптомов гастропареза (тошнота, рвота) с симптомами ФД (преимущественно проявлениями ПДС), что может обуславливаться общностью патофизиологических механизмов обоих заболеваний и вызывать трудности при проведении дифференциального диагноза [2–5].

Второй раздел итогового документа согласительного совещания включает в себя положения, касающиеся эпидемиологических аспектов гастропареза, а также его этиологических факторов.

«*Положение 2.1. Данные о частоте и распространенности гастропареза отсутствуют главным образом потому, что их получение требует исследования эвакуаторной функции желудка, которое на популяционном уровне не проводится (УО: 93 %).*

«*Положение 2.2. Сахарный диабет является фактором риска развития гастропареза (УО: 100 %).*

«*Положение 2.3. Острые желудочно-кишечные инфекции служат фактором риска возникновения гастропареза (УО: 59 %).*

«*Положение 2.4. Резекция желудка, ваготомия, бариатрические операции, а также антирефлюксные вмешательства могут быть факторами риска развития гастропареза (УО: 85 %).*

«*Положение 2.5. Гипотиреоз является фактором риска возникновения гастропареза (УО: 56 %).*

«*Положение 2.6. Некоторые неврологические заболевания (например: болезнь Паркинсона, рассеянный склероз, амилоидная нейропатия) связаны с повышенным риском развития гастропареза (УО: 85 %).*

«*Положение 2.7. Некоторые заболевания соединительной ткани ассоциированы с повышенным риском возникновения гастропареза (УО: 85 %).*

«*Положение 2.8. Некоторые лекарственные препараты (например, опиоиды) могут способствовать развитию гастропареза (УО: 100 %).*

Поскольку диагноз гастропареза предполагает обязательное определение времени опорожнения желудка и исключение механической обструкции верхних отделов желудочно-кишечного тракта (что можно сделать только при проведении специальных

исследований), это объясняет отсутствие популяционных данных о частоте и распространенности указанного заболевания.

Эксперты проявили единодушие в оценке доказанных этиологических факторов гастропареза (отсутствующих при идиопатическом гастропарезе), отнеся к ним сахарный диабет (УО: 100 %), хирургические вмешательства (резекция желудка, vagotomy, бариатрические и антирефлюксные операции) (УО: 85 %), неврологические заболевания (болезнь Паркинсона, рассеянный склероз, амилоидная нейропатия) (УО: 90 %), некоторые заболевания соединительной ткани (УО: 85 %), прием определенных лекарственных препаратов (опиоиды) (УО: 100 %). Пищевые токсионинфекции и гипотиреоз не были отнесены к факторам, способствующим возникновению гастропареза (УО соответственно: 59 и 56 %), хотя имеются работы о возможном значении перенесенной энтеровирусной инфекции для последующего развития гастропареза [6].

В третьем разделе оценивается влияние гастропареза на социально-экономическую сферу жизни больных. Получили одобрение экспертов положения о том, что гастропарез служит значимой причиной финансовых затрат системы здравоохранения (УО: 85 %), ассоциирован с существенным снижением качества жизни (УО: 93 %) и такими психосоциальными факторами, как повышенная тревожность и депрессия (УО: 83 %). Положение о способности гастропареза вызывать потерю массы тела не получила необходимого процента одобрения (УО: 70 %), но при ее обнаружении признано необходимым исключение наличия у больных нарушений «пищевого поведения» (УО: 98 %).

Сравнительно высокий (но недостаточный для принятия) уровень одобрения был вынесен в отношении положений о том, что гастропарез ведет к значительным финансовым расходом самого пациента (УО: 65 %), является важной причиной падения производительности труда (УО: 78 %), что на обращаемость больных за медицинской помощью влияют выраженность симптомов и их воздействие на социально-экономический статус (УО: 78 %), доступность медицинской помощи (УО: 54 %), сопутствующие психосоциальные расстройства (УО: 40 %). Не было также утверждено положение, что гастропарез ассоциирован со снижением ожидаемой продолжительности жизни (УО: 18 %).

Четвертый раздел итогового документа, посвященный патофизиологическим механизмам гастропареза, достаточно неожиданно начинается с не-принятия следующего положения:

*«Положение 4.1. Замедление опорожнения желудка лежит в основе возникновения симптомов гастропареза (УО: 28 %).»*

Как уже говорилось выше, замедление опорожнения желудка является краеугольным камнем дефиниции данного состояния. Логично рассуждать,

что эти нарушения будут играть также роль ведущего патофизиологического механизма в возникновении жалоб. В недавно опубликованном обзоре ведущего американского гастроэнтеролога M. Camilleri и его коллег, прицельно занимающихся нарушениями моторики желудка [2], было подчеркнуто, что замедление эвакуации твердой пищи из желудка, отмечающееся при гастропарезе, имеет своим следствием возникновение основных клинических симптомов данного заболевания: раннего насыщения, чувства переполнения и вздутия в эпигастрии после еды, тошноты, рвоты, отрыжки.

В свою очередь, положения о значении в развитии гастропареза таких факторов, как нарушение аккомодации желудка и повышение висцеральной чувствительности желудка к растяжению, хотя не набрали при голосовании необходимого минимума, но все же получили достаточно высокий процент голосов (УО соответственно: 75 и 73 %). Эти изменения считаются в настоящее время важными патофизиологическими звенями гастропареза [2, 7].

Не набрали нужного для одобрения процента голосов и положения о роли в возникновении гастропареза таких патофизиологических факторов, как снижение содержания в стенке желудка клеток Кахаля (УО: 60 %), потеря в ней нервных окончаний (УО: 65 %) и гладкомышечных волокон (УО: 53 %), расстройства функций парасимпатической нервной системы (УО: 68 %), нарушение восприятия сигналов, поступающих из гастродуоденальной области (УО: 58 %), наличие депрессии и тревоги (УО: 43 %), а также наследственной предрасположенности (УО: 55 %), хотя в имеющейся литературе указанным факторам отводится существенная роль в развитии гастропареза [2].

Несмотря на достаточно высокий уровень одобрения, не были также утверждены положения о том, что в возникновении гастропареза не участвуют такие факторы, как инфекция *Helicobacter pylori* (УО: 60 %), изменения секреции соляной кислоты (УО: 78 %), нарушения освобождения гастроинтестинальных пептидов (УО: 60 %), повышенная чувствительность дуodenальной слизистой оболочки к содержимому двенадцатиперстной кишки (УО: 70 %), изменения состава микробиоты в ее просвете (УО: 59 %). Это можно объяснить противоречивостью опубликованных данных о значении приведенных выше факторов в развитии гастропареза.

Пятый раздел итогового документа содержит положения, касающиеся диагностики гастропареза.

*«Положение 5.1. Проведение эзофагогастродуоденоскопии для постановки диагноза гастропареза является обязательным (УО: 93 %).»*

Выполнение эзофагогастродуоденоскопии пациентам с подозрением на гастропарез должно предшествовать оценке эвакуаторной функции желудка, поскольку оно позволяет исключить механические препятствия, вызывающие нарушения опорожнения желудка, что является обязательным условием постановки данного диагноза.

«Положение 5.3. Выявление отклонений в результатах оценки времени эвакуации из желудка является обязательным условием постановки диагноза гастропареза (УО: 98 %)».

«Положение 5.4. Применение сцинтиграфии для определения времени опорожнения желудка позволяет поставить обоснованный диагноз гастропареза (УО: 98 %)».

«Положение 5.5. Оценка времени эвакуации из желудка с помощью дыхательного теста позволяет поставить обоснованный диагноз гастропареза (УО: 95 %)».

Необходимость обязательного обнаружения замедления опорожнения желудка заложена в определении понятия гастропарез, а сцинтиграфия желудка и дыхательный тест с октановой кислотой, меченной изотопом  $^{13}\text{C}$ , служат в настоящее время самыми распространенными методами диагностики данного заболевания [2].

Не были одобрены положения о том, что обнаружение при эзофагогастродуоденоскопии, проведенной натощак, остатков пищи в желудке является значимым признаком гастропареза (УО: 40 %), что применение беспроводной капсулы и ультразвукового исследования желудка помогает в распознавании данного заболевания (УО, соответственно, 33 и 18 %).

Самым объемным оказался шестой раздел, содержащий 39 положений, касающихся применяющихся в настоящее время методов лечения больных с гастропарезом. Были одобрены положения о целесообразности соблюдения такими пациентами диетических рекомендаций (УО: 85 %) и оказания им нутритивной поддержки в форме энтерального и парентерального питания в случаях значительной потери массы тела или непрекращающейся рвоты (УО: 98 %).

Противоречивыми оказались результаты голосования по положениям, касающимся эффективности прокинетиков при лечении гастропареза.

С одной стороны, получило одобрение положение об эффективности при гастропарезе антагонистов  $\text{D}_2$ -дофаминовых рецепторов (УО: 86 %); с другой стороны, не набрал нужного процента голосов тезис об эффективности прокинетиков при этом заболевании (УО: 75 %), хотя антагонисты  $\text{D}_2$ -дофаминовых рецепторов входят именно в эту группу. Кроме того, не было одобрено положение об эффективности итоприда, частично являющегося блокатором  $\text{D}_2$ -рецепторов дофамина (УО: 35 %). В то же время было утверждено положение об эффективности при гастропарезе агонистов  $5\text{-HT}_4$ -серотониновых рецепторов (УО: 85 %).

Комментируя эти результаты, следует отметить, что антагонист  $\text{D}_2$ -дофаминовых рецепторов метоклопрамид официально разрешен FDA (Food and Drug Administration, Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США) для лечения диабетического гастропареза, однако серьезные побочные эффекты, обусловленные

центральным действием препарата (в частности, экстрапирамидные расстройства), могут затруднить его применение [8]. Домперидон, блокатор периферических  $\text{D}_2$ -дофаминовых рецепторов, также оказывается эффективным в лечении гастропареза [9], но его использование сдерживается возможностью влияния препарата на продолжительность интервала Q-T. Агонисты  $5\text{-HT}_4$ -серотониновых рецепторов цизаприд и тегасерод изъяты из обращения в связи с риском развития серьезных сердечно-сосудистых осложнений. Что же касается проказолприда, тоже входящего в данную группу, то этот препарат хорошо зарекомендовал себя в лечении больных с гастропарезом [10], однако в соответствии с действующей инструкцией по его применению он рекомендован лишь для лечения запоров.

Не получили одобрения положения об эффективности других препаратов, способных усиливать моторику желудка, в частности, антагонистов рецепторов нейрокинина-1 (УО: 40 %), антагонистов  $5\text{-HT}_3$ -рецепторов (УО: 63 %), агонистов мотилиновых рецепторов (УО: 58 %) и рецепторов грелина (УО: 40 %), ингибиторов протонной помпы (УО: 10 %), а также трициклических антидепрессантов (УО: 8 %), селективных ингибиторов обратного захвата серотонина и норадреналина (УО, соответственно: 10 и 0 %), агонистов  $5\text{-HT}_{1A}$ -рецепторов (УО: 15 %), растительных препаратов (УО: 23 %), гипнотерапии (УО: 8 %), когнитивной терапии (УО: 15 %) и иглоукалывания (УО: 3 %).

Не были также признаны эффективными такие методы лечения гастропареза, как электростимуляция желудка (УО: 38 %), введение в привратник ботулотоксина (УО: 13 %), миотомия привратника (УО: 13 %, частичная или субтотальная гастрэктомия (УО: 18 %).

Седьмой раздел итогового документа согласительного совещания посвящен оценке прогноза больных с гастропарезом. Было утверждено положение о том, что прогноз при гастропарезе зависит от вызвавшей его причины (УО: 88 %), и, напротив, не были одобрены положения о том, что отдаленный прогноз у больных с гастропарезом следует считать неблагоприятным (УО: 35 %) и что у таких пациентов оказывается более короткой ожидаемая продолжительность жизни (УО: 25 %).

Низкий уровень одобрения многих препаратов и методов немедикаментозного лечения гастропареза объясняется недостаточным числом проведенных исследований, их слабой доказательной базой, противоречивостью полученных результатов, применением многих препаратов по незарегистрированным показаниям (off-label) [11–13].

Таким образом, оценка результатов голосования по положениям итогового документа согласительного совещания ESNM показывает, что в настоящее время среди экспертов существует единство мнений, касающихся определения гастропареза, круга заболеваний, при которых он возникает, современных методов его диагностики. При этом,

однако, имеется расхождение взглядов в отношении роли отдельных этиологических и патогенетических факторов гастропареза и их возможной связи с клиническими симптомами заболевания,

а также эффективности лекарственных препаратов различных групп и немедикаментозных методов лечения. Все это указывает на необходимость дальнейшего исследования этой актуальной проблемы.

### Литература / References

1. Schol J., Wauters L., Dickman R., Drug V., Mulak A., Serra J., et al., the ESNM Gastroparesis Consensus Group. United European Gastroenterology (UEG) and European Society for Neurogastroenterology and Motility (ESNM) consensus on gastroparesis. *United European Gastroenterol J.* 2021;9:287–306. DOI: 10.1002/ueg2.12060
2. Camilleri M., Chedid V., Ford C.A., Haruma K., Horowitz M., Jones K.L., et al. Gastroparesis. *Nat Rev Dis Primers.* 2018;4(1):41. DOI: 10.1038/s41572-018-0038-z
3. Cangemi D.J., Lacy B.E. Gastroparesis and functional dyspepsia: different diseases or different ends of the spectrum? *Curr Opin Gastroenterol.* 2020;36(6):509–17. DOI: 10.1097/MOG.0000000000000677
4. Bharucha A.E. Epidemiology and natural history of gastroparesis. *Gastroenterol Clin North Am.* 2015;44(1):9–19. DOI: 10.1016/j.gtc.2014.11.002
5. Hasler W.L., Wilson L.A., Parkman H.P., Koch K.L., Abell T.L., Nguyen L., et al. Factors related to abdominal pain in gastroparesis: contrast to patients with predominant nausea and vomiting. *Neurogastroenterol Motil.* 2013;25(5):427–38. DOI: 10.1111/jnm.12091
6. Barkin J.A., Czul F., Barkin J.S., Klimas N.G., Rey I.R., Moshiree B. Gastric enterovirus infection: A possible causative etiology of gastroparesis. *Dig Dis Sci.* 2016;61(8):2344–50. DOI: 10.1007/s10620-016-4227-x
7. Bekkelund M., Sangnes D.A., Hatlebakk J.G., Aabakken L. Pathophysiology of idiopathic gastroparesis and implications for therapy. *Scand J Gastroenterol.* 2019;54(1):8–17. DOI: 10.1080/00365521.2018.1558280
8. Karamanolis G., Tack J. Promotility medications – now and in the future. *Dig Dis.* 2006;24(3–4):297–307. DOI: 10.1159/000092883
9. Schey R., Saadi M., Midani D., Roberts A.C., Parupalli R., Parkman H.P. Domperidone to treat symptoms of gastroparesis: benefits and side effects from a large single-center cohort. *Dig Dis Sci.* 2016;61(12):3545–51. DOI: 10.1007/s10620-016-4272-5
10. Carbone F., Van den Houte K., Clevers E., Andrews C.N., Papathanasiopoulos A., Holvoet L., et al. Prucalopride in gastroparesis: a randomized placebo-controlled crossover study. *Am J Gastroenterol.* 2019;114(8):1265–74. DOI: 10.14309/ajg.0000000000000304
11. Navas C.M., Patel N.K., Lacy B.E. Gastroparesis: medical and therapeutic advances. *Dig Dis Sci.* 2017;62(9):2231–40. DOI: 10.1007
12. Sullivan A., Temperley L., Ruban A. Pathophysiology, etiology and treatment of gastroparesis. *Dig Dis Sci.* 2020;65(6):1615–31. DOI: 10.1007/s10620-020-06287-2
13. Usai-Satta P., Bellini M., Morelli O., Geri F., Lai M., Basotti G. Gastroparesis: New insights into an old disease. *World J Gastroenterol.* 2020;26(19):2333–48. DOI: 10.3748/wjg.v26.i19.2333

### Сведения об авторах

**Шептулин Аркадий Александрович** — доктор медицинских наук, профессор кафедры пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный университет им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет) Министерства здравоохранения Российской Федерации  
Контактная информация: arkalshep@gmail.com; 119435, г. Москва, ул. Погодинская ул., д. 1, стр. 1.  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1395-9566>

**Трухманов Александр Сергеевич** — доктор медицинских наук, профессор кафедры пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет) Министерства здравоохранения Российской Федерации.  
Контактная информация: troukh@mail.ru; 119435, г. Москва, ул. Погодинская, д. 1, стр. 1.  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3362-2968>

**Сторонова Ольга Андреевна\*** — кандидат медицинских наук, врач отделения функциональной диагностики Клиники пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии им. В.Х. Василенко ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет) Министерства здравоохранения Российской Федерации.  
Контактная информация: storonova@yandex.ru; 119991, г. Москва, ул. Погодинская, д. 1, стр. 1.  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0960-1166>

\* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

### Information about the authors

**Arkadiy A. Sheptulin** — Dr. Sci. (Med.), Prof., Chair of Internal Diseases Propedeutics, Gastroenterology and Hepatology, Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).

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

**Alexander S. Trukhmanov** — Dr. Sci. (Med.), Prof., Chair of Internal Diseases Propedeutics, Gastroenterology and Hepatology, Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).

Contact information: troukh@mail.ru;  
119435, Moscow, Pogodinskaya str., 1, bld. 1.  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3362-2968>

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

Contact information: storonova@yandex.ru;  
119991, Moscow, Pogodinskaya str., 1, bld. 1.  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0960-1166>

**Румянцева Диана Евгеньевна** — кандидат медицинских наук, врач отделения гастроэнтерологии 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: diana-ryazanceva@yandex.ru;  
119435, г. Москва, ул. Погодинская, д. 1, стр. 1.  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7048-0538>

**Diana E. Rumyantseva** — Cand. Sci. (Med.), Physician, Department of Gastroenterology, Vasilenko Clinic of Internal Diseases Propaediatrics, Gastroenterology and Hepatology First Moscow State Medical University (Sechenov University). Contact information: diana-ryazanceva@yandex.ru; 119435, Moscow, Pogodinskaya str., 1, bld. 1. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7048-0538>

Поступила: 01.03.22 Принята: 01.06.2022 Опубликована: 30.09.2022  
Submitted: 01.03.22 Accepted: 01.06.2022 Published: 30.09.2022



# European Society of Neurogastroenterology and Motility Consensus on Gastroparesis (2020): What Issues Remain Unresolved?

Arkadiy A. Sheptulin, Alexander S. Trukhmanov, Olga A. Storonova\*, Diana E. Rumyantseva

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

**Aim:** to analyse the document of the European Society for Neurogastroenterology and Motility consensus on gastroparesis, held in 2020.

**Key findings.** The evaluation of the voting results on the submitted statements of the consensus meeting shows that there is a high level of agreement among the experts regarding the definition of gastroparesis, the main diseases in which it occurs, and the existing diagnostic methods. At the same time, there is a divergence of views regarding the role of individual pathogenetic factors of gastroparesis and their relationship with clinical symptoms, as well as the effectiveness of drugs of various groups and other treatment methods.

**Conclusion.** The pathophysiological mechanisms of gastroparesis and the effectiveness of various treatment methods need further research.

**Keywords:** gastroparesis, disorders of gastroduodenal motility, prokinetics

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

**For citation:** Sheptulin A.A., Trukhmanov A.S., Storonova O.A., Rumyantseva D.E. European Society for Neurogastroenterology and Motility Consensus on Gastroparesis: What Issues Remain Unresolved? Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology. 2022;32(4):89–94. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2022-32-4-89-94>

## Согласительное совещание Европейского общества нейрогастроэнтерологии и моторики по гастропарезу (2020): какие вопросы остаются нерешенными?

А.А. Шептулин, А.С. Трухманов, О.А. Сторонова\*, Д.Е. Румянцева

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

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

**Цель исследования:** провести анализ итогового документа согласительного совещания Европейского общества нейрогастроэнтерологии и моторики по гастропарезу, состоявшегося в 2020 г.

**Основные положения.** Оценка результатов голосования по представленным положениям согласительного совещания показала, что среди экспертов наблюдается высокий уровень согласия в отношении определения гастропареза, основных заболеваний, при которых он возникает, существующих методов диагностики. В то же время отмечается расхождение взглядов, касающихся роли отдельных патогенетических звеньев гастропареза и их связи с клиническими симптомами, а также эффективности лекарственных препаратов различных групп и других методов лечения.

**Заключение:** патофизиологические механизмы гастропареза и эффективность различных методов лечения нуждаются в дальнейших исследований.

**Ключевые слова:** гастропарез, нарушения моторики желудка и двенадцатиперстной кишки, прокинетики-

**Конфликт интересов:** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Для цитирования:** Шептулин А.А., Трухманов А.С., Сторонова О.А., Румянцева Д.Е. Согласительное совещание Европейского общества нейрогастроэнтерологии и моторики по гастропарезу (2020): какие вопросы остаются нерешенными? Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2022;32(4):89–94.<https://doi.org/10.22416/1382-4376-2022-32-4-89-94>

In 2020, under the leadership of the President of the Rome Foundation for Disorders of Gut-Brain Interactions (DGBIs) J. Tack (Belgium) was adopted the final document of the consensus of the European Society of Neurogastroenterology and Motility (ESNM) on gastroparesis. The consensus was attended by 40 experts from 22 countries, including such well-known gastroenterologists as G. Barbara (Italy), D. Dumitrescu (Romania), G. Karamanolis (Greece), C. O'Morain (Ireland), E. Savarino (Italy), H. Törnblom (Sweden), T. Vanuytsel (Belgium), F. Zerbib (France). Russia was represented by staff members of the Chair and Clinic of Internal Diseases Propedeutics, Gastroenterology and Hepatology, Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University) A.A. Sheptulin, O.A. Storonova and D.E. Rumyantseva. The experts assessed the fairness of a total of 88 statements and the statement was considered as accepted if more than 80 % of the experts were agree for it.

The purpose of this meeting was to reach consensus on the following aspects of gastroparesis: definition and clinical characterization, etiological factors and pathophysiological mechanisms, diagnosis and treatment with an emphasis on such a form of this disease as idiopathic gastroparesis. The final meeting of experts, scheduled for October 2020, was canceled due to the COVID-19 pandemic. Approval of the adopted final document was held remotely [1].

The first section of the final document of the consensus meeting contains statements concerning the definition of gastroparesis and a description of the symptoms of such patients.

*Statement 1.1. Gastroparesis refers to symptoms or set of symptoms that is (are) associated with delayed gastric emptying in the absence of mechanical obstruction. Overall agreement (OA): 100 %.*

*Statement 1.2. Gastroparesis refers to a symptom or set of symptoms that is (are) associated with severely disturbed gastric motor function in the absence of mechanical obstruction. OA: 85 %.*

*Statement 1.3. Nausea and vomiting are cardinal symptoms in gastroparesis. OA: 95 %.*

*Statement 1.4. Dyspeptic symptoms such as postprandial fullness, early satiation, epigastric pain, as well as bloating in the upper abdomen and belching are often present in gastroparesis patients. OA: 95 %.*

*Statement 1.5. Symptoms in gastroparesis patients overlap mainly with postprandial distress syndrome (PDS) and less with epigastric pain syndrome (EPS) symptoms of functional dyspepsia (FD). OA: 90 %.*

The presented statements are characterized by a high degree of approval and emphasize, on the one hand, the obligation of patients with gastroparesis to slow down the evacuation from the stomach and the absence of a mechanical obstacle to its emptying, and, on the other hand, note, that patients with gastroparesis

may have other disorders of the motor function of the stomach (for example, disorders of stomach accommodation or antroduodenal coordination).

Important in practical terms is the noted high frequency of combining the symptoms of gastroparesis (nausea, vomiting) with the symptoms of FD (predominantly manifestations of PDS), which may be due to the common pathophysiological mechanisms of both diseases and cause difficulties in conducting a differential diagnosis [2–5].

The second section of the final document of the consensus includes statements relating to the epidemiological aspects of gastroparesis as well as its etiological factors.

*Statement 2.1. The epidemiology of gastroparesis is not established, mainly because it requires gastric emptying testing which has not been done at the population level. OA: 93 %.*

*Statement 2.2. Diabetes is a risk factor for development of gastroparesis. OA: 100 %.*

*Statement 2.3. Acute gastrointestinal infection is a risk factor for development of gastroparesis. OA: 59 %.*

*Statement 2.4. Partial gastric resection/vagotomy, bariatric surgery, anti-reflux surgery are risk factors for development of gastroparesis. OA: 85 %.*

*Statement 2.5. Hypothyroidism is a risk factor for development of gastroparesis. OA: 56 %.*

*Statement 2.6. Some neurological disorders (e.g., Parkinson's disease, multiple sclerosis, amyloid neuropathy) are associated with increased risk for gastroparesis. OA: 90 %.*

*Statement 2.7. Some connective tissue diseases are associated with increased risk for gastroparesis. OA: 85 %.*

*Statement 2.8. Some drugs (e.g. opioids) are associated with increased risk for gastroparesis. OA: 100 %.*

Since the diagnosis of gastroparesis involves the mandatory determination of the time of emptying the stomach and the exclusion of mechanical obstruction of the upper gastrointestinal tract (which can only be done with special studies), this explains the lack of population data on the frequency and prevalence of this disease.

Experts showed unanimity in assessing the proven etiological factors of gastroparesis (absent in idiopathic gastroparesis), attributing to them diabetes mellitus (OA: 100 %), surgical interventions (gastric resection, vagotomy, bariatric and anti-reflux operations) (OA: 85 %), neurological diseases (Parkinson's disease, multiple sclerosis, amyloid neuropathy) (OA: 90 %), some connective tissue diseases (OA: 85 %), taking certain medications (opioids) (OA: 100 %). Food toxicoinfections and hypothyroidism were not classified as factors contributing to the occurrence of gastroparesis (OA, respectively, 59 % and 56 %), although there are publications on the possible significance of the transferred enterovirus infection for the subsequent development of gastroparesis [6].

The third section assesses the impact of gastroparesis on the socio-economic sphere of life of patients. It was approved by the experts that gastroparesis is a significant cause of financial costs for the health care system (OA: 85 %), associated with a significant decrease in the quality of life (OA: 93 %) and such psycho-social factors as increased anxiety and depression (OA: 83 %). The statement on the ability of gastroparesis to cause weight loss did not receive the necessary percentage of approval (OA: 70 %), but when it was detected, it was considered necessary to exclude the presence of eating disorders in patients (OA: 98 %).

A comparatively high (but insufficient for acceptance) level of approval was given to the statements that gastroparesis leads to a significant financial expenditure of the patient himself (OA: 65 %), is an important reason for the decline in labor productivity (OA: 78 %), that the severity of symptoms affects the access availability of medical care (OA: 54 %), concomitant psycho-social disorders (OA: 40 %). It was not approved that gastroparesis is associated with reduced life expectancy (OA: 18 %).

The fourth section of the final document, devoted to the pathophysiological mechanisms of gastroparesis, begins rather unexpectedly with the non-acceptance of the following statement:

*Statement 4.1. Delay in gastric emptying underlies symptom generation in gastroparesis. OA: 28 %.*

As mentioned above, slowing down the emptying of the stomach is the cornerstone of the definition of this condition. It is logical to reason that these disorders will also play the role of a leading pathophysiological mechanism in the occurrence of complaints. In a recently published review by the leading American gastroenterologist M. Camilleri and his colleagues, who focused on gastric motility disorders [2], emphasized that the slowing down of the evacuation of solid food from the stomach, noted in gastroparesis, has as a consequence the occurrence of the main clinical symptoms of this disease: early satiety, feeling of fullness and bloating in the epigastrium after eating, nausea, vomiting, belching.

In turn, the statements on the importance in the development of gastroparesis of such factors as impaired accommodation of the stomach and increased visceral sensitivity of the stomach to stretching, although they did not gain the necessary minimum in the voting, but still received a fairly high percentage of votes (OA, respectively, 75 % and 73 %). These disorders are currently considered as important pathophysiological mechanisms of gastroparesis [2, 7].

There did not get the necessary percentage of votes the statements on the role in the occurrence of gastroparesis of such pathophysiological factors as a decrease in the content of Cajal cells in the stomach wall (OA: 60 %), loss of nerve endings in it (OA: 65 %) and smooth muscle fibers in it (OA:

53 %), dysfunction of the parasympathetic nervous system (OA: 68 %), impaired perception of signals coming from the gastroduodenal region (OA: 58 %), the presence of depression and anxiety (OA: 43 %), as well as hereditary predisposition (OA: 55 %), although in the available literature these factors play a significant role in the development of gastroparesis [2].

Despite the rather high level of approval, there was also not accepted, that such factors as *Helicobacter pylori* infection (OA: 60 %), changes in hydrochloric acid secretion (OA: 78 %), impaired release of gastrointestinal peptides (OA: 60 %), hypersensitivity duodenal mucosa to the contents of the duodenum (OA: 70 %), changes in the composition of the microbiota in its lumen (UO: 59 %). This can be explained by the inconsistency of published data on the importance of the above factors in the development of gastroparesis.

The fifth section of the final document contains statements relating to the diagnosis of gastroparesis.

*Statement 5.1. Upper gastrointestinal endoscopy is mandatory for establishing a diagnosis of gastroparesis. OA: 93 %.*

Performing esophagogastroduodenoscopy in patients with suspected gastroparesis should precede the assessment of the evacuation function of the stomach, since it allows to exclude mechanical obstruction, that cause disorders of gastric emptying, which is a mandatory condition for making this diagnosis.

*Statement 5.3. An abnormal gastric emptying test is mandatory for establishing a diagnosis of gastroparesis. OA: 95 %.*

*Statement 5.4. Scintigraphic gastric emptying assessment is a valid test for diagnosing gastroparesis. OA: 98 %.*

*Statement 5.5. Breath test assessment is a valid test for diagnosing gastroparesis. OA: 95 %.*

The need for mandatory detection of a slowdown in the emptying of the stomach is inherent in the definition of gastroparesis, and gastric scintigraphy and a breath test with octanoic acid labeled with an isotope of 13C are currently the most common diagnostic methods for this disease [2].

There were not approved such statements, that the detection of food residues in the stomach during fasting esophagogastroduodenoscopy is a significant sign of gastroparesis (OA: 40 %), that the use of a wireless capsule and ultrasound examination of the stomach helps in the recognition of this disease (OA, respectively, 33 % and 18 %).

The most voluminous was the sixth section, which contains 39 statements concerning the currently used methods of treatment of patients with gastroparesis. There were approved statements on the advisability for such patients following dietary recommendations (OA: 85 %) and providing them with nutritional support in the form of enteral and parenteral nutrition in cases of significant weight loss or persistent vomiting (OA: 98 %).

The results of the vote on the statements regarding the effectiveness of prokinetics in the treatment of gastroparesis were contradictory.

On the one hand, there was approved the statement on the efficacy of D2-dopamine receptor antagonists in gastroparesis (OA: 86 %); on the other hand, the thesis on the effectiveness of prokinetics in this disease did not gain the necessary percentage of votes (OA: 75 %), although D2-dopamine receptor antagonists are included to this group. In addition, the statement on the efficacy of itopride, which is partially a blocker of D2-dopamine receptors was also not approved (OA: 35 %). At the same time, there was approved the statement on the effectiveness of 5-HT4-serotonin receptor agonists in gastroparesis (OA: 85 %).

Commenting on these results, it should be noted that the antagonist of D2-dopamine receptors metoclopramide is officially approved by the FDA (Food and Drug Administration) for the treatment of diabetic gastroparesis, however, serious side effects due to the central action of the drug (in particular, extrapyramidal disorders) can complicate its use [8]. Domperidone, a blocker of peripheral D2-dopamine receptors, is also proving effective in the treatment of gastroparesis [9], but its use is constrained by the possibility of this drug affecting the duration of the Q-T interval. And the 5-HT4-serotonin receptors cisapride and tegaserod are withdrawn from circulation due to the risk of developing serious cardiovascular complications. As for prucalopride, also included in this group, this drug has proven itself in the treatment of patients with gastroparesis [10], however, in accordance with the current instructions for its use, it is recommended only for the treatment of constipation.

There were not approved the statements on the effectiveness of other drugs capable of enhancing gastric motility, in particular neurokinin-1 receptor antagonists (OA: 40 %), 5-HT3-receptor antagonists (OA: 63 %), motilin-receptor agonists (OA: 58 %) and ghrelin-receptors agonists (OA: 40 %), proton

pump inhibitors (OA: 10 %), as well as tricyclic antidepressants (OA: 8 %), selective serotonin and norepinephrine reuptake inhibitors (OA, respectively, 10 % and 0 %), 5-HT1A-receptor agonists (OA: 15 %), herbal preparations (OA: 23 %), hypnotherapy (OA: 8 %), cognitive therapy (OA: 15 %), and acupuncture (OA: 3 %).

Such methods of gastroparesis treatment as electrical stimulation of the stomach (OA: 38 %), botulinum toxin (OA: 13 %), pyloric myotomy (OA: 13 %), partial or subtotal gastrectomy (OA: 18 %) were also considered as noneffective.

The seventh section of the final document of the consensus meeting is devoted to assessing the prognosis of patients with gastroparesis. There was approved the statement, that the prognosis for gastroparesis depends on its cause (OA: 88 %), and conversely, there were not approved the statements, that the current prognosis in patients with gastroparesis should be considered unfavorable (OA: 35 %) and that such patients have a shorter life expectancy (OA: 25 %).

The low level of approval of many drugs and methods of non-drug treatment of gastroparesis is explained by the residual number of conducted studies, their weak evidence base, the inconsistency of the obtained results, the use of many drugs for unregistered indications (off-label) [11–13].

Thus, an assessment of the results of voting on the statements of the final document of the ESNM consensus meeting shows, that currently there are common opinions among experts regarding the definition of gastroparesis, the range of diseases in which it occurs, modern methods of its diagnosis. At the same time, however, there is a divergence of views regarding the role of individual etiological and pathophysiological factors of gastroparesis and their possible relationship with the clinical symptoms of the disease, as well as the effectiveness of drugs of various groups and non-drug methods of treatment. All this indicates the need for further study of this actual problem.

## References

1. Schol J., Wauters L., Dickman R., Drug V., Mulak A., Serra J., et al., the ESNM Gastroparesis Consensus Group. United European Gastroenterology (UEG) and European Society for Neurogastroenterology and Motility (ESNM) consensus on gastroparesis. *United European Gastroenterol J.* 2021;9:287–306. DOI: 10.1002/ueg2.12060
2. Camilleri M., Chedid V., Ford C.A., Haruma K., Horowitz M., Jones K.L., et al. Gastroparesis. *Nat Rev Dis Primers.* 2018;4(1):41. DOI: 10.1038/s41572-018-0038-z
3. Cangemi D.J., Lacy B.E. Gastroparesis and functional dyspepsia: different diseases or different ends of the spectrum? *Curr Opin Gastroenterol.* 2020;36(6):509–17. DOI: 10.1097/MOG.0000000000000677
4. Bharucha A.E. Epidemiology and natural history of gastroparesis. *Gastroenterol Clin North Am.* 2015;44(1):9–19. DOI: 10.1016/j.gtc.2014.11.002
5. Hasler W.L., Wilson L.A., Parkman H.P., Koch K.L., Abell T.L., Nguyen L., et al. Factors related to abdominal pain in gastroparesis: contrast to patients with predominant nausea and vomiting. *Neurogastroenterol Motil.* 2013;25(5):427–38. DOI: 10.1111/nmo.12091
6. Barkin J.A., Czul F., Barkin J.S., Klimas N.G., Rey I.R., Moshiree B. Gastric enterovirus infection: A possible causative etiology of gastroparesis. *Dig Dis Sci.* 2016;61(8):2344–50. DOI: 10.1007/s10620-016-4227-x
7. Bekkelund M., Sangnes D.A., Hatlebakk J.G., Aabakken L. Pathophysiology of idiopathic gastroparesis and implications for therapy. *Scand J Gastroenterol.* 2019;54(1):8–17. DOI: 10.1080/00365521.2018.1558280
8. Karamanolis G., Tack J. Promotility medications – now and in the future. *Dig Dis.* 2006;24(3–4):297–307. DOI: 10.1159/000092883
9. Schey R., Saadi M., Midani D., Roberts A.C., Parupalli R., Parkman H.P. Domperidone to treat symptoms of gastroparesis: benefits and side effects from a large single-center cohort. *Dig Dis Sci.* 2016;61(12):3545–51. DOI: 10.1007/s10620-016-4272-5
10. Carbone F., Van den Houte K., Clevers E., Andrews C.N., Papathanasopoulos A., Holvoet L., et al. Prucalopride in gastroparesis: a randomized placebo-controlled crossover study. *Am J Gastroenterol.* 2019;114(8):1265–74. DOI: 10.14309/ajg.0000000000000304
11. Navas C.M., Patel N.K., Lacy B.E. Gastroparesis: medical and therapeutic advances. *Dig Dis Sci.* 2017;62(9):2231–40. DOI: 10.1007
12. Sullivan A., Temperley L., Ruban A. Pathophysiology, etiology and treatment of gastroparesis. *Dig Dis Sci.* 2020;65(6):1615–31. DOI: 10.1007/s10620-020-06287-2
13. Usai-Satta P., Bellini M., Morelli O., Geri F., Lai M., Basotti G. Gastroparesis: New insights into an old disease. *World J Gastroenterol.* 2020;26(19):2333–48. DOI: 10.3748/wjg.v26.i19.2333

## Information about the authors

**Arkadiy A. Sheptulin** — Dr. Sci. (Med.), Prof., Chair of Internal Diseases Propedeutics, Gastroenterology and Hepatology, Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).

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

**Alexander S. Trukhmanov** — Dr. Sci. (Med.), Prof., Chair of Internal Diseases Propedeutics, Gastroenterology and Hepatology, Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).

Contact information: troukh@mail.ru;  
19435, Moscow, Pogodinskaya str., 1, bld. 1.  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3362-2968>

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

Contact information: storonova@yandex.ru;  
119435, Moscow, Pogodinskaya str., 1, bld. 1.  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0960-1166>

## Сведения об авторах

**Шептулин Аркадий Александрович** — доктор медицинских наук, профессор кафедры пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный университет им. И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет).  
Контактная информация: arkalshep@gmail.com;  
119435, г. Москва, ул. Погодинская ул., д. 1, стр. 1.  
OPCID: <https://orcid.org/0000-0002-1395-9566>

**Трухманов Александр Сергеевич** — доктор медицинских наук, профессор кафедры пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии Института клинической медицины им. Н. В. Склифосовского ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет).  
Контактная информация: troukh@mail.ru;

119435, г. Москва, ул. Погодинская, д. 1, стр. 1.  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3362-2968>

**Сторонова Ольга Андреевна\*** — кандидат медицинских наук, врач отделения функциональной диагностики Клиники пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии им. В.Х. Василенко ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет).  
Контактная информация: storonova@yandex.ru;  
119991, г. Москва, ул. Погодинская, д. 1, стр. 1.  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0960-1166>

\* Corresponding author / Автор, ответственный за переписку

**Diana E. Rumyantseva** — Cand. Sci. (Med.), Physician, Department of Gastroenterology, Vasilenko Clinic of Internal Diseases Propaediatrics, Gastroenterology and Hepatology First Moscow State Medical University (Sechenov University). Contact information: diana-ryazanceva@yandex.ru; 119435, Moscow, Pogodinskaya str., 1, bld. 1. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7048-0538>

**Румянцева Диана Евгеньевна** — кандидат медицинских наук, врач отделения гастроэнтерологии 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: diana-ryazanceva@yandex.ru; 119435, г. Москва, ул. Погодинская, д. 1, стр. 1. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7048-0538>

Submitted: 01.03.22 Accepted: 01.06.2022 Published: 30.09.2022  
Поступила: 01.03.22 Принята: 01.06.2022 Опубликована: 30.09.2022



# Синдром перекреста функциональных гастроинтестинальных расстройств: общие механизмы патогенеза как ключ к рациональной терапии

С.Н. Мехтиев<sup>1,2</sup>, О.А. Мехтиева<sup>1,2</sup>, О.М. Берко<sup>2,\*</sup>

<sup>1</sup> ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Российская Федерация

<sup>2</sup> ООО «Гастроэнтерологический центр “Эксперт”», Санкт-Петербург, Российская Федерация

**Цель исследования:** Рассмотрение общих факторов риска и звеньев патогенеза функциональных гастроинтестинальных расстройств (ФГИР) для оптимизации терапии пациента с сочетанием нескольких ФГИР.

**Основные положения.** ФГИР встречаются более чем у 40 % людей во всем мире, главным образом среди трудоспособного населения – у лиц молодого и среднего возраста. При этом более 30 % пациентов имеют сочетания двух и более функциональных расстройств желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) – перекрестный синдром. Среди общих звеньев патогенеза ФГИР выделяют расстройство взаимодействия «головной мозг – кишечник», висцеральную гиперчувствительность, изменение кишечной микробиоты, гиперпродукцию провоспалительных цитокинов, нарушение эпителиальной проницаемости и моторной активности органов ЖКТ. Сочетание у одного пациента ФГИР различных областей ЖКТ связано с более выраженным клиническими симптомами (феномен взаимного отягощения). Наличие общих факторов риска и звеньев патогенеза функциональных расстройств позволяет сократить количество назначаемых лекарств при сочетании у одного пациента нескольких ФГИР, что также увеличивает приверженность терапии. Лечение ФГИР включает коррекцию факторов риска и медикаментозную терапию. В качестве патогенетически обоснованной фармакотерапии перекрестного синдрома интерес представляет препарат Колофорт – технологически очищенные антитела к ФНО- $\alpha$ , гистамину и мозгоспециальному белку S-100.

**Заключение.** Колофорт продемонстрировал высокую эффективность и безопасность, в том числе среди больных с синдромом перекреста ФГИР, что позволяет рассматривать его как препарат выбора в данной группе пациентов.

**Ключевые слова:** функциональная диспепсия, СРК, билиарная боль, перекрестный синдром

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

**Для цитирования:** Мехтиев С.Н., Мехтиева О.А., Берко О.М. Синдром перекреста функциональных гастроинтестинальных расстройств: общие механизмы патогенеза как ключ к рациональной терапии. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2022;32(4):95–103.<https://doi.org/10.22416/1382-4376-2022-32-4-95-103>

## Overlap of Functional Gastrointestinal Disorders: Common Mechanisms of Pathogenesis as a Key to Rational Therapy

Sabir N. Mekhtiev<sup>1,2</sup>, Olga A. Mekhtieva<sup>1,2</sup>, Olesya M. Berko<sup>2,\*</sup>

<sup>1</sup> First St. Petersburg State Medical University named after Academician I.P. Pavlov, St. Petersburg, Russian Federation

<sup>2</sup> Gastroenterological Center “Expert” LLC, St. Petersburg, Russian Federation

**Aim:** to review the common risk factors and links in the pathogenesis of functional gastrointestinal disorders (FGID) to optimize therapy of patients with a combination of multiple FGID.

**Key points.** FGID occurs in more than 40 % of people globally, mainly affecting the working-age population in young and middle-aged subjects. At the same time, more than 30 % of patients have a combination of 2 or more functional gastrointestinal (GI) disorders i.e. overlap syndrome. Common links in the pathogenesis of FGID include disorders of gut-brain interaction, visceral hypersensitivity, changes in intestinal microbiota, overproduction of proinflammatory cytokines, impaired epithelial permeability and motor activity of the gastrointestinal tract. The combination of FGID in various gastrointestinal segments is associated with more pronounced clinical symptoms (mutual burden syndrome). Common risk factors and pathogenetic links of the functional disorders enables reducing

the number of prescribed medications when several FGIDs overlap in one patient, which also increases adherence to therapy. Treatment of FGID includes adjustment of risk factors and drug therapy. As a pathogenetically justified pharmacotherapy of overlap syndrome, Kolofort, highly diluted antibodies to TNF- $\alpha$ , histamine and brain-specific protein S-100, is of interest.

**Conclusion.** Kolofort has demonstrated high efficacy and safety including among patients with overlap FGID enabling to consider it as the treatment of choice in these patients.

**Keywords:** functional dyspepsia, IBS, abdominal pain, overlap syndrome

**Conflict of interest:** The publication was supported by Materia Medica.

**For citation:** Mekhtiev S.N., Mekhtieva O.A., Berko O.M. Overlap of Functional Gastrointestinal Disorders: Common Mechanisms of Pathogenesis as a Key to Rational Therapy. Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology. 2022;32(4):95–103. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2022-32-4-95-103>

## Введение

Функциональные гастроинтестинальные расстройства (ФГИР), согласно Римским критериям IV, представляют собой расстройства взаимодействия желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) и центральной нервной системы (ЦНС), при которых имеющиеся симптомы не могут быть объяснены структурными или метаболическими нарушениями. Как оказалось, ФГИР встречаются более чем у 40 % людей во всем мире [1], главным образом среди лиц молодого и среднего возраста, причем у женщин в 2–4 раза чаще, чем у мужчин. Общими факторами риска для функциональных расстройств ЖКТ считают отягощенную наследственность, наличие вредных привычек, особенности питания и образа жизни, перенесенные кишечные инфекции, социальные факторы (специфика работы, проживание в мегаполисах), личностно-психологические особенности и стресс. Любое ФГИР значительно снижает качество жизни и требует немалых расходов на лечение [1]. При этом более 30 % пациентов имеют сочетания двух и более функциональных расстройств ЖКТ. Чем большее количество ФГИР различных областей ЖКТ сочетается у больного, тем более выражены его симптомы и тем сильнее снижается качество жизни [2].

Наличие общих факторов риска и звеньев патогенеза функциональных расстройств позволяет сократить число назначаемых препаратов при сочетании у одного пациента нескольких ФГИР. В данной статье мы рассматриваем функциональное билиарное расстройство (ФБР), функциональную диспепсию (ФД) и синдром раздраженного кишечника (СРК), их взаимосвязь и подходы к терапии при их сочетании.

## Римские критерии IV в клинической практике

В 2020 году была проведена оценка глобальной распространенности ФГИР среди населения 33 стран. Данные собирались через интернет и личные интервью с использованием диагностического опросника Римских критериев IV (табл.). По результатам исследования общая распространенность ФГИР составила 40,3 % среди опрошенных

через интернет и 20,7 % по данным очных интервью. Распространенность ФД составила 7,2 и 4,8 %, СРК – 4,1 и 1,5 %, ФБР – 0,08 и 0,03 % соответственно [1]. В более ранних работах, не опирающихся в постановке диагноза функционального заболевания на Римские критерии IV, показатели были значительно выше. Так, например, распространенность функциональных расстройств билиарного тракта колебалась в пределах от 12 до 58 % [3], а распространенность СРК была на 50 % выше, чем по актуальным данным [4].

В связи с несоответствием между Римскими критериями IV и их клиническим применением, по согласованию с советом директоров Rome Foundation в ноябре 2021 года была разработана модификация Римских диагностических критериев IV в клинической практике. В повседневной работе врачу следует принимать во внимание, насколько тягостными для пациента являются его симптомы («надоедливость» (bothersomeness)), и оценивать степень беспокойства пациента по поводу частоты и выраженности симптомов, влияющей на его повседневную активность. Согласно пояснениям к Римским критериям IV, частоту возникновения жалоб не следует расценивать как обязательный критерий для диагностики, важнее то, что симптомы снижают качество жизни пациента и нарушают его повседневную деятельность. Другим важным фактором, который требуется оценить при установлении диагноза ФГИР, названа длительность периода, в течение которого оцениваются симптомы: продолжительность симптомов составляет 8 недель, предшествующих установлению диагноза [4]. Пересчета распространенности ФГИР с учетом приведенной модификации пока не проводилось.

## Понятие о синдроме перекреста ФГИР

Синдром перекреста, или перекрестный синдром, – это сочетание нескольких заболеваний (органических или функциональных) одного или нескольких органов с общими механизмами патогенеза (доказанными и/или предполагаемыми). У 30 % пациентов с функциональной патологией ЖКТ присутствуют два и более ФГИР [2]. Так, почти у половины (49 %) больных с СРК имеются

**Таблица.** Римские критерии IV (2016) для постановки диагнозов ФД, СРК, ФБР

	<b>Функциональная диспепсия</b>	<b>Синдром раздраженного кишечника</b>	<b>Билиарная боль (функциональное билиарное расстройство)</b>
Основные критерии	<p>1. Наличие одного или более симптомов, приносящих беспокойство пациенту («надоедливых»):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• «переполнение» после еды;</li> <li>• раннее насыщение;</li> <li>• эпигастральная боль;</li> <li>• эпигастральное жжение</li> </ul> <p>2. Отсутствие признаков структурного заболевания (в том числе при эндоскопическом исследовании верхних отделов ЖКТ), которое могло бы объяснить симптомы 2</p>	<p>Рецидивирующая боль в животе в среднем не менее 1 дня в неделю в течение последних 3 месяцев, связанная с двумя или более из следующих критериев:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• связана с дефекацией;</li> <li>• связана с изменением частоты стула;</li> <li>• связана с изменением формы (внешнего вида) стула</li> </ul>	<p>Боль локализуется в эпигастрии и/или правом верхнем квадранте и сопровождается всеми следующими признаками:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• достигает определенного уровня выраженности и длится 30 минут и более;</li> <li>• появляется с разными промежутками времени (не ежедневно);</li> <li>• достаточно выраженная, чтобы мешать повседневной активности и способствовать обращению за экстренной помощью;</li> <li>• незначительно (&lt; 20 %) связана с перистальтикой кишечника;</li> <li>• незначительное (&lt; 20 %) облегчение при изменении положения тела или подавлении секреции соляной кислоты</li> </ul>
Дополнительные критерии	Симптомы должны быть активными в течение последних 3 месяцев с началом не менее чем за 6 месяцев до постановки диагноза		<p>1. Билиарная рвота</p> <p>2. Иррадиация болей в спину и/или правую подлопаточную область</p> <p>3. Боль приводит к пробуждению</p>

нарушения моторной функции билиарного тракта, а у 42–87 % диагностируется ФД [5]. Среди лиц с диспепсией распространность СРК в 8 раз больше, чем в популяции [6], и может составлять от 13 до 46 % больных [7]. При этом выраженность симптомов (например, переполнения в эпигастрии после еды) при сочетании ФД с СРК значительно выше [8]. Сочетание СРК с ФБР также сопровождается более выраженной абдоминальной болью и более тяжелыми вегетативными и психоэмоциональными нарушениями [9–11]. Исследователи назвали это феноменом взаимного отягощения: чем большее число ФГИР различных областей ЖКТ проявляется у больного, тем более выражены его симптомы [2, 5]. Одновременное течение нескольких функциональных расстройств легло в основу понятия «синдром перекреста функциональных нарушений ЖКТ».

Перекрест ФГИР чаще встречается в экономически благополучных странах, а также у женщин молодого и среднего возраста, характеризуется более выраженным абдоминальным болевым синдромом, тревожностью и депрессией, чаще сопровождается «негастроэнтерологическими» симптомами. Факторами риска перекреста, как и при изолированных ФГИР, служат курение, алкоголь, расстройства пищевого поведения [12–16].

Рассмотрим ключевые звенья патогенеза функциональных заболеваний.

## Общие механизмы патогенеза ФГИР

### Расстройство взаимодействия «головной мозг — кишечник»

В рамках Римских критериев IV ФГИР рассматриваются как расстройства взаимодействия ЖКТ и головного мозга. Ось «головной мозг — кишечник» включает в себя центральную нервную систему (ЦНС) с гипotalамо-гипофизарно-надпочечниковой осью и энтеральную нервную систему. В физиологических условиях сигналы из ЖКТ влияют на мозг, который, в свою очередь, может вызывать изменения моторики, секреции и иммунной функции органов. Структурно-функциональные изменения компонентов этой оси могут приводить к нарушению восприятия сигналов по афферентным волокнам с последующим неадекватным ответом нервной системы на полученный сигнал [17, 18].

### Висцеральная гиперчувствительность

Одной из основных характеристик многих ФГИР является болевой синдром. Отсутствие структурных и биохимических изменений по результатам обследования при функциональных заболеваниях ЖКТ привело к изучению понятия висцеральной гиперчувствительности — состояния, при котором нормальные физиологические стимулы воспринимаются как патологические,

приносящие боль. В основе развития висцеральной гиперчувствительности лежат периферическая и центральная сенсибилизация, а также факторы, модулирующие их.

Болезненный (патологический) раздражитель способствует высвобождению медиаторов воспаления на перipherии. Эти медиаторы могут вызывать ряд эффектов, включая повышение болевой чувствительности в месте повреждения, известное как первичная гипералгезия, а также рекрутование ранее неактивных ноцицепторов. В эти процессы вовлечены ионные каналы, рецепторы нейротрансмиттеров и трофических факторов. Одними из наиболее важных являются ванилоидные рецепторы 1-го типа — TRPV1. TRPV1 в ЖКТ отвечают за восприятие температуры и механотрансдукцию (преобразование механических стимулов во внутриклеточный биохимический ответ), могут быть активированы воздействием капсацина и тепла, а катионы водорода сильно потенцируют это взаимодействие. При активации рецептора TRPV1 вызывает ощущение жжения и боли, а когда он связан с сопутствующим высвобождением субстанции Р (вещество Р, болевая субстанция Р — нейропептид из семейства тахикининов) — нейрогенное воспаление. Было обнаружено в эксперименте на животных, что антагонисты рецептора TRPV1 уменьшают висцеральную гиперчувствительность. Накапливаются доказательства связи повышенной экспрессии TRPV1 с висцеральной гиперчувствительностью у людей [19]. В одном из исследований наблюдалась повышенная сенсибилизация TRPV1 подслизистых нейронов у пациентов с СРК по сравнению с рецепторами здоровых лиц. В этой работе было доказано потенцирующее действие гистамина в отношении TRPV1, а назначение антагонистов гистаминовых рецепторов 1-го типа приводило к уменьшению висцеральной гиперчувствительности и облегчению симптомов СРК [20].

Для подтверждения механизма центральной сенсибилизации в эксперименте проведено раздражение дистальной части пищевода соляной кислотой, после чего наблюдалось снижение порога болевой чувствительности не только в обработанной кислотой дистальной части органа, но и в более проксимальных интактных областях, что указывает на развитие вторичной гипералгезии и центрального механизма сенсибилизации [19].

### Изменение кишечной микробиоты

В качестве третьего компонента оси «головной мозг — кишечник» проводят активное изучение состояния микробиоты. Микробиота служит одним из ключевых модуляторов, отвечающих за развитие висцеральной гиперчувствительности. Микробиота и ЦНС взаимодействуют друг с другом различными путями, в том числе через иммунную систему, метаболизм триптофана, блуждающий нерв и энтеральную нервную систему посредством микробных метаболитов, таких как короткоцепочечные

жирные кислоты, аминокислоты с разветвленной боковой цепью, пептидогликаны и другие [21].

О возможной патогенетической связи между состоянием микробиоты и ФГИР свидетельствует развитие ФД и/или СРК у предрасположенных лиц после эпизода инфекционного гастроэнтерита. Так, перенесенный инфекционный энтерит увеличивает риск возникновения СРК в 4 раза [22]. В этом случае патогенные микроорганизмы активируют врожденные иммунные реакции слизистых оболочек, что увеличивает проницаемость эпителия (возможно, за счет повреждения белков, ответственных за плотные межклеточные контакты), «включают» ноцицептивные сенсорные пути и нарушают регуляцию энтеральной нервной системы [23]. Нарушение целостности кишечного барьера способствует миграции бактерий через стенку кишки и попаданию пула бактериальных антигенов, таких как пептидогликаны и липополисахариды, и провоспалительных цитокинов в системный кровоток. Это, в свою очередь, может привести к активации гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы и высвобождению гормонов стресса, что подчеркивает важность влияния микробиоты на нейроэндокринную систему. Кроме того, есть данные о транслокации пептидогликанов в головной мозг и их прямом воздействии на ЦНС. Влияние микрофлоры на ЦНС опосредуются также метаболитами пищевого триптофана, продуцируемого комменсалными бактериями, и короткоцепочечными жирными кислотами. Микробиота может контролировать сократительную активность толстой кишки, что на перipherии происходит путем регуляции синтеза и высвобождения нейротрансмиттеров, например серотонина.

В некоторых исследованиях с участием пациентов с СРК сообщалось о более низком содержании в слизистой оболочке серотонина и транспортера обратного захвата серотонина (SERT). Также было установлено, что воздействие селективных ингибиторов обратного захвата серотонина (СИОЗС) в некоторых случаях улучшает симптомы СРК, ассоциированных с ускоренным транзитом и усиленной перистальтикой толстой кишки. Кроме того, применение антагонистов специфических рецепторов серотонина 5-HT3, экскрессируемых в кишечнике, уменьшает висцеральную боль, замедляет транзит по толстой кишке и увеличивает абсорбцию в тонкой кишке [24].

### Эпителиальная проницаемость

Повышенная кишечная проницаемость в двенадцатиперстной кишке наблюдается у большинства пациентов с ФД, в тонкой и толстой кишке — почти у 40 % пациентов с СРК. Наиболее выраженные изменения отмечаются при постинфекционном СРК с диареей. Кроме инфекционного процесса и нарушения микробиоты причиной повреждения межклеточных контактов могут стать антибактериальные препараты и пищевые аллергены (глютен).

Повышение клеточной проницаемости в большинстве исследований коррелирует со снижением экспрессии зонулина-1 и окклюдина, а также с увеличением в слизистой оболочке числа и активацией тучных клеток. Выраженность морфологических изменений при этом зачастую коррелирует с тяжестью симптомов [25–32].

### **Провоспалительные цитокины**

Существенный вклад в течение ФГИР вносят провоспалительные цитокины, например фактор некроза опухоли альфа (ФНО- $\alpha$ ). При сравнении цитокиновых профилей было выявлено, что у больных с СРК в крови значительно повышен уровень ФНО- $\alpha$  по сравнению со здоровыми лицами и больными воспалительными заболеваниями кишечника, в то время как уровни интерлейкина-6 и интерлейкина-1 $\beta$  не отличались от контрольной группы [33]. Другое исследование подтвердило значительно более высокие показатели ФНО- $\alpha$  у пациентов с СРК по сравнению со здоровыми лицами, получена положительная корреляция между уровнем ФНО- $\alpha$  и влиянием усталости на повседневную жизнь у пациентов с СРК [34]. Немаловажен тот факт, что ФНО- $\alpha$  вовлечен в процессы канцерогенеза, в том числе для таких новообразований, как рак толстой кишки и рак желчного пузыря [35–38].

### **Моторика ЖКТ**

Регуляция моторики органов ЖКТ является сложным многоуровневым процессом. ЦНС осуществляет эfferентную иннервацию гладкомышечных клеток органов через вегетативную нервную систему. Передачу сигналов с энтеральных нейронов на гладкомышечные клетки осуществляют клетки Кахала — водители ритма, расположенные в гладкой мускулатуре и определяющие частоту перистальтических волн. При необходимости роль пейсмейкера на себя могут брать отдельные миоциты, экспрессирующие различные специализированные рецепторы (холинергические, дофаминовые, серотониновые и др.). Сбой работы на любом из этих уровней может привести к дисрегуляции сократительной активности ЖКТ.

Наиболее частой причиной, лежащей в основе нарушения регуляции моторики при ФГИР, считается психоэмоциональное перенапряжение: социальная дезадаптация, постоянные стресс и утомление, нарушение режима работы, учебы и отдыха. При этом симптоматика, характерная для функциональных нарушений нескольких органов ЖКТ, обуславливая наличие перекрестного синдрома, связана с гипо- или гипертонусом разных отделов пищеварительного тракта [39].

Двигательные нарушения желчевыводящих путей и кишечника возникают как реакция на определенные раздражители, например пищу и стресс [11]. Пациенты с СРК и склонностью к запорам имеют гиперкинетические показатели билиарного

тракта, а в группе СРК с диареей наблюдается тенденция к гипокинетическим показателям [40, 41]. Отмечено, что у пациентов с СРК опорожнение желчного пузыря происходит быстрее по сравнению со здоровыми людьми [42, 43].

### **Особенности терапии перекреста ФГИР**

Лечение ФГИР должно включать коррекцию имеющихся факторов риска. Необходимо отказаться от курения, исключить или ограничить употребление алкоголя, минимизировать воздействие стресса, при необходимости прибегнуть к консультации психолога или психотерапевта для подбора оптимальной медикаментозной терапии (трициклические антидепрессанты, селективные ингибиторы обратного захвата серотонина, нейролептики).

Немаловажным фактором являются особенности питания. Установлено, что острые продукты, жирная пища, кофе могут выступать в роли триггеров при СРК. Усиление хронической боли в верхней части живота наблюдается после жирной пищи у 28 % пациентов с СРК и у 19 % — с ФД, после перца чили при СРК — у 45 % и ФД — у 47 %, после кофе при СРК — у 41 % и ФД — у 47 % пациентов [44]. Предполагаемые механизмы, обуславливающие триггерное действие данных продуктов, — прямое воздействие на рецепторы слизистой оболочки, индукция иммунного ответа, сенсибилизация тучных клеток, дегрануляция эозинофилов в слизистой оболочке двенадцатиперстной кишки, повышение эпителиальной проницаемости [45, 46]. Ранее также упоминалось, что капсацин (алкалоид, содержащийся в перце) приводит к активации рецепторов TRPV1, что сопровождается ощущением жжения и боли [19]. Пациентам с ФД рекомендуется дробное питание небольшими порциями, ограничение продуктов с высоким содержанием жиров, ограничение кофе; пациентам с СРК — индивидуальный подбор элиминационной диеты; при ФБР рассматриваются варианты 5-го стола по Певзнеру [47–53].

Медикаментозная терапия изолированных ФГИР подробно изложена в соответствующих клинических рекомендациях, однако лечение даже одного функционального расстройства нередко со пряжено с определенными трудностями. Так, у пациентов с СРК эффективность терапии отмечается всего в 30 % случаев, а стойкая ремиссия — лишь у 10 % больных. Отчасти это может быть обусловлено более высокой предрасположенностью к побочным эффектам и, как следствие, низкой приверженностью лечению. С другой стороны, волнообразное течение заболевания может быть связано с персистирующими факторами риска [52, 54].

Лечение синдрома перекреста функциональных расстройств ЖКТ согласно имеющимся клиническим рекомендациям нередко приводит к назначению большого числа лекарственных средств, что уменьшает приверженность пациента терапии. В случае наличия нескольких ФГИР оптимальным



Рис. Доля пациентов, у которых произошло снижение баллов по опроснику «7×7» на 50 и более процентов через 3 месяца лечения препаратом «Колофорт»

решением станет выбор препарата, затрагивающего звенья патогенеза всех нозологий, вошедших в перекрестный синдром данного пациента. Примером может служить применение тримебутина в лечении перекреста СРК с ФД [39]. Однако при сочетании более двух ФГИР назначения нормокинетика может быть недостаточно.

Вариантом выбора в таких ситуациях является препарат «Колофорт», который представляет собой технологически очищенные антитела к трем антигенам: человеческому ФНО- $\alpha$ , гистамину и мозгоспецифическому белку S-100. Первые два вида антител обуславливают противовоспалительный, спазмолитический и анальгетический эффекты препарата. Антитела к мозгоспецифическому белку S-100 способствуют изменению функционального состояния основных нейромедиаторных систем, чем реализуют анксиолитическую, антидепрессивную, нейропротекторную и вегетостабилизирующую активность препарата [55–58].

Эффективность препарата «Колофорт» была оценена в группе пациентов с сочетанием ФД и СРК. В данное исследование были включены 14 362 пациента, препарат принимался по 2 таблетки 2 раза в день, длительность лечения составила 3 месяца. Оценка выраженности функциональных расстройств ЖКТ проводилась с помощью опросника «7×7» (шкала оценки 7 основных симптомов СРК и ФД за 7 дней). Окончательный анализ эффективности включал данные 9254 пациентов (рис.). Переход в меньшую категорию тяжести состояния при завершении курса лечения был отмечен у 93,35 % больных с ФД, у 93,80 % пациентов с СРК и у 96,17 % больных с сочетанием СРК и ФД. Всего было зарегистрировано 94 нежелательных явления у 80 пациентов, что составило

менее 1 случая на 100 больных. Все нежелательные явления были легкой и средней степени тяжести, наиболее часто встречались тошнота, абдоминальная или головная боль, крапивница [57].

Эффективность и безопасность препарата «Колофорт» в терапии СРК была оценена в сравнении с тримебутином. При сопоставимых переносимости и безопасности препаратов, Колофорт более выраженно уменьшал болевой синдром и превосходил тримебутина в нормализации стула по Бристольской шкале. Так, 12-недельный курс терапии Колофортом значимо уменьшал выраженность боли (на 30 % и более) у 95 % пациентов СРК, в то время как тримебутина только у 84 %. Кроме того, 90 % больных с СРК и диареей и 100 % с СРК и запором на фоне терапии Колофортом имели нормальный стул к окончанию лечения, для тримебутина эти показатели составили 58 и 76 % соответственно [58].

## Заключение

Функциональные расстройства ЖКТ широко распространены среди лиц трудоспособного возраста, существенно снижают качество жизни больных, что обуславливает их социально-экономическую значимость. Особого внимания заслуживают случаи перекрестного синдрома, для которых характерна более выраженная клиническая симптоматика.

Колофорт, воздействующий на несколько ключевых звеньев патогенеза ФГИР, является препаратом выбора для данной группы пациентов. В состав препарата входят технологически обработанные антитела к ФНО- $\alpha$  — провоспалительному

цитокину, связанному с появлением симптоматики СРК, к гистамину — медиатору тучных клеток, участвующему в развитии висцеральной гиперчувствительности и повышении эпителиальной проницаемости, и антитела к мозгоспецифическому белку S-100, модулирующие функциональное

состояние ЦНС. В проведенных исследованиях Колофорт продемонстрировал высокую эффективность и безопасность, в том числе среди больных с синдромом перекреста ФГИР, что позволяет рассматривать его как препарат выбора в данной группе пациентов.

## Литература / References

1. 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
2. Sperber A.D., Freud T., Aziz I., Palsson O.S., Drossman D.A., Dumitrescu D.L., et al. Greater Overlap of Rome IV Disorders of Gut-Brain Interactions Leads to Increased Disease Severity and Poorer Quality of Life. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2022;20(5):e945–56. DOI: 10.1016/j.cgh.2021.05.042
3. Селиванова Г.Б., Потешкина Н.Г. Функциональные расстройства билиарного тракта в клинической практике: современные аспекты диагностики и тактики ведения пациента. *Лечебное дело*. 2017;3:11–7. [Selivanova G.B., Poteshkina N.G. Functional Disorders of the Biliary Tract in Clinical Practice: Modern Aspects of Diagnosis and Management of Patients. *Lechebnoe delo*. 2017;3:11–7 (In Russ.)].
4. Drossman D.A., Tack J. Rome Foundation Clinical Diagnostic Criteria for Disorders of Gut-Brain Interaction. *Gastroenterology*. 2022;162(3):675–9. DOI: 10.1053/j.gastro.2021.11.019
5. Голованова Е.В. Функциональные гастроинтестинальные расстройства: подходы к коррекции психосоматических нарушений. *РМЖ*. 2019;5:24–9. [Golovanova E.V. Functional gastrointestinal disturbances: ways to psychosomatic correction. *RMJ*. 2019;5:24–9 (In Russ.)].
6. Ford A.C., Marwaha A., Lim A., Moayyedi P. Systematic review and meta-analysis of the prevalence of irritable bowel syndrome in individuals with dyspepsia. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2010;8(5):401–9. DOI: 10.1016/j.cgh.2009.07.020
7. Talley N.J., Zinsmeister A.R., Schleck C.D., Melton L.J. 3rd. Dyspepsia and dyspepsia subgroups: a population-based study. *Gastroenterology*. 1992;102(4 Pt 1):1259–68.
8. Futagami S., Yamawaki H., Shimpuku M., Izumi N., Wakabayashi T., Kodaka Y., et al. Impact of coexisting irritable bowel syndrome and non-erosive reflux disease on postprandial abdominal fullness and sleep disorders in functional dyspepsia. *J Nippon Med Sch*. 2013;80(5):362–70. DOI: 10.1272/jnms.80.362
9. McNally M.A., Locke G.R., Zinsmeister A.R., Schleck C.D., Peterson J., Talley N.J. Biliary events and an increased risk of new onset irritable bowel syndrome: a population-based cohort study. *Aliment Pharmacol Ther*. 2008;28(3):334–43. DOI: 10.1111/j.1365-2036.2008.03715.x
10. Осипенко М.Ф., Бут-Гусаим В.И., Волошина Н.Б., Бикбулатова Е.А. Синдром «перекреста»: синдром раздраженного кишечника и функциональные расстройства билиарного тракта. *Сибирский медицинский журнал*. 2008;5:21–6. [Osipenko M.F., ButGusaim V.I., Voloshina N.B., Bicbulatova E.A. “Overlap syndrome” irritable bowel syndrome and functional gallbladder and sphincter of Oddi disorders. *Siberian Medical Journal*. 2008;5:21–6 (In Russ.)].
11. Полунина Т.Е. Синдром раздраженного кишечника и патология билиарного тракта. Клинический разбор. *Медицинский совет*. 2020;(15):28–38. [Polunina T.E. Irritable bowel syndrome and biliary tract pathology. Clinical analysis. *Meditinskij Sovet*. 2020;(15):28–38 (In Russ.)]. DOI: 10.21518/2079-701X-2020-15-28-38
12. Matsuzaki J., Suzuki H., Asakura K., Fukushima Y., Inadomi J.M., Takebayashi T., et al. Classification of functional dyspepsia based on concomitant bowel symptoms. *Neurogastroenterol Motil*. 2012;24(4):325–e164. DOI: 10.1111/j.1365-2982.2011.01859.x
13. Ottillinger B., Storr M., Malfertheiner P., Allescher H.D. STW 5 (Iberogast®)-a safe and effective standard in the treatment of functional gastrointestinal disorders. *Wien Med Wochenschr*. 2013;163(3–4):65–72. DOI: 10.1007/s10354-012-0169-x
14. Fujiwara Y., Kubo M., Kohata Y., Machida H., Okazaki H., Yamagami H., et al. Cigarette smoking and its association with overlapping gastroesophageal reflux disease, functional dyspepsia, or irritable bowel syndrome. *Intern Med*. 2011;50(21):2443–7. DOI: 10.2169/internalmedicine.50.6012
15. Vakil N., Stelwagon M., Shea E.P., Miller S. Symptom burden and consulting behavior in patients with overlapping functional disorders in the US population. *United European Gastroenterol J*. 2016;4(3):413–22 DOI: 10.1177/2050640615600114
16. Choung R.S., Richard Locke G. 3rd, Schleck C.D., Zinsmeister A.R., Talley N.J. Multiple functional gastrointestinal disorders linked to gastroesophageal reflux and somatization: A population-based study. *Neurogastroenterol Motil*. 2017;29(7):10.1111/nmo.13041. DOI: 10.1111/nmo.13041
17. Fikree A., Byrne P. Management of functional gastrointestinal disorders. *Clin Med (Lond)*. 2021;21(1):44–52. DOI: 10.7861/clinmed.2020-0980
18. Fichna J., Storr M.A. Brain-Gut Interactions in IBS. *Front Pharmacol*. 2012;3:127. DOI: 10.3389/fphar.2012.00127
19. Farmer A.D., Aziz Q. Mechanisms of visceral pain in health and functional gastrointestinal disorders. *Scand J Pain*. 2014;5(2):51–60. DOI: 10.1016/j.sjpain.2014.01.002
20. Wouters M.M., Balemans D., Van Wanrooy S., Dooley J., Cibert-Goton V., Alpizar Y.A., et al. Histamine Receptor H1-Mediated Sensitization of TRPV1 Mediates Visceral Hypersensitivity and Symptoms in Patients With Irritable Bowel Syndrome. *Gastroenterology*. 2016;150(4):875–87. e9. DOI: 10.1053/j.gastro.2015.12.034
21. Cryan J.F., O’Riordan K.J., Cowan C.S.M., Sandhu K.V., Bastiaanssen T.F.S., Boehme M., et al. The Microbiota-Gut-Brain Axis. *Physiol Rev*. 2019;99(4):1877–2013. DOI: 10.1152/physrev.00018.2018
22. Klem F., Wadhwa A., Prokop L.J., Sundt W.J., Farrugia 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(5):1042–54.e1. DOI: 10.1053/j.gastro.2016.12.039
23. Simren M., Barbara G., Flint H.J., Spiegel B.M., Spiller R.C., Vanner S., et al. Intestinal microbiota in functional bowel disorders: a Rome foundation report. *Gut*. 2013;62(1):159–76. DOI: 10.1136/gutjnl-2012-302167
24. Pusceddu M.M., Gareau M.G. Visceral pain: gut microbiota, a new hope?. *J Biomed Sci*. 2018;25(1):73. DOI: 10.1186/s12929-018-0476-7
25. Park J.H., Park D.I., Kim H.J., Cho Y.K., Sohn C.I., Jeon W.K., et al. The Relationship between Small-Intestinal Bacterial Overgrowth and Intestinal Permeability in Patients with Irritable Bowel Syndrome. *Gut Liver*. 2009;3(3):174–9. DOI: 10.5009/gnl.2009.3.3.174
26. Martínez C., Lobo B., Pigräu M., Ramos L., González-Castro A.M., Alonso C., et al. Diarrhoea-pre-

- dominant irritable bowel syndrome: an organic disorder with structural abnormalities in the jejunal epithelial barrier. *Gut.* 2013;62(8):1160–8. DOI: 10.1136/gutjnl-2012-302093
27. *Bertiaux-Vandaele N., Youmba S.B., Belmonte L., Leclerc S., Antonietti M., Gourcerol G., et al.* The expression and the cellular distribution of the tight junction proteins are altered in irritable bowel syndrome patients with differences according to the disease subtype. *Am J Gastroenterol.* 2011;106(12):2165–73. DOI: 10.1038/ajg.2011.257
28. *Fukui H.* Increased Intestinal Permeability and Decreased Barrier Function: Does It Really Influence the Risk of Inflammation? *Inflamm Intest Dis.* 2016;1(3):135–45. DOI: 10.1159/000447252
29. *Peters S.A., Edogawa S., Sundt W.J., Dyer R.B., Dalenberg D.A., Mazzone A., et al.* Constipation-Predominant Irritable Bowel Syndrome Females Have Normal Colonic Barrier and Secretory Function. *Am J Gastroenterol.* 2017;112(6):913–23. DOI: 10.1038/ajg.2017.48
30. *Vanheel H., Vicario M., Vanuytsel T., Van Oudenhove L., Martinez C., Keita Å.V., et al.* Impaired duodenal mucosal integrity and low-grade inflammation in functional dyspepsia. *Gut.* 2014;63(2):262–71. DOI: 10.1136/gutjnl-2012-303857
31. *Talley N.J., Ford A.C.* Functional Dyspepsia. *N Engl J Med.* 2015;373(19):1853–63. DOI: 10.1056/NEJMra1501505
32. *Talley N.J.* Functional Dyspepsia: Advances in Diagnosis and Therapy. *Gut Liver.* 2017;11(3):349–57. DOI: 10.5009/gnl16055
33. *Mitselou A., Grammeniatis V., Varouktsi A., Papadatos S.S., Katsanos K., Galani V.* Proinflammatory cytokines in irritable bowel syndrome: a comparison with inflammatory bowel disease. *Intest Res.* 2020;18(1):115–20. DOI: 10.5217/ir.2019.00125
34. *Norlin A.K., Walter S., Icenhour A., Keita Å.V., Elsenbruch S., Bednarska O., et al.* Fatigue in irritable bowel syndrome is associated with plasma levels of TNF- $\alpha$  and mesocorticolimbic connectivity. *Brain Behav Immun.* 2021;92:211–22. DOI: 10.1016/j.bbi.2020.11.035
35. *Balkwill F.* TNF-alpha in promotion and progression of cancer. *Cancer Metastasis Rev.* 2006;25(3):409–16. DOI: 10.1007/s10555-006-9005-3
36. *Zhu G., Du Q., Wang X., Tang N., She F., Chen Y.* TNF- $\alpha$  promotes gallbladder cancer cell growth and invasion through autocrine mechanisms. *Int J Mol Med.* 2014;33(6):1431–40. DOI: 10.3892/ijmm.2014.1711
37. *Du Q., Jiang L., Wang X., Wang M., She F., Chen Y.* Tumor necrosis factor- $\alpha$  promotes the lymphangiogenesis of gallbladder carcinoma through nuclear factor- $\kappa$ B-mediated upregulation of vascular endothelial growth factor-C. *Cancer Sci.* 2014;105(10):1261–71. DOI: 10.1111/cas.12504
38. *Alotaibi A.G., Li J.V., Gooderham N.J.* Tumour necrosis factor- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) enhances dietary carcinogen-induced DNA damage in colorectal cancer epithelial cells through activation of JNK signaling pathway. *Toxicology.* 2021;457:152806. DOI: 10.1016/j.tox.2021.152806
39. *Пахомова И.Г.* Нарушение моторики при функциональных расстройствах ЖКТ. Возможности терапевтической коррекции на клиническом примере. *Медицинский совет.* 2020;5:18–23. [Pakhomova I.G. Gut dysmotility in functional gastrointestinal disorders. Potential for therapeutic adjustment in terms of clinical case management. *Meditinskii sovet = Medical Council.* 2020;5:18–23 (In Russ.)]. DOI: 10.21518/2079-701X-2020-5-18-23]
40. *Kanazawa F., Mine K., Mishima N., Muraoka M., Nakagawa T.* A study of the dynamics of gallbladder contraction in irritable bowel syndrome. *Nippon Shokakibyo Gakkai Zasshi.* 1992;89:1185–90 (In Japanese).
41. *Lee O.Y.* Asian motility studies in irritable bowel syndrome. *J Neurogastroenterol Motil.* 2010;16(2):120–30. DOI: 10.5056/jnm.2010.16.2.120
42. *Guliter S., Yilmaz S., Yakaryilmaz F., Keles H.* Evaluation of gallbladder motility in patients with irritable bowel syndrome. *Swiss Med Wkly.* 2005;135(27–28):407–11.
43. *Güçlü M., Pourbagher A., Serin E., Kul K., Ozer B., Cosar A., et al.* Ultrasonographic evaluation of gallbladder functions in patients with irritable bowel syndrome. *J Gastroenterol Hepatol.* 2006;21(8):1309–12. DOI: 10.1111/j.1440-1746.2006.04136.x
44. *Ragnarsson G., Bodemar G.* Pain is temporally related to eating but not to defaecation in the irritable bowel syndrome (IBS). Patients' description of diarrhea, constipation and symptom variation during a prospective 6-week study. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 1998;10(5):415–21. DOI: 10.1097/00042737-199805000-00011
45. *Walker M.M., Salehian S.S., Murray C.E., Rajendran A., Hoare J.M., Negus R., et al.* Implications of eosinophilia in the normal duodenal biopsy – an association with allergy and functional dyspepsia. *Aliment Pharmacol Ther.* 2010;31(11):1229–36. DOI: 10.1111/j.1365-2036.2010.04282.x
46. *Fritscher-Ravens A., Pflaum T., Mössinger M., Ruchay Z., Röcken C., Milla P.J., et al.* Many Patients With Irritable Bowel Syndrome Have Atypical Food Allergies Not Associated With Immunoglobulin E. *Gastroenterology.* 2019;157(1):109–18.e5. DOI: 10.1053/j.gastro.2019.03.046
47. *Pilichiewicz A.N., Feltrin K.L., Horowitz M., Holtmann G., Wishart J.M., Jones K.L., et al.* Functional dyspepsia is associated with a greater symptomatic response to fat but not carbohydrate, increased fasting and postprandial CCK, and diminished PYY. *Am J Gastroenterol.* 2008;103(10):2613–23. DOI: 10.1111/j.1572-0241.2008.02041.x
48. *Keshetli A.H., Feizi A., Esmaillzadeh A., Zaribaf F., Feinle-Bisset C., Talley N.J., et al.* Patterns of dietary behaviours identified by latent class analysis are associated with chronic uninvestigated dyspepsia. *Br J Nutr.* 2015;113(5):803–12. DOI: 10.1017/S0007114514004140
49. *Stanghellini V., Chan F.K., Hasler W.L., Malagelada J.R., Suzuki H., Tack J., et al.* Gastroduodenal Disorders. *Gastroenterology.* 2016;150(6):1380–92. DOI: 10.1053/j.gastro.2016.02.011
50. *Göktaş Z., Köklü S., Dikmen D., Öztürk Ö., Yılmaz B., Asıl M., et al.* Nutritional habits in functional dyspepsia and its subgroups: a comparative study. *Scand J Gastroenterol.* 2016;51(8):903–7. DOI: 10.3109/00365521.2016.1164238
51. *Volta U., Caio G., Karunaratne T.B., Alaeddini A., De Giorgio R.* Non-coeliac gluten/wheat sensitivity: advances in knowledge and relevant questions. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol.* 2017;11(1):9–18. DOI: 10.1080/17474124.2017.1260003
52. *Ивашин В.Т., Шельгин 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 Ye.K., Belousova Ye.A., Beniashvili A.G., Vasiliev S.V., et al. Diagnosis and treatment of the irritable bowel syndrome: clinical guidelines of the Russian gastroenterological association and Russian association of coloproctology. Ross z gastroenterol hepatol koloproktol. 2017;27(5):76–93 (In Russ.)]. DOI: 10.22416/1382-4376-2017-27-5-76-93
53. *Quigley E.M., Fried M., Gwee K.A., Khalif I., Hunning 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
54. *Эпштейн О.И., Пашинский В.Г., Зеленская К.Л., Поветьева Т.Н.* Противовоспалительное и обезболивающее действие гомеопатического препарата антител к фактору некроза опухоли-α. *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины.* 2001;3:57–9. [Epstein O.I., Pashinsky V.G., Zelenskaya K.L., Povet'eva T.N.

- Anti-inflammatory and analgesic effect of a homeopathic preparation of antibodies to tumor necrosis factor- $\alpha$ . *Bulletin of experimental biology and medicine*. 2001;3:57–9 (In Russ.).]
55. Крылова С.Г., Разина Т.Г., Зуева Е.П., Амосова Е.Н., Шилова Н.В., Дугина Ю.Л. и др. Аналгезирующая и противовоспалительная активность антител к гистамину в эксперименте. *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины*. 2002;4:95–7. [Krylova S.G., Razina T.G., Zueva E.P., Amosova E.N., Shilova N.V., Dugina Yu.L., et al. Analgesic and anti-inflammatory activity of antibodies to histamine in the experiment. *Bulletin of experimental biology and medicine*. 2002;4:95–7 (In Russ.)].
56. Эртузун И.А., Зуева Е.П., Крылова 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 ВолгГМУ*. 2012;4:25–7. [Ertuzun I.A., Zueva E.P., Krylova S.G., Efimova L.A., Dugina J.L., Epstein O.I. Experimental study of Colofort, a new medicine for treatment of inflammatory bowel syndrome and other functional disorders of gastrointestinal tract. *Vestnik VolgGMU*. 2012;4:25–7 (In Russ.)].
57. 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
58. Маев И.В., Самсонов А.А., Яшина А.В., Андреев Д.Н., Шестаков В.А., Карапулов С.А. Клиническая эффективность и безопасность схем лечения синдрома раздраженного кишечника (результаты сравнительного исследования). *Consilium Medicum*. 2016;18(8):19–26. [Maev I.V., Samsonov A.A., Yashina A.V., Andreev D.N., Shestakov V.A., Karaulov S.A. Clinical efficacy and safety of treatment regimens for irritable bowel syndrome (a comparative study). *Consilium Medicum*. 2016;18(8):19–26 (In Russ.)].

## Сведения об авторах

**Мехтиев Сабир Насрединович** — доктор медицинских наук, профессор кафедры госпитальной терапии с курсом аллергологии и иммунологии имени академика М.В. Черноруцкого ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; главный врач ООО «Гастроэнтерологический центр “Эксперт”». Контактная информация: sabirm@mail.ru; 197022, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6–8; 197110, Санкт-Петербург, ул. Пionерская, д. 16. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7367-9219>

**Мехтиева Ольга Александровна** — кандидат медицинских наук, доцент кафедры госпитальной терапии с курсом аллергологии и иммунологии им. акад. М.В. Черноруцкого ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; врач-гастроэнтеролог ООО «Гастроэнтерологический центр “Эксперт”». Контактная информация: olgam-pantera@mail.ru; 197022, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6–8; 197110, Санкт-Петербург, ул. Пionерская, д. 16. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0842-855X>

**Берко Олеся Михайловна\*** — врач-гастроэнтеролог ООО «Гастроэнтерологический центр “Эксперт”». Контактная информация: berkoolesya@yandex.ru; Санкт-Петербург, 197110, ул. Пionерская, д. 16. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7379-6896>

## Information about the authors

**Sabir N. Mekhdiyev** — Dr. Sci. (Med.), Professor of the Department of Hospital Therapy with the course of Allergology and Immunology named after Academician M.V. Chernorutsky, the First St. Petersburg State Medical University named after Academician I.P. Pavlov; chief physician, Gastroenterological Center “Expert” LLC.  
Contact information: sabirm@mail.ru;  
197022, St. Petersburg, Lev Tolstoy str., 6–8;  
197110, St. Petersburg, Pionerskaya str., 16.  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7367-9219>

**Olga A. Mekhdieva** — Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Hospital Therapy with a course of allergology and Immunology named after Academician M.V. Chernorutsky, the First St. Petersburg State Medical University named after Academician I.P. Pavlov; gastroenterologist, Gastroenterological Center “Expert” LLC.  
Contact information: olgam-pantera@mail.ru;  
197022, St. Petersburg, Lev Tolstoy str., 6–8;  
197110, St. Petersburg, Pionerskaya str., 16.  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0842-855X>

**Olesya M. Berko\*** — gastroenterologist, Gastroenterological Center “Expert” LLC.  
Contact information: berkoolesya@yandex.ru;  
197110, St. Petersburg, Pionerskaya str., 16.  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7379-6896>

Поступила: 25.08.2022 Принята: 15.09.2022 Опубликована: 30.09.2022  
Submitted: 25.08.2022 Accepted: 15.09.2022 Published: 30.09.2022

\* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author



# Overlap of Functional Gastrointestinal Disorders: Common Mechanisms of Pathogenesis as a Key to Rational Therapy

Sabir N. Mekhtiev<sup>1,2</sup>, Olga A. Mekhtieva<sup>1,2</sup>, Olesya M. Berko<sup>2\*</sup>

<sup>1</sup> First St. Petersburg State Medical University named after Academician I.P. Pavlov, St. Petersburg, Russian Federation

<sup>2</sup> Gastroenterological Center Expert LLC, St. Petersburg, Russian Federation

**Aim:** to review the common risk factors and links in the pathogenesis of functional gastrointestinal disorders (FGID) to optimize therapy of patients with a combination of multiple FGID.

**Key points.** FGID occurs in more than 40 % of people globally, mainly affecting the working-age population in young and middle-aged subjects. At the same time, more than 30 % of patients have a combination of 2 or more functional gastrointestinal (GI) disorders, i.e. overlap syndrome. Common links in the pathogenesis of FGID include disorders of gut-brain interaction, visceral hypersensitivity, changes in intestinal microbiota, overproduction of proinflammatory cytokines, impaired epithelial permeability and motor activity of the gastrointestinal tract. The combination of FGID in various gastrointestinal segments is associated with more pronounced clinical symptoms (mutual burden syndrome). Common risk factors and pathogenetic links of the functional disorders enables reducing the number of prescribed medications when several FGIDs overlap in one patient, which also increases adherence to therapy. Treatment of FGID includes adjustment of risk factors and drug therapy. As a pathogenetically justified pharmacotherapy of overlap syndrome, Kolofort, highly diluted antibodies to TNF- $\alpha$ , histamine and brain-specific protein S-100, is of interest.

**Conclusion.** Kolofort has demonstrated high efficacy and safety including among patients with overlap FGID enabling to consider it as the treatment of choice in these patients.

**Keywords:** functional dyspepsia, IBS, abdominal pain, overlap syndrome

**Conflict of interest:** The publication was supported by Materia Medica.

**For citation:** Mekhtiev S.N., Mekhtieva O.A., Berko O.M. Overlap of Functional Gastrointestinal Disorders: Common Mechanisms of Pathogenesis as a Key To Rational Therapy. Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology. 2022;32(4):95–103. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2022-32-4-95-103>

## Синдром перекреста функциональных гастроинтестинальных расстройств: общие механизмы патогенеза как ключ к рациональной терапии

С.Н. Мехтиев<sup>1,2</sup>, О.А. Мехтиева<sup>1,2</sup>, О.М. Берко<sup>2\*</sup>

<sup>1</sup> ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Российская Федерация

<sup>2</sup> ООО «Гастроэнтерологический центр “Эксперт”», Санкт-Петербург, Российская Федерация

**Цель исследования:** Рассмотрение общих факторов риска и звеньев патогенеза функциональных гастроинтестинальных расстройств (ФГИР) для оптимизации терапии пациента с сочетанием нескольких ФГИР.

**Основные положения.** ФГИР встречаются более чем у 40 % людей во всем мире, главным образом среди трудоспособного населения – у лиц молодого и среднего возраста. При этом более 30 % пациентов имеют сочетания двух и более функциональных расстройств желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) — перекрестный синдром. Среди общих звеньев патогенеза ФГИР выделяют расстройство взаимодействия «головной мозг — кишечник», висцеральную гиперчувствительность, изменение кишечной микробиоты, гиперпродукцию провоспалительных цитокинов, нарушение эпителиальной проницаемости и моторной активности органов ЖКТ. Сочетание у одного пациента ФГИР различных областей ЖКТ связано с более выраженными клиническими симптомами (феномен взаимного отягощения). Наличие общих факторов риска и звеньев патогенеза функциональных расстройств позволяет сократить количество назначаемых лекарств при сочетании у одного пациента нескольких ФГИР, что также увеличивает приверженность терапии. Лечение ФГИР включает коррекцию факторов риска и медикаментозную терапию. В качестве патогенетически обоснованной фармакотерапии перекрестного синдрома интерес представляет препарат Колофорт — технологически очищенные антитела к ФНО- $\alpha$ , гистамину и мозгоспецифическому белку S-100.

**Заключение.** Колофорт продемонстрировал высокую эффективность и безопасность, в том числе среди больных с синдромом перекреста ФГИР, что позволяет рассматривать его как препарат выбора в данной группе пациентов.

**Ключевые слова:** функциональная диспепсия, СРК, билиарная боль, перекрестный синдром

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

**Для цитирования:** Мехтиев С.Н., Мехтиева О.А., Берко О.М. Синдром перекреста функциональных гастроинтестинальных расстройств: общие механизмы патогенеза как ключ к рациональной терапии. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2022;32(4):95–103. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2022-32-4-95-103>

According to Rome IV criteria, functional gastrointestinal disorders (FGID) represent disorders of the interaction between gastrointestinal tract and central nervous system (CNS) in which the existing symptoms cannot be explained by structural or metabolic disorders. FGID occur in more than 40 % of people [1], mainly among young and middle-aged subjects, and they are 2–4 times more common in women than in men. Common risk factors for gastrointestinal functional disorders are thought to include family history, social habits, diet and lifestyle, intestinal infections, social factors (profession, living in megapolis), personal and psychological features and stress. Any FGID significantly reduces the quality of life and requires considerable medical expenses [1]. Meanwhile, more than 30 % of patients have a combination of 2 or more functional gastrointestinal disorders. The greater is the number of FGID of various gastrointestinal segments in a single patient, the more pronounced are the symptoms and the more the quality of life is affected [2].

Common risk factors and pathogenetic links of the functional disorders enables reducing the number of prescribed medications when several FGIDs overlap in one patient. This article considers functional biliary disorder (FBD), functional dyspepsia (FD) and irritable bowel syndrome (IBS), their relationship and approaches to therapy when overlap.

### Rome IV Criteria in clinical practice

In 2020, the global prevalence of FGID among the population of 33 countries was assessed. The data were collected via Internet and personal interviews using Rome IV diagnostic questionnaire (Table). Based on the results of the study, overall prevalence of FGID was 40.3 % among Internet respondents and 20.7 % based on personal interviews. Prevalence of FD was 7.2 % vs 4.8 %, IBS – 4.1 % vs 1.5 %, FBD – 0.08 % vs 0.03 %, respectively [1]. In earlier works not compliant with Rome IV criteria for the diagnosis of functional diseases, the values were significantly higher. The prevalence of biliary functional disorders

varied from 12 to 58 % [3], while the IBS was 50 % higher compared to the current data [4].

Due to the discrepancy between the Rome IV Criteria and their clinical application, in agreement with the Board of Directors of the Rome Foundation, a modification of the Rome IV Diagnostic Criteria in clinical practice was developed in November 2021. In routine work, the doctor should take into account how painful the symptoms are for the patient (“bothersomeness”) and assess the degree of concern of the patient in terms of frequency and severity of the symptoms affecting his/her daily activity. According to the explanations to the Rome IV Criteria, the frequency of complaints should not be regarded as a mandatory criterion for diagnosis, more importantly, the symptoms reduce the quality of life of the patient and disrupt his/her daily activities. Another important factor to be assessed when confirming the diagnosis of FGID is the period during which the symptoms are being assessed: duration of the symptoms is 8 weeks preceding the diagnosis [4]. Recalculation of prevalence of FGID taking into account the modification above has not yet been carried out.

### FGID overlap syndrome

Overlap syndrome is a combination of several diseases (organic or functional) of one or more organs with common pathogenetic mechanisms (verified and/or suspected). 30 % of patients with gastrointestinal disorders have two or more FGID [2]. Thus, almost half (49 %) of patients with IBS have impaired biliary motor function and 42–87 % are diagnosed with FD [5]. Among those with dyspepsia, the prevalence of IBS is 8 times higher compared to the population [6], and may vary from 13 % to 46 % [7]. At the same time, severity of the symptoms (e.g. postprandial epigastric fullness) is significantly higher when FD is combined with IBS [8]. Combination of IBS with FBD is also accompanied with more pronounced abdominal pain and more severe autonomic and psychoemotional disorders [9–11]. The researchers called this “mutual burden syndrome”: the greater is the number of FGID of various GI segments,

Table. Rome IV Criteria (2016) for diagnosis of FD, IBS, FBD

	<b>Functional dyspepsia</b>	<b>Irritable bowel syndrome</b>	<b>Biliary pain (Functional biliary disorder)</b>
Diagnostic criteria	<p>1. One or more of the following:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>•Bothersome postprandial fullness</li> <li>•Bothersome early satiation</li> <li>•Bothersome epigastric pain</li> <li>•Bothersome epigastric burning</li> </ul> <p>2. No evidence of structural disease (including at upper endoscopy) that is likely to explain the symptoms</p>	<p>Recurrent abdominal pain on average at least 1 day/ week in the last 3 months, associated with two or more of the following criteria:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>•Related to defecation</li> <li>•Associated with a change in frequency of stool</li> <li>•Associated with a change in form (appearance) of stool</li> </ul>	<p>Pain located in the epigastrium and/or right upper quadrant and all of the following:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>•Builds up to a steady level and lasts 30 minutes or longer</li> <li>•Occurring at different intervals (not daily)</li> <li>•Severe enough to interrupt daily activities or lead to an emergency department visit</li> <li>•Not significantly (&lt;20 %) related to bowel movements</li> <li>•Not significantly (&lt;20 %) relieved by postural change or acid suppression</li> </ul>
Supportive criteria	Criteria fulfilled for the last 3 months with symptom onset at least 6 months prior to diagnosis		<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Nausea and vomiting</li> <li>2. Radiation to the back and/or right infra subscapular region</li> <li>3. Waking from sleep</li> </ol>

the more pronounced are the symptoms [2, 5]. Simultaneous course of several functional disorders underlies the concept of “overlap syndrome in functional gastrointestinal disorders”.

“Overlap” FGID is more common in wealthier countries as well as in young and middle-aged women, characterized by more pronounced abdominal pain syndrome, anxiety and depression, commonly accompanied with “non-gastroenterological” symptoms. The risk factors for overlap syndrome, similar to individual FGID, include smoking, alcohol consumption, eating disorders [12–16].

Let us consider the key links in the pathogenesis of functional diseases.

### Common mechanisms of FGID pathogenesis

#### Disorders of gut-brain interaction

The Rome IV Criteria consider FGID as a disorders of gut-brain interaction. Gut-brain axis includes central nervous system (CNS) with hypothalamic-pituitary-adrenal axis and enteral nervous system. Physiologically, the signals from gastrointestinal tract affect the brain, which, in turn, may cause changes in motility, secretion and immune function of organs. Structural and functional changes in the components of this axis may lead to impaired perception of signals along

afferent fibers followed by inadequate response of the nervous system to the received signal [17, 18].

#### Visceral hypersensitivity

One of the main features of many FGID is pain syndrome. Absence of structural and biochemical changes based on the results of examination in functional GI diseases encouraged investigation of the concept of visceral hypersensitivity – a condition in which normal physiological stimuli are perceived as pathological nociceptive ones. Development of visceral hypersensitivity is mediated by peripheral and central sensitization as well as modulating factors.

A painful (pathological) stimulus promotes release of peripheral inflammatory mediators. These mediators may cause a number of effects including increased pain sensitivity at the site of injury known as primary hyperalgesia as well as recruitment of previously inactive nociceptors. Ion channels, neurotransmitter receptors and trophic factors are involved in these processes. Among the most important ones are type 1 vanilloid receptors – TRPV1. In the gastrointestinal tract TRPV1 are responsible for temperature perception and mechanotransduction (conversion of mechanical stimuli into an intracellular biochemical response), may be activated by exposure to capsaicin and heat,

and hydrogen cations strongly potentiate this interaction. When activated, TRPV1 receptor causes a burning sensation and pain and even neurogenic inflammation when associated with concomitant release of substance P (pain substance P is a neuropeptide from tachykinin family). Animal experiment demonstrated that TRPV1 receptor antagonists reduce visceral hypersensitivity. Evidence is growing for the association between increased TRPV1 expression and visceral hypersensitivity in humans [19]. A study showed increased sensitization of TRPV1 submucosal neurons in patients with IBS compared to the receptors of healthy individuals. This work confirmed potentiating effect of histamine against TRPV1, and prescription of type 1 histamine receptor antagonists decreased visceral hypersensitivity and relieved IBS symptoms [20].

To confirm the mechanism of central sensitization, irritation of the distal part of esophagus with hydrochloric acid was carried out in the experiment demonstrating decreased threshold of pain sensitivity in both distal part of the organ treated with acid and in more proximal intact areas suggesting development of secondary hyperalgesia and central mechanism of sensitization [19].

### **Changes in intestinal microbiota**

Microbiota has been actively investigated as the third component of “gut-brain” axis. Microbiota is considered to be one of the key modulators responsible for the development of visceral hypersensitivity. Microbiota and central nervous system interact in various ways, including through immune system, tryptophan metabolism, vagus nerve and enteral nervous system through microbial metabolites such as short-chain fatty acids, branched-chain amino acids, peptidoglycans etc. [21].

Possible pathogenetic relationship between microbiota condition and FGID is suggested by the development of FD and/or IBS in predisposed individuals after an episode of infectious gastroenteritis. Thus, recent infectious enteritis increases the risk of IBS 4-fold [22]. In this case, pathogenic microorganisms activate innate immune responses of the mucous membranes, thus increasing epithelial permeability (possibly due to damage to the proteins responsible for dense cell junctions), “switch on” nociceptive sensory pathways and disrupt the regulation of the enteral nervous system [23]. Impaired integrity of intestinal barrier promotes migration of bacteria through the intestinal wall and penetration of a pool of bacterial antigens such as peptidoglycans and lipopolysaccharides and pro-inflammatory cytokines into systemic circulation. This in its turn may lead to

activation of hypothalamic-pituitary-adrenal system and release of stress hormones which highlights the importance of the role of microbiota in neuroendocrine system. In addition, there is evidence of translocation of peptidoglycans into the brain and their direct impact on the central nervous system. The effect of microflora on central nervous system is also mediated by metabolites of dietary tryptophan produced by commensal bacteria and short-chain fatty acids. Microbiota can control contractile activity of the colon, which peripherally occurs by regulating the synthesis and release of neurotransmitters, e.g. serotonin.

In some studies on patients with IBS, lower levels of serotonin and serotonin reuptake transporter (SERT) in mucosa have been reported. It has also been found that exposure to selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs) in some cases improves the symptoms of IBS associated with accelerated transit and increased colon peristalsis. In addition, antagonists of specific serotonin 5-HT3 receptors expressed in the gut relieves visceral pain, slows down transit through the colon and increases absorption in the small intestine [24].

### **Epithelial permeability**

Increased duodenal permeability is observed in most patients with FD, small and large intestinal permeability did in almost 40 % of patients with IBS. The most pronounced changes are observed in postinfectious IBS with diarrhea. In addition to the infectious process and microbiota disorders, antibacterial drugs and food allergens (gluten) may cause damage to cell junctions. Increased cell permeability in most studies correlates with decreased expression of zonulin-1 and occluding as well as with increased number and activation of mast cells in the mucosa. Severity of morphological changes in this case is commonly consistent with severity of the symptoms [25–32].

### **Pro-inflammatory cytokines**

Significant role in FGID is mediated by pro-inflammatory cytokines, e.g. tumor necrosis factor alpha (TNF- $\alpha$ ). Comparison of cytokine profiles revealed that blood level of TNF- $\alpha$  in patients with IBS was significantly increased compared to healthy individuals and patients with inflammatory bowel diseases, while levels of interleukin-6 and interleukin-1 $\beta$  were comparable to those in control group [33]. Another study confirmed significantly higher levels of TNF- $\alpha$  in IBS patients compared to healthy individuals, positive correlation was observed between TNF- $\alpha$  level and the impact of fatigue on daily life in patients with IBS [34]. Noteworthy, TNF- $\alpha$  is involved in the

processes of carcinogenesis including colon cancer and gallbladder cancer [35–38].

### Gastrointestinal motility

Regulation of GI motility is a complex multi-level process. Central nervous system is responsible for efferent innervation of smooth muscle cells of organs through autonomic nervous system. Transmission of signals from enteral neurons to smooth muscle cells is carried out by Cajal cells which are pacemakers located in smooth muscles and determining the frequency of peristaltic waves. Where necessary, individual myocytes expressing various specialized receptors (cholinergic, dopamine, serotonin, etc.) may play a role of a pacemaker. Failure at any of these levels may lead to dysregulation of contractile activity of the gastrointestinal tract.

The most common cause underlying impaired motor regulation in FGID is considered to be psychoemotional overstress: social maladaptation, constant stress and fatigue, work, study and rest disturbances. Meanwhile, the symptoms typical for functional disorders of several GI organs causing overlap syndrome are associated with hypo- or hypertonia of different parts of the digestive tract [39].

Biliary and intestinal motor disorders occur in response to certain stimuli, e.g. food and stress [11]. Patients with IBS and tendency to constipation have hyperkinetic biliary markers, while patients with IBS and diarrhea show tendency for hypokinetic markers [40, 41]. Noteworthy, in patients with IBS, gallbladder emptying occurred faster compared to healthy people [42, 43].

### FGID overlap therapy

Treatment of FGID should include resolution of the existing risk factors. Quitting smoking, avoiding or limiting alcohol consumption, minimizing the impact of stress are necessary. Where applicable, consultation with a psychologist or psychotherapist may be advised to select the optimal pharmacological therapy (tricyclic antidepressants, selective serotonin reuptake inhibitors, neuroleptics).

Diet is an important factor. It has been established that spicy foods, fatty foods, coffee may trigger IBS. Enhanced chronic upper abdominal pain is observed after fatty meals in 28 % of patients with IBS and in 19 % in those with FD, after chili pepper in 45 % vs 47 %, after coffee intake – in 41 % vs 47 %, respectively [44]. The proposed mechanisms triggering impact of these products include direct effect on mucosal receptors, induction of an immune response, sensitization of mast cells, degranulation of eosinophils in duodenal mucosa, increased epithelial permeability [45,

46]. It was also mentioned earlier that capsaicin (an alkaloid contained in pepper) leads to activation of TRPV1 receptors, which is accompanied by a burning sensation and pain [19]. Patients with FD are advised to follow split meals in small portions, restrict high-fat products and coffee; patients with IBS should be prescribed with individual elimination diet [47–53].

Pharmacological therapy of individual FGID is detailed in the relevant clinical guidelines, however, the treatment of a single functional disorder is often associated with certain difficulties. Thus, in IBS patients efficacy of therapy was reported in only 30 % of cases, while persistent remission is observed in only 10 % of them. In part this may be due to higher predisposition to side effects and, therefore, low adherence to the treatment. On the other hand, the wave-like course of the disease may be associated with persistent risk factors [52, 54].

Treatment of FGID overlap syndrome according to the current clinical guidelines often leads to multidrug regimen which reduces the patient's adherence to the therapy. If there are several FGID, the optimal solution would be to choose a medicine that affects the pathogenetic links of all nosologies included in the overlap syndrome of the patient. Trimebutine for the treatment of IBS and FD overlap is an example [39]. However, a normokinetic agent may not be enough if more than two FGID overlap.

The option of choice in such situations is Kolofort containing processed purified antibodies to human TNF- $\alpha$ , histamine and brain-specific protein S-100. The first two components produce anti-inflammatory, antispasmodic and analgesic effects. Antibodies to brain-specific protein S-100 promote changes in the functional state of the key neurotransmitter systems, thereby implementing anxiolytic, antidepressant, neuroprotective and vegetative stabilizing activity of the product [55–58].

Efficacy of Kolofort was evaluated in a group of patients with combination of FD and IBS. This study enrolled 14 362 patients. Kolofort was taken in a regimen: 2 tablets twice per day, the treatment duration was 3 months. Severity of gastrointestinal functional disorders was assessed using “7×7” questionnaire (a rating scale assessing 7 main symptoms of IBS and FD in 7 days). The final efficacy analysis included data from 9254 patients (Fig.). Transition to a milder category at the end of the treatment was reported in 93.35 % of patients with FD, 93.80 % with IBS and in 96.17 % with combination of IBS and FD. Overall, 94 adverse events were recorded in 80 patients, i.e. <1 case per 100 patients. All adverse events were mild

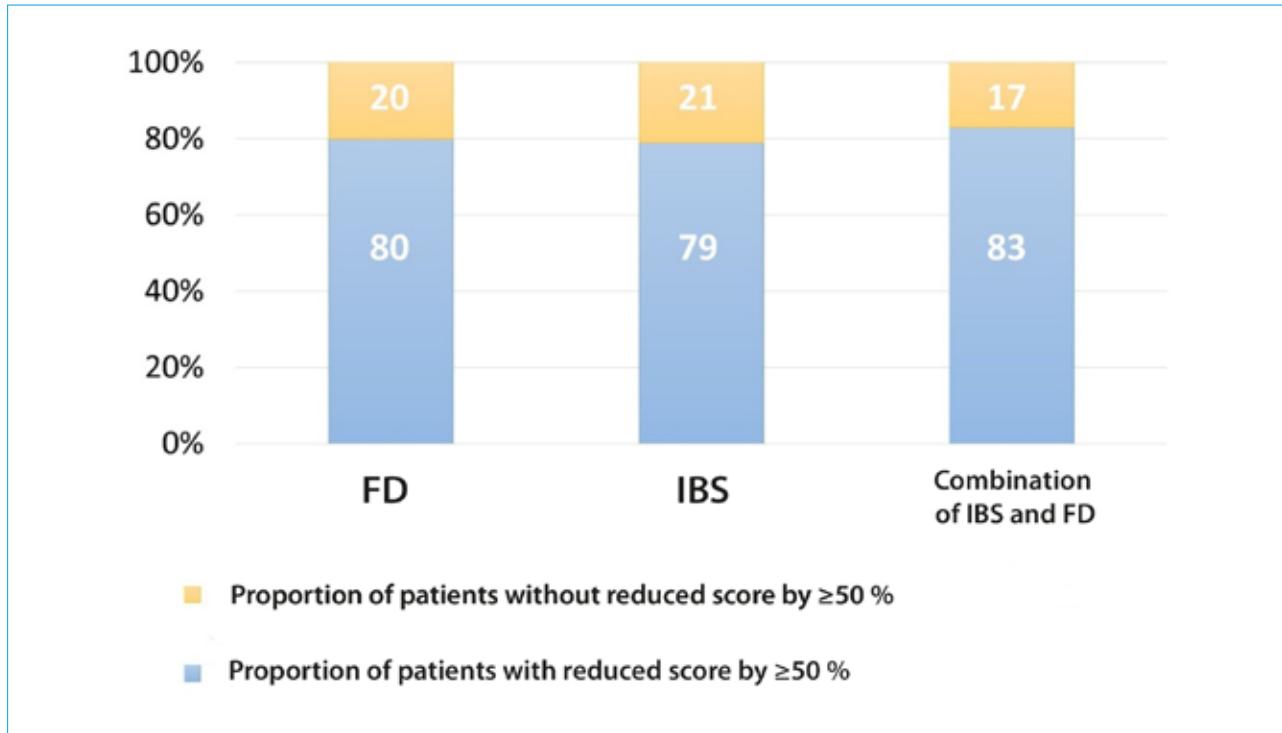


Fig. The proportion of patients who experienced a decrease in scores on the «7×7» questionnaire by 50 % or more after 3 months of treatment with Colofort

to moderate, the most common were nausea, abdominal or headache, urticaria [57].

Efficacy and safety of Kolofort in the treatment of IBS was evaluated in comparison with trimebutine. With comparable tolerability and safety of the products, Kolofort reduced pain syndrome more significantly and was superior to trimebutine in terms of stool normalization according to Bristol scale. Thus, a 12-week course of Kolofort significantly reduced severity of pain (30 % or more) in 95 % of IBS patients, while trimebutine did in 84 % only. In addition, 90 % of patients with IBS and diarrhea and 100 % with IBS and constipation during Kolofort therapy had normal stools by the end of the treatment, while during trimebutine these values were 58 % and 76 %, respectively [58].

### Conclusion

Functional gastrointestinal disorders are common among the people of working age, significantly reduce quality of life thus defining their socio-economic significance. Special attention should be paid to cases of overlap syndrome characterized by more pronounced clinical symptoms.

Kolofort affects several key links in the FGID pathogenesis. The product contains processed antibodies to TNF- $\alpha$  (proinflammatory cytokine associated with the symptoms of IBS), to histamine (a mediator of mast cells involved in development of visceral hypersensitivity and increased epithelial permeability), and to brain-specific protein S-100 modulating the function of central nervous system. In the studies Kolofort has demonstrated high efficacy and safety including among patients with overlap FGID enabling to consider it as the treatment of choice in this population.

**Литература / References**

1. 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
2. Sperber A.D., Freud T., Aziz I., Palsson O.S., Drossman D.A., Dumitrescu D.L., et al. Greater Overlap of Rome IV Disorders of Gut-Brain Interactions Leads to Increased Disease Severity and Poorer Quality of Life. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2022;20(5):e945–56. DOI: 10.1016/j.cgh.2021.05.042
3. Селиванова Г.Б., Потешкина Н.Г. Функциональные расстройства билиарного тракта в клинической практике: современные аспекты диагностики и тактики ведения пациента. *Лечебное дело*. 2017;3:11–7. [Selivanova G.B., Poteshkina N.G. Functional Disorders of the Biliary Tract in Clinical Practice: Modern Aspects of Diagnosis and Management of Patients. *Lechebnoe delo*. 2017;3:11–7 (In Russ.)].
4. Drossman D.A., Tack J. Rome Foundation Clinical Diagnostic Criteria for Disorders of Gut-Brain Interaction. *Gastroenterology*. 2022;162(3):675–9. DOI: 10.1053/j.gastro.2021.11.019
5. Голованова Е.В. Функциональные гастроинтестинальные расстройства: подходы к коррекции психосоматических нарушений. *РМЖ*. 2019;5:24–9. [Golovanova E.V. Functional gastrointestinal disturbances: ways to psychosomatic correction. *RMJ*. 2019;5:24–9 (In Russ.)].
6. Ford A.C., Marwaha A., Lim A., Moayyedi P. Systematic review and meta-analysis of the prevalence of irritable bowel syndrome in individuals with dyspepsia. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2010;8(5):401–9. DOI: 10.1016/j.cgh.2009.07.020
7. Talley N.J., Zinsmeister A.R., Schleck C.D., Melton L.J. 3rd. Dyspepsia and dyspepsia subgroups: a population-based study. *Gastroenterology*. 1992;102(4 Pt 1):1259–68.
8. Futagami S., Yamawaki H., Shimpuku M., Izumi N., Wakabayashi T., Kodaka Y., et al. Impact of coexisting irritable bowel syndrome and non-erosive reflux disease on postprandial abdominal fullness and sleep disorders in functional dyspepsia. *J Nippon Med Sch*. 2013;80(5):362–70. DOI: 10.1272/jnms.80.362
9. McNally M.A., Locke G.R., Zinsmeister A.R., Schleck C.D., Peterson J., Talley N.J. Biliary events and an increased risk of new onset irritable bowel syndrome: a population-based cohort study. *Aliment Pharmacol Ther*. 2008;28(3):334–43. DOI: 10.1111/j.1365-2036.2008.03715.x
10. Осипенко М.Ф., Бут-Гусаим В.И., Волошина Н.Б., Бикбулатова Е.А. Синдром «перекреста»: синдром раздраженного кишечника и функциональные расстройства билиарного тракта. *Сибирский медицинский журнал*. 2008;5:21–6. [Osipenko M.F., ButGusaim V.I., Voloshina N.B., Bicbulatova E.A. “Overlap syndrome” irritable bowel syndrome and functional gallbladder and sphincter of Oddi disorders. *Siberian Medical Journal*. 2008;5:21–6 (In Russ.)].
11. Полунина Т.Е. Синдром раздраженного кишечника и патология билиарного тракта. Клинический разбор. *Медицинский Совет*. 2020;(15):28–38. [Polunina T.E. Irritable bowel syndrome and biliary tract pathology. Clinical analysis. *Meditinskij Sovet*. 2020;(15):28–38 (In Russ.)]. DOI: 10.21518/2079-701X-2020-15-28-38
12. Matsuzaki J., Suzuki H., Asakura K., Fukushima Y., Inadomi J.M., Takebayashi T., et al. Classification of functional dyspepsia based on concomitant bowel symptoms. *Neurogastroenterol Motil*. 2012;24(4):325–e164. DOI: 10.1111/j.1365-2982.2011.01859.x
13. Ottillinger B., Storr M., Malfertheiner P., Allescher H.D. STW 5 (Iberogast®)-a safe and effective standard in the treatment of functional gastrointestinal disorders. *Wien Med Wochenschr*. 2013;163(3–4):65–72. DOI: 10.1007/s10354-012-0169-x
14. Fujiwara Y., Kubo M., Kohata Y., Machida H., Okazaki H., Yamagami H., et al. Cigarette smoking and its association with overlapping gastroesophageal reflux disease, functional dyspepsia, or irritable bowel syndrome. *Intern Med*. 2011;50(21):2443–7. DOI: 10.2169/internalmedicine.50.6012
15. Vakil N., Stelwagon M., Shea E.P., Miller S. Symptom burden and consulting behavior in patients with overlapping functional disorders in the US population. *United European Gastroenterol J*. 2016;4(3):413–22 DOI: 10.1177/2050640615600114
16. Choung R.S., Richard Locke G. 3rd, Schleck C.D., Zinsmeister A.R., Talley N.J. Multiple functional gastrointestinal disorders linked to gastroesophageal reflux and somatization: A population-based study. *Neurogastroenterol Motil*. 2017;29(7):10.1111/nmo.13041. DOI: 10.1111/nmo.13041
17. Fikree A., Byrne P. Management of functional gastrointestinal disorders. *Clin Med (Lond)*. 2021;21(1):44–52. DOI: 10.7861/clinmed.2020-0980
18. Fichna J., Storr M.A. Brain-Gut Interactions in IBS. *Front Pharmacol*. 2012;3:127. DOI: 10.3389/fphar.2012.00127
19. Farmer A.D., Aziz Q. Mechanisms of visceral pain in health and functional gastrointestinal disorders. *Scand J Pain*. 2014;5(2):51–60. DOI: 10.1016/j.sjpain.2014.01.002
20. Wouters M.M., Balemans D., Van Wanrooy S., Dooley J., Cibert-Goton V., Alpizar Y.A., et al. Histamine Receptor H1-Mediated Sensitization of TRPV1 Mediates Visceral Hypersensitivity and Symptoms in Patients With Irritable Bowel Syndrome. *Gastroenterology*. 2016;150(4):875–87. e9. DOI: 10.1053/j.gastro.2015.12.034
21. Cryan J.F., O’Riordan K.J., Cowan C.S.M., Sandhu K.V., Bastiaanssen T.F.S., Boehme M., et al. The Microbiota-Gut-Brain Axis. *Physiol Rev*. 2019;99(4):1877–2013. DOI: 10.1152/physrev.00018.2018
22. Klem F., Wadhwa A., Prokop L.J., Sundt W.J., Farrugia 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(5):1042–54.e1. DOI: 10.1053/j.gastro.2016.12.039
23. Simrén M., Barbara G., Flint H.J., Spiegel B.M., Spiller R.C., Vanner S., et al. Intestinal microbiota in functional bowel disorders: a Rome foundation report. *Gut*. 2013;62(1):159–76. DOI: 10.1136/gutjnl-2012-302167
24. Pusceddu M.M., Gareau M.G. Visceral pain: gut microbiota, a new hope?. *J Biomed Sci*. 2018;25(1):73. DOI: 10.1186/s12929-018-0476-7
25. Park J.H., Park D.I., Kim H.J., Cho Y.K., Sohn C.I., Jeon W.K., et al. The Relationship between Small-Intestinal Bacterial Overgrowth and Intestinal Permeability in Patients with Irritable Bowel Syndrome. *Gut Liver*. 2009;3(3):174–9. DOI: 10.5009/gnl.2009.3.3.174
26. Martínez C., Lobo B., Pigräu M., Ramos L., González-Castro A.M., Alonso C., et al. Diarrhoea-predominant irritable bowel syndrome: an organic disorder with structural abnormalities in the jejunal epithelial barrier. *Gut*. 2013;62(8):1160–8. DOI: 10.1136/gutjnl-2012-302093
27. Bertiaux-Vandaele N., Youmba S.B., Belmonte L., Leclaire S., Antonietti M., Gourcerol G., et al. The expression and the cellular distribution of the tight junction proteins are altered in irritable bowel syndrome patients with differences according to the disease subtype. *Am J Gastroenterol*. 2011;106(12):2165–73. DOI: 10.1038/ajg.2011.257
28. Fukui H. Increased Intestinal Permeability and Decreased Barrier Function: Does It Really Influence the Risk of Inflammation? *Inflamm Intest Dis*. 2016;1(3):135–45. DOI: 10.1159/000447252
29. Peters S.A., Edogawa S., Sundt W.J., Dyer R.B., Dalenberg D.A., Mazzone A., et al. Constipation-Predominant Irritable Bowel Syndrome Females Have Normal Colon-

- ic Barrier and Secretory Function. *Am J Gastroenterol.* 2017;112(6):913–23. DOI: 10.1038/ajg.2017.48
30. Vanheel H., Vicario M., Vanuytsel T., Van Oudenhove L., Martinez C., Keita A.V., et al. Impaired duodenal mucosal integrity and low-grade inflammation in functional dyspepsia. *Gut.* 2014;63(2):262–71. DOI: 10.1136/gutjnl-2012-303857
31. Talley N.J., Ford A.C. Functional Dyspepsia. *N Engl J Med.* 2015;373(19):1853–63. DOI: 10.1056/NEJMra1501505
32. Talley N.J. Functional Dyspepsia: Advances in Diagnosis and Therapy. *Gut Liver.* 2017;11(3):349–57. DOI: 10.5009/gnl16055
33. Mitselou A., Grammeniatis V., Varouktsi A., Papadatos S.S., Katsanos K., Galani V. Proinflammatory cytokines in irritable bowel syndrome: a comparison with inflammatory bowel disease. *Intest Res.* 2020;18(1):115–20. DOI: 10.5217/ir.2019.00125
34. Norlin A.K., Walter S., Icenhour A., Keita A.V., Elsenbruch S., Bednarska O., et al. Fatigue in irritable bowel syndrome is associated with plasma levels of TNF- $\alpha$  and mesocorticolimbic connectivity. *Brain Behav Immun.* 2021;92:211–22. DOI: 10.1016/j.bbi.2020.11.035
35. Balkwill F. TNF-alpha in promotion and progression of cancer. *Cancer Metastasis Rev.* 2006;25(3):409–16. DOI: 10.1007/s10555-006-9005-3
36. Zhu G., Du Q., Wang X., Tang N., She F., Chen Y. TNF- $\alpha$  promotes gallbladder cancer cell growth and invasion through autocrine mechanisms. *Int J Mol Med.* 2014;33(6):1431–40. DOI: 10.3892/ijmm.2014.1711
37. Du Q., Jiang L., Wang X., Wang M., She F., Chen Y. Tumor necrosis factor- $\alpha$  promotes the lymphangiogenesis of gallbladder carcinoma through nuclear factor- $\kappa$ B-mediated upregulation of vascular endothelial growth factor-C. *Cancer Sci.* 2014;105(10):1261–71. DOI: 10.1111/cas.12504
38. Alotaibi A.G., Li J.V., Gooperham N.J. Tumour necrosis factor- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) enhances dietary carcinogen-induced DNA damage in colorectal cancer epithelial cells through activation of JNK signaling pathway. *Toxicology.* 2021;457:152806. DOI: 10.1016/j.tox.2021.152806
39. Пахомова И.Г. Нарушение моторики при функциональных расстройствах ЖКТ. Возможности терапевтической коррекции на клиническом примере. *Медицинский совет.* 2020;5:18–23. [Pakhomova I.G. Gut dysmotility in functional gastrointestinal disorders. Potential for therapeutic adjustment in terms of clinical case management. *Meditinskij sovet = Medical Council.* 2020;5:18–23 (In Russ.)]. DOI: 10.21518/2079-701X-2020-5-18-23]
40. Kanazawa F., Mine K., Mishima N., Muraoka M., Nakagawa T. A study of the dynamics of gallbladder contraction in irritable bowel syndrome. *Nippon Shokakibyo Gakkai Zasshi.* 1992;89:1185–90 (In Japanese).
41. Lee O.Y. Asian motility studies in irritable bowel syndrome. *J Neurogastroenterol Motil.* 2010;16(2):120–30. DOI: 10.5056/jnm.2010.16.2.120
42. Guliter S., Yilmaz S., Yakaryilmaz F., Keles H. Evaluation of gallbladder motility in patients with irritable bowel syndrome. *Swiss Med Wkly.* 2005;135(27–28):407–11.
43. Güclü M., Pourbagher A., Serin E., Kul K., Ozer B., Cosar A., et al. Ultrasonographic evaluation of gallbladder functions in patients with irritable bowel syndrome. *J Gastroenterol Hepatol.* 2006;21(8):1309–12. DOI: 10.1111/j.1440-1746.2006.04136.x
44. Ragnarsson G., Bodemar G. Pain is temporally related to eating but not to defaecation in the irritable bowel syndrome (IBS). Patients' description of diarrhea, constipation and symptom variation during a prospective 6-week study. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 1998;10(5):415–21. DOI: 10.1097/00042737-199805000-00011
45. Walker M.M., Salehian S.S., Murray C.E., Rajendran A., Hoare J.M., Negus R., et al. Implications of eosinophilia in the normal duodenal biopsy — an association with allergy and functional dyspepsia. *Aliment Pharmacol Ther.* 2010;31(11):1229–36. DOI: 10.1111/j.1365-2036.2010.04282.x
46. Fritscher-Ravens A., Pflaum T., Mössinger M., Ruchay Z., Röcken C., Milla P.J., et al. Many Patients With Irritable Bowel Syndrome Have Atypical Food Allergies Not Associated With Immunoglobulin E. *Gastroenterology.* 2019;157(1):109–18.e5. DOI: 10.1053/j.gastro.2019.03.046
47. Pilichiewicz A.N., Feltrin K.L., Horowitz M., Holtmann G., Wishart J.M., Jones K.L., et al. Functional dyspepsia is associated with a greater symptomatic response to fat but not carbohydrate, increased fasting and postprandial CCK, and diminished PYY. *Am J Gastroenterol.* 2008;103(10):2613–23. DOI: 10.1111/j.1572-0241.2008.02041.x
48. Kesheteli A.H., Feizi A., Esmaillzadeh A., Zaribaf F., Feinle-Bisset C., Talley N.J., et al. Patterns of dietary behaviours identified by latent class analysis are associated with chronic uninvestigated dyspepsia. *Br J Nutr.* 2015;113(5):803–12. DOI: 10.1017/S0007114514004140
49. Stanghellini V., Chan F.K., Hasler W.L., Malagelada J.R., Suzuki H., Tack J., et al. Gastroduodenal Disorders. *Gastroenterology.* 2016;150(6):1380–92. DOI: 10.1053/j.gastro.2016.02.011
50. Göktas Z., Köklü S., Dikmen D., Öztürk Ö., Yılmaz B., Asıl M., et al. Nutritional habits in functional dyspepsia and its subgroups: a comparative study. *Scand J Gastroenterol.* 2016;51(8):903–7. DOI: 10.3109/00365521.2016.1164238
51. Volta U., Caio G., Karunaratne T.B., Alaeddini A., De Giorgio R. Non-coeliac gluten/wheat sensitivity: advances in knowledge and relevant questions. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol.* 2017;11(1):9–18. DOI: 10.1080/17474124.2017.1260003
52. Ивашкин В.Т., Шельгин 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 Ye.K., Belousova Ye.A., Beniashvili A.G., Vasiliyev S.V., et al. Diagnosis and treatment of the irritable bowel syndrome: clinical guidelines of the Russian gastroenterological association and Russian association of coloproctology. Ross z gastroenterol hepatol koloproktol. 2017;27(5):76–93 (In Russ.)]. DOI: 10.22416/1382-4376-2017-27-5-76-93
53. 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
54. Эпштейн О.И., Пашинский В.Г., Зеленская К.Л., Поветьева Т.Н. Противовоспалительное и обезболивающее действие гомеопатического препарата антител к фактору некроза опухоли- $\alpha$ . *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины.* 2001;3:57–9. [Epstein O.I., Pashinsky V.G., Zelenskaya K.L., Povet'eva T.N. Anti-inflammatory and analgesic effect of a homeopathic preparation of antibodies to tumor necrosis factor- $\alpha$ . *Bulletin of experimental biology and medicine.* 2001;3:57–9 (In Russ.)].
55. Крылова С.Г., Разина Т.Г., Зуева Е.П., Амосова Е.Н., Шилова Н.В., Дугина Ю.Л. и др. Анальгезирующая и противовоспалительная активность антител к гистамину в эксперименте. *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины.* 2002;4:95–7. [Krylova S.G., Razina T.G., Zueva E.P., Amosova E.N., Shilova N.V., Dugina Yu.L., et al. Analgesic and anti-inflammatory activity of antibodies to histamine in the experiment. *Bulletin of experimental biology and medicine.* 2002;4:95–7 (In Russ.)].
56. Эртузун И.А., Зуева Е.П., Крылова 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 ВолгГМУ*. 2012;4:25–7. [Ertuzun I.A., Zueva E.P., Krylova S.G., Efimova L.A., Dugina J.L., Epstein O.I. Experimental study of Colofort, a new medicine for treatment of inflammatory bowel syndrome and other functional disorders of gastrointestinal tract. *Vestnik VolgGMU*. 2012;4:25–7 (In Russ.)].
57. 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
58. Маев И.В., Самсонов А.А., Яшина А.В., Андреев Д.Н., Шестаков В.А., Карапулов С.А. Клиническая эффективность и безопасность схем лечения синдрома раздраженного кишечника (результаты сравнительного исследования). *Consilium Medicum*. 2016;18(8):19–26. [Maev I.V., Samsonov A.A., Yashina A.V., Andreev D.N., Shestakov V.A., Karaulov S.A. Clinical efficacy and safety of treatment regimens for irritable bowel syndrome (a comparative study). *Consilium Medicum*. 2016;18(8):19–26 (In Russ.)].

### Information about the authors

**Sabir N. Mekhdiyev** — Dr. Sci. (Med.), Professor of the Department of Hospital Therapy with the course of Allergology and Immunology named after Academician M.V. Chernorutsky, the First St. Petersburg State Medical University named after Academician I.P. Pavlov; chief physician, Gastroenterological Center "Expert" LLC.

Contact information: sabirm@mail.ru;  
197022, St. Petersburg, Lev Tolstoy str., 6–8;  
197110, St. Petersburg, Pionerskaya str., 16.  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7367-9219>

**Olga A. Mekhdieva** — Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Hospital Therapy with a course of allergology and Immunology named after Academician M.V. Chernorutsky, the First St. Petersburg State Medical University named after Academician I.P. Pavlov; gastroenterologist, Gastroenterological Center "Expert" LLC.

Contact information: olgam-pantera@mail.ru;  
197022, St. Petersburg, Lev Tolstoy str., 6–8;  
197110, St. Petersburg, Pionerskaya str., 16.  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0842-855X>

**Olesya M. Berko\*** — gastroenterologist, Gastroenterological Center "Expert" LLC.

Contact information: berkoolesya@yandex.ru;  
197110, St. Petersburg, Pionerskaya str., 16.  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7379-6896>

### Сведения об авторах

**Мехтиев Сабир Насрединович** — доктор медицинских наук, профессор кафедры госпитальной терапии с курсом аллергологии и иммунологии имени академика М.В. Черноруцкого ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; главный врач ООО «Гастроэнтерологический центр “Эксперт”». Контактная информация: sabirm@mail.ru;  
197022, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6–8;  
197110, Санкт-Петербург, ул. Пионерская, д. 16.  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7367-9219>

**Мехтиева Ольга Александровна** — кандидат медицинских наук, доцент кафедры госпитальной терапии с курсом аллергологии и иммунологии им. акад. М.В. Черноруцкого ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; врач-гастроэнтеролог ООО «Гастроэнтерологический центр “Эксперт”».

Контактная информация: olgam-pantera@mail.ru;  
197022, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6–8;  
197110, Санкт-Петербург, ул. Пионерская, д. 16.  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0842-855X>

**Берко Олеся Михайловна\*** — врач-гастроэнтеролог ООО «Гастроэнтерологический центр “Эксперт”».

Контактная информация: berkoolesya@yandex.ru;  
Санкт-Петербург, 197110, ул. Пионерская, д. 16.  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7379-6896>

Submitted: 25.08.2022 Accepted: 15.09.2022 Published: 30.09.2022  
Поступила: 25.08.2022 Принята: 15.09.2022 Опубликована: 30.09.2022

\* Corresponding author / Автор, ответственный за переписку



# Клинические рекомендации Российского общества по изучению печени, Российской гастроэнтерологической ассоциации, Российской ассоциации эндокринологов, Российской ассоциации геронтологов и гериатров и Национального общества профилактической кардиологии по диагностике и лечению неалкогольной жировой болезни печени

В.Т. Ивашкин<sup>1</sup>, М.В. Маевская<sup>1</sup>, М.С. Жаркова<sup>1,\*</sup>, Ю.В. Котовская<sup>2</sup>, О.Н. Ткачева<sup>2</sup>,  
Е.А. Трошина<sup>3</sup>, М.В. Шестакова<sup>3</sup>, И.В. Маев<sup>4</sup>, В.В. Бредер<sup>5</sup>, Н.И. Гейвандова<sup>6</sup>,  
В.Л. Дощицин<sup>7</sup>, Е.Н. Дудинская<sup>2</sup>, Е.В. Ершова<sup>3</sup>, Х.Б. Кодзоева<sup>1</sup>, К.А. Комшилова<sup>3</sup>,  
Н.В. Корочанская<sup>8</sup>, А.Ю. Майоров<sup>3</sup>, Е.Е. Мишина<sup>3</sup>, М.Ю. Надинская<sup>1</sup>, И.Г. Никитин<sup>7</sup>,  
Н.В. Погосова<sup>9</sup>, А.И. Тарзиманова<sup>1</sup>, М.Ш. Шамхалова<sup>3</sup>

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

<sup>2</sup> ОСП «Российский геронтологический научно-клинический центр» ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Российская Федерация

<sup>3</sup> ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Российская Федерация

<sup>4</sup> ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Российская Федерация

<sup>5</sup> ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Российская Федерация

<sup>6</sup> ФГБОУ ВО «Ставропольский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Ставрополь, Российская Федерация

<sup>7</sup> ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Российская Федерация

<sup>8</sup> ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Краснодар, Российская Федерация

<sup>9</sup> ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии им. академика Е.И. Чазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Российская Федерация

**Цель:** в клинических рекомендациях, предназначенных для врачей общей практики, врачей-терапевтов, врачей-гастроэнтерологов, врачей-кардиологов, врачей-эндокринологов, представлены современные методы диагностики и лечения неалкогольной жировой болезни печени.

**Основное содержание.** Неалкогольная жировая болезнь печени — самое частое хроническое заболевание печени, при котором более 5 % гепатоцитов аккумулирует жир, представлено двумя гистологическими формами: стеатоз и неалкогольный стеатогепатит. В клинических рекомендациях описаны современные представления о патогенезе неалкогольной жировой болезни печени как мультисистемного заболевания, методы инвазивной и неинвазивной диагностики стеатоза и фиброза печени, принципы немедикаментозного лечения и фармакотерапии неалкогольной жировой болезни печени и ассоциированных с ней состояний. Представлены осложнения неалкогольной жировой болезни печени, такие как усугубление кардиометаболических рисков, развитие гепатоцеллюлярного рака, прогрессия фиброза печени до стадии цирроза.

**Заключение.** При своевременной диагностике неалкогольной жировой болезни печени и ассоциированных коморбидных состояний, грамотном междисциплинарном ведении этих пациентов можно избежать прогрессии заболевания печени и уменьшить кардиометаболические риски, улучшить жизненный прогноз пациентов.

**Ключевые слова:** неалкогольная жировая болезнь печени, стеатоз печени, фиброз печени, стеатогепатит, инсулинорезистентность, сердечно-сосудистые заболевания, метаболические нарушения

**Конфликт интересов:** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов

**Для цитирования:** Ивашкин В.Т., Маевская М.В., Жаркова М.С., Котовская Ю.В., Ткачева О.Н., Трошина Е.А., Шестакова М.В., Маев И.В., Бредер В.В., Гейвандова Н.И., Дощцин В.Л., Дудинская Е.Н., Ершова Е.В., Кодзоева Х.Б., Комшилова К.А., Корочанская Н.В., Майоров А.Ю., Мишина Е.Е., Надинская М.Ю., Никитин И.Г., Погосова Н.В., Тарзиманова А.И., Шамхалова М.Ш. Клинические рекомендации Российского общества по изучению печени, Российской гастроэнтерологической ассоциации, Российской ассоциации эндокринологов, Российской ассоциации геронтологов и гериатров и Национального общества профилактической кардиологии по диагностике и лечению неалкогольной жировой болезни печени. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2022;32(4):104–140. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2022-32-4-104-140>

## Clinical Practice Guidelines of the Russian Scientific Liver Society, Russian Gastroenterological Association, Russian Association of Endocrinologists, Russian Association of Gerontologists and Geriatricians and National Society for Preventive Cardiology on Diagnosis and Treatment of Non-Alcoholic Liver Disease

Vladimir T. Ivashkin<sup>1</sup>, Marina V. Maevskaya<sup>1</sup>, Maria S. Zharkova<sup>1,\*</sup>, Yulia V. Kotovskaya<sup>2</sup>, Olga N. Tkacheva<sup>2</sup>, Ekaterina A. Troshina<sup>3</sup>, Marina V. Shestakova<sup>3</sup>, Igor V. Maev<sup>4</sup>, Valeriy V. Breder<sup>5</sup>, Natalia I. Gheivandova<sup>6</sup>, Vladimir L. Doshchitsin<sup>7</sup>, Ekaterina N. Dudinskaya<sup>2</sup>, Ekaterina V. Ershova<sup>3</sup>, Khava B. Kodzoeva<sup>1</sup>, Kseniya A. Komshilova<sup>3</sup>, Natalia V. Korochanskaya<sup>8</sup>, Alexander Yu. Mayorov<sup>3</sup>, Ekaterina E. Mishina<sup>3</sup>, Maria Yu. Nadinskaya<sup>1</sup>, Igor G. Nikitin<sup>7</sup>, Nana V. Pogosova<sup>9</sup>, Aida I. Tarzimanova<sup>1</sup>, Minara Sh. Shamkhalova<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russian Federation

<sup>2</sup> Russian Gerontology Research and Clinical Centre, Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russian Federation

<sup>3</sup> Endocrinology Research Centre, Moscow, Russian Federation

<sup>4</sup> Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Moscow, Russian Federation

<sup>5</sup> Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Moscow, Russian Federation

<sup>6</sup> Stavropol Regional Clinical Center of Specialized Medical Care, Stavropol, Russian Federation

<sup>7</sup> Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russian Federation

<sup>8</sup> Kuban State Medical University, Krasnodar, Russian Federation

<sup>9</sup> National Medical Research Center of Cardiology, Moscow, Russian Federation

**Aim:** present clinical guidelines, aimed at general practitioners, gastroenterologists, cardiologists, endocrinologists, comprise up-to-date methods of diagnosis and treatment of non-alcoholic fatty liver disease.

**Key points.** Nonalcoholic fatty liver disease, the most wide-spread chronic liver disease, is characterized by accumulation of fat by more than 5 % of hepatocytes and presented by two histological forms: steatosis and nonalcoholic steatohepatitis. Clinical guidelines provide current views on pathogenesis of nonalcoholic fatty liver disease as a multisystem disease, methods of invasive and noninvasive diagnosis of steatosis and liver fibrosis, principles of non-drug treatment and pharmacotherapy of nonalcoholic fatty liver disease and associated conditions. Complications of nonalcoholic fatty liver disease include aggravation of cardiometabolic risks, development of hepatocellular cancer, progression of liver fibrosis to cirrhotic stage.

**Conclusion.** Progression of liver disease can be avoided, cardiometabolic risks can be reduced and patients' prognosis — improved by the timely recognition of diagnosis of nonalcoholic fatty liver disease and associated comorbidities and competent multidisciplinary management of these patients.

**Keywords:** non-alcoholic fatty liver disease, steatosis, liver fibrosis, steatohepatitis, insulin resistance, cardiovascular diseases, metabolic disorders

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

**For citation:** Ivashkin V.T., Maevskaya M.V., Zharkova M.S., Kotovskaya Yu.V., Tkacheva O.N., Troshina E.A., Shestakova M.V., Maev I.V., Breder V.V., Gheivandova N.I., Doshchitsin V.L., Dudinskaya E.N., Ershova E.V., Kodzoeva Kh.B., Komshilova K.A., Korochanskaya N.V., Mayorov A.Yu., Mishina E.E., Nadinskaya M.Yu., Nikitin I.G., Pogosova N.V., Tarzimanova A.I., Shamkhalova M. Sh. Clinical Practice Guidelines of the Russian Scientific Liver Society, Russian Gastroenterological Association, Russian Association of Endocrinologists, Russian Association of Gerontologists and Geriatricians and National Society for Preventive Cardiology on Diagnosis and Treatment of Non-Alcoholic Liver Disease. Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology. 2022;32(4):104–140. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2022-32-4-104-140>

## 1. Краткая информация по заболеванию или состоянию (группе заболеваний или состояний)

### 1.1. Определение заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)

Неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) – состояние, при котором более 5 % гепатоцитов аккумулирует жир, что происходит в отсутствие чрезмерного употребления алкоголя.

Выделяют несколько типов НАЖБП: 1) простой стеатоз – доброкачественное состояние, при котором отсутствует воспаление, нет прогрессирования патологического процесса в печени, но, согласно последним данным, стеатоз – самостоятельный фактор риска развития ССЗ и их осложнений; 2) неалкогольный стеатогепатит (НАСГ), который, помимо стеатоза, характеризуется лобулярным воспалением, баллонной дегенерацией и фиброзом с риском прогрессирования в ЦП и развития гепатоцеллюлярного рака (ГЦР) [1].

### 1.2. Этиология и патогенез заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)

Ранее патогенез НАЖБП был представлен как теория «двух ударов» [2]. Предполагалось, что «первый удар» характеризуется увеличением содержания жира в печени и развитием стеатоза. Далее возникает митохондриальная дисфункция и оксидативный стресс, стимуляция продукции провоспалительных цитокинов, приводящих к развитию НАСГ и прогрессирующего фиброза. В настоящее время существует понятие мультифакторного патогенеза, включающее различные параллельные процессы, такие как инсулинорезистентность (ИР), липотоксичность, воспаление, дисбаланс цитокинов и адипокинов, активация иннантного иммунитета и микробиоты, воздействие экологических и генетических факторов [3–5]. Одним из ключевых моментов НАЖБП является нарушение состояния системного энергетического баланса, характеризующееся избыtkом субстратов, преимущественно углеводов и жирных кислот. Основные источники, откуда доставляются свободные (неэстерифицированные) жирные кислоты (СЖК) в печень: адipoциты (примерно 60 %, т.е. имеет место повышенное высвобождение СЖК), липогенез *de novo* (около 26 %, т.е. конверсия углеводов в жиры в печени) и избыточное потребление жиров в пищу (около 14 %) [6, 7].

#### Инсулинорезистентность

ИР и НАЖБП тесно связаны [8, 9]. ИР характеризуется снижением чувствительности периферических тканей (мышц, жировой ткани, печени) к инсулину. На уровне адipoцитов метаболическая дисрегуляция из-за нарушения передачи сигналов инсулина приводит к избыточному липолизу триглицеридов (ТГ) и высвобождению СЖК в кровоток.

Связанные с альбумином СЖК доставляются в печень. Поглощение гепатоцитами СЖК определяется транспортными белками жирных кислот, CD36, кавеолинами и, в меньшей степени, пассивной диффузией [10]. Кроме того, в гепатоцитах пациентов с НАЖБП из глюкозы и фруктозы происходит и усиливается липогенез *de novo* [11]. В отличие от глюкозы, вовлечение метаболитов фруктозы в липогенез *de novo* не регулируется гликогеном [12]. Это подтверждается эпидемиологическими исследованиями, которые показывают корреляцию между высокоуглеводной диетой и НАЖБП. Высокое содержание сахара и фруктозы в пище – фактор риска развития НАЖБП. Излишнее потребление углеводов и, как следствие, повышенный уровень глюкозы в крови оказывают пагубное воздействие на клетки. Этот феномен называют глюкотоксичностью. Данная концепция неразрывно связана с ИР в печени, что проявляется повышением глюконеогенеза и снижением гликогенеза, приводящими к гипергликемии [13–15], более того, гепатоциты могут секретировать дипептидилпептидазу-4 (ДПП-4), которая способствует воспалению жировой ткани и ИР [16].

#### Стеатоз печени и липотоксичность

Условно эндогенные липиды делятся на токсичные и нейтральные. Пример токсичных липидов – СЖК, пример нейтральных – ТГ. СЖК в печени должны либо подвергнуться митохондриальному бета-окислению, либо быть эстерифицированными с образованием ТГ. Образование ТГ, по-видимому, служит адаптивным механизмом защиты печени от токсичных липидов. Избыток ТГ не обладает повреждающим действием на печень в отличие от избытка СЖК [17]. ТГ могут экспортirоваться из печени в виде частиц ЛПОНП или сохраняться в виде липидных капель. Но липолиз этих капель вновь высвобождает СЖК обратно в печеночный пул. Регуляция этой метаболической стадии имеет важное значение в патогенезе НАСГ [6]. Среди накапливающихся в печени жирных кислот насыщенные (пальмитиновая, стеариновая) преобладают над мононенасыщенными и полиненасыщенными, что имеет ассоциацию с прогрессированием заболевания печени. Другими липотоксическими видами липидов служат диацилглицериды, церамиды, лизофосфатидилхолин и свободный холестерин [18, 19].

Недавнее исследование показало, что диета, обогащенная насыщенными жирами, более вредна в аспекте повышения внутрипеченочного содержания ТГ, чем диета, обогащенная свободными сахарами, у мужчин с избыточным весом. Этот факт подтверждает преобладающую роль липотоксичности в патогенезе НАЖБП [20]. На молекулярном уровне липотоксичность приводит к стрессу эндоплазматического ретикулума, лизосомальной дисфункции, активации воспаления, гибели клеток и активации воспалительных реакций

вследствие летального и сублетального повреждения печеночных клеток.

### **Оксидативный стресс и перекисное окисление липидов**

Повышенное поступление СЖК в печень приводит к усилению секреции ЛПОНП, возрастанию роли  $\beta$ -пероксидомного и  $\omega$ -микросомального окисления, которое протекает с участием цитохрома P-450 (CYP2E1, CYP4A), что ведет к снижению роли митохондриального окисления и появлению дефицита АТФ [21]. Митохондриальная дисфункция приводит к оксидативному стрессу, продукции активных форм кислорода и запуску перекисного окисления липидов (ПОЛ) [22]. В результате ПОЛ образуются новые свободные радикалы и липидные гидроперекиси, которые под влиянием каталитической активности железа образуют вторичные (липидные) свободные радикалы. ПОЛ является основным процессом, приводящим к воспалению, активации цитокинов, повреждению гепатоцитов, стимуляции звездчатых клеток и фиброгенезу [23].

### **Жировая ткань как эндокринный орган**

У абсолютного большинства больных с ожирением и НАЖБП выявляются различные метаболические нарушения, такие как дислипидемия, гипертриглицеридемия, снижение ХС ЛПВП в крови, нарушенная гликемия натощак и/или нарушенная толерантность к глюкозе, гиперинсулинемия, СД2. Данные нарушения, как правило, носят сочетанный характер и нарастают по частоте и выраженности по мере прогрессирования НАЖБП [24–29]. Жировая ткань является не только основным источником СЖК, но и эндокринным органом, секретирующими адипокины с системными регуляторными эффектами. Лептин и адипонектин, продуцируемые висцеральными адипоцитами, влияют на НАЖБП и другие компоненты метаболического синдрома (МетС) путем регуляции потребления пищи, состава жира в организме, чувствительности к инсулину и воспаления. У пациентов с НАЖБП имеется снижение выработки протективного адипонектина и повышение продукции лептина. Лептин реализует свое влияние в периферических тканях путем взаимодействия со специфическими трансмембранными рецепторами. Растворимая форма рецептора лептина (sLep-R) — основной лептин-связывающий белок. Гиперлептинемия и низкие уровни sLep-R, свидетельствующие о лептинерезистентности периферических тканей, выявляются в большей степени у пациентов с НАЖБП, чем у лиц с ожирением без стеатоза печени [30]. Уровни сывороточного лептина повышены при НАСГ в сравнении со здоровыми лицами [31, 32].

Избыточная продукция провоспалительных цитокинов макрофагами висцеральной жировой ткани имеет решающее значение в реализации медленного воспаления жировой ткани, связанного с ожирением. Активированные макрофаги

жировой ткани секретируют цитокины и хемокины, включая TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-6 и CCL2, которые не только вызывают локальную ИР, приводящую к нарушению регуляции липидного обмена, но и способствуют системной ИР. Иммунная активация в жировой ткани, вероятно, предшествует воспалению в печени [33–36]. Выработка провоспалительных медиаторов активирует ключевые транскрипционные факторы, такие как JNK и NF- $\kappa$ B, что приводит к развитию стеатогепатита. Параллельное нарушение выработки противовоспалительных адипокинов (например, адипонектина) снижает чувствительность к инсулину [37–39]. Повышение продукции провоспалительных цитокинов и других факторов воспаления влечет за собой повреждение гепатоцитов и стимуляцию фиброгенеза [3, 40, 41].

### **Механизмы воспаления и фиброгенеза**

При избыточном потоке СЖК и/или других патогенов (таких как эндотоксины) из кишечника в печень купферовские клетки их фагоцитируют и представляют иммунной системе через рецепторы опознавания паттерна (PRRs) [42]. PRRs включают толл-подобные рецепторы (TLR), такие как TLR4, TLR9, и нуклеотидные олигомеризационные доменоподобные рецепторы (NLRs) [43]. Инфламмасомы (многобелковые олигомерные комплексы, отвечающие за активацию воспалительного ответа) через NLR активируют каскад событий, в итоге которых продуцируются IL-1, IL-8 и IL-1, способствуя активации фактора транскрипции NF- $\kappa$ B [44, 45]. Купферовские клетки, в свою очередь, дифференцируются в фенотипы M1 или M2 в зависимости от внешнего индуктора; M1 вырабатывает цитокины, такие как TNF- $\alpha$ , IL-1 и IL-12, а M2 способен стимулировать секрецию IL-4, IL-10 и TGF- $\beta$  [46]. IL-6 и TNF- $\alpha$  являются цитокинами, ответственными за прогрессирование НАСГ [4, 47]. Предполагается, что подавление TLR может блокировать иммунный ответ, тем самым уменьшая степень печеночного воспаления.

В реализации воспаления в печени вовлечены также Т-хелперные лимфоциты, помогающие В-клеткам, макрофагам и цитотоксическим Т-клеткам устраниять патогены и поврежденные клетки. После иммунной активации Т-клетки дифференцируются в Th1, Th2 и Th17 эффекторные клетки. НАСГ характеризуется избытком Th1-производных цитокинов, таких как IFN- $\gamma$ , и дефицитом Th2-производных цитокинов — IL-4, IL-5 и IL-13 [48]. Th17-клетки, производящие IL-17, накапливаются в печени при НАСГ и усиливают воспаление и фиброз путем влияния на макрофаги и звездчатые клетки (ЗК) печени [6]. Цитотоксические CD8 $^{+}$  Т-клетки, активируемые IFN I типа, тоже аккумулируются в печени при НАЖБП, производят IFN- $\gamma$  и TNF- $\alpha$ . А их фармакологическая или генетическая аблация

приводит к снижению стеатоза, ИР, воспаления и активации ЗК [49].

Гиперпродукция множества медиаторов воспаления, повреждение гепатоцитов приводит к активации ЗК печени, которые являются основным патогенетическим звеном фиброгенеза. Активированные ЗК превращаются в миофибробласти, активно пролиферируют и продуцируют коллаген, фибронектин, ламинин, гиалуроновую кислоту, матричные металлопротеиназы и их тканевые ингибиторы [21, 23]. Накопление фибрilloобразующих коллагенов (I и III типов) в пространстве Диссе приводит к «капилляризации» синусоидов, нарушению архитектоники печени, гипоксии и прогрессированию фиброгенеза.

### **Ось кишечник — печень**

Среди комменсальных организмов, населяющих кишечник человека, доминируют 4 основных типа: *Firmicutes*, *Bacteroidetes*, *Actinobacteria* и *Proteobacteria*. У пациентов с ожирением и пациентов с НАСГ имеется увеличение *Bacteroidetes* и снижение *Firmicutes* по сравнению со здоровыми людьми [50]. Важную роль в дисфункции кишечно-печеночной оси играет дисбиоз кишечника, избыточный бактериальный рост и изменение проницаемости слизистой. Кишечно-печеночная ось характеризуется двунаправленным потоком. Питательные вещества и различные соединения из просвета кишечника достигают печени через портальную циркуляцию; желчные кислоты (ЖК), продуцируемые гепатоцитами, попадают в тонкую кишку через билиарный тракт [51]. Кишечный барьер и кишечная микробиота играют важную роль в повреждении печени и прогрессировании НАЖБП [52]. В норме через порталенную вену в печень попадает лишь небольшое количество продуктов жизнедеятельности бактерий. Однако бактериальный дисбиоз или изменения проницаемости кишечного барьера увеличивают приток бактерий в печень, тем самым стимулируя воспаление через TLR и активацию других рецепторов распознавания паттернов в купферовских клетках [53].

ЖК действуют на кишечную среду как непосредственно, вызывая повреждение мембранны, так и косвенно через активацию своими метаболитами специальных рецепторов, таких как фарнезоидный X receptor (FXR). ЖК синтезируются и секретируются гепатоцитами и участвуют во всасывании пищевых липидов. Они транспортируются обратно в печень путем энтерогепатической циркуляции и воздействуют на FXR, который экспрессируется также на гепатоцитах, влияя на метabolизм глюкозы и липидов [54, 55]. ЖК благодаря своим антимикробным эффектам модулируют взаимосвязь между микробиотой кишечника и хроническими заболеваниями печени [56] и улучшают метаболизм глюкозы путем активации рецептора желчной кислоты, связанного с G-белком (GPBAR1) в энтероцитах [57]. Поэтому возможное воздействие на эти

механизмы, например применение FXR-агониста, является привлекательной стратегией в терапии НАЖБП [57].

Важную роль ЖК играют в процессе аутофагии. Аутофагия — процесс, при котором внутренние компоненты клетки (митохондрии, пероксисомы и эндоплазматический ретикулум) доставляются внутрь ее лизосом или вакуолей и подвергаются в них деградации. Аутофагия способствует основным функциям печени, таким как обмен липидов, гликогена и белка. Снижение функции аутофагии может способствовать снижению чувствительности к инсулину и повреждению печеночных клеток, накоплению клеточных липидов, первоначальному развитию стеатоза печени и дальнейшему его прогрессированию до стеатогепатита. Средства, усиливающие аутофагию печени, обладают терапевтическим потенциалом при НАСГ [58]. В эксперименте урсодезоксихолевая кислота (УДХК) оказывала благоприятное влияние на стеатоз печени у крыс с НАЖБП путем активации AMP-активированной протеинкиназы. УДХК ингибирует апоптоз и индуцирует аутофагию, влияя на взаимодействие комплекса Bcl-2/Beclin-1 и Bcl-2/Bax, что указывает на возможность УДХК быть перспективной терапевтической мишенью для лечения НАЖБП [59].

Микробиота играет жизненно важную роль в поддержании целостности кишечного барьера и проницаемости кишечника. Кишечный барьер представляет собой одноклеточный слой, включающий энтероциты, бокаловидные клетки, пучковые клетки Tufts (с хемосенсорной функцией) и клетки Панета, продуцирующие антимикробные пептиды [60–62]. Слой непроницаем для большинства растворенных веществ, которым необходим специфический переносчик для преодоления барьера, механизм, включающий трансклеточный путь. Межклеточные пространства закрыты наличием определенного апикального соединительного комплекса, то есть плотных контактов и спаек, благодаря чему предотвращается неконтролируемая транслокация веществ и допускается активный трансклеточный транспорт через энтероциты [63]. Нарушение состава микрофлоры может повреждать кишечный эпителий и разрушать белки плотных контактов, что важно для предотвращения попадания вредных веществ из кишечника, таких как бактерии, продуцируемый ими этанол и эндотоксины в портальный кровоток [64, 65]. Показано, что *E. coli*, являющаяся преобладающим микроорганизмом при синдроме избыточного бактериального роста, может быть связана с эффектом транслокации у пациентов с НАЖБП [66].

### **Генетика НАЖБП**

В литературе обсуждается влияние на развитие НАЖБП полиморфизма самых разных генов, кодирующих микросомальный триглицеридный трансферный протеин, эндотоксиновый receptor CD14, ангиотензин II типа 1, TNF- $\alpha$ , TGF- $\beta$ ,

супероксиддисмутазу-2, фосфатидилэтаноламино-трансферазу, аполипопротеинов С3 и Е, рецепторов, активируемых пероксисомным пролифератором (PPARs) и многих других [67–71]. Эти мутации могут повышать риск развития стеатогепатита и/или фиброза.

Наиболее сильно ассоциированным с НАСГ генетическим вариантом является однонуклеотидный полиморфизм в гене пататиноподобного фосфолипазного домена, содержащего протеин 3 (PNPLA3), который кодирует белок липидной капли и участвует в этой липополитической стадии. Вариант I148M PNPLA (PNPLA3/ rs738409 C/G) устойчив к деградации, накапливается на липидных каплях и достаточен для индуцирования стеатоза [72]. Аллель G rs738409 ассоциирована с усиленной аккумуляцией жира в печени и воспалением [73]. Гомозиготный ген в варианте rs738409 GG свойствен пациентам с НАСГ [74, 75]. Генотип GG отмечается чаще и коррелирует с ИМТ и степенью фиброза у лиц с ГЦК, возникшей на фоне НАЖБП [76].

При НАЖБП, ассоциированной с ожирением, особое значение приобретает генетический полиморфизм генов адипокинов. Олигонуклеотидные полиморфизмы адипонектина 45TT и 276GT чаще встречаются при НАЖБП, чем в общей популяции, и связаны с тяжестью заболевания печени [77]. Мутации в генах лептина и его рецептора могут приводить к гиперлентинемии и лептинерезистентности. Мутации гена рецептора лептина (Gln223Arg) могут быть факторами риска развития жировой болезни печени, а также патологии коронарных артерий [78]. Аллель 223Gln в гомозиготном состоянии наблюдается в 48,67 % при НАЖБП и только 21,17 % у здоровых лиц [79].

### 1.3. Эпидемиология заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)

Неалкогольная жировая болезнь печени в настоящее время представляет собой самое частое хроническое заболевание печени в развитом мире и поражает от 25 до 30 % взрослых жителей развитых стран, например США и России.

Общая распространность НАЖБП в мире составляет 25,24 % [80]. В России согласно мультицентровому исследованию DIREG2 у пациентов амбулаторного профиля распространность НАЖБП составила 37,3 % [81]. В 2019 г. получены и опубликованы данные о частоте НАЖБП в амбулаторно-поликлиническом звене одного медицинского центра, что составило 24,9 % [82]. Для жителей г. Москвы в целом (популяционное исследование) этот показатель составляет 7,4 % [83].

Распространенность НАСГ корректно оценить сложно, поскольку для правильного диагноза требуется биопсия печени – дорогая и инвазивная процедура. Согласно данным литературы [84] НАСГ поражает 3–5 % населения мира, большинство которых страдает несколькими

сопутствующими заболеваниями. Развитие фиброза при НАСГ определяет его клинические исходы: примерно у 20 % пациентов развивается цирроз и/или ГЦР, что служит основной причиной смерти этих пациентов. Использование математической модели Маркова с учетом распространенности СД2 и ожирения показало, что распространность НАСГ к 2030 году увеличится до 15–56 % [85]. Соответственно, повлиять на этот негативный сценарий могут и должны усилия работников здравоохранения во всем мире и в РФ.

НАЖБП тесно ассоциирована с ожирением, особенно абдоминальным, и МетС, что значительно повышает кардиометаболический риск и отражается на заболеваемости, прогнозе и продолжительности жизни больных. У больных ожирением распространность различных клинических форм НАЖБП значительно выше, чем в общей популяции, и составляет, по данным исследований, 75–93 %, причем НАСГ диагностируется у 18,5–26 %, фиброз – у 20–37 %, цирроз печени у 9–10 % больных. При морбидном ожирении частота НАЖБП возрастает до 95–100 %. Среди больных СД2 НАЖБП выявляется у 50–75 % пациентов [86–89]. Таким образом, можно выделить группы высокого риска развития НАЖБП: пациенты с ожирением, СД2, дислипидемией, МетС, синдромом поликистозных яичников. Ожирение служит фактором риска развития фиброза печени у больных НАЖБП [90–92].

Распространенность ХБП оценивается в 20–55 % у пациентов с НАЖБП по сравнению с 5–30 % у пациентов без НАЖБП [93, 94].

Два метаанализа и данные ретроспективных когортных исследований указывают на более высокую распространность ХБП у пациентов с НАЖБП по сравнению с пациентами без НАЖБП независимо от наличия СД [95–97]. Следует отметить, что в большинстве исследований диагноз основывался на данных УЗИ или повышении уровня печеночных ферментов.

У пациентов с НАЖБП и продвинутой стадией фиброза печени ХБП выявляется чаще, чем у пациентов без фиброза. Фиброз, но не стеатоз печени, значимо ассоциирован с наличием альбуминурии (ОР 1,52; 95 % ДИ 1,02–2,28;  $P = 0,039$ ) [98] и в 3,6 раза повышает риск ХБП [99]. В 12-летнем проспективном когортном исследовании пациенты с НАЖБП без ожирения имели более высокий риск развития ХБП, чем пациенты с НАЖБП и ожирением [100].

### 1.4. Особенности кодирования заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний) по Международной статистической классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем

K75.8 – другие уточненные воспалительные болезни печени

K76.0 – жировая печень (дегенерация печени), не классифицированная в других рубриках

### **1.5. Классификация заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)**

Выделяют три основные клинико-морфологические формы НАЖБП: а) стеатоз печени; б) стеатоз с лобулярным или портальным воспалением без баллонной дистрофии; с) стеатоз с баллонной дистрофией, но без воспаления [101]. Для установления диагноза НАСГ необходимо наличие стеатоза, баллонной дистрофии и лобулярного воспаления одновременно [101–103]. Возможны и другие гистологические изменения, но они не считаются необходимыми для постановки диагноза: портальное воспаление, полиморфноядерные инфильтраты, тельца Мэллори – Денка, апоптотические тельца, прозрачные вакуолизированные ядра, микровезикулярный стеатоз и мегамитохондрии. Перисинусоидальный фиброз также часто встречается, но не является частью диагностических критериев; что же касается термина «пограничный» НАСГ, то он не вполне ясен и его лучше не применять. Перспективный алгоритм FLIP улучшает согласованность наблюдений и четко определяет степень баллонной дистрофии [103]. Понятие «затухающий» (burned-out) НАСГ описывает регрессию тяжелой формы заболевания (стеатоз, воспаление или баллонная дистрофия) у пациентов с факторами риска метаболического синдрома.

Биопсия печени – современный «золотой стандарт» диагностики стеатоза, воспаления и стадии фиброза при НАЖБП. Данный метод позволяет с высокой степенью достоверности подтвердить наличие НАЖБП, провести дифференциальный диагноз между стеатозом и НАСГ, оценить стадию фиброза и на основании гистологических данных прогнозировать [14] дальнейшее течение заболевания, а также исключить другие причины поражения печени (УУР А, УДД 2). В 2005 г. на основе консенсуса экспертов (CRN) морфологов для оценки НАЖБП предложена Шкала оценки активности НАЖБП (NAFLD activity score – NAS), которая является модификацией используемых ранее шкал E. Brunt и Matteoni 1999 г. и позволяет оценить степень морфологических изменений в баллах (от 0 до 8): выраженность стеатоза печени, внутридоллькового (лобулярного) воспаления, баллонной дистрофии гепатоцитов и стадию фиброза [104] (Приложение Г1).

Данная шкала может использоваться и для оценки эффективности лечения НАЖБП, поскольку позволяет определить достоверность динамики морфологических изменений на фоне терапии за относительно короткий период времени [105, 106]. В 2014 г. была предложена еще одна шкала – SAF – для полу количественной оценки тяжести НАЖБП, которая включает такие характеристики, как выраженность стеатоза (S, steatosis),

баллонную дистрофию и лобулярное воспаление (A, activity) и стадию фиброза печени (F, fibrosis) (Приложение Г2) (результат оценки записывается в виде индекса S1A2F3, S2A1F1 и т. п.) [103].

### **1.6. Клиническая картина заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)**

Клиническая картина НАЖБП неспецифична. У пациентов со стеатозом печени, как правило, нет никаких симптомов и диагноз устанавливается случайно при выполнении УЗИ органов брюшной полости и/или исследовании биохимических показателей крови, где обнаруживается небольшое повышение АЛТ и/или ГГТП. Если НАСГ протекает с высокой биохимической активностью, то пациенты могут испытывать слабость и/или неприятные ощущения/боль в области правого подреберья. Клиническая картина ЦП, как правило, определяется его осложнениями, такими как асцит, печеночная энцефалопатия и т. д. [107].

## **2. Диагностика заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний), медицинские показания и противопоказания к применению методов диагностики**

Критерии установления диагноза: диагноз НАЖБП устанавливается при 1) подтверждении стеатоза печени с наличием воспаления или без него и 2) исключении других причин развития стеатоза печени, таких как прием алкоголя в гепатотоксических дозах, генетические заболевания, прием лекарств и др. (табл. 1) [25].

### **2.1. Жалобы и анамнез**

Сбор жалоб и анамнеза должен быть направлен на уточнение ассоциированных с НАЖБП кардиометаболических заболеваний и осложнений (избыточный вес/ожирение, дислипидемия, артериальная гипертензия, СД, атеросклероз).

### **2.2. Физикальное обследование**

При объективном осмотре, как правило, выявляют признаки ожирения. Необходимо оценить такие показатели, как индекс массы тела (ИМТ), обхват талии и бедер. При пальпации и перкуссии живота у пациентов с НАЖБП без признаков выраженного фиброза обнаруживают умеренное увеличение печени, край ее закруглен, консистенция «тестоватая». При выраженному фиброзе печень становится плотной, на стадии цирроза могут отмечаться «печеночные знаки», спленомегалия, асцит [108].

### **2.3. Лабораторные диагностические исследования**

Рекомендовано проведение общего (клинического) анализа крови пациентам с НАЖБП

**Таблица 1.** Причины стеатоза печени

Макровезикулярный стеатоз	Микровезикулярный стеатоз
Употребление алкоголя в гепатотоксических дозах	Синдром Рэя
Вирусный гепатит С (3-й генотип)	ЛС (валпроевая кислота, антиретровирусная терапия)
Болезнь Вильсона	Стеатоз беременных
Липодистрофия	HELLP-синдром
Голодание	Врожденные заболевания (дефицит лизосомальной кислой липазы)
Парентеральное питание	
Абеталипопротеинемия	
ЛС (амиодарон, метотрексат, тамоксилен, кортикоиды)	

для оценки уровня гемоглобина, тромбоцитов, лейкоцитов [81].

### Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 4)

**Комментарий:** На стадии цирроза печени чаще всего отмечается цитопения (в большей степени – тромбоцитопения различной степени тяжести). Возможно наличие двухсторонней цитопении (лейко- и тромбоцитопении), что отражает синдром гиперспленизма (секвестрационной и/или иммунной цитопении).

Рекомендовано проведение анализа крови биохимического общетерапевтического, включая такие показатели, как аланинаминотрансфераза, аспартатаминотрансфераза, щелочная фосфатаза, гамма-глутамилтранспептидаза, глюкоза, общий белок, альбумин, общий билирубин, прямой билирубин, креатинин, мочевая кислота пациентам с НАЖБП для оценки некровоспалительной активности, холестаза, функции печени, почек, а также ассоциированных метаболических нарушений [109].

### Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств 2)

**Комментарий:** В биохимическом анализе крови может отмечаться повышение активности сывороточных трансаминаз (АЛТ и АСТ), ГГТ (повышение активности этого фермента может быть изолированным), щелочной фосфатазы (ЩФ) и уровня билирубина. В ряде крупных клинических исследований показано, что связь между повышением активности АЛТ и выраженностью воспалительной реакции и фиброза печени не всегда прослеживается [105]. При НАЖБП активность трансаминаз в сыворотке крови обычно не превышает верхнюю границу нормальных значений более чем в 4–5 раз. У большинства больных преобладает активность АЛТ. В случае преобладания активности АСТ соотношение АСТ/АЛТ, как правило, не превышает 1,3, но возрастает при выраженному фиброзе. Учет этого соотношения может быть полезным при проведении дифференциального диагноза с алкогольной

болезнью печени (соотношение АСТ/АЛТ часто выше 2). Активность ГГТ у большинства пациентов, как правило, повышена не более чем в 2 раза, а у некоторых из них это может быть единственным отклонением в биохимическом анализе. Активность ЩФ повышена у трети больных и также обычно не превышает нормальные значения более чем в 2 раза. Примерно у 20 % больных выявляют умеренное (в 1,5–2 раза) увеличение содержания общего билирубина за счет прямой фракции. При развитии ЦП и снижении синтетической функции печени отмечается снижение уровня альбумина при нормальном/пограничном уровне общего белка. Для диагностики гиперурикемии всем пациентам с ожирением рекомендуется исследование уровня мочевой кислоты в сыворотке крови. В качестве маркера гиперурикемии рекомендуется рассматривать уровень мочевой кислоты выше 360 мкмоль/л.

Рекомендовано определение показателей углеводного обмена (глюкоза крови натощак, инсулин крови натощак, глюкозотолерантный тест по показаниям, индекс инсулинерезистентности) пациентам с НАЖБП с целью оценки риска сочетанных метаболических нарушений [110, 111].

### Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств 2)

**Комментарий:** Рекомендуется скринировать пациентов с НАЖБП на наличие СД2 и других нарушений углеводного обмена путем определения глюкозы плазмы натощак или гликированного гемоглобина. Пероральный глюкозотолерантный тест с 75 г глюкозы также может быть использован для скрининга. Диагностика ИР проводится для подтверждения того, что имеющиеся отклонения обмена веществ наблюдаются в рамках метаболического синдрома. Для оценки ИР используется индекс HOMA-IR (HOMeostasis Model Assessment-InsulinResistance) по формуле: HOMA-IR = инсулин плазмы натощак (мкед/мл) × глюкоза плазмы натощак (ммоль/л) / 22,5. Значение HOMA-IR > 2,5 указывает на наличие ИР. Следует помнить, что диагностическая

*ценность индекса у пациентов с явным сахарным диабетом снижена [112].*

Рекомендовано определение показателей липидного обмена (общий холестерин, холестерин ЛПНП, холестерин ЛПВП, триглицериды) пациентам с НАЖБП с целью оценки риска ассоциированных сердечно-сосудистых заболеваний [113, 114].

#### **Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств 2)**

**Комментарии:** Диагностически значимые отклонения, характерные для НАЖБП в рамках метаболического синдрома: увеличение содержания триглицеридов (1,7 ммоль/л и более) и снижение уровня холестерина ЛПВП (ниже 0,9 ммоль/л у мужчин и ниже 1,0 ммоль/л у женщин).

Рекомендовано выполнение коагулограммы (ориентированного исследования системы гемостаза), включая определение таких показателей, как МНО, фибриноген, протромбин, протромбиновое (тромбо-пластиновое) время пациентам с НАЖБП при подозрении на стадию ЦП для оценки коагуляционного статуса, функции печени [114–120].

#### **Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 4)**

**Комментарии:** НАЖБП – протромботическое состояние, пусковым фактором которого служит хроническое субклиническое воспаление [115]. Нарушения системы гемостаза прогрессируют по мере развития печеночного процесса и затрагивают все три стадии гемостаза. Нарушения первичного гемостаза при НАЖБП связывают с аберрациями образования и функций тромбоцитов в условиях хронического воспаления [116]. НАЖБП приводит к многочисленным аномалиям вторичного гемостаза, которые включают повышение активности факторов свертывания крови VII, VIII, IX, XI и XII вне связи с возрастом, полом и ИМТ. Исследования с измерением эндогенного тромбинового потенциала подтверждают, что НАЖБП относится к протромботическим состояниям, что ассоциировано с ее стадией [120, 121]. Нарушения фибринолиза (третьей стадии гемостаза) также присутствуют при НАЖБП независимо от ее фенотипа (в частности, цирроза). Важную роль в этом процессе играет PAI-1 [118]. Уровни PAI-1 повышаются у пациентов с НАЖБП по мере нарастания тяжести стеатоза, активности и фиброза; в свою очередь, повышение PAI-1 снижает активность tPA, приводя к хроническому гипофибринолитическому и протромботическому статусу, что ассоциировано с повышением риска ССЗ [118, 119]. Снижение массы тела способствует уменьшению уровня PAI-1, этот эффект аналогичен действию некоторых антидиабетических препаратов. Кроме того, PAI-1 может ускорять прогрессирование поражения печени вследствие местной ишемии тканей из-за формирования внутрипеченочных тромбов

(исчезновение паренхимы) [115]. Как известно, в рамках печеночной недостаточности отмечается снижение синтеза всех плазменных факторов коагуляции – как про-, так и антикоагулянтов. В большей степени при использовании стандартных тестов выявляют признаки гипокоагуляции: повышение МНО, снижение протромбинового индекса, уровня фибриногена. В ряде случаев показано исследование уровня D-димера (исключение активного тромбообразования и эффективности антикоагулянтной терапии), активированного частичного тромбопластинового времени (контроль эффективности терапии низкомолекулярными гепаринами), антитромбина III (при дефиците фактора эффект низкомолекулярных гепаринов может быть неполным или отсутствовать вовсе).

Рекомендовано исследование общего (клинического) анализа мочи пациентам с ЦП для исключения мочевой инфекции, а также пациентам с ЦП с повышением уровня креатинина для исключения протеинурии, цилиндрурии как признака самостоятельного заболевания почек [100].

#### **Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 4)**

Рекомендовано исследование маркеров вирусных гепатитов: антигена (HbsAg) вируса гепатита В (Hepatitis B virus) в крови, определение суммарных антител классов M и G (anti-HCV IgG и anti-HCV IgM) к вирусу гепатита С (Hepatitis C virus) в крови; исследование электрофореза белков, иммуногlobулинов крови, ферритина, процента насыщения трансферрина железом, церулоплазмина в качестве скрининговых показателей пациентам с подозрением на НАЖБП для исключения других этиологических факторов заболевания печени [24].

#### **Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5)**

#### **2.4. Инструментальные диагностические исследования**

Рекомендовано проведение ультразвукового исследования (УЗИ) органов брюшной полости (комплексное) пациентам с НАЖБП с целью определения размеров и ультразвуковых характеристик печени, диагностики портальной гипертензии (обнаружение асцита, измерение диаметра воротной и селезеночной вен, размеров селезени), исключения очаговых образований печени [122–124].

#### **Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств 2)**

**Комментарии:** Ультразвуковыми признаками НАЖБП можно считать:

- диффузную гиперэхогенность паренхимы печени и неоднородность ее структуры;
- нечеткость и/или подчеркнутость сосудистого рисунка;
- дистальное затухание эхосигнала.

УЗИ имеет преимущества при диагностике НАЖБП на стадии ЦП, особенно у пациентов, у которых отсутствуют клинические симптомы поражения печени.

Рекомендовано проведение эзофагогастроудоденоскопии (ЭГДС) пациентам с НАЖБП на стадии ЦП с целью оценки признаков портальной гипертензии (варикозное расширение вен пищевода и желудка, признаки портальной гастропатии) [81].

#### **Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 4)**

**Комментарии:** Для уточнения наличия и степени выраженности признаков портальной гипертензии верхних отделов ЖКТ рекомендуется регулярное проведение ЭГДС.

#### **2.5. Иные диагностические исследования**

Рекомендовано проведение пункционной биопсии печени пациентам с подозрением на НАЖБП с последующим гистологическим исследованием препарата с целью определения количественного содержания жира, воспаления и фиброза в случаях, когда другие методы диагностики не дают исчерпывающего ответа [125–127].

#### **Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств 1)**

**Комментарии:** Помимо определения таких характеристик НАЖБП, как наличие стеатоза, стадия фиброза, выраженность лобулярного воспаления, биопсия печени в ряде случаев позволяет выявить/исключить другие причины поражения печени.

#### **Диагностика стеатоза печени**

Для диагностики стеатоза печени возможно применение биопсии печени, при выполнении которой он будет описан и количественно выражен в процентах в комплексе с другими характеристиками гистологического препарата, такими как воспаление и фиброз. В настоящее время предпочтение отдается методам неинвазивной диагностики повреждения печени при НАЖБП, что актуально для скрининга заболевания, корректного определения всех его составляющих, прогноза и оценки эффективности лечения.

Рекомендовано проведение УЗИ органов брюшной полости (комплексное) пациентам с подозрением на НАЖБП как инструмента первой линии для выявления стеатоза в клинической практике [124, 128].

#### **Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств 1)**

**Комментарии:** Чаще всего в диагностике стеатоза печени используется обычное УЗИ, поскольку оно широко доступно, безвредно, дешево и хорошо себя зарекомендовало. В большом метаанализе с включением 34 исследований и 2815 пациентов с подозрением на заболевание печени совокупная чувствительность и специфичность УЗИ в выявлении стеатоза составили

85 (80–89) и 94 % (87–97 %), соответственно; сравнение проводилось с результатами биопсии печени. Основные ограничения УЗИ заключаются в том, что оно может обнаруживать стеатоз только выше 12,5–20 %, подвержено влиянию опыта оператора, его точность снижается у пациентов с ожирением [124]. Тем не менее УЗИ остается наиболее широко используемым и приемлемым [128].

Не рекомендовано проведение неинвазивных методов диагностики, основанных на сывороточных маркерах / биометрических показателях, для широкого использования в клинической практике пациентам с подозрением на НАЖБП с целью диагностики стеатоза [129].

#### **Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств 2)**

**Комментарии:** Для диагностики стеатоза печени предлагаются следующие как некоммерческие, так и коммерческие неинвазивные тесты. Некоммерческие тесты: FLI (Fatty Liver Index – Индекс жировой дистрофии печени, рассчитывается на основании объема талии, ИМТ, уровня триглицеридов, ГГТП); HSI (Hepatic Steatosis Index – Индекс стеатоза печени, формула:  $8 \times (\text{ALT} / \text{AST}) + \text{ИМТ}$  (+2 для женщин; +2, если есть СД2)); LAP (Lipid accumulation product – продукт накопления липидов, порог определения (точка отсечения) 34,2 см.ммоль/л); NAFLD-LFS (NAFLD – liver fat score – НАЖБП – индекс стеатоза, при его расчете учитывается наличие метаболического синдрома, СД2, уровней АЛТ и АСТ). К коммерческим неинвазивным тестам относится SteatoTest TM, который применяется в качестве количественного биомаркера стеатоза [124, 128].

Не рекомендовано проведение магнитно-резонансной томографии (МРТ) в качестве инструмента первой линии для диагностики стеатоза печени пациентам с подозрением на НАЖБП [130].

#### **Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств 2)**

**Комментарии:** Метод количественной МРТ позволяет рассчитать количество жира (FF – fat fraction) в печени. Наиболее точный результат получают по значению протонной плотности фракции жира (Proton Density Fat Fraction – PDFF). Именно значение PDFF с высокой точностью соответствует массовому и объемному содержанию жира в печени. В недавнем метаанализе (6 исследований с участием 635 пациентов с гистологически подтвержденной НАЖБП) для МРТ-PDFF сводные значения AUROC для стеатоза в количестве >5 %, >33 %, >66 % составили 0,98, 0,91 и 0,90, соответственно. Суммарная чувствительность и специфичность составили 93 и 94 %, 74 и 90 %, 74 и 87 %, соответственно [130]. Несмотря на высокую точность МРТ-PDFF

в количественном определении стеатоза, высокая стоимость и ограниченная доступность метода лимитируют его использование в широкой клинической практике.

Не рекомендована оценка контролируемого параметра затухания ультразвука в качестве инструмента первой линии для диагностики стеатоза печеней пациентам с подозрением на НАЖБП [131].

#### **Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств 2)**

**Комментарий:** Возможность количественной оценки стеатоза путем измерения затухания ультразвуковой эховолны была реализована на устройстве FibroScan (Фиброскан) и называется CAP (Controlled attenuation parameter). Последний метаанализ 16 исследований с индивидуальными данными 2346 пациентов был опубликован в марте 2021 г., в нем результаты количественной оценки стеатоза методом CAP сравнивались с гистологическими данными. Зонд M или XL выбирался согласно разработанным правилам. Зонд XL был рекомендован 1050 пациентам, 930 (89 %) из которых страдали НАЖБП; результат оказался хорошим для определения стеатоза любой степени в сравнении с отсутствием стеатоза (AUROC 0,819; 95 % ДИ 0,769–0,869), но неоптимальным для различия стеатоза легкой и более высокой степени выраженности (S0–S1 к S2–S3; AUROC 0,754; 95 % ДИ 0,720–0,787). Согласно этому метаанализу оптимальное пороговое значение (по индексу Юдена) для выявления стеатоза как такового у пациентов с НАЖБП составляет 294 dB/м (чувствительность 0,790; специфичность 0,740) [131]. CAP является многообещающим методом для быстрого и стандартизированного выявления стеатоза при использовании зонда XL. Однако для его количественной оценки уступает МРТ-PDFF.

#### **Диагностика воспаления (неалкогольный стеатогепатит)**

Диагноз НАСГ имеет принципиальное клиническое значение из-за связи данной формы НАБЖП с формированием и прогрессированием фиброза печени.

Рекомендовано проведение пункционной биопсии печени пациентам с НАЖБП с последующим гистологическим исследованием препарата с целью определения воспаления [132].

#### **Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств 1)**

**Комментарий:** Основным методом диагностики НАСГ остается биопсия печени, она служит эталонным стандартом. Гистологические критерии НАСГ: стеатоз, баллонная дистрофия, преимущественно лобулярное воспаление. Все другие методы, такие как CK-18 (цитокератин 18), комбинации клинических переменных, комбинация клинических переменных с вариантом PNPLA3 I148M и т. д., а также предложенные

для неинвазивной диагностики НАСГ методы визуализации не рекомендуются к применению в клинической практике, так как имеют либо противоречивые результаты, либо дефицит валидационных исследований, либо недоступность некоторых переменных для широкого и простого воспроизведения [132]. Таким образом, биопсия печени в настоящее время остается эталонным стандартом для диагностики НАСГ у больных НАЖБП.

#### **Диагностика фиброза печени**

Фиброз печени — основной фактор прогноза течения НАЖБП, при этом тяжелый фиброз — независимый фактор риска развития как печеночных, так и внепеченочных осложнений данного заболевания и, соответственно, как общей летальности, так и летальности от заболевания печени. Именно поэтому тяжелый фиброз использовался в качестве основного критерия оценки при разработке и валидизации неинвазивных диагностических тестов для его определения.

Неинвазивные диагностические тесты для определения фиброза и степени его выраженности построены по принципу использования сывороточных маркеров, биометрических параметров и специального оборудования. Часть их находится в свободном доступе для применения, часть — запатентована и находится в ограниченном доступе. К незапатентованным тестам относятся следующие: а) Шкала NFS (NAFLD fibrosis score — шкала оценки фиброза при НАЖБП) основана на комбинации 6 параметров, таких как возраст, ИМТ, отношение АСТ/АЛТ, количество тромбоцитов, наличие гипергликемии и альбумин; б) Шкала FIB-4 (index for liver fibrosis — индекс для оценки фиброза печени) включает 4 параметра, такие как возраст, АСТ, АЛТ и количество тромбоцитов; в) BARD включает в себя три параметра: АСТ/АЛТ  $\geq 0,8$  — 2 балла; ИМТ  $\geq 28$  — 1 балл; наличие СД — 1 балл; г) APRI (отношение АСТ к тромбоцитам); д) AAR (отношение АСТ к АЛТ); е) eLIFT (easy liver fibrosis test) включает в себя такие параметры, как возраст, пол, ГГТП, АСТ, количество тромбоцитов и проторомбиноное время.

Рекомендовано применение таких неинвазивных незапатентованных тестов, как NFS и FIB-4, пациентам с НАЖБП с целью исключения тяжелого фиброза в широкой клинической практике [133].

#### **Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств 1)**

**Комментарий:** Наиболее проверенными и надежными среди незапатентованных тестов (находятся в свободном доступе) являются NFS и FIB-4. В клинической практике используют следующие пороговые значения (точки отсечения) для решения вопроса о том, есть у пациента с НАЖБП тяжелый фиброз или его нет: 1,3 для FIB-4 и -1,455 для NFS (высокая чувствительность) и 3,25 для FIB-4 и 0,676 для NFS (высокая специфичность).

*NFS и FIB-4 имеют следующие преимущества: 1) оба теста основаны на простых переменных, широко доступных в клинической практике; 2) их результаты можно легко получить у постели больного с помощью бесплатных онлайн-калькуляторов; 3) у них хорошая общая диагностическая точность для тяжелого фиброза, о чем свидетельствует недавний метаанализ (36 исследований с участием 9074 пациентов) – AUROC 0,80 для FIB-4 и 0,78 для NFS соответственно, NPV составляет > 90 % [133].*

*К недостаткам NFS и FIB-4 относят: 1) риск получения ложноположительных результатов для тяжелого фиброза – PPV <70 %; 2) в трети случаев – неопределенный результат (между верхним и нижним пороговыми значениями); 3) предположительно – влияние пожилого возраста на диагностическую точность. Эта проблема была решена принятием более высокого порогового значения для лиц старше 65 лет: 2,0 для FIB-4 и 0,12 для NFS; 4) влияние ожирения и СД на результат NFS, решение проблемы – выполнять таким пациентам FIB-4, а не NFS [128].*

Рекомендовано применение таких неинвазивных запатентованных тестов, как FibroMeter<sup>TM</sup>, FibroTest<sup>®</sup> и ELF<sup>TM</sup> пациентам с НАЖБП с целью исключения тяжелого фиброза [134].

#### **Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств 1)**

**Комментарии:** Среди запатентованных сывороточных маркеров фиброза наиболее распространены FibroMeter<sup>TM</sup>, FibroTest<sup>®</sup> и ELF<sup>TM</sup>. FibroMeter<sup>TM</sup> используется как FibroMeter<sup>V2G</sup> (для расчета применяются тромбоциты, протромбиновый индекс, ACT, альфа-2-макроглобулин, гиалуроновая кислота, мочевина, возраст и пол) и FibroMeter<sup>V3G</sup> с использованием ГГТП вместо гиалуроновой кислоты. FibroTest<sup>®</sup> включает альфа-2-макроглобулин, гаптоглобин, ГГТП, возраст и пол пациента, уровень билирубина и апоплопротеина A1 [134]. ELF<sup>TM</sup> (*enhanced liver fibrosis test*) состоит из 3-х компонентов: пептид проколлагена III типа (PIINP), гиалуроновая кислота и тканевой ингибитор металлопротеиназы-1 (TIMP1).

В целом, диагностическая точность запатентованных неинвазивных сывороточных тестов (FibroMeter<sup>TM</sup>, FibroTest<sup>®</sup> и ELF<sup>TM</sup>) для диагностики фиброза удовлетворительна, но их широкое применение в клинической практике ограничено высокой стоимостью и лимитированной доступностью.

Рекомендовано проведение транзиентной эластографии печени пациентам с НАЖБП с целью исключения тяжелого фиброза [133].

#### **Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств 1)**

**Комментарии:** Транзиентная эластография – наиболее широко применяемое

устройство для определения плотности печечной ткани с самым большим объемом данных у пациентов с НАЖБП. В недавнем крупном метаанализе (17 исследований с применением M-датчика и включением 2642 пациентов; 3 исследования с применением XL-датчика и включением 318 пациентов) сообщается о хорошей диагностической точности этого метода для выявления тяжелого фиброза, т.е. фиброза 3 ст. (AUC 0,87 для M-датчика и 0,86 – для XL-датчика) и цирроза (AUC 0,92 для M-датчика и 0,94 для XL-датчика) [133]. В клинической практике нет полного согласия относительно пороговых значений плотности ткани печени для диагностики тяжелого фиброза при НАЖБП, согласно последним данным, предлагается значение >8 кПа, чувствительность – 93 % [135]. Результат транзиентной эластографии подвержен влиянию таких факторов, как уровень АЛТ, значение ИМТ, расстояние от кожи до капсулы и степени выраженности стеатоза.

Рекомендовано пациентам с НАЖБП с целью оценки плотности ткани печени применять ультразвуковую эластографию сдвиговой волной в качестве альтернативы методу транзиентной эластографии [136].

#### **Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств 2)**

**Комментарии:** Измерение плотности ткани печени посредством методик сдвиговой волны, которыми оснащены современные ультразвуковые аппараты, сопоставимо по своей точности с транзиентной эластографией, однако данные по пациентам с НАЖБП ограничены.

Самые точные результаты определения плотности ткани получаются методом магниторезонансной эластографии, но этот метод имеет высокую стоимость, ограниченную доступность и используется преимущественно в клинических исследованиях.

Рекомендовано пациентам с НАЖБП с целью исключения тяжелого фиброза применять следующие значения различных методик неинвазивной диагностики: плотность ткани печени методом транзиентной эластографии <8 кПа; ELF<sup>TM</sup> <9,8; FibroMeter<sup>TM</sup> <0,45; FibroTest<sup>®</sup> <0,48; FIB-4 <1,3; NFS < -1,455 [128].

#### **Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств 1)**

При выявлении у пациента с НАЖБП значения более 1,3 посредством FIB-4 рекомендовано подтвердить/исключить тяжелый фиброз одной из вышеперечисленных патентованных методик, например транзиентной эластографией либо FibroTest<sup>®</sup> и т.д.

#### **Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств 1)**

Не рекомендовано в широкой клинической практике использовать биопсию печени

пациентам с НАЖБП как исследование первой линии для диагностики фиброза печени [128].

#### **Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств 2)**

**Комментарии:** Гистологическое исследование фиброза печени предполагает биопсию печени – инвазивную и дорогую процедуру. В настоящее время международное медицинское сообщество старается максимально заменить проведение биопсии печени неинвазивной диагностикой.

### **3. Лечение, включая медикаментозную и немедикаментозную терапии, диетотерапию, обезболивание, медицинские показания и противопоказания к применению методов лечения**

Лечение НАЖБП должно включать две цели:

1. Профилактика прогрессирования заболевания печени, регресс стеатоза, стеатогепатита и фиброза.
2. Снижение кардиометаболических факторов риска

Принципиально лечение НАЖБП делится на немедикаментозные меры (диета и физическая активность) и фармакотерапию.

#### **3.1. Немедикаментозная терапия НАЖБП**

Одна из эффективных стратегий лечения НАЖБП, тесно связанная с такими кардиометаболическими факторами риска, как ожирение и ИР, – снижение массы тела. Снижение массы, каким бы путем оно не было достигнуто, ассоциировано с уменьшением АЛТ, АСТ, ГГТП, степени воспаления, стеатоза и фиброза печени [137, 138].

Среди мероприятий по снижению веса ключевым для всех пациентов с НАЖБП служит модификация образа жизни – физические упражнения и диета. Эти мероприятия по показаниям могут дополняться фармакотерапией и бariatрической хирургией.

#### **3.1.1. Физические упражнения**

Рекомендованы любые аэробные упражнения, выполняемые несколько раз в неделю на протяжении длительного периода времени с интенсивностью 45–85 % от максимального потребления кислорода, пациентам с НАЖБП с целью уменьшения содержания жира в печени [139].

#### **Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств 1)**

**Комментарии:** Пациентам с НАЖБП может быть рекомендована скандинавская ходьба 2–3 раза в неделю по 30–60 мин. на протяжении 6 мес. и более, которая приводит к уменьшению содержания жира в печени на 24,4 % [140]. Так же показана эффективность высокоинтенсивных интервальных тренировок на велозергометре 3 раза в неделю в течение 12 недель:

содержание жира в печени уменьшается на 27 % [141]. В систематических обзорах и метаанализах установлено, что физические упражнения уменьшают содержание жира в печени даже в отсутствие значительного снижения веса [142–145]. Механизмы, лежащие в основе такого эффекта, изучены недостаточно. В экспериментальном исследовании на модели грызунов с ожирением снижение стеатоза печени при регулярной физической активности было опосредовано увеличением окисления жирных кислот в печени и уменьшением ключевых промежуточных белков, связанных с синтезом жирных кислот в печени *de novo* [146].

#### **3.1.2. Диета**

Диетические изменения остаются наиболее эффективным физиологическим средством похудания.

Пациентам с НАЖБП с целью снижения содержания жира в печени рекомендована средиземноморская диета, характеризующаяся высоким содержанием оливкового масла, овощей, фруктов и орехов, бобовых, цельнозерновых, рыбы и морепродуктов, и низким содержанием красного мяса, обработанных пищевых продуктов, содержанием сахара и рафинированных углеводов [24].

#### **Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств 1)**

**Комментарии:** Средиземноморская диета уменьшает стеатоз печени у лиц с ожирением даже без снижения массы тела [147]. Соблюдение такой диеты пациентами с НАЖБП уменьшает тяжесть повреждения печени, опосредованную повышением чувствительности тканей к инсулину [148]. Эти результаты подтверждены в систематических обзорах [149, 150].

Пациентам с НАЖБП с целью снижения веса и уменьшения стеатоза печени рекомендована гипокалорийная диета [137, 24, 151].

#### **Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств 2)**

**Комментарии:** К гипокалорийным относятся диеты, в которых ежедневная калорийность питания снижена на  $\geq 500$  ккал/день от физиологической потребности [24]. Гипокалорийная диета, применяемая на протяжении года, улучшает печеночные функциональные тесты, гистологическую картину НАСГ и уменьшает выраженность фиброза. Влияние снижения веса у пациентов с ожирением на улучшение биохимических и гистологических параметров печени зависит от степени похудания. Потеря веса >5 % необходима для уменьшения содержания жира в печени, 7–10 % для снижения воспаления и >10 % для влияния на фиброз, хотя даже менее значительное похудание ассоциировано с положительным эффектом [137]. Аналогичные результаты получены в пилотном исследовании у лиц с НАЖБП при изучении влияния кетогенной диеты и уменьшения потребления фруктозы. Через 6 месяцев достигнуто улучшение

печеночных функциональных тестов, гистологической картины НАСГ и уменьшение выраженности фиброза [151].

Пациентам с НАЖБП без ожирения рекомендована умеренная потеря веса (3–5 %) для достижения ремиссии заболевания [152].

#### **Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств 2)**

**Комментарий:** Снижение калорийности питания может достигаться за счет уменьшения содержания как жиров, так и углеводов, выраженность эффекта зависит только от процента снижения веса. При этом в любой диете рекомендуется уменьшить содержание алкоголя, фруктозы, насыщенных жиров, сладостей, сладких напитков, ультра-обработанных продуктов [153].

Пациентам с НАЖБП рекомендовано увеличивать в рационе содержание нерастворимых пищевых волокон с целью уменьшения стеатоза печени и риска ассоциированных метаболических нарушений [154, 155].

#### **Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 2)**

**Комментарий:** Высокое потребление нерастворимых пищевых волокон в популяции коррелирует с более низкой распространностью НАЖБП [154], а высокое содержание клетчатки в пищевом рационе способствуют тому, что кишечная микробиота продуцирует короткоцепочечные жирные кислоты, благоприятно влияющие на течение СД2 [155].

Пациентам с НАЖБП рекомендована комбинация гипокалорийной диеты (дефицит 500 ккал/день от физиологического) и физических упражнений (30–60 мин. 3–5 раз в неделю) с целью максимального эффекта на снижение веса [156].

#### **Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств 1)**

**Комментарий:** В совокупности клинические исследования, оценивающие эффект диетических мероприятий, показывают позитивное влияние на течение НАЖБП средиземноморской диеты и ограничения калорийности питания. Для достижения положительного эффекта у пациентов без ожирения необходимо снизить вес на 3–5 %, с ожирением – на 7–10 % [157]. Одновременно со снижением прогрессирования/регressией НАЖБП потеря веса ассоциирована со значительным снижением кардиометаболических факторов риска, что делает немедикаментозные мероприятия ключевым фактором лечения. Соблюдение здорового образа жизни после достижения целевых значений снижения веса необходимо для обеспечения профилактики рецидива НАЖБП и протективного кардиометаболического эффекта.

Пациентам с НАЖБП с целью повышения приверженности к снижению веса рекомендовано придерживаться следующих факторов:

быстрое начало потери веса, персонализированная обратная связь, положительное подкрепление в условиях медицинского учреждения в сочетании с постоянной поддержкой друзей и членов семьи [158, 159].

#### **Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств 2)**

**Комментарий:** Данная рекомендация основана на том факте, что около 40 % пациентов не придерживается мероприятий, направленных на снижение веса [158], а целевые показатели потери веса для большинства пациентов служат серьезной проблемой.

#### **3.2. Медикаментозная терапия НАЖБП**

В настоящее время, несмотря на прогресс, который достигнут в понимании патогенеза, клинического течения и прогноза НАЖБП, не существует лекарств, способных вылечить НАЖБП. Поэтому фармакологические исследования НАЖБП чрезвычайно активны и разнообразны. Они нацелены на разные метаболические пути: резистентность к инсулину и глюконеогенез, транспорт липидов и липогенез, апоптоз, окислительный стресс и воспаление, экстрацеллюлярный матрикс и фиброз. Основные мишени в лечении НАЖБП: стеатоз, поскольку служит независимым фактором кардиометаболических рисков [160, 161], воспаление и фиброз. При НАСГ важной гистологической мишенью лечения служит фиброз, так как этот фактор также ассоциирован с повышенным риском сердечно-сосудистых заболеваний, злокачественных новообразований и смертности при НАСГ [162]. Существенным фактором в лечении НАЖБП является ее мультисистемный характер и неразрывно связанная с ним коморбидность. Исходя из этого, можно сформулировать две основные цели терапии НАЖБП:

Выведение жира из гепатоцита и профилактика прогрессирования поражения печени;

Снижение кардиометаболических рисков пациента, связанных с избытком жира в печени.

Поэтому оптимальный препарат должен оказывать одновременное воздействие на обе эти цели, обеспечивая оптимизацию экономических затрат и обладая высоким профилем безопасности.

*Препараты, применяемые в настоящее время*

Некоторые известные молекулы исследовались или продолжают исследоваться в лечении НАЖБП/НАСГ. Большинство из них активно применяется для снижения отдельных кардиометаболических факторов риска у пациентов с НАЖБП, таких как ожирение, дислипидемия или СД2. Например, орлистат – ингибитор желудочно-кишечных липаз – применяется в лечении ожирения; статины – ингибиторы 3-гидрокси-3-метилглутарил-коэнзим А-редуктазы – применяются в лечении гиперхолестеринемии и дислипидемии; агонисты рецепторов глюкагоноподобного пептида-1 (ГПП-1) – лираглатид, семаглатид и ингибиторы ДПП-4

(глиптины) — способны повышать уровень инкрементов и одобрены для лечения ожирения и СД2. На фоне применения этих препаратов отмечено улучшение отдельных показателей состояния печени: печеночных функциональных тестов, или уменьшение стеатоза печени; влияние на фиброз не отмечено [163].

Рекомендовано назначение урсодезоксихолевой кислоты (УДХК)\*\* в дозе 10–15 мг/кг/день пациентам с НАЖБП на стадии как стеатоза печени, так и стеатогепатита с целью нормализации печеночных функциональных тестов [164, 165].

#### **Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств 1)**

**Комментарий:** УДХК оказывает плеiotропные эффекты: цитопротективное, антиоксидантное и антифибротическое действие, модулирует процесс апоптоза, обладает антиканцерогенным эффектом, который дополняется уменьшением агрессивного влияния токсичных желчных кислот на клетки печени и органов желудочно-кишечного тракта. УДХК благоприятно влияет на стеатоз печени. В экспериментальной модели было показано, что УДХК выводит избыток свободных жирных кислот из гепатоцитов через регуляцию аутофагии, воздействуя на AMP-активируемую протеинкиназу; ингибирует апоптоз, влияя на взаимодействие комплекса Bcl-2/Beclin-1 и Bcl-2/Bax. Все это делает ее многообещающей молекулой в лечении НАЖБП [59]. При монотерапии УДХК в дозе 12–15 мг/кг/день на протяжении 2 лет достигается снижение активности АЛТ по сравнению с плацебо. Применение УДХК в составе комбинированной терапии с витамином Е, фосфатидилхолином и др. на протяжении 2 лет приводит к улучшению функции печени, в ряде случаев — уменьшению признаков воспаления и стеатоза по данным гистологического исследования [164]. В то же время, по данным еще одного систематического обзора с метаанализом, прием УДХК, особенно на протяжении более 1 года, приводит к снижению уровня АЛТ, АСТ, ГГТ, ЩФ и билирубина [165].

Кроме того, в экспериментальных моделях и клинических исследованиях был показан антиканцерогенный эффект УДХК. Известно, что у пациентов с НАЖБП повышен риск развития как ЦП, так и гепатоцеллюлярного рака печени (ГЦР) [166, 167]. В экспериментальной модели ГЦР было показано, что введение УДХК в течение 21 дня подавляет ее рост через феномен апоптоза, что делает ее кандидатом для применения в профилактике этой опухоли [168]. Ожирение как фон для начала НАЖБП также сопровождается риском развития опухолей других локализаций, в том числе колоректального рака. В настоящее время показано, что желчные кислоты могут активировать YAP (Yes Associated Protein),

что способствует онкогенезу. УДХК обладает способностью подавлять передачу сигналов YAP, активируя мембранный рецептор желчных кислот, связанный с G-белком (TGR5). В модели колоректального рака УДХК ингибирует рост опухоли дозозависимым образом и снижает экспрессию YAP и Ki67 [169]. Это служит объяснением результатов более раннего рандомизированного клинического исследования с включением 1285 пациентов, оперированных по поводу колоректальной аденоны. Они были разделены на 2 группы: 661 человек получал УДХК в дозе 8–10 мг/кг массы; 624 человека получали плацебо. Лечение проводилось около 3-х лет с последующей оценкой частоты рецидивов в двух группах. Было показано, что применение УДХК приводило к статистически значимому (39 %) уменьшению частоты рецидивов аденоны с дисплазией высокой степени, которая имеет значительный риск прогрессирования в инвазивный колоректальный рак [170].

Назначение монотерапии УДХК\*\* в суточной дозе 10–15 мг на кг массы тела рекомендовано пациентам с НАЖБП на любой стадии с целью уменьшения стеатоза, профилактики прогрессирования поражения печени и снижения кардиометаболических рисков НАЖБП [171, 172].

#### **Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств 2)**

**Комментарий:** Одновременное влияние на обе цели лечения НАЖБП оценено в международном несравнительном многоцентровом исследовании «УСПЕХ», проведенном в условиях реальной клинической практики (Урсодезоксихолевая кислота как Средство Профилактики атеросклероза, стеатоза и фиброза печени у пациентов на разных стадиях неалкогольной жировой болезни печени) [173]. Пациенты получали рекомендации по модификации образа жизни и диеты, в качестве медикаментозной терапии назначалась УДХК (Урсосан®) в дозе 15 мг/кг/день. Через 24 нед. в общей группе пациентов достигнуто значимое снижение АЛТ, АСТ, ГГТП, уменьшение стеатоза (индекс FLI), общего ХС, ТГ, ТКИМ, а также 10-летнего риска сердечно-сосудистых осложнений по калькулятору ASCVD (Atherosclerotic Cardiovascular Disease risk calculator, калькулятор для расчета риска сердечно-сосудистых заболеваний, ассоциированных с атеросклерозом) в подгруппе женщин. Прогрессирования фиброза по NAFLD Fibrosis Score (индекс фиброза НАЖБП) не отмечено. В исследовании установлено, что степень снижения печеночных функциональных тестов была наиболее заметной в течение первых 12 недель лечения, при этом выраженность потери веса была одинаковой на протяжении первой и второй половин исследований. Целевого снижения веса >5 % к концу исследования достиг только 31 % пациентов. При сравнении

подгрупп, достигших и не достигших снижения веса >5 %, не получено значимых отличий по влиянию на степень снижения печеночных функциональных тестов и параметров липидограммы, что позволяет рассматривать полученные результаты как эффект УДХК. Следует отметить, что у пациентов со снижением веса >5% отмечалось более выраженное снижение FLI при исходно более высоких показателях FLI в этой подгруппе [172]. Во всех исследованиях УДХК показала хороший профиль безопасности.

Рекомендовано назначение витамина Е\*\* в дозе 800 международных единиц (МЕ) в день пациентам с НАЖБП на стадии стеатогепатита с целью уменьшения выраженной стеатоза и воспаления [174].

#### **Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств 2)**

**Комментарий:** Витамин Е – антиоксидант – предложен для лечения НАЖБП в американских рекомендациях для пациентов с гистологически подтвержденным НАСГ, без СД2 и ЦП [25, 175]. Они основаны на результатах исследования PIVENS, в котором витамин Е в дозе 800 МЕ в день применялся на протяжении 22 мес. и превышал по эффективности плацебо у пациентов с НАСГ по влиянию на стеатоз, воспаление и баллонную дистрофию, но не оказывал значимого влияния на фиброз [174]. Европейские эксперты осторожны в отношении рекомендации применения витамина Е [24, 153]. Недавно проведенное исследование показало, что у пациентов с НАСГ и СД2 только комбинированная терапия витамином Е (800 МЕ/день) и тиоглิตазоном (45 мг/день), применяемая на протяжении 18 мес., оказывает эффект на гистологическую активность заболевания; влияние на фиброз не отмечено [176]. Потенциальная проблема безопасности применения высоких доз витамина Е – повышение смертности от всех причин – была обозначена в метаанализе, опубликованном в 2005 г. [177]. Однако эти данные не подтвердились в более позднем метаанализе 2011 г. [178].

Рекомендовано назначение урсодезоксихолевой кислоты (УДХК)\*\* в комбинации с витамином Е\*\* пациентам с НАЖБП на стадии стеатогепатита с целью снижения уровня сывороточных трансаминаз, выраженности стеатоза печени и уменьшения воспаления [164, 179, 180].

#### **Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств 2)**

**Комментарий:** Преимущества совместного применения УДХК и витамина Е были продемонстрированы в многоцентровом двойном-слепом плацебо-контролируемом клиническом исследовании: на фоне приема УДХК в дозе 12–15 мг/кг/день и витамина Е в дозе 400 МЕ дважды в день на протяжении двух лет было

достигнуто более выраженное снижение уровня АЛТ и АСТ по сравнению с группой плацебо и группой монотерапии УДХК. Также было показано улучшение гистологической картины (уменьшились признаки стеатоза печени и уровень гистологической активности). Авторы также подчеркивают хорошую переносимость проводимой терапии [179]. В еще одном двойном-слепом плацебо-контролируемом РКИ пациентов с гистологически подтвержденным стеатогепатитом в группе приема УДХК в дозе 12–15 мг/кг/день и витамина Е в дозе 400 МЕ в день наблюдалось увеличение уровня адипонектина и уменьшение гепатоцеллюлярного апоптоза. Первый участвует в окислении жирных кислот, что приводит к уменьшению содержания триглицеридов в печени и выраженности ее инсулинорезистентности. Комбинация УДХК и витамина Е демонстрирует не только цитопротективный, но и метаболический эффект [180].

Рекомендовано назначение Адеметионина\*\* пациентам с НАЖБП в сочетании с синдромом холестаза с целью его коррекции.

#### **Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств 3)**

**Комментарий:** S-аденозилметионин (адеметионин) выступает в роли основного донатора метиловой группы, участвующей в синтезе компонентов клеточных мембран, гормонов, нейромедиаторов. Так, метилирование фосфолипидов оказывает влияние на текучесть клеточных мембран, трансмембранный транспорт метаболитов и передачу сигналов внутрь клетки. Существует мнение, что снижение синтеза эндогенного адеметионина при хронических заболеваниях печени и НАЖБП, в частности, вносит вклад в развитие внутрипеченочного холестаза посредством уменьшения активности белка-транспортера BSEP (bile salt export pump) и нарушения целостности мембран гепатоцитов. В результате холестаза происходит накопление потенциально токсичных желчных кислот в печени, появление их в кровотоке, что, в свою очередь, приводит к оксидативному стрессу, гепатоцеллюлярному повреждению, пролиферации желчных протоков и фиброзу печени [181]. В ряде публикаций подтверждена эффективность адеметионина в уменьшении клинических и биохимических показателей холестаза у больных острыми и хроническими заболеваниями печени: в многоцентровом двойном-слепом плацебо-контролируемом исследовании пациенты с холестазом получали S-аденозилметионин внутривенно в дозе 800 мг на протяжении 2 недель, затем продолжили прием препарата перорально в дозе 1600 мг на протяжении 8 недель. При сравнении с группой контроля в группе приема S-аденозилметионина наблюдалось значительное снижение уровня общего и конъюгированного билирубина, АЛТ, АСТ и ГГТ, а также

уменьшение кожного зуда вплоть до полного исчезновения. Продолжение терапии в виде перорального приема S-аденозилметионина позволило не только сохранить ранее достигнутый эффект, но и добиться улучшения лабораторной и клинической картины у пациентов, не ответивших на внутривенное введение препарата [182]. В еще одном наблюдательном многоцентровом исследовании были продемонстрированы аналогичные результаты. Прием S-аденозилметионина у пациентов с НАЖБП привел к снижению уровня ЩФ, АЛТ и АСТ, а также уменьшению клинических проявлений холестаза: желтухи, кожного зуда, слабости и утомляемости [183].

### **3.3. Лечение НАЖБП и ассоциированных состояний**

#### **3.3.1. Лечение НАЖБП в сочетании с нарушениями углеводного обмена**

Рекомендована нормализация массы тела за счет соблюдения диеты и расширения физической активности пациентам с НАЖБП и нарушениями углеводного обмена с целью улучшения чувствительности тканей к инсулину и уменьшения содержания жира в печени [137].

#### **Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств 2)**

Комментарии: Степень снижения массы тела ассоциирована со степенью улучшения гистологических параметров НАЖБП. В 12-месячном проспективном исследовании E. Vilar-Gomez *et al.* [137] показано, что все пациенты, снизившие массу тела более чем на 10 %, имели улучшение показателей шкалы активности НАЖБП (NAS), у 90 % пациентов отмечалось разрешение НАСГ, у 45 % была регрессия фиброза. Большой процент снижения массы тела ассоциирован с большей степенью улучшения гистологических параметров НАСГ.

Применение лекарственных средств также ориентировано на контроль над основными факторами риска этого заболевания, такими как ожирение, ИР, гипергликемия, дислипидемия, воспаление. Учитывая тот факт, что СД2 и НАЖБП имеют общие патогенетические черты, неудивительно, что некоторые методы, используемые для лечения СД2, активно применяются и для лечения НАЖБП.

В настоящее время проведены многочисленные исследования, нацеленные на поиск сахароснижающего препарата, который мог бы повлиять на патологические изменения при НАСГ. Такой препарат должен снижать массу тела, сокращать кардиоваскулярные события, предотвращать развитие поздних стадий НАЖБП, а также иметь низкую стоимость, долгосрочную безопасность и улучшать качество жизни.

Рекомендовано применение агонистов рецепторов ГПП-1<sup>#</sup> пациентам с НАЖБП и нарушениями

углеводного обмена с целью снижения массы тела, уменьшения инсулинорезистентности и нормализации уровня сывороточных трансамина за счет уменьшения выраженности воспаления [184, 185].

#### **Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств 2)**

Комментарии: Инкретиномиметики, включая агонисты рецепторов ГПП-1, используются для лечения СД2 и ожирения. Они стимулируют глюкозависимую секрецию инсулина, уменьшают липогенез *de novo*, приводят к снижению массы тела, ИР и уровня печеночных трансамина. Агонисты ГПП-1 – очень привлекательный и многообещающий метод лечения НАЖБП, однако пока еще неизвестно, оказывает ли данная группа препаратов прямой эффект на гепатоциты, уменьшая печеночный стеатоз и воспаление, или же этот эффект достигается за счет снижения массы тела. В 2016 г. закончена II фаза рандомизированного контролируемого исследования LEAN [184], посвященного безопасности и эффективности лираглутиды при НАСГ. В данное исследование были включены 52 пациента с НАСГ: с СД2 – 17 пациентов и без – 35; 26 из них получали лираглутид в дозе 1,8 мг в течение 48 нед., остальные – плацебо. 39 % пациентов из группы, получавшей лираглутид, достигли первичной конечной точки (регресс НАСГ без ухудшения фиброза), в группе плацебо же данный параметр был равен 9 % ( $p = 0,019$ ). Также иницированы исследования другого препарата из группы агонистов рецепторов ГПП-1 – семаглутиды. В настоящее время завершена II фаза клинического исследования препарата семаглутид у пациентов с НАСГ и фиброзом [185]. Семаглутид обеспечил статистически значимую регрессию НАСГ (балл индекса активности заболевания NAS равен 0 или 1 для лобулярного воспаления и 0 для баллонной дистрофии гепатоцитов) без ухудшения фиброза печени (отсутствие его прогрессирования). Однако нет статистически значимой разницы между семаглутидом и плацебо относительно уменьшения фиброза. Запланированы клинические испытания III фазы. В исследованиях как лираглутиды, так и семаглутиды отмечено снижение сердечно-сосудистых событий.

Рекомендовано назначение тиазолидинионов (пиоглитазон<sup>#</sup> в дозе 30–45 мг/день) пациентам с НАЖБП и нарушениями углеводного обмена с целью уменьшения стеатоза печени, воспаления и фиброза [174, 186–188].

#### **Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств 1)**

Комментарии: Тиазолидинионы – класс антидиабетических препаратов, повышающих чувствительность тканей к инсулину, участвующих в регуляции метаболизма липидов. Один из представителей этого класса – пиоглитазон

в дозе 30–45 мг/день по сравнению с плацебо в нескольких исследованиях и метаанализе продемонстрировал эффективность при лечении НАСГ в отношении улучшения печеночных функциональных тестов и гистологической картины у пациентов с НАСГ с СД2 и без СД2 [174, 186–188]. Однако негативными сторонами такого лечения служат прибавка массы тела, ассоциация с раком мочевого пузыря в долгосрочном периоде, риск развития остеопороза. Препарат также не рекомендуется при наличии признаков сердечной недостаточности, у пациентов, получающих высокие дозы инсулина или амлодипина [189]. Таким образом, как европейская, так и американская ассоциации по изучению печени рекомендуют использовать пиоглиптазон для лечения НАСГ у отдельных групп пациентов, учитывая риски развития вышеуказанных состояний.

Рекомендовано применение ингибиторов натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа (НГЛТ-2)<sup>#</sup> пациентам с НАЖБП и СД2 с целью снижения массы тела, уровня гликемии и сывороточных трансаминаз [188].

#### **Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств 2)**

**Комментарий:** НГЛТ-2 подавляют реабсорбцию глюкозы в проксимальных почечных канальцах по инсулиннезависимому механизму, что приводит к снижению уровня глюкозы в крови. При их применении также отмечается снижение массы тела. В настоящее время на рынке наиболее известны 5 препаратов из этой группы: дапаглифлозин, эмпаглифлозин, канаглифлозин, инраглифлозин, эртуглифлозин. Назначение канаглифлозина (100 или 300 мг ежедневно) в течение 52 недель ассоциировано с уменьшением сывороточных трансаминаз, этот эффект дозависим, но влияние этого лечения на гистологическую картину печени неизвестно [188]. Принимая во внимание, что препараты данной группы снижают уровень глюкозы, способствуют снижению массы тела и могут улучшать чувствительность тканей к инсулину, они введены во все алгоритмы лечения СД2 и стали объектом исследования для лечения НАЖБП у пациентов с СД2.

Рекомендовано добавление УДХК<sup>#</sup> в схемы гипогликемической терапии пациентам с НАЖБП и гипергликемией с целью дополнительного влияния на гомеостаз глюкозы [190].

#### **Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств 1)**

**Комментарий:** Большой интерес представляют полипотентные молекулы, одна из которых используется в лечении НАЖБП, а именно – УДХК. В систематическом обзоре и метаанализе клинических исследований, опубликованном в 2018 г. [190], был показан эффект УДХК, применяемой в различных дозах

продолжительностью от 6 недель до 2 лет, на гликемические параметры. Метаанализ семи исследований с применением восьми групп лечения УДХК продемонстрировал значительное снижение уровня глюкозы натощак после такой терапии (-3,30 ммоль/л, 95 % ДИ: -6,36, -0,24,  $p = 0,034$ ;  $I^2 = 28,95 \%$ ). Метаанализ двух групп лечения показал значительное снижение концентрации гликозилированного гемоглобина (-0,41 %, 95 % ДИ: -0,81, -0,01,  $p = 0,042$ ;  $I^2 = 0 \%$ ). В дополнение к этому метаанализ четырех групп лечения также выявил значительное снижение уровня инсулина в плазме ( $WMD: -1,50 \text{ мг/дл}$ , 95 % ДИ: -2,81, -0,19,  $p = 0,025$ ;  $I^2 = 67,90 \%$ ), но не показал существенного влияния на HOMA-IR ( $WMD: -0,20 \text{ мг/дл}$ , 95 % ДИ: -0,42, 0,01,  $p = 0,057$ ;  $I^2 = 85,34 \%$ ). Результаты данного метаанализа показали, что УДХК значительно снижает концентрацию глюкозы в плазме натощак, гликозилированного гемоглобина и инсулина, что свидетельствует о ее положительном влиянии на гомеостаз глюкозы.

Не рекомендовано назначение метформина пациентам с НАЖБП и нарушениями углеводного обмена с целью уменьшения стеатоза печени [25, 191, 192].

#### **Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств 1)**

**Комментарий:** Лечение метформином не уменьшает содержание жира или экспрессию воспалительных маркеров при НАЖБП. В связи с этим метформин не рекомендован для лечения НАЖБП, хотя его применение ассоциировано со снижением числа выявлений ГЦР и внепеченочных злокачественных опухолей [25, 193].

#### **3.3.2. Лечение НАЖБП в сочетании с ожирением**

##### **Немедикаментозная терапия**

Рекомендовано всем пациентам с НАЖБП и ожирением с целью уменьшения веса и выраженности стеатоза печени сбалансированное антиатерогенное питание с ограничением жиров до 25–30 % от суточной калорийности, гипокалорийное (с умеренным дефицитом калорийности суточного рациона в 500–1000 ккал) на этапе снижения веса и эзукалорийное на этапе его поддержания [24, 25, 194, 195].

#### **Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств 2)**

**Комментарий:** Диетические рекомендации должны включать уменьшение энергетической ценности рациона за счет ограничения легкоусвояемых углеводов и насыщенных жиров, исключение консервированных пищевых продуктов, а также продуктов и напитков с высоким содержанием фруктозы. Состав макроэлементов следует скорректировать в соответствии со средиземноморской диетой [24]. Все рекомендации по диетотерапии должны быть выполнимыми

на долгосрочной основе. В сравнительных исследованиях и низкожировая, и низкоуглеводная диеты показали положительные результаты, на основании чего можно сделать вывод, что снижение калорийности рациона важнее конкретных диетических ограничений. Особым фактором нерационального питания, который приводит к развитию стеатоза печени, служит избыточное потребление фруктозы. Считается, что ее неблагоприятное воздействие реализуется путем *de novo* липогенеза, увеличения количества висцерального жира и отрицательного влияния на чувствительность к инсулину. В связи с этим пациентам рекомендуется ограничение потребления сладких газированных напитков, меда, сиропов и избыточного потребления фруктов с большим количеством фруктозы [143]. Много фруктозы содержится в яблоках, грушах, дыне, арбузе и сухофруктах; мало фруктозы в ягодах и цитрусовых.

Рекомендовано всем пациентам с НАЖБП и ожирением с целью уменьшения веса и выраженности стеатоза печени обязательное увеличение физической активности [24, 192, 196–198].

#### **Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств 1)**

**Комментарии:** Показаны ежедневные умеренные аэробные физические нагрузки, например ходьба 30–40 мин. в день или 150–200 мин. в неделю [192, 196–198]. Аэробные упражнения и силовые тренировки эффективно снижают содержание жира в печени. Упражнения подбирают индивидуально с учетом предпочтений пациента, чтобы повысить его приверженность [24]. Вместе с этим резкое ограничение калорийности и быстрое снижение массы тела может привести к прогрессированию фиброза и повышению уровня сывороточных трансаминаз. Рекомендовано медленное снижение массы тела на 0,5–1 кг в месяц.

#### **Медикаментозная терапия**

Рекомендовано пациентам с НАЖБП и ожирением, не ответившим на изменение образа жизни, с целью уменьшения веса и выраженности стеатоза печени использование фармакотерапии [24, 25, 184, 199].

#### **Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств 1)**

**Комментарии:** В отсутствие клинически значимого снижения массы тела на фоне немедикаментозных методов для повышения эффективности лечения ожирения может применяться медикаментозная терапия: лираглутид (агонист ГПП-1)<sup>#</sup> 0,6–1,8 мг/сут. или орлистат (ингибитор желудочно-кишечных липаз) 120 мг/сут. или сибутрамин (регулятор аппетита) 10–15 мг/сут. Это позволяет добиться более эффективного снижения массы тела, облегчает выполнение рекомендаций по питанию, помогает в выработке новых привычек

в питании, а также способствует длительному удержанию сниженной массы тела [24, 25, 184, 199].

#### **Хирургическое лечение**

Рекомендовано хирургическое бariatрическое лечение для снижения массы тела и уменьшения метаболических осложнений пациентам с ожирением и НАСГ, которые не достигли положительного результата на фоне изменения образа жизни и фармакотерапии [24, 25, 200, 201].

#### **Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств 2)**

**Комментарии:** Бariatрическое лечение не противопоказано больным ожирением и НАЖБП или НАСГ (без верифицированного цирроза), позволяет добиться стабильных долгосрочных результатов. Проспективные данные свидетельствуют об уменьшении всех неблагоприятных гистологических изменений при НАСГ, включая фиброз, у пациентов, перенесших бariatрические операции [24, 25, 200, 201].

#### **3.3.3. Лечение НАЖБП в сочетании с дислипидемией и атеросклерозом**

Накапливается все больше данных о том, что НАЖБП, начиная со стадии стеатоза, является сильным самостоятельным фактором риска развития ССЗ, независимым от СД, дислипидемии или ожирения.

Рекомендовано назначение статинов\*\* пациентам с НАЖБП и клинически значимым атеросклерозом для снижения уровня ЛПНП и предотвращения сердечно-сосудистого риска [202].

#### **Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 1)**

**Комментарии:** В контексте влияния на события, ассоциированные с атеросклерозом, наибольший интерес представляют статины, которые ингибируют синтез холестерина в печени, широко используются для первичной и вторичной профилактики атеросклеротических событий и доказали свою безопасность при НАЖБП. Дозы статинов рассчитываются исходя из стратификации риска артериальной гипертензии: назначение статинов показано в максимально рекомендуемой или максимально переносимой дозе для достижения целевых уровней ХС ЛПНП [203]. На фоне применения статинов может наблюдаться снижение ферментов печени, уменьшение стеатоза и воспаления, но не фиброза при НАЖБП. Имеются также данные о снижении риска ГЦР на фоне приема статинов [204, 205]. Профилактическое действие липофильных статинов (аторвастатин и симвастатин) объясняется некоторым противопухолевым и антиангидиенным эффектом.

Рекомендовано терапию статинами\*\* комбинировать с УДХК пациентам с НАЖБП и клинически значимым атеросклерозом с целью уменьшения гепатотоксичности статинов и усиления их гиполипидемического эффекта [206, 207].

### **Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств 1)**

**Комментарии:** Данная рекомендация основывается в первую очередь на результатах наблюдательной программы по изучению влияния УДХК на эффективность и безопасность терапии статинами у больных с нарушенной функцией печени (РАКУРС). В исследовании оценивались возможности УДХК в предупреждении нарушения функции печени у больных с ССЗ и высоким риском сердечно-сосудистых осложнений, имеющих показания для назначения статинов. Было продемонстрировано, что назначение УДХК дополнительно к статину на протяжении 6 месяцев по сравнению с монотерапией статинами приводит к существенному снижению уровня общего холестерина и холестерина ЛПНП. Потенциально такой эффект может повышать приверженность пациентов к терапии статинами и потенцировать их эффект в отношении сердечно-сосудистых рисков [206].

Рекомендовано назначение эзетимиба<sup>#</sup> пациентам с НАЖБП и дислипидемией при плохой переносимости статинов или развитии побочных эффектов от терапии статинами с целью снижения уровня сывороточных трансаминаз, уменьшения стеатоза печени [208].

### **Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 1)**

**Комментарии:** Эзетимиб снижает захват клетками кишечника холестерина, поступающего с пищей, и может приводить к некоторой положительной динамике гистологических признаков НАЖБП. У пациентов с НАЖБП сохраняются благоприятные сердечно-сосудистые эффекты статинов в монтерапии и в комбинации с эзетимибом [208]. Эти данные подтверждают предположение, что умеренное повышение трансаминаз и высокий индекс неалкогольного стеатоза могут быть дополнительными маркерами для идентификации пациентов с очень высоким сердечно-сосудистым риском, которым возможно показана более агрессивная профилактика атеросклеротических событий.

Рекомендовано применение омега-3 полиненасыщенных жирных кислот пациентам с НАЖБП и дислипидемией с целью уменьшения стеатоза печени, снижения ИМТ, нормализации показателей липидного профиля [209].

### **Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 1)**

**Комментарии:** омега-3 полиненасыщенные жирные кислоты убедительно показали способность улучшать гистологическую картину НАЖБ и НАСГ, уменьшать массу тела, снижать уровень общего холестерина, триглицеридов, повышать уровень холестерина ЛПВП, однако их ценность для первичной и вторичной

профилактики сердечно-сосудистых событий требует дальнейшего изучения [209].

### **3.3.4. Лечение НАЖБП в сочетании с хронической болезнью почек**

Накапливается все больше данных, указывающих на ассоциацию НАЖБП и ХБП ввиду общности факторов риска их развития, при этом имеются данные о независимой ассоциации между этими состояниями. Факторы риска ХБП у лиц с НАЖБП, не связанные с функцией печени, включают пожилой возраст, СД, АГ, исходно сниженную расчетную скорость клубочковой фильтрации, курение, нарушение функции щитовидной железы (гипотиреоз в связи с накоплением жира, гипертиреоз в связи с образованием активных форм кислорода). В развитие ХБП у пациентов с НАЖБП вовлечен ряд факторов, ключевым из которых является системное низкоинтенсивное воспаление, которое запускается по нескольким воспалительным каскадам [210–213].

Рекомендовано применение пациентам с НАЖБП и ХБП блокаторов РААС<sup>#</sup> с целью уменьшения активности стеатогепатита [213].

### **Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств 2)**

**Комментарии:** Эффективность блокады РААС с использованием ингибиторов АПФ и БРА оценивалась в небольших рандомизированных контролируемых исследованиях у пациентов с НАЖБП. В частности, в исследовании Fatty Liver Protection by Telmisartan (FANTASY Trial) применение тельмисартана – БРА с активностью в отношении PPAR-γ-рецепторов, – оказалось более эффективным, чем применение валсартана в отношении снижения воспаления, индекса активности, стадии фиброза НАЖБП и микроальбуминурии [213]. В другом исследовании длительное (более 1 года) применение ИАПФ или БРА у пациентов с ХБП С3 стадии, терминальной ХБП и после трансплантации почки было ассоциировано с меньшей частотой НАЖБП и меньшей жесткостью печени по сравнению с пациентами, не принимавшими эти препараты [213].

### **3.4. Хирургическое лечение**

Хирургическое лечение (бариятрическая терапия) с целью снижения массы тела и уменьшения метаболических осложнений следует рассматривать у пациентов с ожирением и НАСГ, которые не достигли положительного результата на фоне изменения образа жизни и фармакотерапии [24, 25, 200, 201] – см. раздел 3.3.2.

## **4. Медицинская реабилитация и санаторно-курортное лечение, медицинские показания и противо-**

## показания к применению методов реабилитации, в том числе основанных на использовании природных лечебных факторов

Специфические меры реабилитации пациентов с НАЖБП отсутствуют. Может быть рекомендовано санаторно-курортное лечение по профилю гастроэнтерология с применением физиотерапевтических процедур, регулярная физическая активность, прогулки на свежем воздухе, отказ от употребления алкоголя.

## 5. Профилактика и диспансерное наблюдение, медицинские показания и противопоказания к применению методов профилактики

Пациенты с НАЖБП должны находиться под наблюдением смежных специалистов (гастроэнтерологи, эндокринологи, кардиологи, диетологи). Врачебные усилия должны быть направлены как на профилактику самой НАЖБП и ее последствий (прогрессирование фиброза, развитие ГЦР и других опухолей), так и на профилактику ассоциированных с НАЖБП кардиометаболических заболеваний.

### 5.1. Профилактика ГЦР

ГЦР составляет >80 % случаев первичного рака печени в мире и чаще всего развивается на фоне ЦП [214]. Эффективное лечение хронического гепатита В и С в сочетании с современной эпидемией заболеваний малоподвижного образа жизни реализовалось в лидирующую роль НАЖБП как в развитии ЦП, так и ГЦР во многих западных странах. При этом частота выявления ГЦР в когорте больных НАЖБП составляет 0,44 на 1000 человеко-лет (0,29–0,66) [166]. Патогенез ГЦР при НАЖБП/стеатогепатите сложен и малоизучен. ИР и ожирение активируют системное воспаление и проканцерогенные каскады, липотоксичность как результат накопления жира, эндоплазматический стресс и повреждение ДНК вызывают и стимулируют онкогенез [167]. ГЦР на фоне НАЖБП может развиваться и в отсутствие цирроза, чаще диагностируется в распространенной стадии, что определяет неблагоприятный прогноз таких пациентов [215, 216].

Профилактика ГЦР на фоне НАЖБП не отличается от общих принципов ведения этих пациентов, включая здоровый образ жизни, общефизическую активность и ограничение калорийности съедаемой пищи. Также показано потенциальное профилактическое действие ряда лекарственных препаратов (например, УДХК, статины, метформин).

### 5.2. Профилактика ассоциированных с НАЖБП состояний

С целью профилактики остеопороза рекомендована физическая активность всем пациентам с НАЖБП [217].

#### Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств 1)

**Комментарии:** В настоящее время физическая активность считается краеугольным камнем профилактики как НАЖБП, так и остеопороза. Считается, что физические упражнения укрепляют кости скелета за счет гравитационных сил и растяжения мышц, вызывающих растяжение внутри скелета. Имеются убедительные доказательства того, что аэробные упражнения и умеренные силовые упражнения позволяют свести к минимуму потерю костной массы и играют важнейшую роль в профилактике остеопороза. Исследования с участием женщин с ранним наступлением менопаузы показали, что силовые тренировки приводили к небольшим, но значимым изменениям МПК. Метаанализ 16 исследований и 699 испытуемых показал улучшение на 2 % МПК в поясничном отделе позвоночника в группе, где осуществлялись силовые упражнения, в сравнении с группой без значимой физической активности [217].

С целью профилактики тромботических осложнений пациентам с НАЖБП также рекомендованы физические упражнения умеренной/высокой интенсивности не менее 30 минут 3–5 раз в неделю [218–220].

#### Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств 1)

**Комментарии:** Физические упражнения оказывают положительное влияние на систему коагуляции на всех стадиях гемостаза. Улучшение параметров первичного гемостаза реализуется через эндотелий-зависимую вазодилатацию и продукцию NO, что приводит к снижению избыточной активации и агрегации тромбоцитов [221]. Регулярные физические упражнения умеренной интенсивности восстанавливают эффективность фибринолиза, а программы аэробных нагрузок в течение 3–8 мес. приводят к снижению PAI-1 на 23–37 % [205, 221–225]. Имеются данные и о благоприятном эффекте силовых упражнений [226].

Рекомендовано пациентам с ожирением с целью профилактики образования камней в желчном пузыре в период снижения веса применять УДХК\*\* [227, 228].

#### Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств 1)

**Комментарии:** Общеизвестным является факт, что у пациентов с ожирением частота желчнокаменной болезни выше, чем в популяции, при этом быстрая потеря веса еще больше увеличивает риск образования камней. Показано, что применение УДХК во время диеты

**Таблица 2.** Критерии оценки качества медицинской помощи

№	Критерии качества	Оценка выполнения
1	Проведено лабораторно-инструментальное обследование, нацеленное на определение стеатоза печени, стадии фиброза	Да/нет
2	Исключены другие причины хронического заболевания печени	Да/нет
3	Проведена оценка сочетанной кардиометаболической патологии (ожирение, дислипидемия, атеросклероз, артериальная гипертония, инсулинорезистентность, сахарный диабет)	Да/нет
4	Рекомендована модификация образа жизни (физическая активность, диета)	Да/нет
5	Рекомендована медикаментозная терапия при неэффективности модификации образа жизни и при наличии других показаний	Да/нет

для похудания предотвращает риск образования камней в желчном пузыре [227], а лечение УДХК послебариатрической хирургии уменьшает риск симптоматической желчнокаменной болезни [228].

### 5.3. Диспансерное наблюдение

Диспансерное наблюдение за пациентами с НАЖБП базируется на оценке в динамике функциональных печеночных тестов, признаков портальной гипертензии (проведение УЗИ органов брюшной полости, ЭГДС). Кратность обследования будет определяться стадией заболевания и общим состоянием/жалобами пациента.

Пациентам с НАЖБП в отсутствие выраженного фиброза/цирроза скрининг ГЦР не рекомендуется в связи с низкой частотой данной опухоли на таком фоне (0,01 % в популяции) и экономической неэффективностью [229].

#### Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 4)

Пациентам с НАЖБП на стадии выраженного фиброза или цирроза рекомендовано проведение УЗИ органов брюшной полости 1 раз в 6 месяцев с целью скрининга ГЦР [230].

#### Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств 1)

### Литература / References

1. Kleiner D.E., Makhlouf H.R. Histology of Nonalcoholic Fatty Liver Disease and Nonalcoholic Steatohepatitis in Adults and Children. *Clin Liver Dis.* 2016;20(2):293–312. DOI: 10.1016/j.cld.2015.10.011
2. Day C.P., James O.F. Steatohepatitis: a tale of two “hits”? *Gastroenterology.* 1998;114:842–5. DOI: 10.1016/s0016-5085(98)70599-2
3. Byrne C.D., Targher G. NAFLD: A multisystem disease. *J Hepatol.* 2015;62(1S):S47–S64. DOI: 10.1016/j.jhep.2014.12.012
4. Fang Y.L., Chen H., Wang C.L., Liang L. Pathogenesis of non-alcoholic fatty liver disease in children and adolescence: from “two hit theory” to “multiple hit model”. *World J Gastroenterol.* 2018;24:2974–83. DOI: 10.3748/wjg.v24.i27.2974
5. Xian Y.X., Weng J.P., Xu F. MAFLD vs. NAFLD: shared features and potential changes in epidemiology, pathophysiology, diagnosis, and pharmacotherapy. *Chin Med J.* 2020;134:8–19. DOI: 10.1097/CM9.0000000000001263
6. Parthasarathy G., Revelo X., Malhi H. Pathogenesis of Nonalcoholic Steatohepatitis: An Overview. *Hepatology Communications.* 2020;4(4):478–92. DOI: 10.1002/hepc.4.1479
7. Haas J.T., Francque S., Staels B. Pathophysiology and mechanisms of nonalcoholic fatty liver disease. *Annu Rev Physiol.* 2016;78:181–205. DOI: 10.1146/annurev-physiol-021115-105331
8. Friedman J. Leptin at 20: an overview. *J Endocrinol.* 2014;223:1–T8. DOI: 10.1530/JOE-14-0405
9. Samuel V.T., Shulman G.I. The pathogenesis of insulin resistance: integrating signaling pathways and substrate flux. *J Clin Invest.* 2016;126:12–22. DOI: 10.1172/JCI77812
10. Ipsen D.H., Lykkesfeldt J., Tveden-Nyborg P. Molecular mechanisms of hepatic lipid accumulation in non-alcoholic fatty liver disease. *Cell Mol Life Sci.* 2018;75:3313–27. DOI: 10.1007/s00018-018-2860-6
11. Lambert J.E., Ramos-Roman M.A., Browning J.D., Parks E.J. Increased de novo lipogenesis is a distinct characteristic of individuals with nonalcoholic fat-

### 6. Организация оказания медицинской помощи

Большинство пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени подлежат наблюдению и лечению в амбулаторных условиях. Показаниями к плановой госпитализации пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени служат необходимость проведения дифференциального диагноза с целью исключения других причин поражения печени (например, необходимость проведения пункционной биопсии печени), выраженная клиническая картина заболевания, выраженная активность сывороточных трансаминаз, наличие ассоциированных кардиометаболических факторов, осложняющих течение заболевания и требующих коллегиального ведения пациента.

### 7. Дополнительная информация (в том числе факторы, влияющие на исход заболевания или состояния)

Дополнительная информация отсутствует.

- ty liver disease. *Gastroenterology*. 2014;146:726–35. DOI: 10.1053/j.gastro.2013.11.049
12. *Ter Horst K.W., Serlie M.J.* Fructose consumption, lipogenesis, and non-alcoholic fatty liver disease. *Nutrients*. 2017;9(9):981. DOI: 10.3390/nu9090981
  13. *Basaranoglu M., Basaranoglu G., Bugianesi E.* Carbohydrate intake and nonalcoholic fatty liver disease: Fructose as a weapon of mass destruction. *Hepatobiliary Surg Nutr*. 2015;4:109–16. DOI: 10.3978/j.issn.2304-3881.2014.11.05
  14. *Jensen T., Abdelmalek M.F., Sullivan S., Kristen J Nadeau K.J., Green M., Roncal C., et al.* Fructose and sugar: a major mediator of non-alcoholic fatty liver disease. *J Hepatol*. 2018;68:1063–75. DOI: 10.1016/j.jhep.2018.01.019
  15. *Birkenfeld A.L., Shulman G.I.* Nonalcoholic fatty liver disease, hepatic insulin resistance, and type 2 diabetes. *Hepatology*. 2014;59:713–23. DOI: 10.1002/hep.26672
  16. *Ghorpade D.S., Ozcan L., Zheng Z., Nicoloro S.M., Shen Y., Chenet E., et al.* Hepatocyte-secreted DPP4 in obesity promotes adipose inflammation and insulin resistance. *Nature*. 2018;555:673–77. DOI: 10.1038/nature26138
  17. *Ferramosca A., Zara V.* Modulation of hepatic steatosis by dietary fatty acids. *World J Gastroenterol*. 2014;20:1746–55. DOI: 10.3748/wjg.v20.i7.1746
  18. *Malhi H., Gores G.J.* Molecular mechanisms of lipotoxicity in nonalcoholic fatty liver disease. *Semin Liver Dis*. 2008;28:360–9. DOI: 10.1055/s-0028-1091980
  19. *Musso G., Cassader M., Paschetta E., Gambino R.* Bioactive lipid species and metabolic pathways in progression and resolution of nonalcoholic steatohepatitis. *Gastroenterology*. 2018;155:282–302.e288. DOI: 10.1053/j.gastro.2018.06.031
  20. *Parry S.A., Rosqvist F., Mozes F.E., Cornfield T., Hutchinson M., Pichee M.-E., et al.* Intrahepatic fat and postprandial glycemia increase after consumption of a diet enriched in saturated fat compared with free sugars. *Diabetes Care*. 2020;43:1134–41. DOI: 10.2337/dc19-2331
  21. Драпкина О.М., Буеверов А.О. Неалкогольная жировая болезнь как мультидисциплинарная патология. М.: Видокс. 2019. [Drapkina O.M., Bueverov A.O. Nonalcoholic fatty disease as a multidisciplinary pathology. Moscow: Vidox. 2019 (In Russ.)].
  22. Buzzetti E., Pinzani M., Tsochatzis E.A. The multiple-hit pathogenesis of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD). *Metabolism*. 2016;65:1038–48. DOI: 10.1016/j.metabol.2015.12.012
  23. Шифф Ю.Р., Соррел М.Ф., Мэддерей У.С. Алкогольные, лекарственные, генетические и метаболические заболевания; пер. с англ. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2011. [Schiff Y.R., Sorrell M.F., Maddrey W.S. Alcoholic, medicinal, genetic and metabolic diseases. Moscow: GEOTAR-Media, 2011 (In Russ.)].
  24. European Association for the Study of the Liver (EASL); European Association for the Study of Diabetes (EASD); European Association for the Study of Obesity (EASO). EASL-EASD-EASO Clinical Practice Guidelines for the management of non-alcoholic fatty liver disease. *J Hepatol*. 2016;64(6):1388–402. DOI: 10.1016/j.jhep.2015.11.004
  25. Chalasani N., Younossi Z., Lavine J.E., Charlton M., Cusi K., Rinella M., et al. The diagnosis and management of nonalcoholic fatty liver disease: Practice guidance from the American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatology*. 2018;67(1):328–57. DOI: 10.1002/hep.29367
  26. Utzschneider K., Kahn S. The Role of Insulin Resistance in Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *J Clin Endocrinol Metab*. 2006;91(12):4753–61. DOI: 10.1210/jc.2006-0587
  27. Targher G., Bertolini L., Scala L., Zoppini G., Zenari L., Falezza G. Non-alcoholic hepatic steatosis and its relation to increased plasma biomarkers of inflammation and endothelial dysfunction in non-diabetic men. Role of visceral adipose tissue. *Diabet Med*. 2005;22(10):1354–8. DOI: 10.1111/j.1464-5491.2005.01646.x
  28. Diehl A.M., Li Z.P., Lin H.Z., Yang S.Q. Cytokines and the pathogenesis of non-alcoholic steatohepatitis. *Gut*. 2005;54(2):303–6. DOI: 10.1136/gut.2003.024935
  29. Marchesini G., Bugianesi E., Forlani G., Cerrelli F., Lenzi M., Manini R., et al. Nonalcoholic fatty liver, steatohepatitis and the metabolic syndrome. *Hepatology*. 2003;37:917–23. DOI: 10.1053/jhep.2003.50161
  30. Sasaki A., Nitta H., Otsuka K., Umemura A., Baba S., Obuchi T., et al. Vilstric surgery and non-alcoholic fatty liver disease: current and potential future treatments. *Front Endocrinol*. 2014;5:164. DOI: 10.3389/fendo.2014.00164
  31. Shen J., Sakaida I., Uchida K., Terai S., Okita K. Leptin enhances TNF-alpha production via p38 and JNK MAPK in LPS-stimulated Kupffer cells. *Life Sci*. 2005;77:1502–15. DOI: 10.1016/j.lfs.2005.04.004
  32. Subichin M., Clanton J., Makuszewski M., Bohon A., Zografakis J.G., Dan A. Liver disease in the morbidly obese: a review of 1000 consecutive patients undergoing weight loss surgery. *Surg Obes Relat Dis*. 2015;11:137–41. DOI: 10.1016/j.soard.2014.06.015
  33. Stanton M.C., Chen S.-C., Jackson J.V., Rojas-Triana A., Kinsley D., Cui L., et al. Inflammatory signals shift from adipose to liver during high fat feeding and influence the development of steatohepatitis in mice. *J Inflamm*. 2011;8:8. DOI: 10.1186/1476-9255-8-8
  34. Virtue S., Vidal-Puig A. Adipose tissue expandability, lipotoxicity and the metabolic syndrome – an allostatic perspective. *Biochim Biophys Acta*. 2010;1801:338–49. DOI: 10.1016/j.bbapap.2009.12.006
  35. Stojasavljevic S., Gomercic Palcic M., Virovic Jukic L., Duvnjak L.S., Duvnjak M. Adipokines and proinflammatory cytokines, the key mediators in the pathogenesis of nonalcoholic fatty liver disease. *World J Gastroenterol*. 2014;20:18070–91. DOI: 10.3748/wjg.v20.i48.18070
  36. Osborn O., Olefsky J.M. The cellular and signaling networks linking the immune system and metabolism in disease. *Nat Med*. 2012;18:363–74. DOI: 10.1038/nm.2627
  37. Marra F., Svegliati-Baroni G. Lipotoxicity and the gut-liver axis in NASH pathogenesis. *J Hepatol*. 2018;68:280–95. DOI: 10.1016/j.jhep.2017.11.014
  38. Di Maira G., Pastore M., Marra F. Liver fibrosis in the context of nonalcoholic steatohepatitis: the role of adipokines. *Minerva Gastroenterol Dietol*. 2018;64:39–50. DOI: 10.23736/S1121-421X.17.02427-8
  39. Remmerie A., Martens L., Scott C.L. Macrophage subsets in obesity, aligning the liver and adipose tissue. *Front Endocrinol*. 2020;11:259. DOI: 10.3389/fendo.2020.00259
  40. Machado M.V., Cortez-Pinto H. Gut microbiota and nonalcoholic fatty liver disease. *Ann Hepatol*. 2012;11(4):440–9. DOI: 10.1016/S1665-2681(19)31457-7
  41. Anstee Q.M., Targher G., Day C.P. Progression of NAFLD to diabetes mellitus, cardiovascular disease or cirrhosis. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2013;10:330–44. DOI: 10.1038/nrgastro.2013.41
  42. Thomson A.W., Knolle P.A. Antigen-presenting cell function in the tolerogenic liver environment. *Nat Rev Immunol*. 2010;10:753–66. DOI: 10.1038/nri2858
  43. Lotze M.T., Zeh H.J., Rubartelli A., Sparvero L.J., Amoscato A.A., Washburn N.R., et al. The grateful dead: damage-associated molecular pattern molecules and reduction/oxidation regulate immunity. *Immunol Rev*. 2007;220:60–81. DOI: 10.1111/j.1600-065X.2007.00579.x
  44. Szabo G., Csak T. Inflammasomes in liver diseases. *J Hepatol*. 2012;57:642–54. DOI: 10.1016/j.jhep.2012.03.035
  45. Luedde T., Schwabe R.F. NF-κB in the liver – linking injury, fibrosis and hepatocellular carcinoma. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2011;8:108–18. DOI: 10.1038/nrgastro.2010.213

46. Klein I., Cornejo J.C., Polakos N.K., John B., Wuensch S.A., Topham D.J., et al. Kupffer cell heterogeneity: functional properties of bone marrow derived and sessile hepatic macrophages. *Blood*. 2007;110:4077–85. DOI: 10.1182/blood-2007-02-073841
47. Tomita K., Tamiya G., Ando S., Chiyo T., Mizutani A., Kitamura N., et al. Tumour necrosis factor alpha signalling through activation of Kupffer cells plays an essential role in liver fibrosis of non-alcoholic steatohepatitis in mice. *Gut*. 2006;55:415–24. DOI: 10.1136/gut.2005.071118
48. Kremer M., Hines I.N., Milton R.J., Wheeler M.D. Favored T helper 1 response in a mouse model of hepatosteatosis is associated with enhanced T cell-mediated hepatitis. *Hepatology*. 2006;44:216–27. DOI: 10.1002/hep.21221
49. Ghazarian M., Revelo X.S., Nohr M.K., Luck H., Zeng K., Lei H., et al. Type I interferon responses drive intrahepatic T cells to promote metabolic syndrome. *Sci Immunol*. 2017;2(10):7616. DOI: 10.1126/scimmunol.aai7616
50. Плотникова Е.Ю., Грачева Т.Ю., Ержанова Е.А. Роль кишечной микрофлоры в формировании неалкогольной жировой болезни печени. *Лечащий врач*. 2017;2:32–8. [Plotnikova E.Yu., Gracheva T.Yu., Yerzhanova E.A. The role of intestinal microflora in the formation of non-alcoholic fatty liver disease. *The Attending Physician*. 2017;2:32–8 (In Russ.)].
51. Poeta M., Pierri L., Vajro P. Gut-Liver Axis Derangement in Non-Alcoholic Fatty Liver Disease. *Children (Basel)*. 2017;4:66. DOI: 10.3390/children4080066
52. Paolella G., Mandato C., Pierri L., Poeta M., Di Stassi M., Vajro P. Gut-liver axis and probiotics: their role in non-alcoholic fatty liver disease. *World J Gastroenterol*. 2014;20(42):15518–31. DOI: 10.3748/wjg.v20.i42.15518
53. Zorn A.M., Wells J.M. Vertebrate endoderm development and organ formation. *Annu Rev Cell Dev Biol*. 2009;25:221–51. DOI: 10.1146/annurev.cellbio.042308.113344
54. Zhang Y., Lee F.Y., Barrera G., Lee H., Vales C., Gonzalez F.J., et al. Activation of the nuclear receptor FXR improves hyperglycemia and hyperlipidemia in diabetic mice. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2006;103(4):1006–11. DOI: 10.1073/pnas.0506982103
55. Watanabe M., Houten S.M., Wang L., Moschetta A., Mangelsdorf D.J., Heyman R.A., et al. Bile acids lower triglyceride levels via a pathway involving FXR, SHP, and SREBP-1c. *J Clin Invest*. 2004;113(10):1408–18. DOI: 10.1172/JCI21025
56. Parseus A., Sommer N., Sommer F., Caesar R., Molinero A., Stahlman M., et al. Microbiota-induced obesity requires farnesoid X receptor. *Gut*. 2017;66(3):429–37. DOI: 10.1136/gutjnl-2015-310283
57. Van Nierop F.S., Scheltema M.J., Eggink H.M., Pols T.W., Sonne D.P., Knop F.K., et al. Clinical relevance of the bile acid receptor TGR5 in metabolism. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2017;5(3):224–33. DOI: 10.1016/S2213-8587(16)30155-3
58. Amir M., Czaja M.J. Autophagy in nonalcoholic steatohepatitis. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol*. 2011;5(2):159–66. DOI: 10.1586/ehr.11.4
59. Wu P., Zhao J., Guo Y., Yu Y., Wu X., Xiao H. Ursodeoxycholic acid alleviates nonalcoholic fatty liver disease by inhibiting apoptosis and improving autophagy via activating AMPK. *Biochem Biophys Res Commun*. 2020;27;529(3):834–8. DOI: 10.1016/j.bbrc.2020.05.128
60. Kurashima Y., Kiyono H. Mucosal ecological network of epithelium and immune cells for gut homeostasis and tissue healing. *Annu Rev Immunol*. 2017;35:119–47. DOI: 10.1146/annurev-immunol-051116-052424
61. Nevo S., Kadouri N., Abramson J. Tuft cells: From the mucosa to the thymus. *Immunol Lett*. 2019;210:1–9. DOI: 10.1016/j.imlet.2019.02.003
62. Turner J.R. Intestinal mucosal barrier function in health and disease. *Nat Rev Immunol*. 2009;9:799–809. DOI: 10.1038/nri2653
63. Van Itallie C.M., Holmes J., Bridges A., Gookin J.L., Coccaro M.R., Proctor W., et al. The density of small tight junction pores varies among cell types and is increased by expression of claudin-2. *J Cell Sci*. 2008;121:298–305. DOI: 10.1242/jcs.021485
64. Clemente M.G., Mandato C., Poeta M., Vajro P. Pediatric non-alcoholic fatty liver disease: Recent solutions, unresolved issues, and future research directions. *World J Gastroenterol*. 2016;22:8078–93. DOI: 10.3748/wjg.v22.i36.8078
65. Ulluwishewa D., Anderson R.C., McNabb W.C., Moughan P.J., Wells J.M., Roy N.C. Regulation of tight junction permeability by intestinal bacteria and dietary components. *J Nutr*. 2011;141(5):769–76. DOI: 10.3945/jn.110.135657
66. Kapil S., Duseja A., Sharma B.K., Singla B., Chakraborti A., Das A., et al. Small intestinal bacterial overgrowth and toll-like receptor signaling in patients with non-alcoholic fatty liver disease. *J Gastroenterol Hepatol*. 2016;31(1):213–21. DOI: 10.1111/jgh.13058
67. Ахмедов В.А., Меликов Т.И. Генетические аспекты формирования неалкогольной жировой болезни печени. *Лечащий врач*. 2019;8:28–31. [Akhmedov V.A., Melikov T.I. Genetic aspects of the formation of non-alcoholic fatty liver disease. *The Attending Physician*. 2019;8:28–31 (In Russ.)].
68. Al-Serri A., Anstee Q.M., Valenti L., Nobili V., Leathart J.B.S., Dongiovanni P., et al. The sod2 c47t polymorphism influences NAFLD fibrosis severity: evidence from case-control and intra-familial allele association studies. *J Hepatol*. 2011;56(2):448–54. DOI: 10.1016/j.jhep.2011.05.029
69. Dongiovanni P., Romeo S., Valenti L. Genetic Factors in the Pathogenesis of Nonalcoholic Fatty Liver and Steatohepatitis. *BioMed Research International*. 2015;460190:10. DOI: 10.1155/2015/460190
70. Petersen K.F., Dufour S., Hariri A., Nelson-Williams C., Foo J.N., Zhang X.-M., et al. Apolipoprotein C3 gene variants in nonalcoholic fatty liver disease. *N Engl J Med*. 2010;362(12):1082–89. DOI: 10.1056/NEJMoa0907295
71. Saczi A., Akpinar G., Aygun C., Ergul E., Senturk O., Hulagu S. Association of apolipoprotein E polymorphisms in patients with non-alcoholic steatohepatitis. *Dig Dis Sci*. 2008;53(12):3218–24. DOI: 10.1007/s10620-008-0271-5
72. BasuRay S., Wang Y., Smagris E., Cohen J.C., Hobbs H.H. Accumulation of PNPLA3 on lipid droplets is the basis of associated hepatic steatosis. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2019;116:9521–26. DOI: 10.1073/pnas.1901974116
73. Kotronen A., Johansson L.E., Johansson L.M., Westerbacka J., Hamsten A., Bergholm R., et al. A common variant in PNPLA3, which encodes adiponutrin, is associated with liver fat content in humans. *Diabetologia*. 2009;52(6):1056–60. DOI: 10.1007/s00125-009-1285-z
74. Kawaguchi T., Sumida Y., Umemura A., Matsuo K., Takahashi M., Takamura T., et al. Japan Study Group of Nonalcoholic Fatty Liver, Genetic polymorphisms of the human PNPLA3 gene are strongly associated with severity of non-alcoholic fatty liver disease in Japanese. *PLoS One*. 2012;7(6):e38322. DOI: 10.1371/journal.pone.0038322
75. Zain S.M., Mohamed R., Mahadeva S., Cheah P.L., Rampal S., Basu R.C., et al. A multi-ethnic study of a PNPLA3 gene variant and its association with disease severity in non-alcoholic fatty liver disease. *Hum Genet*. 2012;131(7):1145–52. DOI: 10.1007/s00439-012-1141-y
76. Takeuchi Y., Ikeda F., Moritou Y., Hagiwara H., Yasunaka T., Kuwaki K., et al. The impact of patatin-like phospholipase domain-containing protein 3 polymorphism

- on hepatocellular carcinoma prognosis. *J Gastroenterol.* 2012;48(3):405–12. DOI: 10.1007/s00535-012-0647-3.
77. Musso G., Gambino R., De Michiel F., Durazzo M., Pagano G., Cassader M. Adiponectin gene polymorphisms modulate acute adiponectin response to dietary fat: possible pathogenetic role in NASH. *Hepatology.* 2008;47(4):1167–77. DOI: 10.1002/hep.22142
78. Li X.-L., Sui J.-Q., Lu L.-L., Zhang N.-N., Xu X., Dong Q.-Y., et al. Gene polymorphisms associated with non-alcoholic fatty liver disease and coronary artery disease: a concise review. *Lipids Health Dis.* 2016;15:53. DOI: 10.1186/s12944-016-0221-8
79. Zhang C., Guo L., Guo X. Interaction of polymorphisms of Leptin receptor gene Gln223Arg, MnSOD9Ala/Val genes and smoking in nonalcoholic fatty liver disease. *Wei Sheng Yan Jiu.* 2014;43(5):724–31.
80. Jichit A., Bungau S., Stanescu A.M.A., Vesca C.M., Toma M.M., Bustea C., et al. Non-Alcoholic Fatty Liver Disease and Cardiovascular Comorbidities: Pathophysiological Links, Diagnosis, and Therapeutic Management. *Diagnostics (Basel).* 2021;11(4):689. DOI: 10.3390/diagnostics11040689
81. Ивашкин В.Т., Маевская М.В., Павлов Ч.С., Тихонов И.Н., Широкова Е.Н., Буеверов А.О., и др. Клинические рекомендации по диагностике и лечению неалкогольной жировой болезни печени Российской общества по изучению печени и Российской гастроэнтерологической ассоциации. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии.* 2016;26(2):24–42 [Ivashkin V.T., Mayevskaya M.V., Pavlov Ch.S., Tikhonov I.N., Shirokova E.N., Bueverov A.O., et al. Clinical guidelines for the diagnosis and treatment of non-alcoholic fatty liver disease of the Russian Society for the Study of the Liver and the Russian Gastroenterological Association. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology.* 2016;26(2):24–42 (in Russ.)]. DOI:10.22416/1382-4376-2016-26-2-24-42
82. Шархун О.О. Формирование кардиометаболических нарушений при НАЖБП, ассоциированной с инсулинорезистентностью: автореф. ... дис. д-ра мед. наук. М., 2019 [Sharkhun O.O. Formation of cardiometabolic disorders in NAFLD associated with insulin resistance. Abstract of the dissertation for the degree of Doctor of Medical Sciences. Moscow, 2019 (In Russ.)].
83. Комова А.Г., Маевская М.В., Ивашкин В.Т. Принципы эффективной диагностики диффузных заболеваний печени на амбулаторном этапе. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии.* 2014;24(5):36–41. [Komova A.G., Mayevskaya M.V., Ivashkin V.T. Principles of effective diagnosis of diffuse liver diseases at the outpatient stage. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology.* 2014;24(5):36–41 (In Russ.)].
84. Povsic M., Wong O.Y., Perry R., Bottomley J. A Structured Literature Review of the Epidemiology and Disease Burden of Non- Alcoholic Steatohepatitis (NASH). *Adv Ther.* 2019;36(7):1574–94. DOI: 10.1007/s12325-019-00960-3
85. Estes C., Anstee Q.M., Arias-Loste M.T., Bantel H., Bellentani S., Caballeria J., et al. Modeling NAFLD disease burden in China, France, Germany, Italy, Japan, Spain, United Kingdom, and United States for the period 2016–2030. *J Hepatol.* 2018;69(4):896–904. DOI: 10.1016/j.jhep.2018.05.036
86. Lazo M., Clark J. The epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease: a global perspective. *Semin Liver Dis.* 2008;28(4):339–50. DOI: 10.1055/s-0028-1091978
87. Misra V., Khashab M., Chalasani N. Nonalcoholic Fatty Liver Disease and Cardiovascular Risk. *Curr Gastroenterol Rep.* 2009;11:50–5. DOI: 10.1007/s11894-009-0008-4
88. Stefan N., Kantartzis K., Haring H.-U. Causes and Metabolic Consequences of Fatty Liver. *Endocr Rev.* 2008;29(7):939–60. DOI: 10.1210/er.2008-0009
89. Musso G., Gambino R., Cassader M. Non-alcoholic fatty liver disease from pathogenesis to management: an update. *Obesity Reviews.* 2010;11(6):430–45. DOI: 10.1111/j.1467-789X.2009.00657.x
90. Ong J.P., Younossi Z. M. Epidemiology and natural history of NAFLD and NASH. *Clin Liver Dis.* 2007;11:1–16. DOI: 10.1016/j.cld.2007.02.009
91. Leite N.C., Salles G.F., Araujo A.L.E., Villela-Nogueira C.A., Cardoso C.R.L. Prevalence and associated factors of non-alcoholic fatty liver disease in patients with type-2 diabetes mellitus. *Liver Int.* 2009;29:113–9. DOI: 10.1111/j.1478-3231.2008.01718.x
92. Younossi Z. M., Koenig A.B., Abdelatif D., Fazel Y., Henry L., Wymer M. Global epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease – Meta-analytic assessment of prevalence, incidence and outcomes. *Hepatology.* 2016;64(1):73–84. DOI: 10.1002/hep.28431
93. Corey K.E., Kartoun U., Zheng H., Shaw S.Y. Development and Validation of an Algorithm to Identify Non-alcoholic Fatty Liver Disease in the Electronic Medical Record. *Dig Dis Sci.* 2016;61:913–9. DOI: 10.1007/s10620-015-3952-x
94. Targher G., Byrne C.D. Non-alcoholic fatty liver disease: an emerging driving force in chronic kidney disease. *Nat Rev Nephrol.* 2017;13:297–310. DOI: 10.1038/nrneph.2017.16
95. Musso G., Gambino R., Tabibian J.H., Eksedt M., Kechagias S., Hamaguchi M., et al. Association of non- alcoholic fatty liver disease with chronic kidney disease: a systematic review and meta-analysis. *PLoS Med.* 2014;11(7):e1001680. DOI: 10.1371/journal.pmed.1001680
96. Mantovani A., Zaza G., Byrne C.D., Byrne C.D., Lonardo A., Zoppini G., et al. Nonalcoholic fatty liver disease increases risk of incident chronic kidney disease: A systematic review and metaanalysis. *Metabolism.* 2018;79:64–76. DOI: 10.1016/j.metabol.2017.11.003
97. Park H., Dawwas G.K., Liu X., Nguyen M.H. Non-alcoholic fatty liver disease increases risk of incident advanced chronic kidney disease: a propensity-matched cohort study. *J Intern Med.* 2019;286:711–22. DOI: 10.1111/joim.12964
98. Yeung M.W., Wong G.L., Choi K.C., Luk A. O.-Y., Kwok R., Shu S. S.-T., et al. Advanced liver fibrosis but not steatosis is independently associated with albuminuria in Chinese patients with type 2 diabetes. *J Hepatol.* 2017 S0168-8278(17)32334-6. DOI: 10.1016/j.jhep.2017.09.020
99. Lombardi R., Airaghi L., Targher G., Serviddio G., Maffi G., Mantovani A., et al. Liver fibrosis by FibroScan® independently of established cardiovascular risk parameters associates with macrovascular and microvascular complications in patients with type 2 diabetes. *Liver Int.* 2020;40(2):347–54. DOI: 10.1111/liv.14274
100. Chon Y.E., Kim H.J., Choi Y.B., Hwang S.G., Rim K.S., Kim M.N., et al. Decrease in waist-to-hip ratio reduced the development of chronic kidney disease in non- obese non-alcoholic fatty liver disease. *Sci Rep.* 2020;10(1):8996. DOI: 10.1038/s41598-020-65940-y
101. Kleiner D.E., Brunt E.M. Nonalcoholic fatty liver disease: pathologic patterns and biopsy evaluation in clinical research. *Semin Liver Dis.* 2012;32(1):3–13. DOI: 10.1055/s-0032-1306421
102. Kleiner D.E., Brunt E.M., Van Natta M., Behling C., Contos M.J., Cummings O. W., et al. Design and validation of a histological scoring system for nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology.* 2005 ;41(6):1313–21. DOI: 10.1002/hep.20701
103. Bedossa P. FLIP Pathology Consortium. Utility and appropriateness of the fatty liver inhibition of progression (FLIP) algorithm and steatosis, activity, and fibrosis (SAF) score in the evaluation of biopsies of nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology.* 2014;60(2):565–75. DOI: 10.1002/hep.27173

104. Bedossa P. Current histological classification of NAFLD: strength and limitations. *Hepatol Int.* 2013;7 Suppl 2:765–70. DOI: 10.1007/s12072-013-9446-z
105. Павлов Ч.С., Коновалова О.Н., Глущенков Д.В., Ивашин В.Т. Сфера клинического применения неинвазивных методов оценки фиброза печени: результаты собственных исследований в многопрофильном стационаре. *Клин мед.* 2009; 87(11): 40-44 [Pavlov Ch.S., Konovalova O.N., Glushenkov D.V., Ivashkin V.T. Range of clinical application of non-invasive methods of liver fibrosis estimation: original studies in versatile hospital. *Klin med.* 2009; 87(11): 40-44 (In Russ)]
106. Harrison S.A., Torgerson S., Hayashi P., Ward J., Schenker S. Vitamin E and vitamin C treatment improves fibrosis in patients with nonalcoholic steatohepatitis. *Am J Gastroenterol.* 2003;98(11):2485–90. DOI: 10.1111/j.1572-0241.2003.08699.x
107. Basaranoglu M., Neuschwander-Tetri B.A. Nonalcoholic Fatty Liver Disease: Clinical Features and Pathogenesis. *Gastroenterol Hepatol.* 2006;2(4):282–91.
108. McCullough A.J. The epidemiology and risk factors of NASH. *Hepatology.* 2013;58(5):1644–54.
109. Obika M., Noguchi H. Diagnosis and evaluation of nonalcoholic fatty liver disease. *Exp Diabetes Res.* 2012;2012:145754. DOI: 10.1155/2012/145754
110. Younossi Z.M., Golabi P., De Avila L., Paik J.M., Srishard M., Fukui N., et al. The global epidemiology of NAFLD and NASH in patients with type 2 diabetes: A systematic review and meta-analysis. *J Hepatol.* 2019;71(4):793–801. DOI: 10.1016/j.jhep.2019.06.021
111. Дедов И.И., Шестакова М.В., Майоров А.Ю., Викулова О.К., Галстян Г.Р., Кураева Т.Л., и др. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом: Клинические рекомендации. *Сахарный диабет.* 2019; 22(1): 1–144. DOI: 10.14341/DM221S1. [Dedov I.I., Shestakova M.V., Mayorov A.Yu., Vikulova O.K., Galstyan G.R., Kuraeva T.L., et al. Standards of specialized diabetes care: Clinical guidelines. Diabetes mellitus. 2019; 22(1): 1-144. (In Russ). DOI: 10.14341/DM221S1].
112. Fujii H., Kawada N. and Japan Study Group of NAFLD. The role of insulin resistance and diabetes in Nonalcoholic Fatty Liver Disease, *Int J Mol Sci.* 2020;21:3863. DOI: 10.3390/ijms21113863
113. Кутиненко Н.П., Мартевич С.Ю., Лерман О.В., Балашов И.С., Невзорова В.А., Резник И.И. и др. Повышение эффективности гиполипидемической терапии у пациентов высокого сердечно-сосудистого риска с сочетанной патологией печени (результаты дополнительного анализа Исследования РАКУРС). *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии.* 2015;11(3):300–6. [Kutishenko N.P., Martsevich S.Yu., Lerman O.V., Balashov I.S., Nevzorova V.A., Reznik I.I., et al. The improvement of lipid-lowering therapy effectiveness on patients with high cardiovascular risk and concomitant liver disease (results of additional analysis of the RAKURS study). *Rational pharmacotherapy in cardiology.* 2015;11(3):300–6 (In Russ.)].
114. Targher G., Day C.P., Bonora E. Risk of cardiovascular disease in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *N Engl J Med.* 2010;363:1341–50. DOI: 10.1056/NEJMra0912063
115. Spinosa M., Stine J.G. Nonalcoholic Fatty Liver Disease—Evidence for a Thrombophilic State? *Curr Pharm Des.* 2020; 26(10):1036–44. DOI: 10.2174/138161282666200131101553
116. Verrijken A., Francque S., Mertens I., Prawitt J., Caron S., Hubens G., et al. Prothrombotic factors in histologically proven nonalcoholic fatty liver disease and nonalcoholic steatohepatitis. *Hepatology.* 2014;59(1):121–9. DOI: 10.1002/hep.26510
117. Balta G., Altay C., Gurgey A. PAI-1 gene 4G/5G genotype: A risk factor for thrombosis in vessels of internal organs. *Am J Hematol.* 2002;71(2):89–93. DOI: 10.1002/ajh.10192
118. Northup P.G., Argo C.K., Shah N., Caldwell S.H. Hypercoagulation and thrombophilia in nonalcoholic fatty liver disease: mechanisms, human evidence, therapeutic implications, and preventive implications. *Semin Liver Dis.* 2012;32(1):39–48. DOI: 10.1055/s-0032-1306425
119. Skurk T., Hauner H. Obesity and impaired fibrinolysis: role of adipose production of plasminogen activator inhibitor-1. *Int J Obes Relat Metab Disord.* 2004;28(11):1357–64. DOI: 10.1038/sj.ijo.0802778
120. Kotronen A., Joutsi-Korhonen L., Sevastianova K., Bergholm R., Hakkarainen A., Pietilainen K.H., et al. Increased coagulation factor VIII, IX, XI and XII activities in non-alcoholic fatty liver disease. *Liver Int.* 2011;31(2):176–83. DOI: 10.1111/j.1478-3231.2010.02375.x
121. Tripodi A., Fracanzani A.L., Primignani M., Chantarangkul V., Clerici M., Mannucci P.M., et al. Procoagulant imbalance in patients with non-alcoholic fatty liver disease. *J Hepatol.* 2014;61(1):148–54. DOI: 10.1016/j.jhep.2014.03.013
122. Ikura Y. Transitions of histopathologic criteria for diagnosis of nonalcoholic fatty liver disease during the last three decades. *World J Hepatol.* 2014;12(6):894–900. DOI: 10.4254/wjh.v6.i12.894
123. Hernaez R., Lazo M., Bonekamp S., Kamel I., Brancati F.L., Guallar E., et al. Diagnostic accuracy and reliability of ultrasonography for the detection of fatty liver: a meta-analysis. *Hepatology.* 2011;54(3):1082–90. DOI: 10.1002/hep.24452
124. Bril F., Ortiz-Lopez C., Lomonaco R., Orsak B., Freckleton M., Chintapalli K., et al. Clinical value of liver ultrasound for the diagnosis of nonalcoholic fatty liver disease in overweight and obese patients. *Liver Internat.* 2015;35(9):2139–46.
125. Ratziu V., Charlotte F., Heurtier A., Gombert S., Giral P., Bruckert E., et al. Sampling variability of liver biopsy in nonalcoholic fatty liver disease. *Gastroenterology.* 2005;128(7):1898–906. DOI: 10.1053/j.gastro.2005.03.084
126. Brunt E.M., Kleiner D.E., Wilson L.A., Belt P., Neuschwander-Tetri B.A., Network NCR. Nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) activity score and the histopathologic diagnosis in NAFLD: distinct clinicopathologic meanings. *Hepatology.* 2011; 53:810–820. DOI: 10.1002/hep.24127
127. Singh S., Allen A.M., Wang Z., Prokop L.J., Murad M.H., Loomba R. Fibrosis progression in nonalcoholic fatty liver vs nonalcoholic steatohepatitis: a systematic review and meta-analysis of paired-biopsy studies. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2015;13(4):643–54.e1–9. DOI: 10.1016/j.cgh.2014.04.014
128. EASL Clinical Practice Guidelines on non-invasive tests for evaluation of liver disease severity and prognosis – 2021 update. *J Hepatol.* 2021;75(3):659–89. DOI: 10.1016/j.jhep.2021.05.025
129. Fedchuk L., Nascimbeni F., Pais R., Charlotte F., Houssset C., Ratziu V., et al. Performance and limitations of steatosis biomarkers in patients with non-alcoholic fatty liver disease. *Aliment Pharmacol Ther.* 2014;40(10):1209–22. DOI: 10.1111/apt.12963
130. Gu J., Liu S., Du S., Zhang Q., Xiao J., Dong Q., et al. Diagnostic value of MRIPDFF for hepatic steatosis in patients with non-alcoholic fatty liver disease: a meta-analysis. *Eur Radiol.* 2019; 29(7):3564–73. DOI: 10.1007/s00330-019-06072-4
131. Petroff D., Blank V., Newsome P.N., Shalimar, Voican C.S., Thiele M., et al. Assessment of hepatic steatosis by controlled attenuation parameter using the M and XL probes: an individual patient data meta-analysis. *Lancet Gastroenterol Hepatol.* 2021;6(3):185–98. DOI: 10.1016/S2468-1253(20)30357-5
132. Verhaegh P., Bavia R., Winkens B., Mascllee A., Jonkers D., Koek G. Noninvasive tests do not accurately differentiate nonalcoholic steatohepatitis from

- simple steatosis: a systematic review and meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2018;16:837–61. DOI: 10.1016/j.cgh.2017.08.024
133. Xiao G., Zhu S., Xiao X., Yan L., Yang J., Wu G. Comparison of laboratory tests, ultrasound, or magnetic resonance elastography to detect fibrosis in patients with nonalcoholic fatty liver disease: a meta-analysis. *Hepatology*. 2017;66(5):1486–501. DOI: 10.1002/hep.29302
134. Staufer K., Halilbasic E., Spindelboeck W., Eilenberg M., Prager G., Stadlbauer V., et al. Evaluation and comparison of six noninvasive tests for prediction of significant or advanced fibrosis in nonalcoholic fatty liver disease. *United European Gastroenterol J.* 2019;7(8):1113–23. DOI: 10.1177/2050640619865133
135. Papatheodoridi M., Hiriart J.B., Lupson-Platon M., Bronte F., Boursier J., Elshaarawy O., et al. Refining the Baveno VI elastography criteria for the definition of compensated advanced chronic liver disease. *J Hepatol*. 2021;74(5):1109–16. DOI: 10.1016/j.jhep.2020.11.050
136. Jiang W., Huang S., Teng H., Wang P., Wu M., Zhou X., et al. Diagnostic accuracy of point shear wave elastography and transient elastography for staging hepatic fibrosis in patients with non-alcoholic fatty liver disease: a meta-analysis. *BMJ Open*. 2018;8(8):e021787. DOI: 10.1136/bmjopen-2018-021787
137. Vilar-Gomez E., Martinez-Perez Y., Calzadilla-Bertot L., Torres-Gonzalez A., Gra-Oramas B., Gonzalez-Fabian L., et al. Weight Loss Through Lifestyle Modification Significantly Reduces Features of Nonalcoholic Steatohepatitis. *Gastroenterology*. 2015;149(2):367–78. DOI: 10.1053/j.gastro.2015.04.005
138. Koutoukidis D.A., Astbury N.M., Tudor K.E., Morris E., Henry J.A., Noreik M., et al. Association of Weight Loss Interventions With Changes in Biomarkers of Non-alcoholic Fatty Liver Disease: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Intern Med*. 2019;179(9):1262–71. DOI: 10.1001/jamainternmed.2019.2248.
139. Keating S.E., Hackett D.A., George J., Johnson N.A. Exercise and non-alcoholic fatty liver disease: a systematic review and meta-analysis. *J Hepatol*. 2012;57(1):157–66. DOI: 10.1016/j.jhep.2012.02.023
140. Cheng S., Ge J., Zhao C., Le S., Yang Y., Ke D., et al. Effect of aerobic exercise and diet on liver fat in pre-diabetic patients with non-alcoholic-fatty-liver-disease: A randomized controlled trial. *Sci Rep*. 2017;7(1):15952. DOI: 10.1038/s41598-017-16159-x
141. Hallsworth K., Thoma C., Hollingsworth K.G., Cassidy S., Anstee Q.M., Day C.P., et al. Modified high-intensity interval training reduces liver fat and improves cardiac function in non-alcoholic fatty liver disease: a randomized controlled trial. *Clin Sci (Lond)*. 2015;129(12):1097–105. DOI: 10.1042/CS20150308
142. Hashida R., Kawaguchi T., Bekki M., Omoto M., Matsuse H., Nago T., et al. Aerobic vs. resistance exercise in non-alcoholic fatty liver disease: A systematic review. *J Hepatol*. 2017;66(1):142–52. DOI: 10.1016/j.jhep.2016.08.023
143. Katsagoni C.N., Georgoulis M., Papatheodoridis G.V., Panagiotakos D.B., Kontogianni M.D. Effects of lifestyle interventions on clinical characteristics of patients with non-alcoholic fatty liver disease: A meta-analysis. *Metabolism*. 2017; 68:119–32. DOI: 10.1016/j.metabol.2016.12.006
144. Golabi P., Locklear C.T., Austin P., Afshal S., Byrns M., Gerber L., et al. Effectiveness of exercise in hepatic fat mobilization in non-alcoholic fatty liver disease: Systematic review. *World J Gastroenterol*. 2016;22(27):6318–27. DOI: 10.3748/wjg.v22.i27.6318
145. Smart N.A., King N., McFarlane J.R., Graham P.L., Dieberg G. Effect of exercise training on liver function in adults who are overweight or exhibit fatty liver disease: a systematic review and meta-analysis. *Br J Sports Med*. 2018;52(13):834–43. DOI: 10.1136/bjsports-2016-096197
146. Rector R.S., Thyfault J.P., Morris R.T., Laye M.J., Borengasser S.J., Booth F.W., et al. Daily exercise increases hepatic fatty acid oxidation and prevents steatosis in Otsuka Long-Evans Tokushima Fatty rats. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. 2008; 294(3):G619–26. DOI: 10.1152/ajpgi.00428.2007
147. Ryan M.C., Itsopoulos C., Thodis T., Ward G., Trost N., Hofferberth S., et al. The Mediterranean diet improves hepatic steatosis and insulin sensitivity in individuals with non-alcoholic fatty liver disease. *J Hepatol*. 2013; 59(1):138–43. DOI: 10.1016/j.jhep.2013.02.012
148. Kontogianni M.D., Tileli N., Margariti A., Georgoulis M., Deutsch M., Tiniakos D., et al. Adherence to the Mediterranean diet is associated with the severity of non-alcoholic fatty liver disease. *Clin Nutr*. 2014;33(4):678–83. DOI: 10.1016/j.clnu.2013.08.014
149. Saeed N., Nadeau B., Shannon C., Tincopa M. Evaluation of Dietary Approaches for the Treatment of Non-Alcoholic Fatty Liver Disease: A Systematic Review. *Nutrients*. 2019;11(12):3064. DOI: 10.3390/nu11123064
150. Moosavian S.P., Arab A., Paknahad Z. The effect of a Mediterranean diet on metabolic parameters in patients with non-alcoholic fatty liver disease: A systematic review of randomized controlled trials. *Clin Nutr ESPEN*. 2020;35:40–6. DOI: 10.1016/j.clnesp.2019.10.008
151. Tendler D., Lin S., Yancy W.S. Jr, Mavropoulos J., Sylvestre P., Rockey D.C., et al. The effect of a low-carbohydrate, ketogenic diet on nonalcoholic fatty liver disease: a pilot study. *Dig Dis Sci*. 2007;52(2):589–93. DOI: 10.1007/s10620-006-9433-5
152. Wong V.W., Wong G.L., Chan R.S., Shu S.S.-T., Cheung B. H.-K., Li L.S., et al. Beneficial effects of lifestyle intervention in non-obese patients with non-alcoholic fatty liver disease. *J Hepatol*. 2018;69(6):1349–56. DOI: 10.1016/j.jhep.2018.08.011
153. Francque S.M., Marchesini G., Kautz A., Walmsley M., Dorner R., Lazarus J.V., et al. Non-alcoholic fatty liver disease: A patient guideline. *JHEP Rep*. 2021;3(5):100322. DOI: 10.1016/j.jhepr.2021.100322
154. Xia Y., Zhang S., Zhang Q., Liu L., Meng G., Wu H., et al. Insoluble dietary fibre intake is associated with lower prevalence of newly-diagnosed non-alcoholic fatty liver disease in Chinese men: a large population-based cross-sectional study. *Nutr Metab (Lond)*. 2020;17:4. DOI: 10.1186/s12986-019-0420-1
155. 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.aa05774
156. Kenneally S., Sier J.H., Moore J.B. Efficacy of dietary and physical activity intervention in non-alcoholic fatty liver disease: a systematic review. *BMJ Open Gastroenterol*. 2017;4(1):e000139. DOI: 10.1136/bmjgast-2017-000139
157. Parry S.A., Hodson L. Managing NAFLD in Type 2 Diabetes: The Effect of Lifestyle Interventions, a Narrative Review. *Adv Ther*. 2020;37(4):1381–406. DOI: 10.1007/s12325-020-01281-6
158. Lemstra M., Bird Y., Nwankwo C., Rogers M., Moraros J. Weight loss intervention adherence and factors promoting adherence: a meta-analysis. *Patient Prefer Adherence*. 2016;10:1547–59. DOI: 10.2147/PPA.S103649
159. Scragg J., Hallsworth K., Taylor G., Cassidy S., Haigh L., et al. Factors associated with engagement and adherence to a low-energy diet to promote 10 % weight loss in patients with clinically significant non-alcoholic fatty liver disease. *BMJ Open Gastroenterol*. 2021;8:e000678. DOI: 10.1136/bmjgast-2021-000678
160. El Hadi H., Di Vincenzo A., Vettor R., Rossato M. Cardio-Metabolic Disorders in Non-Alcoholic Fatty Liver Disease. *Int J Mol Sci*. 2019;20(9):2215. DOI: 10.3390/ijms20092215

161. Lizardi-Cervera J., Aguilar-Zapata D. Nonalcoholic fatty liver disease and its association with cardiovascular disease. *Annals of Hepatology*. 2009;8(1):S40–S43.
162. Angulo P., Kleiner D.E., Dam-Larsen S., Adams L.A., Bjornsson E.S., Charatcharoenwityaya P., et al. Liver Fibrosis, but No Other Histologic Features, Is Associated With Long-term Outcomes of Patients With Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Gastroenterology*. 2015;149(2):389–97.e10. DOI: 10.1053/j.gastro.2015.04.043
163. Polyzos S.A., Kang E.S., Boutari C., Rhee E.-J., Mantzoros C.S. Current and emerging pharmacological options for the treatment of nonalcoholic steatohepatitis. *Metabolism*. 2020;111S:154203. DOI: 10.1016/j.metabol.2020.154203
164. Xiang Z., Chen Y.P., Ma K.F., Ye Y.F., Zheng L., Yang Y.-D., et al. The role of ursodeoxycholic acid in non-alcoholic steatohepatitis: a systematic review. *BMC Gastroenterol*. 2013;13:140. DOI: 10.1186/1471-230X-13-140
165. Simental-Mendía M., Sánchez-García A., Simental-Mendía L.E. Effect of ursodeoxycholic acid on liver markers: A systematic review and meta-analysis of randomized placebo-controlled clinical trials. *Br J Clin Pharmacol*. 2020;86(8):1476–88. DOI: 10.1111/bcpt.14311
166. Younossi Z., Stepanova M., Ong J.P., Jacobson I.M., Bugianesi E., Duseja A., et al. Nonalcoholic steatohepatitis is the fastest growing cause of hepatocellular carcinoma in liver transplant candidates. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2019;17(4):748–55.e743. DOI: 10.1016/j.cgh.2018.05.057
167. Anstee Q.M., Reeves H.L., Kotsiliri E., Govadere O., Heikenwalder M. From NASH to HCC: current concepts and future challenges. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2019;16(7):411–28.30. DOI: 10.1038/s41575-019-0145-7
168. Liu H., Xu H.W., Zhang Y.Z., Huang Y., Han G.-Q., Liang T.-J., et al. Ursodeoxycholic acid induces apoptosis in hepatocellular carcinoma xenografts in mice. *World J Gastroenterol*. 2015;21(36):10367-74. DOI:10.3748/wjg.v21.i36.10367
169. Zhang H., Xu H., Zhang C., Tang Q., Bi F. Ursodeoxycholic acid suppresses the malignant progression of colorectal cancer through TGR5-YAP axis. *Cell Death Discov*. 2021;7:207. DOI: 10.1038/s41420-021-00589-8
170. Alberts D.S., Martínez M.E., Hess L.M., Einspahr J.G., Green S.B., Bhattacharyya A.K., et al. Phoenix and Tucson Gastroenterologist Networks. Phase III trial of ursodeoxycholic acid to prevent colorectal adenoma recurrence. *J Natl Cancer Inst*. 2005;97(11):846–53. DOI: 10.1093/jnci/dji144
171. Simental-Mendía L.E., Simental-Mendía M., Sánchez-García A., Banach M., Serban M.-C., Cicero A.F.G., et al. Impact of ursodeoxycholic acid on circulating lipid concentrations: a systematic review and meta-analysis of randomized placebo-controlled trials. *Lipids Health Dis*. 2019;18(1):88. DOI: 10.1186/s12944-019-1041-4
172. Nadinskaia M., Maevskaya M., Ivashkin V., Kodzoeva Kh., Pirogova I., Chesnokov E., et al. Ursodeoxycholic acid as a means of preventing atherosclerosis, steatosis and liver fibrosis in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *World J Gastroenterol*. 2021;27(10):959–75. DOI: 10.3748/wjg.v27.i10.959
173. Маевская М.В., Надинская М.Ю., Луньков В.Д., Пирогова И.Ю., Чесноков Е.В., Кодзоева Х.Б. и др. Влияние урсодезоксихолевой кислоты на воспаление, стеатоз и фиброз печени и факторы атерогенеза у больных неалкогольной жировой болезнью печени: результаты исследования УСПЕХ. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2019;29(6):22–9. [Mayevskaya M.V., Nadinskaia M.Yu., Lunkov V.D., Pirogova I.Yu., Chesnokov E.V., Kodzoeva Kh.B., et al. The effect of ursodeoxycholic acid on inflammation, steatosis and fibrosis of the liver and factors of atherogenesis in pa-
- tients with non-alcoholic fatty liver disease: the results of the study SUCCESS. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2019;29(6):22–9 (In Russ.). DOI: 10.22416/1382-4376-2019-29-6-22-29]
174. Sanyal A.J., Chalasani N., Kowdley K.V., McCullough A., Diehl A.M., Bass N.M., et al. Pioglitazone, vitamin E, or placebo for nonalcoholic steatohepatitis. *N Engl J Med*. 2010;362(18):1675–85. DOI: 10.1056/NEJMoa0907929
175. Ando Y., Jou J.H. Nonalcoholic Fatty Liver Disease and Recent Guideline Updates. *Clin Liver Dis (Hoboken)*. 2021;17(1):23–8. DOI: 10.1002/cld.1045.
176. Bril F., Biernacki D.M., Kalavalapalli S., Lomonaco R., Subbarayan S.K., Lai J., et al. Role of Vitamin E for Nonalcoholic Steatohepatitis in Patients With Type 2 Diabetes: A Randomized Controlled Trial. *Diabetes Care*. 2019;42(8):1481–8. DOI: 10.2337/dc19-0167
177. Miller E.R. 3rd, Pastor-Barriuso R., Dalal D., Riemersma R.A., Appel L.J., Guallar E. Meta-analysis: high-dosage vitamin E supplementation may increase all-cause mortality. *Ann Intern Med*. 2005;142(1):37–46. DOI: 10.7326/0003-4819-142-1-200501040-00110
178. Abner E.L., Schmitt FA, Mendiondo MS, Marcus J.L., Kryscio R.J. Vitamin E and all-cause mortality: a meta-analysis. *Curr Aging Sci*. 2011;4(2):158–70. DOI: 10.2174/1874609811104020158
179. Dufour J.F., Oneta C.M., Gonvers J.J., Bihl F., Cerny A., Cereda, J.-M., et al. Randomized placebo-controlled trial of Ursodeoxycholic acid with vitamin e in non-alcoholic steatohepatitis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2006;4(12):1537–43. DOI: 10.1016/j.cgh.2006.09.025
180. Balmer M.L., Siegrist K., Zimmermann A., Dufour J.F. Effects of Ursodeoxycholic acid in combination with vitamin E on adipokines and apoptosis in patients with non-alcoholic steatohepatitis. *Liver Int*. 2009;29(8):1184–8. DOI: 10.1111/j.1478-3231.2009.02037.x
181. Anstee Q.M., Day C.P. S-adenosylmethionine (SAMe) therapy in liver disease: a review of current evidence and clinical utility. *J Hepatol*. 2012;57(5):1097–109. DOI: 10.1016/j.jhep.2012.04.041
182. Manzillo G., Piccinino F., Surrenti C., Frezza M., Giudici G.A., et al. Multicentre Double-Blind Placebo-Controlled Study of Intravenous and Oral S-Adenosyl-L-Methionine (SAMe) in Cholestatic Patients with Liver Disease. *Drug Invest*. 1994;24:90–100. DOI: 10.1007/BF03258369
183. Shankar R., Virukalpattigopalratham M.P., Singh T. Heptral (Ademetionine) in intrahepatic cholestasis due to chronic non-alcoholic liver disease: subgroup analysis of results of a multicentre observational study in India. *Journal of Clinical and Experimental Hepatology*. 2014;4(S2):s30–8.
184. Armstrong M.J., Gaunt P., Aithal G.P., Barton D., Hull D., Parker R., et al. Liraglutide safety and efficacy in patients with non-alcoholic steatohepatitis (LEAN): a multicentre, double-blind, randomised, placebocontrolled phase 2 study. *Lancet*. 2016;387(10019):679–90. DOI: 10.1016/S0140-6736(15)00803-X
185. Newsome P.N., Buchholtz K., Cusi K., Linder M., Okanoue T., Ratziu V., et al. NN9931-4296 Investigators. A Placebo-Controlled Trial of Subcutaneous Semaglutide in Nonalcoholic Steatohepatitis. *N Engl J Med*. 2021;384(12):1113–24. DOI: 10.1056/NEJMoa2028395
186. Cusi K., Orsak B., Bril F., Lomonaco R., Hecht J., Ortiz-Lopez, C., et al. Long-Term Pioglitazone Treatment for Patients With Nonalcoholic Steatohepatitis and Prediabetes or Type 2 Diabetes Mellitus: A Randomized Trial. *Ann Intern Med*. 2016;165(5):305–15. DOI: 10.7326/M15-1774
187. Musso G., Cassader M., Paschetta E., Gambino R. Thiazolidinediones and Advanced Liver Fibrosis in Non-alcoholic Steatohepatitis: A Meta-analysis. *JAMA In-*

- tern Med.* 2017;177(5):633–40. DOI: 10.1001/jamainternmed.2016.9607
188. Gautam A., Agrawal P.K., Doneria J., Nigam A. Effects of Canagliflozin on Abnormal Liver Function Tests in Patients of Type 2 Diabetes with Non-Alcoholic Fatty Liver Disease. *J Assoc Physicians India*. 2018;66(8):62–6.
189. Budd J., Cusi K. Role of Agents for the Treatment of Diabetes in the Management of Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Curr Diab Rep.* 2020;20(11):59. DOI: 10.1007/s11892-020-01349-1
190. Sánchez-García A., Sahebkar A., Simental-Mendía M., Simental-Mendía L.E. Effect of ursodeoxycholic acid on glycemic markers: A systematic review and meta-analysis of clinical trials. *Pharmacol Res.* 2018;135:144–9. DOI: 10.1016/j.phrs.2018.08.008
191. Li Y., Liu L., Wang B., Wang J., Chen D. Metformin in non-alcoholic fatty liver disease: a systematic review and meta-analysis. *Biomed Rep.* 2013;1:57–64. DOI: 10.3892/br.2012.18
192. Musso G., Gambino R., Cassader M., Pagano G. A meta-analysis of randomized trials for the treatment of nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology*. 2010;52:79–104. DOI: 10.1002/hep.23623
193. Ma S., Zheng Y., Xiao Y., Zhou P., Tan H. Meta-analysis of studies using metformin as a reducer for liver cancer risk in diabetic patients. *Medicine (Baltimore)*. 2017;96(19):e6888. DOI: 10.1097/MD.00000000000006888
194. Haufe S., Engeil S., Kast P., Bohnke J., Utz W., Haas V., et al. Randomized comparison of reduced fat and reduced carbohydrate hypocaloric diets on intrahepatic fat in overweight and obese human subjects. *Hepatology*. 2011;53(5):1504–14. DOI: 10.1002/hep.24242
195. Asrith M., Jornayvaz F.R. Diets and nonalcoholic fatty liver disease: the good and the bad. *Clin Nutr.* 2014;33(2):186–90. DOI: 10.1016/j.clnu.2013.11.003
196. Hougard J.A., Tanner C.J., Slentz C.A., Duscha B.D., McCartney J.S., Kraus W.E. Effect of the volume and intensity of exercise training on insulin sensitivity. *J Appl Physiol.* 2004;96(1):101–6. DOI: 10.1152/japplphysiol.00707.2003
197. Kopp C.W., Kopp H.P., Steiner S., Kriwanek S., Krzyzanowska K., Bartok A., et al. Weight loss reduces tissue factor in morbidly obese patients. *Obes Res.* 2003;11(8):950–6. DOI: 10.1038/oby.2003.131
198. Sanyal A.J., Friedman S.L., McCullough A.J., Dimick-Santos L.; American Association for the Study of Liver Diseases; United States Food and Drug Administration. Challenges and opportunities in drug and biomarker development for nonalcoholic steatohepatitis: findings and recommendations from an American Association for the Study of Liver Diseases-U.S. Food and Drug Administration Joint Workshop. *Hepatology*. 2015;61(4):1392–405. DOI: 10.1002/hep.27678
199. Vilbøll T., Christensen M., Junker A.E., Knop F.K., Gluud L.L. Effects of glucagon-like peptide-1 receptor agonists on weight loss: systematic review and meta-analyses of randomised controlled trials. *BMJ*. 2012;344:d7771. DOI: 10.1136/bmj.d7771
200. Lassailly G., Caiazzo R., Buob D., Pigeyre M., Verkindt H., Labreuche J., et al. Bariatric Surgery Reduces Features of Nonalcoholic Steatohepatitis in Morbidly Obese Patients. *Gastroenterology*. 2015;149(2):379–88; quiz e15–6. DOI: 10.1053/j.gastro.2015.04.014
201. Bower G., Toma T., Harling L., Jiao L.R., Efthimiou E., Darzi A., et al. Bariatric Surgery and Non-Alcoholic Fatty Liver Disease: a Systematic Review of Liver Biochemistry and Histology. *Obes Surg.* 2015;25(12):2280–9. DOI: 10.1007/s11695-015-1691-x
202. Dongiovanni P., Petta S., Mannisto V., Mancinna R.M., Pipitone R., Karja V., et al. Statin use and nonalcoholic steatohepatitis in at risk individuals. *J Hepatol* 2015;63(3):705–12. DOI: 10.1016/j.jhep.2015.05.006
203. Mach F., Baigent C., Catapano A.L., Koskinas K.C., Casula M., Badimon L., et al. ESC Scientific Document Group. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. *Eur Heart J.* 2020;41(1):111–88. DOI: 10.1093/eurheartj/ehz455
204. Simon T.G., Duberg A.S., Aleman S., Hagstrom H., Nguyen L.H., Khalili H., et al. Lipophilic statins and risk for hepatocellular carcinoma and death in patients with chronic viral hepatitis: results from a Nationwide Swedish Population. *Ann Intern Med.* 2019;171(5):318–27. DOI: 10.7326/M18-2753
205. Athyros V.G., Boutari C., Stavropoulos K., Anagnostis P., Imprilas K.P., Doumas M., et al. Statins: An Under-Appreciated Asset for the Prevention and the Treatment of NAFLD or NASH and the Related Cardiovascular Risk. *Curr Vasc Pharmacol.* 2018;16(3):246–53. DOI: 10.2174/1570161115666170621082910
206. Марцевич С.Ю., Кутышенко Н.П., Дроздова Л.Ю., Лерман О.В., Невзорова В.А., Резник И.И. и др. Исследование РАКУРС: повышение эффективности и безопасности терапии статинами у больных с заболеваниями печени, желчного пузыря и/или желчевыводящих путей с помощью урсодезоксихолевой кислоты. *Терапевтический архив*. 2014;86(12):48–52. [Martsevich S.Yu., Kutishenko N.P., Drozdova L.Yu., Lerman O.V., Nevzorova V.A., Reznik I.I., et al. Research PERSPECTIVE: improving the effectiveness and safety of statin therapy in patients with diseases of the liver, gallbladder and/or biliary tract using ursodeoxycholic acid. *Terapevticheskii Arkhiv* (Ter. Arkh.). 2014;86(12):48–52 (In Russ.)]. DOI: 10.17116/terarkh2014861248-52
207. Cabezas G.R. Efecto del ácido ursodesoxicólico combinado con estatinas para el tratamiento de la hipercolesterolemia: ensayo clínico prospectivo [Effect of ursodeoxycholic acid combined with statins in hypercholesterolemia treatment: a prospective clinical trial]. *Rev Clin Esp.* 2004 Dec;204(12):632–5. Spanish. DOI: 10.1016/s0014-2565(04)71566-0
208. Nakade Y., Murotani K., Inoue T., Kobayashi Y., Yamamoto T., Ishii N., et al. Ezetimibe for the treatment of non-alcoholic fatty liver disease: A meta-analysis. *Hepatol Res.* 2017;47(13):1417–28. DOI: 10.1111/hepr.12887
209. Lee C.H., Fu Y., Yang S.J., Chi C.C. Effects of Omega-3 Polyunsaturated Fatty Acid Supplementation on Non-Alcoholic Fatty Liver: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Nutrients*. 2020;12(9):2769. DOI: 10.3390/nu12092769
210. Heda R., Yazawa M., Shi M., Bhaskaran M., Aloor F.Z., Thuluvath P.J., et al. Non-alcoholic fatty liver and chronic kidney disease: Retrospect, introspect, and prospect. *World J Gastroenterol.* 2021;27(17):1864–82. DOI: 10.3748/wjg.v27.i17.1864
211. Monteillet L., Gjorgjeva M., Silva M., Verzieux V., Imikirene L., Duchamp A., et al. Intracellular lipids are an independent cause of liver injury and chronic kidney disease in non-alcoholic fatty liver disease-like context. *Mol Metab.* 2018;16:100–15. DOI: 10.1016/j.molmet.2018.07.006
212. Shimano H., Sato R. SREBP-regulated lipid metabolism: convergent physiology – divergent pathophysiology. *Nat Rev Endocrinol.* 2017;13:710–30. DOI: 10.1038/nrened.2017.91
213. Marcuccilli M., Chonchol M. NAFLD and Chronic Kidney Disease. *Int J Mol Sci.* 2016;17(4):562. DOI: 10.3390/ijms17040562
214. Yang J.D., Hainaut P., Gores G.J., Amadou A., Plymouth A., Roberts L.R. A global view of hepatocellular carcinoma: trends, risk, prevention and management. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2019;16:589–604. DOI: 10.1038/s41575-019-0186-y
215. Piscaglia F., Svegliati-Baroni G., Barchetti A., Pecorelli A., Marinelli S., Tiribelli C., et al. Clinical patterns of hepatocellular carcinoma in nonalcoholic fatty

- liver disease: a multicenter prospective study. *Hepatology*. 2016;63(3):827–38. DOI: 10.1002/hep.28368.
216. Stine J.G., Wentworth B.J., Zimmet A., Rinella M.E., Lomba R., Caldwell S.H., et al. Systematic review with meta-analysis: risk of hepatocellular carcinoma in non-alcoholic steatohepatitis without cirrhosis compared to other liver diseases. *Aliment Pharmacol Ther*. 2018;48(7):696–703. DOI: 10.1111/apt.14937
217. Barchetta I., Angelico F., Del Ben M., Baroni M.G., Pozzilli P., Morini S., et al. Strong association between non alcoholic fatty liver disease (NAFLD) and low 25(OH) vitamin D levels in an adult population with normal serum liver enzymes. *BMC Med*. 2011;9:85. DOI: 10.1186/1741-7015-9-85
218. El-Sayed M.S., El-Sayed A., Ahmadizad S. Exercise and training effects on blood haemostasis in health and disease: an update. *Sports Med*. 2004;34(3):181–200. DOI: 10.2165/00007256-200434030-00004
219. Womack C.J., Nagelkirk P.R., Coughlin A.M. Exercise-induced changes in coagulation and fibrinolysis in healthy populations and patients with cardiovascular disease. *Sports Med*. 2003;33(11):795–807. DOI: 10.2165/00007256-200333110-00002
220. Van Stralen K.J., Le Cessie S., Rosendaal F.R., Doggen C.J. Regular sports activities decrease the risk of venous thrombosis. *J Thromb Haemost*. 2007;5(11):2186–92. DOI: 10.1111/j.1538-7836.2007.02732.x
221. Huh J.H., Ahn S.V., Koh S.B., Choi E., Kim J.Y., Sung K.-C., et al. A Prospective Study of fatty liver index and incident hypertension: the KoGES-ARIRANG Study. *PLoS One*. 2015;10(11):e0143560. DOI: 10.1371/journal.pone.0143560
222. Lau K., Lorbeer R., Haring R., Schmidt C.O., Walla-schofski H., Nauck M., et al. The association between fatty liver disease and blood pressure in a population-based prospective longitudinal study. *J Hypertens*. 2010;28(9):1829–35. DOI:10.1097/HJH.0b013e32833c211b
223. Ryoo J.H., Ham W.T., Choi J.M., Kang M.A., An S.H., Lee J.-K., et al. Clinical significance of non- alcoholic fatty liver disease as a risk factor for prehypertension.
- J Korean Med Sci*. 2014;29(7):973–9. DOI: 10.3346/jkms.2014.29.7.973
224. Ryoo J.H., Suh Y.J., Shin H.C., Cho Y.K., Choi J.M., Park S.K. Clinical association between non-alcoholic fatty liver disease and the development of hypertension. *J Gastroenterol Hepatol*. 2014;29(11):1926–31. DOI: 10.1111/jgh.12643
225. Sung K.C., Wild S.H., Byrne C.D. Development of new fatty liver, or resolution of existing fatty liver, over five years of follow-up, and risk of incident hypertension. *J Hepatol*. 2014;60:1040–45. DOI: 10.1016/j.jhep.2014.01.009
226. Kupchak B.R., Creighton B.C., Aristizabal J.C., Dunn-Lewis C., Volk B.M., Ballard K.D., et al. Beneficial effects of habitual resistance exercise training on coagulation and fibrinolytic responses. *Thromb Res*. 2013;131(6):e227–34. DOI: 10.1016/j.thromres.2013.02.014
227. Stokes C.S., Gluud L.L., Casper M., Lammer F. Ursodeoxycholic acid and diets higher in fat prevent gallbladder stones during weight loss: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2014;12(7):1090–100.e2; quiz e61. DOI: 10.1016/j.cgh.2013.11.031
228. Boerlage T.C.C., Haal S., Maurits de Brauw L., Acherman Y.I.Z., Bruin S., van de Laar A.W.J.M., et al. Ursodeoxycholic acid for the prevention of symptomatic gallstone disease after bariatric surgery: study protocol for a randomized controlled trial (UPGRADE trial). *BMC Gastroenterol*. 2017;17(1):164. DOI: 10.1186/s12876-017-0674-x
229. Geh D., Anstee Q.M., Reeves H.L. NAFLD-Associated HCC: Progress and Opportunities. *J Hepatocell Carcinoma*. 2021;8:223–39. DOI: 10.2147/JHC.S272213
230. Singal A., Volk M. L., Waljee A., Salgia R., Higgins P., Rogers M.A.M., et al. Meta-analysis: surveillance with ultrasound for early-stage hepatocellular carcinoma in patients with cirrhosis. *Aliment Pharmacol Ther*. 2009;30(1):37–47. DOI: 10.1111/j.1365-2036.2009.04014.x

## Приложение А2.

### Методология разработки клинических рекомендаций

Предлагаемые рекомендации имеют своей целью довести до практических врачей современные представления об этиологии и патогенезе НАЖБП, познакомить с применяющимися в настоящее время алгоритмами диагностики, оценки прогноза и лечения.

Целевая аудитория данных клинических рекомендаций:

1. Врачи-гастроэнтерологи.
2. Врачи общей практики (семейные врачи).
3. Врачи-терапевты.
4. Врачи-кардиологи.
5. Врачи-эндокринологи.
6. Врачи-онкологи.

**Таблица 1. Шкала оценки уровней достоверности доказательств (УДД) для методов диагностики (диагностических вмешательств)**

УДД	Расшифровка
1	Систематические обзоры исследований с контролем референсным методом или систематический обзор рандомизированных клинических исследований с применением метаанализа
2	Отдельные исследования с контролем референсным методом или отдельные рандомизированные клинические исследования и систематические обзоры исследований любого дизайна, за исключением рандомизированных клинических исследований, с применением метаанализа
3	Исследования без последовательного контроля референсным методом или исследования с референсным методом, не являющимся независимым от исследуемого метода, или нерандомизированные сравнительные исследования, в том числе когортные исследования
4	Несравнительные исследования, описание клинического случая
5	Имеется лишь обоснование механизма действия или мнение экспертов

**Таблица 2.** Уровни достоверности доказательств с указанием использованной классификации уровней достоверности доказательств (УДД)

УДД	Расшифровка
1	Систематический обзор рандомизированных клинических исследований с применением метаанализа
2	Отдельные рандомизированные клинические исследования и систематические обзоры исследований любого дизайна, за исключением рандомизированных клинических исследований, с применением метаанализа
3	Нерандомизированные сравнительные исследования, в том числе когортные исследования
4	Несравнительные исследования, описание клинического случая или серии случаев, исследование «случай-контроль»
5	Имеется лишь обоснование механизма действия вмешательства (доклинические исследования) или мнение эксперта

**Таблица 3.** Уровни убедительности рекомендаций (УУР) с указанием использованной классификации уровней убедительности рекомендаций

УУР	Расшифровка
A	Сильная рекомендация (все рассматриваемые критерии эффективности (исходы) являются важными, все исследования имеют высокое или удовлетворительное методологическое качество, их выводы по интересующим исходам являются согласованными)
B	Условная рекомендация (не все рассматриваемые критерии эффективности (исходы) являются важными, не все исследования имеют высокое или удовлетворительное методологическое качество и/или их выводы по интересующим исходам не являются согласованными)
C	Слабая рекомендация — отсутствие доказательств надлежащего качества (все рассматриваемые критерии эффективности (исходы) являются неважными, все исследования имеют низкое методологическое качество и их выводы по интересующим исходам не являются согласованными)

### Порядок обновления клинических рекомендаций

Механизм обновления клинических рекомендаций предусматривает их систематическую актуализацию — не реже чем один раз в три года, а также при появлении новых данных с позициодоказательной 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

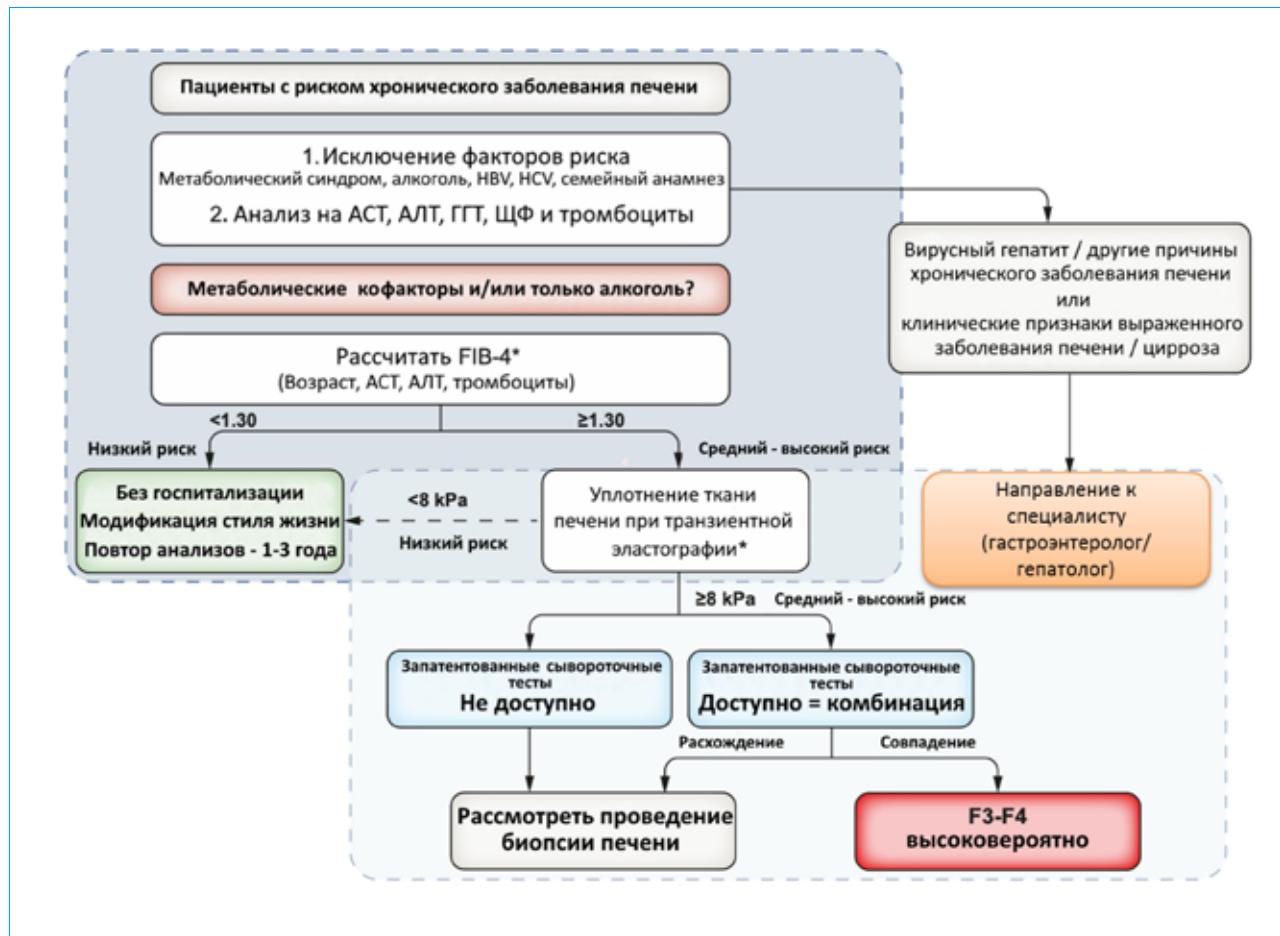
Предлагаемые рекомендации имеют своей целью довести до практических врачей современные представления об этиологии и патогенезе НАЖБП, познакомить с применяющимися в настоящее

время алгоритмами диагностики, оценки прогноза и лечения.

Целевая аудитория данных клинических рекомендаций:

1. Врачи-гастроэнтерологи.
2. Врачи общей практики (семейные врачи).
3. Врачи-терапевты.
4. Врачи-кардиологи.
5. Врачи-эндокринологи.
6. Врачи-онкологи.

## Приложение Б. Алгоритмы действий врача



### Приложение В. Информация для пациента

Основные факторы, которые приводят к неалкогольной жировой болезни печени, — это малоподвижный образ жизни и избыточный вес. Очень часто неалкогольная жировая болезнь печени ассоциирована с другими заболеваниями, такими как сахарный диабет, нарушение обмена холестерина, атеросклероз сосудов, гипертоническая болезнь. У некоторых людей это заболевание может приводить к циррозу печени, а у некоторых может осложняться развитием рака печени. Основным лечением неалкогольной жировой болезни печени является изменение образа жизни с целью снижения веса: правильное питание и физическая активность. В своем рационе питания вам нужно увеличить содержание оливкового масла, овощей, фруктов и орехов, бобовых, цельнозерновых, рыбы и морепродуктов. Необходимо уменьшить потребление красного мяса, обработанных пищевых продуктов, алкоголя, фруктозы, насыщенных жиров, сладостей, сладких напитков, ультраобработанных продуктов, рафинированных углеводов. Страйтесь выполнять физические упражнения по 30–60 мин. 3–5 раз в неделю, например скандинавская ходьба или высокоинтенсивные тренировки

на велоэргометре. Снижение веса на 10 % от исходного позволит существенным образом уменьшить воспаление в печени и уменьшить риски сердечно-сосудистых осложнений (инфаркт, инфаркт). Также вам необходимо находиться под постоянным контролем врача, который определит перечень необходимых исследований и их периодичность, при необходимости назначит медикаментозную терапию.

### Приложение Г1.

**Шкалы оценки, вопросники и другие оценочные инструменты состояния пациента, приведенные в клинических рекомендациях**

**Шкала NAS (NAFLD activity score – NAS) [104].**

Название на русском языке: Шкала оценки активности НАЖБП

Источник: консенсус экспертов-морфологов CRN (Clinical Research Network), 2005 г.

Назначение: для полуколичественной оценки тяжести и стадии НАЖБП

Содержание (шаблон): Шкала оценивает степень морфологических изменений в баллах (от 0 до 8): выраженность стеатоза печени, внутридолевого (лобулярного) воспаления, баллонной дистрофии гепатоцитов и стадию фиброза.

Стеатоз (%)	Лобулярное воспаление*	Баллонная дистрофия
<5 (0 баллов)	Отсутствует (0 баллов)	Отсутствует (0 баллов)
5–33 (1 балл)	<2 фокусов в поле зрения (1 балл)	Слабая (1 балл)
34–66 (2 балла)	2–4 фокуса (2 балла)	Умеренная/выраженная (2 балла)
Фиброз печени (стадии)	1a, b: зона 3 ацинуса 1c: портальный фиброз 2: зона 3 ацинуса + порталный / перипортальный фиброз 3: фиброзные септы 4: ложные долики, нарушение архитектоники ткани печени (цирроз)	

Примечание. \* Наличие скоплений клеток воспалительного инфильтрата при увеличении 20.

#### Ключ (интерпретация):

- NAS 0–2 – диагноз НАСГ маловероятен;
- NAS 3–4 – «серая зона», возможно наличие НАСГ у пациента;
- NAS ≥5 – вероятный диагноз НАСГ.

#### Приложение Г2. Шкала SAF [103]

Название на русском языке: Шкала для полу-  
количественной оценки тяжести НАЖБП

Источник: FLIP pathology consortium, 2014 г.

Назначение: для полуколичественной оценки  
тяжести НАЖБП

Содержание (шаблон): Шкала включает такие гистологические характеристики НАЖБП, как выраженность стеатоза (S, steatosis), баллонная дистрофия, лобулярное воспаление (A, activity) и стадия фиброза печени (F, fibrosis)

Параметр	Выраженность изменений	Оценка
S: стеатоз (0–3)	<5	0
	5–33	1
	33–66	2
	>66*	3
A: активность (0–4)	Баллонная дистрофия	
	Нет	0
	Скопления гепатоцитов нормального размера, но округлой формы и с бледной цитоплазмой	1
	То же, но встречаются и увеличенные клетки, и их как минимум в 2 раза больше, чем нормальных	2
	Лобулярное воспаление (≥2 воспалительных клеток при увеличении ×20)	
	Нет	0
	<2 фокусов в пределах 1 долики	1
F: фиброз (0–4)	>2 фокусов в пределах 1 долики	2
	Нет	0
	Перисинусоидальный ИЛИ порталный фиброз	1
	Перисинусоидальный И порталный фиброз без мостовидного	2
	То же И мостовидный фиброз	3
Цирроз		4
Сумма баллов:		0–11

Примечание.\* Наличие (суб)тотального стеатоза печени у молодых пациентов, особенно без признаков метаболического синдрома, требует оценки активности лизосомальной кислой липазы (Lysosomal acid lipase, LAL) для исключения болезни накопления эфирами холестерина / болезни Вольмана или обследования пациента на предмет болезни Вильсона. Более редкой причиной может быть носительство рецессивных мутаций POLG, DGUOK или MPV17, характерных для митохондриальных заболеваний.

Ключ (интерпретация): результат оценки записывается в виде индекса S1A2F3, S2A1F1 и т. п.

### 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; 119435, г. Москва, ул. Погодинская, д. 1, стр. 1. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6815-6015>

**Маевская Марина Викторовна** — доктор медицинских наук, профессор ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет) Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Контактная информация: mvmaevskaya@me.com; 119435, г. Москва, ул. Погодинская, д. 1, стр. 1. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8913-140X>

**Жаркова Мария Сергеевна\*** — кандидат медицинских наук, заведующая отделением гепатологии Клиники пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии, гепатологии им. В.Х. Василенко ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный университет им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет) Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Контактная информация: zharkovamaria@mail.ru; 119435, г. Москва, ул. Погодинская, д. 1, стр. 1. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5939-1032>

**Котовская Юлия Викторовна** — доктор медицинских наук, профессор, заместитель директора по научной работе Обособленного структурного подразделения «Российский геронтологический научно-клинический центр» ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Контактная информация: kotovskaya\_yv@rgnkc.ru; 129226, г. Москва, ул. 1-я Леонова, д. 16. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1628-5093>

**Ткачева Ольга Николаевна** — доктор медицинских наук, профессор, директор Обособленного структурного подразделения «Российский геронтологический научно-клинический центр» ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; главный внештатный специалист-гериатр Минздрава России.

Контактная информация: tkacheva@rgnkc.ru; 129226, г. Москва, ул. 1-я Леонова, д. 16. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4193-688X>

**Трошина Екатерина Анатольевна** — доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент РАН, заместитель директора ФГБУ «НМИЦ эндокринологии», директор Института клинической эндокринологии.

Контактная информация: troshina@inbox.com; 117292, г. Москва, ул. Дмитрия Ульянова, д. 11. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8520-8702>

**Шестакова Марина Владимировна** — академик РАН, доктор медицинских наук, профессор, заместитель директора ФГБУ «НМИЦ эндокринологии», директор Института диабета. Контактная информация: shestakova.mv@gmail.com; 117292, г. Москва, ул. Дмитрия Ульянова, д. 11. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5057-127X>

### Information about the authors

**Vladimir T. Ivashkin** — Dr. Sci. (Med.), Full Member of the Russian Academy of Sciences, Prof., Departmental Head, Department of Internal Disease Propaedeutics, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University.

Contact information: ivashkin\_v\_t@staff.sechenov.ru; 119435, Moscow, Pogodinskaya str., 1, bld. 1. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6815-6015>

**Marina V. Maevskaya** — Dr. Sci. (Med.), Prof., I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).

Contact information: mvmaevskaya@me.com; 119435, Moscow, Pogodinskaya str., 1, bld. 1. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8913-140X>

**Maria S. Zharkova\*** — Cand. Sci. (Med.), Head of the Department of Hepatology, Vasilenko Clinic of Internal Disease Propaedeutics, Gastroenterology and Hepatology, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).

Contact information: zharkovamaria@mail.ru; 119435, Moscow, Pogodinskaya str., 1, bld. 1. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5939-1032>

**Yulia V. Kотовская** — Dr. Sci. (Med.), Prof. of the Aging Diseases Chair, Pirogov Russian National Research Medical University, Deputy Director of Russian Clinical and Research Center of Gerontology.

Contact information: kotovskaya\_yv@rgnkc.ru; 129226, Moscow, 1st Leonova str., 16. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1628-5093>

**Olga N. Tkacheva** — Dr. Sci. (Med.), Prof., Head of the Aging Diseases Chair, Pirogov Russian National Research Medical University, Chief consultant gerontologist.

Contact information: tkacheva@rgnkc.ru; 129226, Moscow, 1st Leonova str., 16. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4193-688X>

**Ekaterina A. Troshina** — Dr. Sci. (Med.), Prof., Associate Member of the Russian Academy of Sciences, Deputy Director of Endocrinology Research Centre, Head of the Institute of Clinical Endocrinology.

Contact information: troshina@inbox.com; 117292, Moscow, Dmitriya Ulyanova str., 11. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8520-8702>

**Marina V. Shestakova** — Dr. Sci. (Med.), Full Member of the Russian Academy of Sciences, Prof., Deputy Director of Endocrinology Research Centre, Head of the Institute of Diabetes.

Contact information: shestakova.mv@gmail.com; 117292, Moscow, Dmitriya Ulyanova str., 11. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5057-127X>

\* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

**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>

**Бредер Валерий Владимирович** — доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник, онкологическое отделение лекарственных методов лечения (химиотерапевтическое отделение № 17) ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Контактная информация: vbreder@yandex.ru;  
115478, г. Москва, Каширское шоссе, д. 23.  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6244-4294>

**Гейвандова Наталья Иогановна** — доктор медицинских наук, профессор кафедры госпитальной терапии ФГБОУ ВО «Ставропольский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации. Контактная информация: ngeyvandova@yandex.ru;  
355017, г. Ставрополь, ул. Мира, д. 310.  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5920-5703>

**Дошичин Владимир Леонидович** — доктор медицинских наук, профессор кафедры кардиологии ФДПО ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Контактная информация: vlad.dos@mail.ru;  
117997, г. Москва, ул. Островитянова, д. 1.  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8874-4108>

**Дудинская Екатерина Наильевна** — кандидат медицинских наук, заведующая лабораторией возрастных метаболических эндокринных нарушений Обособленного структурного подразделения «Российский геронтологический научно-клинический центр» ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Контактная информация: katharina.gin@gmail.com;  
129226, г. Москва, ул. 1-я Леонова, д. 16.  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7891-6850>

**Ершова Екатерина Владимировна** — кандидат медицинских наук, ведущий научный сотрудник отделения терапевтической эндокринологии ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Контактная информация: yu99pol06@rambler.ru;  
117292, г. Москва, ул. Дмитрия Ульянова, д. 11.  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6220-4397>

**Кодзоева Хава Багаудиновна** — 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: kod\_eva@bk.ru;  
119435, г. Москва, ул. Погодинская, д. 1, стр. 1.  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7510-6553>

**Igor V. Maev** — RAS Academician, Dr. Sci. (Med.), Prof., Departmental Head, Department 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>

**Valeriy V. Breder** — Dr. Sci. (Med.), Chief Researcher, Chemotherapy Department № 17, National Medical Research Center of Oncology named after N.N. Blokhin. Contact information: vbreder@yandex.ru; 115478, Moscow, Kashirskoe highway, 23. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6244-4294>

**Natalia I. Geyvandova** — Dr. Sci. (Med.), Prof., Department of Hospital Therapy, Stavropol State Medical University. Contact information: ngeyvandova@yandex.ru; 355017, Stavropol, Mira str., 310. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5920-5703>

**Vladimir L. Doshchitsin** — Dr. Sci. (Med.), Prof., Department of Cardiology, Russian National Research Medical University. Contact information: vlad.dos@mail.ru; 117997, Moscow, Ostrovityanova str., 1. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8874-4108>

**Ekaterina N. Dudinskaya** — Cand. Sci. (Med.), Head of the Laboratory of Age-related Metabolic Endocrinological Disorders, Aging Diseases Chair, Pirogov Russian National Research Medical University. Contact information: katharina.gin@gmail.com; 129226, Moscow, 1st Leonova str., 16. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7891-6850>

**Ekaterina V. Ershova** — Cand. Sci. (Med.), Chief Researcher, Department of Therapeutic Endocrinology, Endocrinology Research Centre. Contact information: yu99pol06@rambler.ru; 117292, Moscow, Dmitriya Ulyanova str., 11. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6220-4397>

**Khava B. Kodzoeva** — PhD student, Department of Internal Disease Propaedeutics, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University. Contact information: kod\_eva@bk.ru; 119435, Moscow, Pogodinskaya str., 1, bld. 1. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7510-6553>

**Комшилова Ксения Андреевна** — кандидат медицинских наук, врач-эндокринолог отделения терапевтической эндокринологии ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации.  
Контактная информация: kom-ksusha@rambler.ru; 117292, г. Москва, ул. Дмитрия Ульянова, д. 11. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6624-2374>

**Корочанская Наталья Всеволодовна** — доктор медицинских наук, профессор кафедры хирургии № 3 ФПК и ППС ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет»; главный гастроэнтеролог Минздрава Краснодарского края.  
Контактная информация: nvk-gastro@mail.ru; 350063, г. Краснодар, ул. Митрофана Седина, д. 4. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5538-9418>

**Майоров Александр Юрьевич** — доктор медицинских наук, заведующий отделением прогнозирования и инноваций диабета, профессор кафедры диабетологии и диетологии ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации.  
Контактная информация: 117292, г. Москва, ул. Дмитрия Ульянова, д. 11. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5825-3287>

**Мишина Екатерина Евгеньевна** — научный сотрудник отделения прогнозирования и инноваций диабета ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации.  
Контактная информация: eka-mi@rambler.ru; 117292, г. Москва, ул. Дмитрия Ульянова, д. 11. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5371-8708>

**Надинская Мария Юрьевна** — кандидат медицинских наук, доцент 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).  
Контактная информация: marianad@rambler.ru; 119435, г. Москва, ул. Погодинская, д. 1, стр. 1. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1210-2528>

**Никитин Игорь Геннадьевич** — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой госпитальной терапии № 2 лечебного факультета ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; директор ФГАУ НМИЦ «Лечебно-реабилитационный центр». Контактная информация: igor.nikitin.64@mail.ru; 117997, г. Москва, ул. Островитянова, д. 1. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1699-0881>

**Погосова Нана Вачиковна** — доктор медицинских наук, профессор, заместитель генерального директора по научно-аналитической работе и профилактической кардиологии ФГБУ «НМИЦ кардиологии». Контактная информация: nanopogosova@gmail.com; 121552, г. Москва, ул. З-я Черепковская, д. 15а, стр. 1. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4165-804X>

**Kseniya A. Komshilova** — Cand. Sci. (Med.), endocrinologist, Department of Therapeutic Endocrinology, Endocrinology Research Centre.  
Contact information: kom-ksusha@rambler.ru; 117292, Moscow, Dmitriya Ulyanova str., 11. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6624-2374>

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

**Alexander Yu. Mayorov** — Dr. Sci. (Med.), Head of the Department of Prognosing and Diabetes Innovation, Prof., Chair of Diabetology and Dietology, Endocrinology Research Centre.  
Contact information: 117292, Moscow, Dmitriya Ulyanova str., 11. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5825-3287>

**Ekaterina E. Mishina** — Researcher, Department of Prognosing and Diabetes Innovation, Endocrinology Research Centre.  
Contact information: eka-mi@rambler.ru; 117292, Moscow, Dmitriya Ulyanova str., 11. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5371-8708>

**Maria Yu. Nadinskaia** — Cand. Sci. (Med.), Assoc. Prof., Department of Propaeudeutics of Internal Diseases, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).  
Contact information: mariadan@rambler.ru; 119435, Moscow, Pogodinskaya str., 1, bld. 1. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1210-2528>

**Igor G. Nikitin** — Dr. Sci. (Med.), Prof., Departmental Head, Department of Internal Disease No. 2 of Russian State medical University named by N.I. Pirogov; Director of the Medical and Rehabilitation Center.  
Contact information: igor.nikitin.64@mail.ru; 117997, Moscow, Ostrovityanova str., 1. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1699-0881>

**Nana V. Pogosova** — Dr. Sci. (Med.), Prof., Deputy of General Director of scientific-analytical work, National Medical Research Centre of Cardiology.  
Contact information: nanopogosova@gmail.com; 121552, Moscow, 3rd Cherepkovskaya str., 15a, bld.1 ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4165-804X>

**Тарзиманова Аида Ильгизовна** — доктор медицинских наук, профессор кафедры факультетской терапии № 2 ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет) Министерства здравоохранения Российской Федерации. Контактная информация: tarzimanova@mail.ru; 119048, г. Москва, ул. Ефремова, д. 24. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9536-8307>

**Шахмалова Минара Шахмаловна** — доктор медицинских наук, заведующая отделением диабетической болезни почек и посттрансплантационной реабилитации ФГБУ «НМИЦ эндокринологии». Министерства здравоохранения Российской Федерации. Контактная информация: shamkhalova@mail.ru; 117292, г. Москва, ул. Дмитрия Ульянова, д. 11. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3433-0142>

**Aida I. Tarzmanova** — Dr. Sci. (Med.), Prof., Department of Faculty Therapy No. 2, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). Contact information: tarzmanova@mail.ru; 119048, Moscow, Efremova str., 24. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9536-8307>

**Minara Sh. Shamkhalova** — Dr. Sci. (Med.), Head of the Department of Diabetic Kidney Disease and Post-transplant rehabilitation, Endocrinology Research Centre. Contact information: shamkhalova@mail.ru; 117292, Moscow, Dmitriya Ulyanova str., 11. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3433-0142>

Поступила: 25.08.2022 Принята: 15.09.2022 Опубликована: 30.09.2022  
Submitted: 25.08.2022 Accepted: 15.09.2022 Published: 30.09.2022

Микрофотографии на обложке номера любезно предоставлены доцентом кафедры патологической анатомии им. А.И.Струкова Сеченовского Университета Т.П. Некрасовой.



# Clinical Practice Guidelines of the Russian Scientific Liver Society, Russian Gastroenterological Association, Russian Association of Endocrinologists, Russian Association of Gerontologists and Geriatricians and National Society for Preventive Cardiology on Diagnosis and Treatment of Non-Alcoholic Liver Disease

Vladimir T. Ivashkin<sup>1</sup>, Marina V. Maevskaya<sup>1</sup>, Maria S. Zharkova<sup>1,\*</sup>, Yulia V. Kotovskaya<sup>2</sup>, Olga N. Tkacheva<sup>2</sup>, Ekaterina A. Troshina<sup>3</sup>, Marina V. Shestakova<sup>3</sup>, Igor V. Maev<sup>4</sup>, Valeriy V. Breder<sup>5</sup>, Natalia I. Ghevandova<sup>6</sup>, Vladimir L. Doshchitsin<sup>7</sup>, Ekaterina N. Dudinskaya<sup>2</sup>, Ekaterina V. Ershova<sup>3</sup>, Khava B. Kodzoeva<sup>1</sup>, Kseniya A. Komshilova<sup>3</sup>, Natalia V. Korochanskaya<sup>8</sup>, Alexander Yu. Mayorov<sup>3</sup>, Ekaterina E. Mishina<sup>3</sup>, Maria Yu. Nadinskaya<sup>1</sup>, Igor G. Nikitin<sup>7</sup>, Nana V. Pogosova<sup>9</sup>, Aida I. Tarzimanova<sup>1</sup>, Minara Sh. Shamkhalova<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russian Federation

<sup>2</sup>Russian Gerontology Research and Clinical Centre, Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russian Federation

<sup>3</sup>Endocrinology Research Centre, Moscow, Russian Federation

<sup>4</sup>Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Moscow, Russian Federation

<sup>5</sup>Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Moscow, Russian Federation

<sup>6</sup>Stavropol Regional Clinical Center of Specialized Medical Care, Stavropol, Russian Federation

<sup>7</sup>Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russian Federation

<sup>8</sup>Kuban State Medical University, Krasnodar, Russian Federation

<sup>9</sup>National Medical Research Center of Cardiology, Moscow, Russian Federation

**Aim:** present clinical guidelines, aimed at general practitioners, gastroenterologists, cardiologists, endocrinologists, comprise up-to-date methods of diagnosis and treatment of non-alcoholic fatty liver disease.

**Key points.** Nonalcoholic fatty liver disease, the most wide-spread chronic liver disease, is characterized by accumulation of fat by more than 5 % of hepatocytes and presented by two histological forms: steatosis and nonalcoholic steatohepatitis. Clinical guidelines provide current views on pathogenesis of nonalcoholic fatty liver disease as a multisystem disease, methods of invasive and noninvasive diagnosis of steatosis and liver fibrosis, principles of non-drug treatment and pharmacotherapy of nonalcoholic fatty liver disease and associated conditions. Complications of nonalcoholic fatty liver disease include aggravation of cardiometabolic risks, development of hepatocellular cancer, progression of liver fibrosis to cirrhotic stage.

**Conclusion.** Progression of liver disease can be avoided, cardiometabolic risks can be reduced and patients' prognosis — improved by the timely recognition of diagnosis of nonalcoholic fatty liver disease and associated comorbidities and competent multidisciplinary management of these patients.

**Keywords:** non-alcoholic fatty liver disease, steatosis, liver fibrosis, steatohepatitis, insulin resistance, cardiovascular diseases, metabolic disorders

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

**For citation:** Ivashkin V.T., Maevskaya M.V., Zharkova M.S., Kotovskaya Yu.V., Tkacheva O.N., Troshina E.A., Shestakova M.V., Maev I.V., Breder V.V., Ghevandova N.I., Doshchitsin V.L., Dudinskaya E.N., Ershova E.V., Kodzoeva Kh.B., Komshilova K.A., Korochanskaya N.V., Mayorov A.Yu., Mishina E.E., Nadinskaya M.Yu., Nikitin I.G., Pogosova N.V., Tarzimanova A.I., Shamkhalova M.Sh. Clinical Practice Guidelines of the Russian Scientific Liver Society, Russian Gastroenterological Association, Russian Association of Endocrinologists, Russian Association of Gerontologists and Geriatricians and National Society for Preventive

Cardiology on Diagnosis and Treatment of Non-Alcoholic Liver Disease. Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology. 2022;32(4):104–140. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2022-32-4-104-140>

## **Клинические рекомендации Российского общества по изучению печени, Российской гастроэнтерологической ассоциации, Российской ассоциации эндокринологов, Российской ассоциации геронтологов и гериатров и Национального общества профилактической кардиологии по диагностике и лечению неалкогольной жировой болезни печени**

В.Т. Ивашкин<sup>1</sup>, М.В. Маевская<sup>1</sup>, М.С. Жаркова<sup>1,\*</sup>, Ю.В. Котовская<sup>2</sup>, О.Н. Ткачева<sup>2</sup>, Е.А. Трошина<sup>3</sup>, М.В. Шестакова<sup>3</sup>, И.В. Маев<sup>4</sup>, В.В. Бредер<sup>5</sup>, Н.И. Гейвандова<sup>6</sup>, В.Л. Дощицин<sup>7</sup>, Е.Н. Дудинская<sup>2</sup>, Е.В. Ершова<sup>3</sup>, Х.Б. Кодзоева<sup>1</sup>, К.А. Комшилова<sup>3</sup>, Н.В. Корочанская<sup>8</sup>, А.Ю. Майоров<sup>3</sup>, Е.Е. Мишина<sup>3</sup>, М.Ю. Надинская<sup>1</sup>, И.Г. Никитин<sup>7</sup>, Н.В. Погосова<sup>9</sup>, А.И. Тарзиманова<sup>1</sup>, М.Ш. Шамхалова<sup>3</sup>

<sup>1</sup> ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова»

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

<sup>2</sup> ОСП «Российский геронтологический научно-клинический центр» ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Российской Федерации

<sup>3</sup> ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Российской Федерации

<sup>4</sup> ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Российской Федерации

<sup>5</sup> ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Российской Федерации

<sup>6</sup> ФГБОУ ВО «Ставропольский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Ставрополь, Российской Федерации

<sup>7</sup> ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Российской Федерации

<sup>8</sup> ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Краснодар, Российской Федерации

<sup>9</sup> ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии им. академика Е.И. Чазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Российской Федерации

**Цель:** в клинических рекомендациях, предназначенных для врачей общей практики, врачей-терапевтов, врачей-гастроэнтерологов, врачей-кардиологов, врачей-эндокринологов, представлены современные методы диагностики и лечения неалкогольной жировой болезни печени.

**Основное содержание.** Неалкогольная жировая болезнь печени — самое частое хроническое заболевание печени, при котором более 5 % гепатоцитов акумулирует жир, представлено двумя гистологическими формами: стеатоз и неалкогольный стеатогепатит. В клинических рекомендациях описаны современные представления о патогенезе неалкогольной жировой болезни печени как мультисистемного заболевания, методы инвазивной и неинвазивной диагностики стеатоза и фиброза печени, принципы немедикаментозного лечения и фармакотерапии неалкогольной жировой болезни печени и ассоциированных с ней состояний. Представлены осложнения неалкогольной жировой болезни печени, такие как усугубление кардиометаболических рисков, развитие гепатоцеллюлярного рака, прогрессия фиброза печени до стадии цирроза.

**Заключение.** При своевременной диагностике неалкогольной жировой болезни печени и ассоциированных коморбидных состояний, грамотном междисциплинарном ведении этих пациентов можно избежать прогрессии заболевания печени и уменьшить кардиометаболические риски, улучшить жизненный прогноз пациентов.

**Ключевые слова:** неалкогольная жировая болезнь печени, стеатоз печени, фиброз печени, стеатогепатит, инсулинорезистентность, сердечно-сосудистые заболевания, метаболические нарушения

**Конфликт интересов:** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов

**Для цитирования:** Ивашкин В.Т., Маевская М.В., Жаркова М.С., Котовская Ю.В., Ткачева О.Н., Трошина Е.А., Шестакова М.В., Маев И.В., Бредер В.В., Гейвандова Н.И., Дощицин В.Л., Дудинская Е.Н., Ершова Е.В., Кодзоева Х.Б., Комшилова К.А., Корочанская Н.В., Майоров А.Ю., Мишина Е.Е., Надинская М.Ю., Никитин И.Г., Погосова Н.В., Тарзиманова А.И., Шамхалова М.Ш. Клинические рекомендации Российского общества по изучению печени, Российской гастроэнтерологической ассоциации, Российской ассоциации эндокринологов, Российской ассоциации геронтологов и гериатров и Национального общества профилактической кардиологии по диагностике и лечению неалкогольной жировой болезни печени. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2022;32(4):104–140. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2022-32-4-104-140>

## 1. Brief Information on the Disease or Condition (Group of Diseases or Conditions)

### 1.1. Definition of the Disease or Condition (Group of Diseases or Conditions)

Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) is a condition in which more than 5 % of hepatocytes accumulate fat, which occurs in the absence of excessive alcohol consumption.

Several NAFLD types can be distinguished: 1) simple steatosis, as a benign condition with neither inflammation, nor progressive pathological process in the liver; however, according to the recent data, steatosis is an independent risk factor for developing CVD (cardiovascular diseases) and their complications; 2) non-alcoholic steatohepatitis (NASH), which, in addition to steatosis, is characterized by lobular inflammation, ballooning, and fibrosis with the risk of progressing to LC and developing hepatocellular carcinoma (HCC) [1].

### 1.2. Etiology and Pathogenesis of the Disease or Condition (Group of Diseases or Conditions)

Previously, pathogenesis of NAFLD was presented as a "two-hit" hypothesis [2]. It was suggested that the "first hit" was characterized by an increase in fat content in the liver and steatosis development. This is followed by mitochondrial dysfunction and oxidative stress, stimulation in production of proinflammatory cytokines leading to the development of NASH and progressive fibrosis. Currently, there is a concept of multifactorial pathogenesis, which includes various parallel processes, such as insulin resistance (IR), lipotoxicity, inflammation, imbalance of cytokines and adipokines, activation of innate immunity and microbiome, and exposure to environmental and genetic factors [3–5]. One of the key moments of NAFLD is an imbalance of the systemic energy, characterized by an excess of substrates, mainly carbohydrates and fatty acids. The main sources of Free (unesterified) fatty acids (FFA) to the liver are adipocytes (approx. 60 %, i.e., there is an increased release of FFA), *de novo* lipogenesis (approx. 26 %, i.e., conversion of carbohydrates into fats in the liver), and excess dietary intake of fats (approx. 14 %) [6, 7].

#### Insulin Resistance

IR and NAFLD are closely related [8, 9]. IR is characterized by a decreased sensitivity of peripheral tissues (muscles, adipose tissue, liver) to insulin. At the adipocyte level, metabolic dysregulation due to impaired insulin signaling

results in excess triglyceride lipolysis and release of FFA into the blood stream. Albumin-bound FFA are delivered to the liver. FFA uptake by hepatocytes is mediated by fatty acid transport proteins, CD36, caveolins, and, to a lesser degree, by passive diffusion [10]. In addition, *de novo* lipogenesis from glucose and fructose occurs and increases in the hepatocytes in NAFLD [11]. Unlike glucose, involvement of fructose metabolites in the *de novo* lipogenesis is not regulated by glycolysis [12]. This is confirmed by epidemiologic studies showing a correlation between a high-carbohydrate diet and NAFLD. A high content of sucrose and fructose in the diet represents a risk factor of NAFLD. Excessive consumption of carbohydrates and, as a result, an elevated blood glucose level have a detrimental effect on cells. This phenomenon is called glucotoxicity. This concept is inextricably linked with IR in the liver, which is manifested by increased gluconeogenesis and decreased glycogenesis, leading to hyperglycaemia [13–15]; moreover, hepatocytes can secrete dipeptidyl peptidase-4 (DPP-4), which promotes inflammation of the adipose tissue and IR. [16].

#### Hepatic Steatosis and Lipotoxicity

Conditionally endogenous lipids are divided into toxic and neutral ones. An example of toxic lipids are free fatty acids (FFA); an example of neutral lipids triglycerides (TG). FFA in the liver must either undergo mitochondrial beta-oxidation or be esterified to form TG. TG formation presumably serves as an adaptive mechanism for protecting the liver from toxic lipids. TG excess does not have a damaging effect on the liver, in contrast to an excess of FFA [17]. TG can be exported from the liver as VLDL particles or stored as lipid droplets. However, lipolysis of these droplets releases FFA back into the hepatic pool. Regulation of this metabolic stage is of great importance in the pathogenesis of NASH [6]. Among fatty acids accumulating in the liver, saturated acids (palmitic, stearic) predominate over monounsaturated and polyunsaturated ones, which is associated with progression of liver disease. Other lipotoxic lipid types are diacylglycerols, ceramides, lysophosphatidylcholine, and free cholesterol [18, 19].

A recent study showed that a diet rich in saturated fats is more harmful with regard to increased intrahepatic TG levels than a diet rich in free sugars in overweight men. This fact confirms the predominant role of lipotoxicity in the pathogenesis of NAFLD [20]. At the molecular level, lipotoxicity leads to endoplasmic reticulum stress, lysosomal dysfunction, activation of inflammation, cell death, and activation of

inflammatory reactions due to lethal and sublethal damage to hepatic cells.

### Oxidative Stress and Lipid Peroxidation

An increased entry of FFA to the liver promotes to rising VLDL secretion, a growing role of  $\beta$ -peroxisomal and  $\omega$ -microsomal oxidation, which occurs with the participation of cytochrome P-450 (CYP2E1, CYP4A), resulting in a decrease of mitochondrial oxidation and onset of ATP deficiency [21]. Mitochondrial dysfunction leads to oxidative stress, production of reactive oxygen intermediates and triggers lipid peroxidation (LP) [22]. LP results in formation of new free radicals and lipid hydroperoxides, which form secondary (lipid) free radicals, under the influence of the catalytic activity of iron. LP is the main process leading to inflammation, cytokine activation, hepatocyte damage, stellate cell stimulation, and fibrogenesis [23].

### Adipose Tissue as an Endocrine Organ

The vast majority of patients with obesity and NAFLD have various metabolic disorders, such as dyslipidaemia, hypertriglyceridaemia, decreased HDL cholesterol in the blood, disturbed fasting glycemia and/or impaired glucose tolerance, hyperinsulinaemia, T2DM. Generally, these disorders are combined in nature and increase in frequency and intensity as NAFLD progresses [24–29]. Adipose tissue is not the only source of FFA, but also an endocrine organ secreting adipokines with systemic regulatory effects. Leptin and adiponectin, produced by visceral adipocytes, influence NAFLD and other MetS components by regulating food intake, body fat composition, insulin sensitivity, and inflammation. Patients with NAFLD have a decreased production of protective adiponectin and an increased production of leptin. Leptin executes its influence in peripheral tissues by interacting with specific transmembrane receptors. The soluble form of the leptin receptor (sLep-R) is the main leptin-binding protein. Hyperleptinaemia and low levels of sLep-R indicative of leptin resistance in peripheral tissues are found, to a greater extent, in patients with NAFLD than in obese persons without hepatic steatosis [30]. Serum leptin levels are elevated in patients with NASH compared with healthy individuals [31, 32].

Excessive production of proinflammatory cytokines by macrophages of visceral adipose tissue is critical to slow inflammation of adipose tissue associated with obesity. Activated macrophages of the adipose tissue secrete cytokines and chemokines, including TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-6, and CCL2, which not only induce local IR leading to lipid dysregulation, but also

contribute to systemic IR. Immune activation in the adipose tissue presumably precedes inflammation in the liver [33–36]. Production of proinflammatory mediators activates key transcriptional factors, such as JNK and NF- $\kappa$ B, leading to the development of steatohepatitis. Simultaneous disorder in anti-inflammatory adipokine production (e.g., adiponectin) reduces insulin sensitivity [37–39]. An increased production of proinflammatory cytokines and other inflammation factors leads to hepatocyte damage and fibrogenesis stimulation [3, 40, 41].

### Inflammation and Fibrogenesis

#### Mechanisms

With an excessive flow of FFA and/or other pathogens (such as endotoxins) from the intestinal tract to the liver, Kupffer cells phagocytize them and present them to the immune system via pattern recognition receptors (PRRs) [42]. PRRs include toll-like receptors (TLRs) such as TLR4, TLR9, and nucleotide-binding oligomerization domain-like receptors (NLRs) [43]. Inflammasomes (multiprotein oligomeric complexes responsible for inflammatory response activation) activate a cascade of events via NLR resulting in production of IL-1, IL-8, and IL-1, contributing to activation of the NF- $\kappa$ B transcription factor [44, 45]. Kupffer cells, in turn, differentiate into M1 or M2 phenotypes, depending on the external inducer; M1 produces cytokines such as TNF- $\alpha$ , IL-1, and IL-12, while M2 is able to stimulate the secretion of IL-4, IL-10, and TGF- $\beta$  [46]. IL-6 and TNF- $\alpha$  are cytokines responsible for progression of NASH [4, 47]. It is expected that TLR suppression may block the immune response, thus reducing the degree of hepatic inflammation.

T-helper lymphocytes are also involved in inflammation in the liver, helping B-cells, macrophages and cytotoxic T-cells to eliminate pathogens and damaged cells. After immune activation took place, T-cells differentiate into Th1, Th2, and Th17 effector cells. NASH is characterized by the excess of Th1-derived cytokines, such as IFN- $\gamma$ , and deficiency of Th2-derived cytokines – IL-4, IL-5, and IL-13 [48]. Th17 cells producing IL-17 accumulate in the liver in NASH and promote inflammation and fibrosis by affecting macrophages and stellate cells (SCs) in the liver [6]. Cytotoxic CD8 $^{+}$  T-cells activated by type I interferons also accumulate in the liver in NAFLD, producing IFN- $\gamma$  and TNF- $\alpha$ . Their pharmacological or genetic suppression leads to a decrease in steatosis, IR, inflammation, and activation of SCs [49].

Hyperproduction of various inflammatory mediators, hepatocyte damage leads to activation

of hepatic SCs, which are the main pathogenetic link in fibrogenesis. Activated SCs transform into myofibroblasts, actively proliferating, and producing collagen, fibronectin, laminin, hyaluronic acid, matrix metalloproteinases, and their tissue inhibitors [21, 23]. Accumulation of fibril-forming collagens (types I and III) in the Disse's space leads to "capillarization" of sinusoids, liver architectonics disruption, hypoxia, and fibrogenesis progression.

### Gut-Liver Axis

Among the commensal organisms inhabiting the human gut, four main types dominate: *Firmicutes*, *Bacteroidetes*, *Actinobacteria*, and *Proteobacteria*. Obese and NASH patients have an increased *Bacteroidetes* and decreased *Firmicutes* levels compared to healthy individuals [50]. An important role in the gut-liver axis dysfunction is played by intestinal dysbiosis, bacterial overgrowth, and changes in mucosal permeability. The gut-liver axis is characterized by bidirectional flow. Nutrients and various compounds from the intestinal lumen reach the liver via portal circulation; bile acids (BAs) produced by hepatocytes enter the small intestine via the biliary tract [51]. The gut barrier and gut microbiota play an important role in liver damage and NAFLD progression [52]. Normally, only a small amount of bacterial metabolic products enter the liver via the portal vein. However, bacterial dysbiosis or changes in the gut barrier permeability increase bacterial influx into the liver, thus stimulating inflammation via TLR and activation of other pattern recognition receptors in Kupffer cells [53].

BAs affect intestinal environment directly by causing membrane damage and indirectly through the activation of special receptors by their metabolites, such as the farnesoid X receptor (FXR). BAs are synthesized and secreted by hepatocytes and are involved in the absorption of dietary lipids. They are transported back to the liver via enterohepatic circulation and bind to FXR, which is also expressed on hepatocytes, affecting glucose and lipid metabolism [54, 55]. BAs, due to their antimicrobial effects, modulate the relationship between the gut microbiota and chronic liver diseases [56] and improve glucose metabolism by activating the G protein-coupled bile acid receptor (GPBAR1) in enterocytes [57]. Therefore, the possible impact on these mechanisms, for example, use of an FXR agonist, is an attractive strategy for treating NAFLD [57].

BAs play an important role in the autophagy process. Autophagy is a process in which the internal components of a cell (mitochondria,

peroxisomes, and endoplasmic reticulum) are delivered inside its lysosomes or vacuoles and degrade inside. Autophagy promotes essential liver functions such as lipid, glycogen and protein metabolism. A decreased autophagic function may contribute to reduced insulin sensitivity and liver cell damage, accumulation of cellular lipids, initial development of hepatic steatosis, and its further progression to steatohepatitis. Products that enhance liver autophagy have a therapeutic potential in NASH [58]. In an experiment, ursodeoxycholic acid (UDCA) had a beneficial effect on hepatic steatosis in rats with NAFLD by activating AMP-activated protein kinase. UDCA inhibits apoptosis and induces autophagy influencing the interaction of the Bcl-2/Beclin-1 and Bcl-2/Bax complex, which indicates the possibility of UDCA to be a promising therapeutic target for treating NAFLD [59].

The microbiota plays a vital role in maintaining integrity of the intestinal barrier and intestinal permeability. The intestinal barrier is a unicellular layer including enterocytes, goblet cells, Tufts cells (with chemosensory function), and Paneth cells producing antimicrobial peptides [60–62]. The layer is impermeable to most dissolved substances, which requires a specific carrier to overcome the barrier, a mechanism involving a transcellular pathway. The intercellular spaces are closed by the presence of a certain apical junction complex, i.e. tight junctions and cohesions, which prevent uncontrolled translocation of substances and allows active transcellular transport through enterocytes [63]. The disruption of the microflora composition can damage the intestinal epithelium and destroy tight junction proteins, which is important for keeping harmful substances from the intestine, such as bacteria and ethanol and endotoxins, produced by them from entering the portal circulation [64, 65]. It has been shown that E. Coli, being the predominant microorganism in bacterial overgrowth syndrome, may be associated with the effect of translocation in patients with NAFLD [66].

### NAFLD Genetics

The impact of polymorphism of various genes encoding microsomal triglyceride transfer protein, CD14 endotoxin receptor, angiotensin II type 1, TNF- $\alpha$ , TGF- $\beta$ , superoxide dismutase 2, phosphatidylethanolaminotransferase, apolipoproteins C3 and E, peroxisome proliferator-activated receptors (PPARs) and many others, on NAFLD development is discussed in the literature [67–71]. These mutations may increase the risk of developing steatohepatitis and/or fibrosis.

The most strongly NASH-associated genetic variant is a single nucleotide polymorphism in the gene for the patatin-like phospholipase domain containing protein 3 (PNPLA3), which encodes the lipid droplet protein and is involved in this lipolytic step. The I148M PNPLA variant (PNPLA3/ rs738409 C/G) is resistant to degradation, accumulates on lipid droplets, and is sufficient to induce steatosis [72]. The G rs738409 allele is associated with increased fat accumulation in the liver and inflammation [73]. The homozygous gene in the rs738409 GG variant is common for patients with NASH [74, 75]. The GG genotype is noted more often and correlates with BMI and degree of fibrosis in patients with HCC secondary to NAFLD [76].

In the obesity-associated NAFLD, genetic polymorphisms of adipokine genes are of particular importance. The adiponectin oligonucleotide polymorphisms 45TT and 276GT are more common in NAFLD than in the general population and are associated with the severity of liver disease [77]. Mutations in the genes of leptin and its receptor can lead to hyperleptinaemia and leptin resistance. Mutations in the leptin receptor gene (Gln223Arg) may be risk factors for the development of fatty liver disease, as well as pathology of the coronary arteries [78]. The 223Gln allele in the homozygous state is observed in 48.67 % of patients with NAFLD and only in 21.17 % of healthy individuals [79].

### **1.3. Epidemiology of the Disease or Condition (Groups of Diseases or Conditions)**

Currently non-alcoholic fatty liver disease is the most common chronic liver disease in the developed countries affecting 25 % to 30 % of adults in such countries as the USA and Russia.

The overall prevalence of NAFLD in the world is 25.24 % [80]. According to the DIREG2 multicenter study, the prevalence of NAFLD in outpatients in Russia is 37.3 % [81]. In 2019, data on the NAFLD incidence in the outpatient department of a medical center were obtained and published, encountering 24.9 % [82]. For residents of Moscow as a whole (population study), this figure amounts to 7.4 % [83].

The prevalence of NASH is difficult to estimate precisely, since a liver biopsy is required for a correct diagnosis, being an expensive and invasive procedure. According to the literature data [84], NASH affects 3 to 5 % of the world's

population, most of whom suffer from several comorbidities. Development of fibrosis in NASH determines its clinical outcomes: about 20 % of patients develop cirrhosis and/or HCC, which is the principal cause of death in these patients. The use of the Markov mathematical model, taking into account the prevalence of T2DM and obesity, showed that the prevalence of NASH will increase to 15–56 % by 2030 [85]. Accordingly, the efforts of healthcare professionals around the world and in the Russian Federation can and should influence this negative scenario in a positive way.

NAFLD is closely associated with obesity, especially with an abdominal type, and MetS, significantly increasing cardiometabolic risk and affecting the incidence, prognosis, and life expectancy of patients. The prevalence of various clinical forms of NAFLD in obese patients is significantly higher than in the general population, being 75 to 93 %, according to studies, with NASH diagnosed in 18.5 to 26 %, fibrosis in 20 to 37 %, and liver cirrhosis in 9 to 10 % of patients. With morbid obesity, the frequency of NAFLD increases to 95 – 100 %. Among patients with T2DM, NAFLD is detected in 50 to 75 % of patients [86–89]. Therefore, high-risk groups for developing NAFLD may be identified as follows: patients with obesity, T2DM, dyslipidaemia, MetS, polycystic ovarian syndrome. Obesity is a risk factor for development of liver fibrosis in patients with NAFLD [90–92].

The incidence of CKD is estimated at 20 to 55 % in patients with NAFLD compared with 5 to 30 % in patients without NAFLD [93, 94].

Two meta-analyses and data from retrospective follow-up studies indicate a higher incidence of CKD in patients with NAFLD compared with patients without NAFLD, regardless of the DM presence [95–97]. It should be noted that in the majority of studies, the diagnosis was based on ultrasonic data or elevated level of liver enzymes.

In patients with NAFLD and advanced liver fibrosis, CKD is detected more often than in patients without fibrosis. Liver fibrosis, but not steatosis, is significantly associated with the presence of albuminuria (RR 1.52; 95 % CI 1.02–2.28;  $P = 0.039$ ) [98] and increases the risk of CKD by 3.6 times [99]. In a 12-year prospective follow-up study, NAFLD patients with no obesity had a higher risk of developing CKD than patients with NAFLD and obesity [100].

### **1.4. Considerations for Coding the Disease or Condition (Group of Diseases or Conditions) according to the International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems**

K75.8 – other specified inflammatory liver diseases

K76.0 – fatty (change of) liver, not elsewhere classified

### **1.5. Classification the Disease or Condition (Group of Diseases or Conditions)**

Three main clinical and morphological forms of NAFLD are distinguished: a) hepatic steatosis, b) steatosis with lobular or portal inflammation without ballooning degeneration, c) steatosis with ballooning degeneration, but without inflammation [101]. The diagnosis of NASH requires simultaneous presence of steatosis, ballooning degeneration, and lobular inflammation [101–103]. Other histological changes are possible, however, they are not considered necessary for establishing a diagnosis: portal inflammation, polymorphonuclear infiltrates, Mallory-Denk bodies, apoptotic bodies, transparent vacuolated nuclei, microvesicular steatosis, and megamitochondria. Perisinusoid fibrosis is also common, but is not part of the diagnostic criteria; as for the term “borderline” NASH, it is not entirely clear and should not be used. The prospective FLIP algorithm improves the consistency of observations and clearly defines the degree of ballooning degeneration [103]. The concept of “burned-out” NASH describes regression of a severe disease (steatosis, inflammation, or ballooning degeneration) in patients with the metabolic syndrome risk factors.

Liver biopsy is the modern “gold standard” for diagnosing steatosis, inflammation, and fibrosis in NAFLD. This method to a high degree of accuracy allows to confirm the presence of NAFLD, making a differential diagnosis between steatosis and NASH, assessing the fibrosis stage and, based on histological data, making prognosis on further course of the disease [14], as well as excluding other causes of liver damage (Grade A Recommendation, Evidence Level 2). In 2005, based on the expert consensus (CRN) of morphologists, the NAFLD activity score (NAS) for NAFLD assessment was proposed, being a modification of the previously used scales of E. Brunt and Matteoni (1999), and offering assessment of the degree of morphological changes with a score (0 to 8): severity of hepatic steatosis, intralobular (lobular) inflammation, hepatocyte ballooning, and fibrosis stage [104] – Appendix D1.

This score can also be used to assess the efficacy of NAFLD treatment, since it enables determining the reliability of the dynamics of morphological changes in treatment over time in a relatively short period of time [105, 106].

In 2014, another scale, SAF, was proposed for semi-quantitative assessment of NAFLD severity, which includes such characteristics as steatosis intensity (S, steatosis), ballooning degeneration and lobular inflammation (A, activity), and liver fibrosis stage (F, fibrosis) – Appendix D2 (an assessment result is recorded as index S1A2F3, S2A1F1, etc.) [103].

### **1.6. Clinical Picture of the Disease or Condition (Group of Diseases or Conditions)**

The clinical picture of NAFLD is nonspecific. Patients with hepatic steatosis are generally asymptomatic and the diagnosis is made incidentally during abdominal ultrasonography and/or blood chemistry tests that show slight elevations in ALT and/or GGTP. If NASH occurs with a high biochemical activity, patients may experience weakness and/or malaise/pain in the right upper quadrant. The clinical picture of liver cirrhosis is usually determined by its complications, such as ascites, hepatic encephalopathy, etc. [107].

## **2. Diagnostics of the Disease or Condition (Group of Diseases or Conditions), Medical Indications and Counterindications for Using Diagnostics methods**

Diagnosis criteria: NAFLD is diagnosed with 1) confirmed hepatic steatosis with/without inflammation, and 2) exclusion of other causes of hepatic steatosis, such as alcohol intake in hepatotoxic doses, genetic diseases, drug intake, etc. (Table 1) [25].

### **2.1. Complaints and Past Medical History**

Complaints and past medical history should be taken aiming at detection of cardio-metabolic diseases and complications associated with NAFLD (overweight/obesity, dyslipidaemia, arterial hypertension, DM, atherosclerosis).

### **2.2. Physical Examination**

Generally, physical examination reveals signs of obesity. It is necessary to evaluate such clinical sing as body mass index (BMI), waist and hip circumference. Palpation and percussion of the abdomen in patients with NAFLD without signs of advanced fibrosis reveals a moderate enlargement of the liver; its edge is rounded, the consistency is “doughy”. In advanced fibrosis, the liver becomes stiff; at the cirrhosis stage “liver signs” splenomegaly, and ascites may be noted [108].

**Table 1.** Causes of Hepatic Steatosis

Macrovesicular steatosis	Microvesicular steatosis
Alcohol intake in hepatotoxic doses	Reye's syndrome
Hepatitis C virus (genotype 3)	Medications (valproic acid, antiretroviral therapy)
Wilson's disease	Steatosis of pregnancy
Lipodystrophy	HELLP syndrome
Fasting	Congenital diseases (lysosomal acid lipase deficiency)
PARENTERAL NUTRITION	
Abetalipoproteinaemia	
Medications (Amiodarone, Methotrexate, Tamoxifen, corticosteroids)	

### 2.3. Laboratory Diagnostic Testing

For patients with NAFLD, it is recommended to undergo a general (clinical) blood test to assess hemoglobin, platelet and leukocyte levels [81].

#### Grade C Recommendation (Evidence Level 4)

*Comments: At cirrhosis stage, cytopenia is most often noted (to a greater extent, thrombocytopenia with varying severity). Two-lineage cytopenia (leukocytopenia and thrombocytopenia) is possible reflecting hypersplenism syndrome (sequestration and/or immune cytopenia).*

A general biochemical blood assay is recommended, including such values as: alanine aminotransferase, aspartate aminotransferase, alkaline phosphatase, gammaglutamine transpeptidase, glucose, total protein, albumin, total bilirubin, direct bilirubin, creatinine, uric acid in patients with NAFLD to assess necroinflammatory activity, cholestasis, liver and kidney function, as well as associated metabolic disorders [109].

#### Grade B Recommendation (Evidence Level 2)

*Comments: The biochemical blood assay may show an increase in the activity of serum transaminases (ALT and AST), GGT (an increase in the activity of this enzyme may be isolated), alkaline phosphatase (AP) and bilirubin levels. A number of large clinical studies suggest that the relationship between the ALT activity increase and severity of inflammatory response and liver fibrosis is not always observed [105]. In NAFLD, transaminase activity in the blood serum generally does not exceed the upper limit of the reference range by more than 4–5 times. ALT activity predominates in most patients. If the AST activity predominates, the AST/ALT ratio, generally, does not exceed 1.3, however, it increases with advanced fibrosis. Taking this ratio into account may be useful in making a differential diagnosis with the alcoholic liver disease (AST/ALT ratio is often higher than*

2). Generally, GGT activity in most patients is increased not more than two times, and in some of them, this may be the only abnormality in the biochemical blood tests. ALP activity is increased in one third of patients, generally not exceeding the reference range by more than two times. Approximately 20 % of patients reveal a moderate (1.5 to 2 times) increase in the total bilirubin content due to the direct fraction. With the development of liver cirrhosis and a decrease in the synthetic function of the liver, a decreased level of albumin is noted with a normal/borderline level of total protein. To diagnose hyperuricaemia, all obese patients are recommended to study the uric acid level in the blood serum. It is recommended to consider the uric acid level above 360 umol/l as a marker of hyperuricaemia.

It is recommended to determine carbohydrate metabolism parameters (fasting blood glucose, fasting blood insulin, glucose tolerance test according to indications, insulin resistance index) in patients with NAFLD in order to assess the risk of combined metabolic disorders [110, 111].

#### Grade A Recommendation (Evidence Level 2)

*Comments: It is recommended to screen patients with NAFLD for T2DM and other carbohydrate metabolism disorders by measuring fasting plasma glucose or glycated hemoglobin. An oral glucose tolerance test with 75 g of glucose can also be used for screening. IR testing is performed to confirm that the existing metabolic abnormalities are observed within the framework of the metabolic syndrome. To assess IR, the HOMA-IR index (Homeostasis Model Assessment of Insulin Resistance) is used according to the formula: HOMA-IR = fasting plasma insulin (uIU/ml) x fasting plasma glucose (mmol/l) / 22.5. A HOMA-IR value >2.5 indicates the presence of IR. It should be noticed that the diagnostic value of this*

*index in patients with overt diabetes mellitus is reduced [112].*

In patients with NAFLD, it is recommended to measure lipid metabolism (total cholesterol, LDL cholesterol, HDL cholesterol, triglycerides) in order to assess the risk of associated cardiovascular diseases [113, 114].

#### **Grade A Recommendation (Evidence Level 2)**

*Comments: Diagnostically significant deviations typical for NAFLD as part of the metabolic syndrome are increased triglycerides (1.7 mmol/l or more) and decreased HDL cholesterol level (below 0.9 mmol/l in men and below 1.0 mmol/l in women).*

It is recommended to perform a coagulogram (an indicative study of the hemostasis system), including such indicators as INR, fibrinogen, prothrombin, prothrombin (thromboplastin) time for patients with NAFLD with suspected liver cirrhosis to assess coagulation status and liver function [114–120].

#### **Grade C Recommendation (Evidence Level 4)**

*Comments: NAFLD is a prothrombotic condition triggered by chronic subclinical inflammation [115]. Disorders of the hemostasis system progress with development of the hepatic process and affect all three stages of hemostasis. Disorders of primary hemostasis in NAFLD are associated with aberrations in the formation and function of platelets in the presence of chronic inflammation [116]. NAFLD leads to numerous abnormalities of secondary hemostasis, which include increased activity of coagulation factors VII, VIII, IX, XI, and XII, irrespective of the age, sex, and BMI. Studies with measurement of the endogenous thrombin potential confirm that NAFLD is a prothrombotic state, which is associated with its stage [120, 121]. Fibrinolysis disorders (the third stage of hemostasis) are also present in NAFLD, irrespective of its phenotype (in particular, cirrhosis). PAI-1 plays an important role in this process [118]. PAI-1 levels increase in patients with NAFLD as steatosis severity, activity, and fibrosis increase; in its turn, an increase in PAI-1 reduces tPA activity leading to a chronic hypofibrinolytic and prothrombotic status, which is associated with an increased risk of CVD [118, 119]. Weight loss reduces the PAI-1 level; this effect is similar to some antidiabetic medications. In addition, PAI-1 can accelerate progression of liver damage due to local tissue ischemia owing to the formation of intrahepatic thrombi [115]. As it is known, within the framework of hepatic failure, there is a decrease in the synthesis of all plasma coagulation factors, whether pro- or anticoagulants. To a greater*

*extent, signs of hypocoagulation are identified when using standard tests: increased INR, decreased prothrombin index, fibrinogen level. In some cases, it is indicated to study the D-dimer level (exclusion of active thrombosis and efficacy of anticoagulant therapy), activated partial thromboplastin time (to control efficacy of therapy with low molecular weight heparins), antithrombin III (with the factor deficiency, the effect of low molecular weight heparins may be incomplete or absent).*

It is recommended to study Urinalysis in patients with LC in order to rule out urinary infection, as well as in patients with LC with an increased creatinine level – in order to exclude proteinuria, cylindruria as a sign of an independent kidney disease [100].

#### **Grade C Recommendation (Evidence Level 4)**

It is recommended to study the markers of viral hepatitis (serum hepatitis B virus antigen (HbsAg), total M and G antibodies to the hepatitis C virus in the blood (anti-HCV IgG and anti-HCV IgM); protein electrophoresis, blood immunoglobulins, ferritin, percentage of transferrin saturation with iron, ceruloplasmin, as screening indicators for patients with suspected NAFLD to exclude other etiological factors of liver disease [24].

#### **Grade C Recommendation (Evidence Level 5)**

##### **2.4. Instrumental Diagnostic Testing**

For patients with NAFLD, it is recommended to perform (complex) ultrasonography (US) of the abdomen to determine the size and ultrasound characteristics of the liver, diagnose portal hypertension (detection of ascites, measurement of the portal and splenic vein diameter, spleen size), and to exclude focal liver lesions [122–124].

#### **Grade A Recommendation (Evidence Level 2)**

*Comments: The following signs may be considered as ultrasonic signs of NAFLD:*

- diffuse hyperechogenicity of the liver parenchyma and heterogeneity of its structure;
- blurred and/or pronounced vascular pattern;
- distal echo signal attenuation.

*Ultrasonography has advantages in the diagnosis of NAFLD at the LC stage, especially in patients who do not have clinical symptoms of liver damage.*

For patients with NAFLD at the LC stage, it is recommended to perform esophagogastroduodenoscopy (EGD) in order to assess the signs of portal hypertension (varicose veins of the esophagus and stomach, signs of portal gastropathy) [81].

#### **Grade C Recommendation (Evidence Level 4)**

*Comments: To clarify the presence and severity of portal hypertension signs of the upper*

*gastrointestinal tract, regular EGD is recommended.*

### 2.5. Other Diagnostic Testing

For patients with suspected NAFLD, it is recommended to perform needle liver biopsy followed by histological examination of the specimen in order to determine the quantitative content of fat, inflammation, and fibrosis in cases where other diagnostic methods do not provide a comprehensive answer [125–127].

#### Grade A Recommendation (Evidence Level 1)

*Comments: In addition to determining such characteristics of NAFLD as steatosis, fibrosis stage, severity of lobular inflammation, a liver biopsy in some cases may identify/exclude other causes of liver damage.*

#### Hepatic Steatosis Diagnosis

Hepatic steatosis can be diagnosed using a liver biopsy, which will describe and express it as a percentage in combination with other characteristics of the histological specimen, such as inflammation and fibrosis. Currently, preference is given to noninvasive techniques for diagnosing liver damage in NAFLD, which is important for the disease screening, correct identification of all its components, prognosis, and evaluation of the treatment efficacy.

For patients with suspected NAFLD, abdominal (complex) ultrasonography is recommended as a first-line tool for detecting steatosis in the clinical practice [124, 128].

#### Grade A Recommendation (Evidence Level 1)

*Comments: Conventional ultrasonography is most commonly used in the diagnosis of hepatic steatosis due to its wide availability, safety, low price, and good reputation. In a large meta-analysis including 34 studies and 2,815 patients with suspected liver disease, the pooled sensitivity and specificity of US in detecting steatosis were 85 % (80–89 %) and 94 % (87–97 %), respectively; comparison was made with the liver biopsy results. The main limitations of ultrasonography are as follows: it can only detect steatosis above 12.5–20 %; it is affected by the operator's experience, and is less accurate in obese patients [124]. Nevertheless, ultrasonography remains the most widely used and acceptable tool [128].*

Noninvasive diagnostic techniques based on serum markers/biometrics are not recommended for widespread use in clinical practice for patients with suspected NAFLD to determine steatosis [129].

#### Grade A Recommendation (Evidence Level 2)

*Comments: The following non-commercial and commercial noninvasive tests are offered for the*

*diagnosis of hepatic steatosis. Non-commercial tests: FLI (Fatty Liver Index, calculated based on waist circumference, BMI, triglyceride levels, GGTP); HSI (Hepatic Steatosis Index, formula:  $8 \times (ALT/AST) + BMI (+2 if females; +2, if T2DM))$ ; LAP (Lipid accumulation product, detection threshold (cut-off point) 34.2 cm.mmol/l); NAFLD-LFS (NAFLD – liver fat score – NAFLD – steatosis index; its calculation takes into account the presence of metabolic syndrome, T2DM, ALT and AST levels). Commercial noninvasive tests include SteatoTestTM used as a quantitative biomarker of steatosis [124, 128].*

Magnetic resonance imaging (MRI) is not recommended as a first-line tool for diagnosing hepatic steatosis in patients with suspected NAFLD [130].

#### Grade A Recommendation (Evidence Level 2)

*Comments: The quantitative MRI method enables calculation of fat amount (FF – fat fraction) in the liver. The most accurate result is obtained with the value of proton density fat fraction – PDFF. It is the PDFF value that corresponds with high accuracy to the mass and volume content of fat in the liver. In a recent meta-analysis (6 studies involving 635 patients with histologically confirmed NAFLD) for MRI-PDFF, the pooled AUROC values for steatosis in >5 %, >33 %, >66 % were 0.98, 0.91, and 0.90, respectively. The overall sensitivity and specificity were 93 % and 94 %, 74 % and 90 %, 74 % and 87 %, respectively [130]. Despite the high accuracy of MRI-PDFF in steatosis quantitation, a high cost and limited availability of the method restrict its use in wide clinical practice.*

Evaluation of the controlled ultrasound attenuation parameter is not recommended as a first-line tool for diagnosing hepatic steatosis in patients with suspected NAFLD [131].

#### Grade A Recommendation (Evidence Level 2)

*Comments: The ability to quantify steatosis by measuring the attenuation of the ultrasonic echo wave was implemented with the FibroScan device and is called CAP (Controlled Attenuation Parameter). The last meta-analysis of 16 studies with individual data from 2,346 patients was published in March 2021 comparing CAP quantification of steatosis with histological data. The M or XL probe was selected according to the developed rules. The XL probe was recommended to 1,050 patients, 930 (89 %) of whom had NAFLD; the result was good for defining any grade of steatosis vs. no steatosis (AUROC 0.819; 95 % CI 0.769–0.869), but suboptimal for distinguishing between*

*mild and more severe steatosis (S0–S1 to S2–S3; AUROC 0.754; 95 % CI 0.720–0.787). According to this meta-analysis, the optimal threshold value (Youden's index) for detecting steatosis per se in patients with NAFLD is 294 dB/m (sensitivity 0.790; specificity 0.740) [131]. CAP is a promising method for rapid and standardized detection of steatosis using the XL probe. However, it is inferior to MRI-PDF for steatosis quantification.*

### **Inflammation Diagnosis**

#### **(Non-Alcoholic Steatohepatitis)**

The NASH diagnosis is of fundamental clinical importance due to the association of this NAFLD form with the formation and progression of liver fibrosis.

For patients with NAFLD, it is recommended to perform a needle liver biopsy followed by histological examination of the specimen in order to determine inflammation [132].

#### **Grade A Recommendation (Evidence Level 1)**

*Comments: Liver biopsy remains the main tool for diagnosing NASH and represents a reference standard. Histological criteria for NASH: steatosis, balloon degeneration, predominantly lobular inflammation. All other methods, such as CK-18 (cytokeratin 18), combinations of clinical variables, combination of clinical variables with the PNPLA3 I148M variant, etc., as well as imaging methods offered for noninvasive diagnosis of NASH, are not recommended for use in clinical practice, since they have either contradicting results, or lack of validation studies, or inaccessibility of some variables for wide and easy reproduction [132]. Therefore, liver biopsy currently remains the reference standard for diagnosing NASH in patients with NAFLD.*

### **Hepatic Fibrosis Diagnosis**

Hepatic fibrosis is the main predictive factor of the NAFLD course, while severe fibrosis is an independent risk factor for development of both hepatic and extrahepatic complications of this disease and, accordingly, overall mortality and liver-associated mortality. That is exactly why severe fibrosis has been used as the main evaluation criterion in developing and validating noninvasive diagnostic tests for its determination.

*Noninvasive diagnostic tests for determining fibrosis and its severity are built according to the principle of using serum markers, biometric parameters, and special equipment. Some of them are freely available for use, while others the patented ones have limited access. Non-patented tests include the following:* a) The NFS score (NAFLD fibrosis score) is based on a combination of six parameters such as age, BMI, AST/

ALT ratio, platelet count, presence of hyperglycemia, and albumin); b) The FIB-4 scale (index for liver fibrosis) includes four parameters, such as age, AST, ALT and platelet count); c) BARD includes three parameters:  $\text{AST}/\text{ALT} \geq 0.8$  – 2 points;  $\text{BMI} \geq 28$  – 1 point; presence of diabetes – 1 point; d) APRI (AST to Platelet Ratio Index); e) AAR (AST to ALT ratio); f) eLIFT (Easy Liver Fibrosis Test) includes such parameters as age, gender, GGTP, AST, platelet count and prothrombin time.

The use of non-patented noninvasive tests such as NFS and FIB-4 in patients with NAFLD is recommended in order to rule out severe fibrosis in general clinical practice [133].

#### **Grade A Recommendation (Evidence Level 1)**

*Comments: The most tested and reliable among non-patented tests (freely available) are NFS and FIB-4. In clinical practice, the following threshold values (cut-off points) are used to decide whether the patient with NAFLD has a severe fibrosis or not: 1.3 for FIB-4 and -1.455 for NFS (high sensitivity), 3.25 for FIB-4 and 0.676 for NFS (high specificity).*

*NFS and FIB-4 have the following advantages: 1) both tests are based on simple variables widely available in clinical practice; 2) their results can be easily obtained at the patient's bedside using free online calculators; 3) they have good overall diagnostic accuracy for severe fibrosis, as evidenced by a recent meta-analysis (36 studies involving 9,074 patients) – AUROC 0.80 for FIB-4 and 0.78 for NFS, respectively, NPV > 90 % [133].*

*The disadvantages of NFS and FIB-4 include: 1) risk of obtaining false-positive results for severe fibrosis – PPV <70 %; 2) in one third of cases – an inconclusive result (between the upper and lower threshold values); 3) presumably – an old age affects the diagnostic accuracy. This problem was solved by adoption of a higher threshold for persons over 65 years: 2.0 for FIB-4 and 0.12 for NFS; 4) influence of obesity and DM on the NFS result; this problem is solved by performing FIB-4 rather than NFS in such patients [128].*

For ruling out severe fibrosis, the use of non-invasive patented tests such as FibroMeter<sup>TM</sup>, FibroTest<sup>®</sup> and ELF<sup>TM</sup> is recommended in patients with NAFLD [134].

#### **Grade A Recommendation (Evidence Level 1)**

*Comments: Among the patented serum fibrosis markers, the most common are FibroMeter<sup>TM</sup>, FibroTest<sup>®</sup> and ELF<sup>TM</sup>. FibroMeter<sup>TM</sup> is applied as FibroMeter<sup>V2G</sup> (using for calculation platelets, prothrombin index, AST,*

*alpha-2-macroglobulin, hyaluronic acid, urea, age and sex) and FibroMeter<sup>V3G</sup> using GGTP instead of hyaluronic acid. FibroTest® includes alpha-2-macroglobulin, haptoglobin, GGTP, patient age and sex, as well as bilirubin and apolipoprotein A1 levels [134]. ELF<sup>TM</sup> (enhanced liver fibrosis test) consists of three components: procollagen type III peptide (PIINP), hyaluronic acid and tissue inhibitor of metalloproteinase-1 (TIMP1).*

*In general, diagnostic accuracy of patented noninvasive serum tests (FibroMeter<sup>TM</sup>, FibroTest® and ELF<sup>TM</sup>) for diagnosing fibrosis is satisfactory; however, their extensive use in clinical practice is limited by high cost and limited availability.*

Transient liver elastography is recommended for patients with NAFLD in order to rule out severe fibrosis [133].

#### **Grade A Recommendation (Evidence Level 1)**

*Comments: Transient elastography is the most widely used method for measuring liver stiffness with the largest data volume in patients with NAFLD. A recent large meta-analysis (17 studies using the M probe and including 2,642 patients; 3 studies using the XL probe and including 318 patients) reported good diagnostic accuracy of this method for detecting severe fibrosis, i.e. stage 3 fibrosis (AUC 0.87 for the M probe and 0.86 for XL probe) and cirrhosis (AUC 0.92 for M probe and 0.94 for XL probe) [133]. In clinical practice, there is no complete concordance on threshold values of liver tissue stiffness for diagnosing severe fibrosis in NAFLD; according to the latest data, a value of >8 kPa and sensitivity of 93 % are suggested [135]. The result of transient elastography is influenced by such factors as ALT level, BMI, distance from the skin to the capsule, and steatosis severity.*

For patients with NAFLD, it is recommended to use shear-wave ultrasound elastography as an alternative to transient elastography to assess liver tissue stiffness [136].

#### **Grade B Recommendation (Evidence Level 2)**

*Comments: Measurement of liver tissue stiffness with shear wave techniques used in modern ultrasound devices, is comparable in accuracy to transient elastography, however, data on patients with NAFLD are limited.*

*The most accurate tissue stiffness measurements are obtained by magnetic resonance elastography, but this method has a high cost, limited availability, and is used primarily in clinical studies.*

For patients with NAFLD, it is recommended to use the following values of various noninvasive diagnostic techniques in order to rule out severe fibrosis: liver tissue stiffness by transient elastography <8 kPa; ELFTM <9.8; FibroMeterTM <0.45; FibroTest® <0.48; FIB-4 <1.3; NFS <-1.455 [128].

#### **Grade A Recommendation (Evidence Level 1)**

If a patient with NAFLD has a FIB-4 score more than 1.3, it is recommended to confirm/rule out severe fibrosis using one of the above-mentioned proprietary methods, for example, transient elastography or FibroTest®, etc.

#### **Grade A Recommendation (Evidence Level 1)**

In general clinical practice, it is not recommended to use liver biopsy in patients with NAFLD as a first-line study for the diagnosis of hepatic fibrosis [128].

#### **Grade B Recommendation (Evidence Level 2)**

*Comments: Histological examination of hepatic fibrosis suggests a liver biopsy, which is an invasive and expensive procedure. Currently, the international medical community is trying to replace liver biopsy with non-invasive diagnostics as much as possible.*

### **3. Treatment, Including Drug and Non-Drug Therapies, Diet Therapy, Pain Relief, Medical Indications and Contraindications to the Use of Treatment Modes**

The treatment of NAFLD should include two goals:

1. Preventing progression of liver disease; regression of steatosis, steatohepatitis and fibrosis.
2. Decrease in cardiometabolic risk factors.

Essentially, the treatment of NAFLD is divided into non-drug measures (diet and physical exercise) and pharmacotherapy.

#### **3.1. Non-Drug Therapy of NAFLD**

One of the effective strategies for the treatment of NAFLD, which is closely associated with such cardiometabolic risk factors as obesity and IR, is weight loss. Weight loss, no matter how it is achieved, is associated with a decrease in ALT, AST, GGTP, degree of inflammation, hepatic steatosis and fibrosis [137, 138].

Among weight loss measures, lifestyle changes (such as physical exercise and diet) are key measures for all patients with NAFLD. According to indications, these measures may be supplemented by pharmacotherapy and bariatric surgery.

### 3.1.1. Physical Exercise

Any aerobic exercises performed several times a week over a long period of time with an intensity of 45–85 % of the maximum oxygen consumption are recommended for patients with NAFLD for reducing liver fat [139].

#### Grade A Recommendation (Evidence Level 1)

*Comments: Nordic walking may be recommended for patients with NAFLD 2–3 times a week for 30–60 minutes during 6 months and more, which leads to a decrease in the liver fat by 24.4 % [140]. The effect of high-intensity interval trainings on a bicycle ergometer 3 times a week for 12 weeks has also been shown: the liver fat is reduced by 27 % [141]. Systematic reviews and meta-analyses have found that physical exercises reduce liver fat even in the absence of a significant weight loss [92, 95–98]. The mechanisms underlying this effect are underinvestigated. In an experimental study in an obese rodent model, the reduction in hepatic steatosis with regular physical activity was mediated by an increase in hepatic fatty acid oxidation and a decrease in key intermediate proteins associated with the de novo hepatic fatty acid synthesis [146].*

### 3.1.2. Diet

Dietary changes remain the most effective physiological measure of weight loss.

For reducing liver fat, patients with NAFLD are recommended to follow the Mediterranean diet, which is rich in olive oil, vegetables, fruit and nuts, legumes, whole grains, fish and seafood, and has a low content of red meat, processed foods, sugar and refined carbohydrates [24].

#### Grade B Recommendation (Evidence Level 1)

*Comments: The Mediterranean diet reduces hepatic steatosis in obese individuals even without weight loss [147]. Adherence to this diet in patients with NAFLD reduces the severity of liver damage mediated by increased tissue sensitivity to insulin [148]. These results have been confirmed in systematic reviews [103, 104].*

Patients with NAFLD are recommended to follow a hypocaloric diet for losing weight and reducing hepatic steatosis [24, 137, 151].

#### Grade A Recommendation (Evidence Level 2)

*Comments: Hypocaloric diets are those with the daily caloric intake reduced by ≥500 kcal/day, as compared to the physiological requirement [24]. A hypocaloric diet followed for a year improves liver functional tests, NASH histologic pattern, and reduces fibrosis. In obese patients the effect of weight loss on*

*the improvement of biochemical and histological parameters of the liver depends on the degree of weight loss. Weight loss of >5 % is required for reducing liver fat, 7–10 % – for reducing inflammation, and >10 % – for influencing fibrosis, although even less significant weight loss is associated with a beneficial effect [137]. Similar results were obtained in a pilot study in individuals with NAFLD while studying the effects of a ketogenic diet and reduced fructose intake. After six months, improvement in liver functional tests, NASH histologic pattern, and decrease in fibrosis intensity were achieved [151].*

Moderate weight loss (3–5 %) is recommended for non-obese NAFLD patients to achieve disease remission [152].

#### Grade B Recommendation (Evidence Level 2)

*Comments: A reduction in calorie intake can be achieved by reducing the content of fats as well as carbohydrates; the effect intensity depends on the percentage of weight loss only. At the same time, it is recommended to reduce the content of alcohol, fructose, saturated fats, sweets, sugary drinks, and ultra-processed foods in any diet [153].*

For patients with NAFLD, it is recommended to increase the content of insoluble dietary fiber in the diet in order to reduce hepatic steatosis and the risk of associated metabolic disorders [154, 155].

#### Grade C Recommendation (Evidence Level 2)

*Comments: A high intake of insoluble dietary fiber in the population correlates with a lower prevalence of NAFLD [154], while a high dietary fiber content contributes to the production of short-chain fatty acids by the intestinal microbiota, favorably affecting the course of T2DM [155].*

For patients with NAFLD, a combination of a hypocaloric diet (deficit of 500 kcal/day from the physiological requirement) and physical exercise (30–60 min 3–5 times a week) is recommended to maximize the effect of weight loss [156].

#### Grade B Recommendation (Evidence Level 1)

*Comments: Cumulatively, clinical studies evaluating the effect of dietary measures show a positive effect of the Mediterranean diet and caloric restriction on the course of NAFLD. To achieve a positive effect in non-obese patients, it is necessary to reduce weight by 3–5 %, in obese individuals – by 7–10 % [157]. Simultaneously with the reduction in progression/regression of NAFLD, weight loss is associated with a significant reduction of*

*cardiometabolic risk factors, making non-drug measures the key treatment factor. Maintaining a healthy lifestyle after achieving weight loss target values is essential to prevent NAFLD recurrence and provide a protective cardiometabolic effect.*

For increasing compliance to weight loss, patients with NAFLD are recommended to stick to the following factors: quick start of weight loss, personalized feedback, positive reward in a health care institution combined with permanent support from friends and family [158, 159].

#### **Grade B Recommendation (Evidence Level 2)**

*Comments: This recommendation is based on the fact that about 40 % of patients do not adhere to weight loss measures [158], and weight loss target values for most patients are a major concern.*

### **3.2. Drug Therapy of NAFLD**

Currently, despite the progress that has been made in understanding the pathogenesis, clinical course, and prognosis of NAFLD, there are no medication that can cure it. Therefore, the pharmacological studies of NAFLD are extremely active and diverse. They are aimed at different metabolic pathways: insulin resistance and gluconeogenesis, lipid transport and lipogenesis, apoptosis, oxidative stress and inflammation, extracellular matrix and fibrosis. Main targets in treating NAFLD are steatosis, since it serves as an independent factor of cardiometabolic risks [160, 161], inflammation and fibrosis. In NASH, fibrosis is an important histological treatment target, since this factor is also associated with an increased risk of cardiovascular diseases, malignancies, and mortality in NASH [162]. An essential factor in the treatment of NAFLD is its multisystem nature and inextricably related comorbidity. Based on this, two main goals of NAFLD therapy can be formulated: as follows.

1. Removing fat from the hepatocyte and preventing liver damage progression;

2. Reducing the patient's cardiometabolic risks associated with excess liver fat.

Therefore, the optimal medication should have a simultaneous impact on both of these goals, while optimizing economic costs and having a high safety profile.

#### **Currently Used Medications**

Several known molecules have been or continue to be investigated in the treatment of NAFLD/NASH. Most of them are actively used for reducing certain cardiometabolic risk factors in patients with NAFLD, such as obesity, dyslipidaemia, or T2DM. For example, orlistat, an inhibitor of gastrointestinal lipases, is used in

obesity treatment; statins, 3-hydroxy-3-methyl-glutaryl-coenzyme A-reductase inhibitors, are used in the treatment of hypercholesterolaemia and dyslipidaemia; glucagon-like peptide-1 (GLP-1) receptor agonists, liraglutide, semaglutide, and DPP-4 inhibitors (gliptins), are able to increase incretin levels and are approved for the treatment of obesity and T2DM. An improvement of certain liver function parameters was noted to be associated with these medications: liver function tests, or reduction in hepatic steatosis; no effect on fibrosis has been noted [163].

Ursodeoxycholic acid (UDCA)\*\* in a dose of 10–15 mg/kg/day is recommended for patients with NAFLD at the stage of hepatic steatosis and steatohepatitis in order to normalize liver function tests [164, 165].

#### **Grade A Recommendation (Evidence Level 1)**

*Comments: UDCA has pleiotropic effects: a cytoprotective, antioxidant and antifibrotic action, modulates the process of apoptosis, has an anticarcinogenic effect, which is complemented by a decrease in the aggressive effect of toxic bile acids on the cells of the liver and organs of the gastrointestinal tract. UDCA has a beneficial effect on hepatic steatosis. It was shown in an experimental model that UDCA clears excess free fatty acids from hepatocytes via regulation of autophagy by acting on AMP-activated protein kinase; inhibits apoptosis by influencing the interaction of the Bcl-2/Beclin-1 and Bcl-2/Bax complex. All that makes it a promising molecule in the treatment of NAFLD [59]. UDCA, as a monotherapy, in a dose of 12–15 mg/kg/day for two years leads to a decrease compared with the placebo. The use of UDCA as part of a combined therapy with vitamin E, phosphatidylcholine, etc. for two years leads to an improvement in liver function, and in some cases to a decrease in signs of inflammation and steatosis according to histological examination [164]. At the same time, according to another systematic review with a meta-analysis, the intake of UDCA, especially for more than one year, leads to a decrease in the level of ALT, AST, GGT, ALP, and bilirubin [165].*

*Furthermore, UDCA has shown an anti-carcinogenic effect in experimental models and clinical studies. It is known that patients with NAFLD have an increased risk of developing liver cirrhosis and hepatocellular carcinoma (HCC) [166, 167]. In an experimental model of HCC, it was shown that administration of UDCA for 21 days suppresses its growth through the phenomenon of apoptosis, which makes it a candidate for the use in the*

prevention of this tumor [168]. The obesity, as a background for NAFLD development, is also accompanied by the risk of developing tumors of other localizations, including colorectal cancer. Currently, it has been shown that bile acids can activate YAP (Yes Associated Protein), which promotes tumorigenesis. UDCA has the ability to suppress YAP signaling by activating the G-protein-coupled bile acid membrane receptor (TGR5). In a model of colorectal cancer, UDCA inhibits tumor growth in a dose-dependent manner and reduces the expression of YAP and Ki67 [169]. This explains the results of an earlier randomized clinical trial including 1,285 patients who underwent surgery for colorectal adenoma. They were divided into two groups: 661 people received UDCA in a dose of 8–10 mg/kg of the weight; 624 people received a placebo. The treatment was provided for about 3 years, followed by the recurrence rate assessment in two groups. It was shown that the use of UDCA had resulted in a statistically significant (39 %) reduction in the recurrence rate of adenoma with high-grade dysplasia, which has a significant risk of progression to invasive colorectal cancer [170].

The UDCA\*\* monotherapy in a daily dose of 10–15 mg per kg of body weight is recommended for patients with NAFLD at any stage in order to reduce steatosis, prevent the progression of liver damage and reduce the cardiometabolic risks of NAFLD [171, 172].

#### **Grade B Recommendation (Evidence Level 2)**

*Comments:* The simultaneous effect on both goals of NAFLD treatment was evaluated in the international single-arm multicenter study “USPEH”, conducted in real clinical practice (Ursodeoxycholic Acid as a Means of Preventing Atherosclerosis, Steatosis and Liver Fibrosis in Patients at Different Stages of Non-Alcoholic Fatty Liver Disease) [173]. Patients received recommendations on lifestyle and dietary changes, and UDCA (Ursosan®) in a dose of 15 mg/kg/day was prescribed as a drug therapy. After 24 weeks, the general group of patients showed a significant decrease in ALT, AST, GGTP, a decrease in steatosis (FLI index), total cholesterol TC, TG, CIMT, and a 10-year risk of cardiovascular complications according to the ASCVD calculator (Atherosclerotic Cardiovascular Disease Risk Calculator) in a subgroup of women. Fibrosis progression according to NAFLD Fibrosis Score was not noted. The study showed that the degree of decrease in liver function tests was most pronounced during the first 12 weeks of treatment, while the intensity of weight loss

was equal throughout the first and second half of the study. By the end of the study, only 31 % of patients achieved the target weight loss exceeding 5 %. When comparing subgroups that were successful and unsuccessful in losing more than 5 % of weight, no significant differences were obtained in terms of the effect on the degree of decrease in liver function tests and lipid profile parameters, making it possible to consider the results obtained as an effect of UDCA. It should be noted that patients with >5 % weight loss had a more pronounced decrease in FLI, with originally higher FLI rates in this subgroup [172]. UDCA showed a good safety profile in all studies.

It is recommended to administer vitamin E\*\* in a dose of 800 international units (IU)/day in patients with NAFLD at the stage of steatohepatitis for reducing severity of steatosis and inflammation [174].

#### **Grade B Recommendation (Evidence Level 2)**

*Comments:* Vitamin E, as an antioxidant, has been proposed for the treatment of NAFLD in the American guidelines for patients with histologically confirmed NASH, without T2DM and cirrhosis [25, 175]. They are based on the results of the PIVENS study, in which Vitamin E in a dose of 800 IU/day was used for twenty-two months and outperformed placebo in NASH patients in terms of the effect on steatosis, inflammation, and ballooning degeneration, but had no significant effect on fibrosis [174]. European experts are cautious about recommending the use of vitamin E [24, 153]. A recent study showed that in patients with NASH and T2DM, only combined therapy with vitamin E (800 IU/day) and pioglitazone (45 mg/day) used for eighteen months has an effect on the histological activity of the disease; no effect on fibrosis has been noted [176]. A potential safety problem of using high doses of vitamin E – an increase in overall death rate, was highlighted in the meta-analysis published in 2005. [177]. However, these data were not confirmed in a later meta-analysis in 2011 [178].

It is recommended to administer ursodeoxycholic acid (UDCA)\*\* in combination with vitamin E\*\* in patients with NAFLD at the stage of steatohepatitis for reducing the level of liver enzymes, the severity of liver steatosis and inflammation [164, 179, 180].

#### **Grade B Recommendation (Evidence Level 2)**

*Comments:* The benefits of combined use of UDCA and vitamin E were demonstrated in a multicenter, double-blind, placebo-controlled clinical trial: with the intake of UDCA in a

dose of 12–15 mg/kg/day and vitamin E in a dose of 400 IU twice a day for two years, a more pronounced decrease in ALT and AST levels was achieved compared with the placebo group and the UDCA monotherapy group. An improvement in the histological pattern was also noted (signs of liver steatosis and the level of histological activity decreased). The authors also emphasize a good tolerability of the therapy [179]. Another double-blind, placebo-controlled randomized controlled trial of patients with histologically confirmed steatohepatitis with the intake of UDCA in a dose of 12–15 mg/kg/day and vitamin E in a dose of 400 IU daily showed an increase of the adiponectin level and a decrease of the hepatocellular apoptosis. The first one is involved in  $\beta$ -fatty acid oxidation, which leads to a decrease in the content of triglycerides in the liver and severity of its insulin resistance. The combination of UDCA and vitamin E demonstrates both cytoprotective and metabolic effects. [180].

It is recommended to administer Ademetionine\*\* to patients with NAFLD in combination with cholestasis syndrome in order to correct it.

#### **Grade B Recommendation (Evidence Level 3)**

Comments: *S*-adenosylmethionine (ademetionine) acts as the main donor of the methyl group involved in the synthesis of cell membrane components, hormones, and neurotransmitters. Thus, methylation of phospholipids influences the fluidity of cell membranes, transmembrane transport of metabolites, and transmission of signals into the cell. There is an opinion that a decrease in the synthesis of endogenous adenosylmethionine in chronic liver diseases and NAFLD, in particular, contributes to the development of intrahepatic cholestasis by reducing the activity of the BSEP transporter protein (bile salt export pump) and disrupting the integrity of hepatocyte membranes. As a result of cholestasis, potentially toxic bile acids accumulate in the liver and appear in the bloodstream, which in turn leads to oxidative stress, hepatocellular damage, bile duct proliferation, and hepatic fibrosis [181]. A number of publications have confirmed the effectiveness of ademetionine in reducing clinical and biochemical parameters of cholestasis in patients with acute and chronic liver diseases: in a multicentre, double-blind, placebo-controlled study, patients with cholestasis received *S*-adenosylmethionine in a dose of 800 mg intravenously for two weeks, and further continued to receive the medication per os in a dose of 1600 mg for eight weeks. When compared with the control group, there was a significant decrease in the level of total

and conjugated bilirubin, ALT, AST and GGT, as well as a decrease pruritus, up to complete disappearance, in the *S*-adenosylmethionine group. Continuation of therapy in the form of oral administration of *S*-adenosylmethionine allowed not only to maintain the previously achieved effect, but also to improve the laboratory and clinical picture in patients who had not responded to intravenous administration of the medication [182]. Another observational multicentre study showed similar results. *S*-adenosylmethionine intake in patients with NAFLD resulted in a decrease in the level of ALP, ALT and AST, as well as a decrease in clinical manifestations of cholestasis: jaundice, pruritus, weakness and fatigue [183].

### **3.3. Treatment of NAFLD and Associated Conditions**

#### **3.3.1. Treatment of NAFLD in Combination with Carbohydrate Metabolism Disorders**

For patients with NAFLD and disorders of carbohydrate metabolism, it is recommended to normalize body weight through diet and increased physical activity for improving tissue sensitivity to insulin and reducing liver fat [137].

#### **Grade A Recommendation (Evidence Level 2)**

Comments: The degree of weight loss is associated with the degree of improvement of the histological parameters of NAFLD. A 12-month prospective study conducted by E. Vilar-Gomez et al. [137], showed that all patients who lost more than 10 % of body weight had an improvement in NAFLD Activity Score (NAS), 90 % of patients had resolution of NASH, and 45 % had regression of fibrosis. A greater percentage of body weight loss is associated with a greater degree of improvement of the histological parameters of NASH.

The use of medications is also focused on controlling the main risk factors for this disease, such as obesity, IR, hyperglycaemia, dyslipidaemia, and inflammation. Considering that T2DM and NAFLD have common pathogenetic features, it is not surprising that some of the methods used for treating T2DM are actively used for the treatment of NAFLD.

Currently, numerous studies have been conducted aimed at finding a hypoglycemic medication that could affect pathological changes in NASH. Such a medication should reduce body weight, cardiovascular events, prevent the development of advanced stages of NAFLD, and also have low cost, long-term safety and improve quality of life.

The use of GLP-1<sup>#</sup> receptor agonists in patients with NAFLD and disorders of carbohydrate

metabolism is recommended in order to reduce body weight, insulin resistance, and normalize serum transaminase levels by reducing the severity of inflammation [184, 185].

#### **Grade B Recommendation (Evidence Level 2)**

*Comments: Incretin mimetics, including GLP-1 receptor agonists, are used to treat T2DM and obesity. They stimulate glucose-dependent insulin secretion, reduce de novo lipogenesis, and lead to a decrease in body weight, IR, and hepatic transaminase levels. GLP-1 agonists appear to be a very attractive and promising treatment option for NAFLD, however, it is still unknown whether this medication group has a direct effect on hepatocytes, reducing hepatic steatosis and inflammation, or this effect is achieved through weight loss. In 2016, phase II of the randomized controlled trial LEAN [184] aimed at studying liraglutide safety and efficacy in NASH was completed. This study included 52 patients with NASH: 17 patients with T2DM and 35 patients without T2DM; 26 of them received liraglutide in a dose of 1.8 mg for 48 weeks, the rest received placebo. 39 % of patients in the liraglutide group achieved the primary endpoint (regression of NASH without fibrosis progression), while in the placebo group this parameter was 9 % ( $p = 0.019$ ). Studies of another medication from the GLP-1 receptor agonist group, semaglutide, have also been initiated. Currently, phase II clinical trial of semaglutide in patients with NASH and fibrosis has been completed [185]. Semaglutide provided a statistically significant regression of NASH (NAS score equal to 0 or 1 for lobular inflammation and 0 for hepatocyte ballooning) without hepatic fibrosis worsening (no progression). However, there is no statistically significant difference between semaglutide and placebo in terms of fibrosis reduction. Phase III clinical trials have been scheduled. Studies of both liraglutide and semaglutide have shown a reduction in cardiovascular events.*

Administration of thiazolidinediones (pioglitazone<sup>#</sup> at a dose of 30–45 mg/day) is recommended to patients with NAFLD and carbohydrate metabolism disorders in order to reduce hepatic steatosis, inflammation, and fibrosis [174, 186–188].

#### **Grade A Recommendation (Evidence Level 1)**

*Comments: Thiazolidinediones belong to a class of antidiabetic medications that increase tissue sensitivity to insulin and are involved in the regulation of lipid metabolism. A member of this class, pioglitazone in dose of 30–45 mg/day compared to placebo, has demonstrated its*

*efficacy in the treatment of NASH in several studies and meta-analysis with respect to improvement of liver function tests and histologic pattern in NASH patients with and without T2DM [174, 186–188]. However, the negative aspects of such treatment are weight gain, association with urinary bladder cancer in the long term, and risk of developing osteoporosis. This medication is also not recommended in the presence of heart failure signs, in patients receiving high doses of insulin or amlodipine [189]. Thus, both the European and the American associations for the study of the liver recommend the use of pioglitazone for the treatment of NASH in selected patient groups, given the risks of developing the aforementioned conditions.*

The use of the sodium-glucose cotransporter type 2 (SGLT-2) inhibitors in patients with NAFLD and T2DM has been recommended for reducing body weight, levels of glycemia and serum transaminases [188].

#### **Grade B Recommendation (Evidence Level 2)**

*Comments: SGLT-2 inhibit glucose reabsorption in the proximal renal tubules with the insulin-independent mechanism, which leads to a decrease in blood glucose level. Weight reduction is also noted with their use. Currently, five medications from this group are best known on the market: dapagliflozin, empagliflozin, canagliflozin, ipragliflozin, and ertugliflozin. Administration of canagliflozin (100 or 300 mg daily) for 52 weeks is associated with a decrease in serum transaminases, this effect being dose-dependent; however, the impact of this treatment on the liver histologic pattern is not known [188]. Considering that medications of this group lower glucose levels, contribute to weight loss and can improve tissue sensitivity to insulin, they are included in all algorithms for the treatment of T2DM and have become the target of research for the treatment of NAFLD in patients with T2DM.*

The addition of UDCA<sup>#</sup> to hypoglycemic regimens in patients with NAFLD and hyperglycemia is recommended to further influence glucose homeostasis [190].

#### **Grade A Recommendation (Evidence Level 1)**

*Comments: Pluripotent molecules are of great interest; one of them (UDCA) is used in the treatment of NAFLD. A systematic review and meta-analysis of clinical trials published in 2018 [190] showed the effect of UDCA on glycemic parameters, when administered in different doses for the period from 6 weeks to 2 years. A meta-analysis of seven studies using eight UDCA treatment groups demonstrated a significant decrease in fasting glucose levels*

after such therapy (-3.30 mmol/L, 95 % CI: -6.36, -0.24,  $p = 0.034$ ;  $I^2 = 28.95 \%$ ). A meta-analysis of two treatment groups showed a significant decrease in glycated hemoglobin concentration (-0.41 %, 95 % CI: -0.81, -0.01,  $p = 0.042$ ;  $I^2 = 0 \%$ ). Moreover, a meta-analysis of four treatment groups also found a significant decrease in plasma insulin levels (WMD: -1.50 mg/dL, 95 % CI: -2.81, -0.19,  $p = 0.025$ ;  $I^2 = 67.90 \%$ ), but showed no significant effect on HOMA-IR (WMD: -0.20 mg/dL, 95 % CI: -0.42, 0.01,  $p = 0.057$ ;  $I^2 = 85.34 \%$ ). The results of this meta-analysis showed that UDCA significantly reduces fasting plasma glucose, glycated hemoglobin, and insulin, suggesting a positive effect on glucose homeostasis.

Metformin is not recommended for patients with NAFLD and carbohydrate metabolism disorders for reducing hepatic steatosis [25, 191, 192].

#### **Grade A Recommendation (Evidence Level 1)**

*Comments: Metformin treatment does not reduce fat content or expression of inflammatory markers in NAFLD. Therefore, metformin is not recommended for the treatment of NAFLD, although its use is associated with a decreased number of detected HCC and extrahepatic malignancies [25, 193].*

#### **3.3.2. Treatment of NAFLD in Combination with Obesity**

##### **Non-Drug Therapy**

For reducing weight and severity of hepatic steatosis, all patients with NAFLD and obesity are recommended to follow a balanced anti-atherogenic diet with fat restriction to 25–30 % of daily caloric intake, hypocaloric diet (with a moderate caloric deficit of a daily ration of 500–1000 kcal) at the stage of weight loss, and eucaloric diet at the stage of weight maintenance [24, 25, 194, 195].

#### **Grade A Recommendation (Evidence Level 2)**

*Comments: Dietary recommendations should include reducing the caloric content of the diet by limiting easily digestible carbohydrates and saturated fats, avoiding canned foods, and high fructose foods and drinks. Macronutrient composition should be adjusted in accordance with the Mediterranean diet [24]. All dietary recommendations should be performable on a long-term basis. In comparative studies, low-fat and low-carbohydrate diets have shown positive results, suggesting that calorie reduction is more important than specific dietary restrictions. A special factor in improper nutrition leading to the development of hepatic steatosis is excessive consumption of fructose. Its adverse effects are considered to be realized*

*through de novo lipogenesis, increased visceral fat, and negative effect on insulin sensitivity. Therefore, patients are advised to limit the consumption of sugary carbonated drinks, honey, syrups, and excessive consumption of fruit with high amounts of fructose [143]. A large amount of fructose is found in apples, pears, melon, watermelon and dried fruit; berries and citrus fruits contain little fructose.*

An obligatory increase of physical activity is recommended for all patients with NAFLD and obesity in order to reduce weight and severity of hepatic steatosis [24, 192, 196–198].

#### **Grade A Recommendation (Evidence Level 1)**

*Comments: Daily moderate aerobic exercises are recommended, such as walking 30–40 min per day or 150–200 min per week [192, 196–198]. Aerobic exercises and strength training are effective in reducing liver fat. Exercises should be selected individually according to the patients' preferences for increasing their adherence [24]. At the same time, severe calorie restriction and rapid weight loss can lead to progression of fibrosis and increased serum transaminase levels. A slow weight loss of 0.5–1 kg per month is recommended.*

##### **Drug Therapy**

Pharmacotherapy is recommended for patients with NAFLD and obesity who have not responded to lifestyle changes in order to reduce weight and severity of hepatic steatosis [24, 25, 184, 199].

#### **Grade A Recommendation (Evidence Level 1)**

*Comments: In the absence of clinically significant weight loss with drug-free methods, drug therapy may be used to improve the efficacy of obesity treatment: liraglutide (GLP-1 agonist)<sup>#</sup> 0.6–1.8 mg/day or orlistat (inhibitor of gastrointestinal lipases) 120 mg/day or sibutramine (appetite regulator) 10–15 mg/day. This helps to achieve a more effective weight loss, facilitates implementing nutritional recommendations and developing new eating habits, and also contributes to maintaining reduced body weight in a continuous manner [24, 25, 184, 199].*

##### **Surgical Treatment**

Surgical bariatric treatment is recommended for reducing body weight and metabolic complications in obese patients with NASH who have not achieved a positive result associated with lifestyle changes and medication-assisted treatment [24, 25, 200, 201].

#### **Grade A Recommendation (Evidence Level 2)**

*Comments: Bariatric treatment is not contraindicated for patients with obesity and NAFLD or NASH (without confirmed*

*cirrhosis); it allows to achieve stable long-term results. Prospective data shows a reduction of all adverse histological changes in NASH, including fibrosis, in patients after bariatric surgery [24, 25, 200, 201].*

### **3.3.3. Treatment of NAFLD in Combination with Dyslipidaemia and Atherosclerosis**

There is increasing evidence that NAFLD, starting from the stage of steatosis, is a strong independent risk factor for the development of CVD, independent of DM, dyslipidaemia, or obesity.

Statins\*\* have been recommended for lowering LDL levels and preventing cardiovascular risk in patients with NAFLD and clinically significant atherosclerosis [202].

#### **Grade B Recommendation (Evidence Level 1)**

*Comments: In the context of influencing events associated with atherosclerosis, statins generate principal interest, as they inhibit cholesterol synthesis in the liver, are widely used for primary and secondary prevention of atherosclerotic events, and have proven their safety in NAFLD. Statin doses are calculated based on stratification of the arterial hypertension risk: administration of statins is indicated at the maximum recommended or maximum tolerated dose to achieve target LDL-C levels [203]. Decreased levels of liver enzymes, reduction of steatosis and inflammation may be associated with the use of statins; however, fibrosis reduction in NAFLD does not occur. There is also evidence of a reduced risk of HCC associated with statin intake [204, 205]. The preventive effect of lipophilic statins (atorvastatin and simvastatin) is attributable to some antitumor and antiangiogenic effect.*

For patients with NAFLD and clinically significant atherosclerosis, it is recommended to combine statin therapy\*\* with UDCA in order to reduce statin hepatotoxicity and enhance their hypolipidemic effect [206, 207].

#### **Grade B Recommendation (Evidence Level 1)**

*Comments: This recommendation is primarily based on the results of an observational program studying the UDCA effect on the efficacy and safety of statin therapy in patients with impaired liver function (RACURS). The study evaluated the ability of UDCA to prevent liver dysfunction in patients with CVD and a high risk of cardiovascular complications who are eligible for statin prescription. It was demonstrated that the administration of UDCA in addition to a statin for six months, compared with statin monotherapy, leads to a*

*significant reduction in total cholesterol and LDL cholesterol levels. This effect is expected to increase patients' adherence to statin therapy and potentiate their effect on cardiovascular risks [206].*

Ezetimibe<sup>#</sup> is recommended for those patients with NAFLD and dyslipidemia who have poor tolerance to statins or develop side effects in statin therapy in order to reduce serum transaminase levels and reduce hepatic steatosis [208].

#### **Grade B Recommendation (Evidence Level 1)**

*Comments: Ezetimibe reduces the uptake of dietary cholesterol by intestinal cells and may result in some improvement in the histological signs of NAFLD. Patients with NAFLD retain favorable cardiovascular effects of statins in monotherapy and in combination with ezetimibe [208]. These data support the suggestion that a moderate elevation of transaminases and a high index of non-alcoholic steatosis may be additional markers for identification of patients with a very high cardiovascular risk who may need more aggressive prevention of atherosclerotic events.*

For patients with NAFLD and dyslipidemia, it is recommended to use Omega-3 polyunsaturated fatty acids in order to reduce hepatic steatosis, BMI, and normalize lipid profile parameters [209].

#### **Grade B Recommendation (Evidence Level 1)**

*Comments: Omega-3 polyunsaturated fatty acids have clearly demonstrated the ability to improve the histologic pattern of NAFLD and NASH, reduce body weight, lower levels of total cholesterol and triglycerides, and increase HDL cholesterol, however, their significance for primary and secondary prevention of cardiovascular events requires further study [209].*

### **3.3.4. Treatment of NAFLD in Combination with Chronic Kidney Disease**

A growing number of evidence is accumulating indicating the association between NAFLD and CKD due to the commonality of risk factors for their development, while there is evidence of an independent association between these conditions. Risk factors for CKD in people with NAFLD not related to liver function include older age, DM, hypertension, initially reduced estimated glomerular filtration rate, smoking, thyroid dysfunction (hypothyroidism associated with fat accumulation, hyperthyroidism associated with the formation of active forms of oxygen). In patients with NAFLD, a number of factors are involved in the CKD development, the key of which is systemic low-intensity inflammation,

which is triggered along several inflammatory cascades [210–213].

The use of RAAS inhibitors<sup>#</sup> is recommended for patients with NAFLD and CKD for reducing steatohepatitis activity [213].

#### **Grade B Recommendation (Evidence Level 2)**

*Comments: The efficacy of RAAS blockade using ACE inhibitors and ARB was evaluated in small randomized controlled trials in patients with NAFLD. In particular, in the Fatty Liver Protection Trial by Telmisartan (FANTASY Trial), the use of telmisartan, an ARB with activity on PPAR- $\gamma$ -receptors, was more effective than valsartan in reducing inflammation, activity index, NAFLD fibrosis stage, and microalbuminuria [213]. In another study, a long-term (>1 year) use of ACE inhibitors or ARB in patients with stage 3 CKD, end-stage CKD, and following kidney transplantation was associated with a lower incidence of NAFLD and less liver stiffness compared with patients not taking these medications [213].*

#### **3.4. Surgical Treatment**

Surgical treatment (bariatric therapy) for reducing body weight and metabolic complications should be considered in patients with obesity and NASH who have not achieved a positive result with lifestyle changes and pharmacotherapy [24, 25, 200, 201] — see Section 3.3.2.

### **4. Medical Rehabilitation and Sanatorium/Resort Therapy, Medical Indications and Contraindications to the Use of Rehabilitation Methods, Including Those Based on the Use of Natural Therapeutic Factors**

There are no specific measures for the rehabilitation of patients with NAFLD. Sanatorium/resort therapy of gastroenterological profile may be recommended with the use of physiotherapy, regular physical activity, fresh air and walking, alcohol abstinence.

### **5. Prevention and Follow-up Monitoring, Medical Indications and Contraindications to Using Prevention Techniques**

Patients with NAFLD should be under the supervision of allied specialists (gastroenterologists, endocrinologists, cardiologists, nutritionists). Medical efforts should be aimed at preventing NAFLD and its consequences (fibrosis progression, development of HCC and other tumors), as

well as at preventing cardiometabolic diseases associated with NAFLD.

#### **5.1. Prevention of HCC**

HCC accounts for >80 % of primary liver cancers worldwide and most often develops in association with liver cirrhosis [214]. The effective treatment of chronic hepatitis B and C, combined with the current epidemic of sedentary lifestyle diseases, has realized into the leading role of NAFLD in development of liver cirrhosis and HCC in many Western countries. At the same time, the detection rate of HCC in the cohort of patients with NAFLD is 0.44 per 1,000 person years (0.29–0.66) [166]. The pathogenesis of HCC in NAFLD/steatohepatitis is complicated and poorly understood. IR and obesity activate systemic inflammation and pro-carcinogenic cascades, lipotoxicity as a result of fat accumulation, endoplasmic stress and DNA damage induce and stimulate oncogenesis [167]. HCC in the presence of NAFLD can also develop in the absence of cirrhosis; it is more often diagnosed in the advanced stage implying an unfavorable prognosis for such patients [215, 216].

Prevention of HCC in NAFLD does not differ from the general principles of managing these patients, including a healthy lifestyle, general physical activity, and caloric restriction of the consumed food. A potential preventive effect of a number of medications (e.g., UDCA, statins, metformin) has also been shown.

#### **5.2. Prevention of NAFLD-Associated Conditions**

Physical activity is recommended for all patients with NAFLD for preventing osteoporosis [217].

#### **Grade A Recommendation (Evidence Level 1)**

*Comments: Physical activity is now considered the cornerstone of NAFLD and osteoporosis prevention. Physical exercise is believed to strengthen the skeleton bones through gravitational forces and stretching of the muscles causing stretch within the skeleton. There is strong evidence that aerobic exercise and moderate strength training can minimize bone loss and play a critical role in the prevention of osteoporosis. Studies in women with early menopause have shown that strength training resulted in small but significant changes in BMD. A meta-analysis of 16 studies and 699 trial subjects showed a 2 % improvement in BMD in the lumbar spine in the strength exercise group compared to the group without significant physical activity [217].*

Patients with NAFLD are also recommended to exercise at least 30 minutes with moderate/

**Table 2.** Criteria for Medical Care Quality Assessment

No.	Quality Criteria	Performance Evaluation
1	A laboratory and instrumental examination aimed at determining hepatic steatosis, stage of fibrosis has been made	Yes/No
2	Other causes of chronic liver disease have been excluded	Yes/No
3	The combined cardiometabolic pathology has been assessed (obesity, dyslipidemia, atherosclerosis, arterial hypertension, insulin resistance, diabetes mellitus)	Yes/No
4	Lifestyle modification (physical activity, diet) has been recommended	Yes/No
5	Drug therapy has been recommended for failure of lifestyle modification and presence of other indications	Yes/No

high intensity 3–5 times a week for preventing thrombotic complications [218–220].

#### **Grade A Recommendation (Evidence Level 1)**

*Comments: Physical exercise has a positive effect on the coagulation system at all stages of hemostasis. Parameters of primary hemostasis are improved via endothelium-dependent vasodilation and NO production, which leads to a decrease in excessive activation and aggregation of platelets [221]. Regular exercise with moderate intensity restores the efficiency of fibrinolysis, and aerobic exercise programs lead to a decrease in PAI-1 by 23–37 % within 3–8 months [205, 221–225]. There is also evidence of a beneficial effect of strength training [226].*

It is recommended that obese patients use UDCA\*\* to prevent the formation of gallstones during weight loss [227, 228].

#### **Grade A Recommendation (Evidence Level 1)**

*Comments: It is well known that in obese patients the incidence of gallstone disease is higher than in the general population, while rapid weight loss further increases the risk of stone formation. It was demonstrated that the use of UDCA during a weight loss diet prevents the risk of gallstone formation [227], and treatment with UDCA after bariatric surgery reduces the risk of symptomatic gallstone disease [228].*

### **5.3. Follow-Up Monitoring**

Follow-up monitoring of patients with NAFLD is based on the assessment of the dynamics of liver function tests, signs of portal hypertension (ultrasonography of the abdominal organs, EGC). Frequency of examinations will

be determined according to the disease stage and general condition/complaints of the patient.

Screening for HCC is not recommended for patients with NAFLD in the absence of severe fibrosis/cirrhosis, due to the low incidence of the tumor in this background (0.01 % in the population) and cost inefficiency [229].

#### **Grade C Recommendation (Evidence Level 4)**

For patients with NAFLD at the stage of advanced fibrosis or cirrhosis, abdominal ultrasonography is recommended every 6 months as screening for HCC [230].

#### **Grade A Recommendation (Evidence Level 1)**

## **6. Organization of Medical Care**

Most patients with non-alcoholic fatty liver disease need to be observed and treated on an outpatient basis. Indications for planned hospital admission of patients with non-alcoholic fatty liver disease are the following: the need for a differential diagnosis for ruling out other causes of liver damage (for example, the need for a needle liver biopsy), a pronounced clinical picture of the disease, a pronounced activity of serum transaminases, presence of associated cardiometabolic factors that complicating the course of the disease and requiring collegial management of the patient.

## **7. Additional Information (Including Factors that Affect the Outcome of the Disease or Condition)**

No additional information is available.

## References / Литература

1. Kleiner D.E., Makhoul H.R. Histology of Nonalcoholic Fatty Liver Disease and Nonalcoholic Steatohepatitis in Adults and Children. *Clin Liver Dis.* 2016;20(2):293–312. DOI: 10.1016/j.cld.2015.10.011
2. Day C.P., James O.F. Steatohepatitis: a tale of two “hits”? *Gastroenterology.* 1998;114:842–5. DOI: 10.1016/s0016-5085(98)70599-2
3. Byrne C.D., Targher G. NAFLD: A multisystem disease. *J Hepatol.* 2015;62(1S):S47–S64. DOI: 10.1016/j.jhep.2014.12.012
4. Fang Y.L., Chen H., Wang C.L., Liang L. Pathogenesis of non-alcoholic fatty liver disease in children and adolescence: from “two hit theory” to “multiple hit model”. *World J Gastroenterol.* 2018;24:2974–83. DOI: 10.3748/wjg.v24.i27.2974
5. Xian Y.X., Weng J.P., Xu F. MAFLD vs. NAFLD: shared features and potential changes in epidemiology, pathophysiology, diagnosis, and pharmacotherapy. *Chin Med J.* 2020;134:8–19. DOI: 10.1097/CM9.0000000000001263
6. Parthasarathy G., Revelo X., Malhi H. Pathogenesis of Nonalcoholic Steatohepatitis: An Overview. *Hepatology Communications.* 2020;4(4):478–92. DOI: 10.1002/hep4.1479
7. Haas J.T., Francque S., Staels B. Pathophysiology and mechanisms of nonalcoholic fatty liver disease. *Annu Rev Physiol.* 2016;78:181–205. DOI: 10.1146/annurev-physiol-021115-105331
8. Friedman J. Leptin at 20: an overview. *J Endocrinol.* 2014;223:1–T8. DOI: 10.1530/JOE-14-0405
9. Samuel V.T., Shulman G.I. The pathogenesis of insulin resistance: integrating signaling pathways and substrate flux. *J Clin Invest.* 2016;126:12–22. DOI: 10.1172/JCI77812
10. Ipsen D.H., Lykkesfeldt J., Tveden-Nyborg P. Molecular mechanisms of hepatic lipid accumulation in non-alcoholic fatty liver disease. *Cell Mol Life Sci.* 2018;75:3313–27. DOI: 10.1007/s00018-018-2860-6
11. Lambert J.E., Ramos-Roman M.A., Browning J.D., Parks E.J. Increased de novo lipogenesis is a distinct characteristic of individuals with nonalcoholic fatty liver disease. *Gastroenterology.* 2014;146:726–35. DOI: 10.1053/j.gastro.2013.11.049
12. Ter Horst K.W., Serlie M.J. Fructose consumption, lipogenesis, and non-alcoholic fatty liver disease. *Nutrients.* 2017;9(9):981. DOI: 10.3390/nu9090981
13. Basaranoglu M., Basaranoglu G., Bugianesi E. Carbohydrate intake and nonalcoholic fatty liver disease: Fructose as a weapon of mass destruction. *Hepatobiliary Surg Nutr.* 2015;4:109–16. DOI: 10.3978/j.issn.2304-3881.2014.11.05
14. Jensen T., Abdelmalek M.F., Sullivan S., Kristen J Nadeau K.J., Green M., Roncal C., et al. Fructose and sugar: a major mediator of non-alcoholic fatty liver disease. *J Hepatol.* 2018;68:1063–75. DOI: 10.1016/j.jhep.2018.01.019
15. Birkenfeld A.L., Shulman G.I. Nonalcoholic fatty liver disease, hepatic insulin resistance, and type 2 diabetes. *Hepatology.* 2014;59:713–23. DOI: 10.1002/hep.26672
16. Ghorpade D.S., Ozcan L., Zheng Z., Nicoloro S.M., Shen Y., Chenet E., et al. Hepatocyte-secreted DPP4 in obesity promotes adipose inflammation and insulin resistance. *Nature.* 2018;555:673–77. DOI: 10.1038/nature26138
17. Ferramosca A., Zara V. Modulation of hepatic steatosis by dietary fatty acids. *World J Gastroenterol.* 2014;20:1746–55. DOI: 10.3748/wjg.v20.i7.1746
18. Malhi H., Gores G.J. Molecular mechanisms of lipotoxicity in nonalcoholic fatty liver disease. *Semin Liver Dis.* 2008;28:360–9. DOI: 10.1055/s-0028-1091980
19. Musso G., Cassader M., Paschetta E., Gambino R. Bioactive lipid species and metabolic pathways in progression and resolution of nonalcoholic steatohepatitis. *Gastroenterology.* 2018;155:282–302.e288. DOI: 10.1053/j.gastro.2018.06.031
20. Parry S.A., Rosqvist F., Mozes F.E., Cornfield T., Hutchinson M., Pichee M.-E., et al. Intrahepatic fat and postprandial glycemia increase after consumption of a diet enriched in saturated fat compared with free sugars. *Diabetes Care.* 2020;43:1134–41. DOI: 10.2337/dc19-2331
21. Драпкина О.М., Буюеворов А.О. Неалкогольная жировая болезнь как мультидисциплинарная патология. М.: Видокс. 2019. [Drapkina O.M., Bueverov A.O. Nonalcoholic fatty disease as a multidisciplinary pathology. Moscow: Vodox. 2019 (In Russ.)].
22. Buzzetti E., Pinzani M., Tschoatzis E.A. The multiple-hit pathogenesis of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD). *Metabolism.* 2016;65:1038–48. DOI: 10.1016/j.metabol.2015.12.012
23. Шифф Ю.Р., Соррел М.Ф., Мэддерей У.С. Алкогольные, лекарственные, генетические и метаболические заболевания; пер. с англ. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2011. [Schiff Y.R., Sorrell M.F., Maddrey W.S. Alcoholic, medicinal, genetic and metabolic diseases. Moscow: GEOTAR-Media, 2011 (In Russ.)].
24. European Association for the Study of the Liver (EASL); European Association for the Study of Diabetes (EASD); European Association for the Study of Obesity (EASO). EASL-EASD-EASO Clinical Practice Guidelines for the management of non-alcoholic fatty liver disease. *J Hepatol.* 2016;64(6):1388–402. DOI: 10.1016/j.jhep.2015.11.004
25. Chalasani N., Younossi Z., Lavine J.E., Charlton M., Cusi K., Rinella M., et al. The diagnosis and management of nonalcoholic fatty liver disease: Practice guidance from the American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatology.* 2018;67(1):328–57. DOI: 10.1002/hep.29367
26. Utzschneider K., Kahn S. The Role of Insulin Resistance in Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006;91(12):4753–61. DOI: 10.1210/jc.2006-0587
27. Targher G., Bertolini L., Scala L., Zoppini G., Zenari L., Falezza G. Non-alcoholic hepatic steatosis and its relation to increased plasma biomarkers of inflammation and endothelial dysfunction in non-diabetic men. Role of visceral adipose tissue. *Diabet Med.* 2005;22(10):1354–8. DOI: 10.1111/j.1464-5491.2005.01646.x
28. Diehl A.M., Li Z.P., Lin H.Z., Yang S.Q. Cytokines and the pathogenesis of non-alcoholic steatohepatitis. *Gut.* 2005;54(2):303–6. DOI: 10.1136/gut.2003.024935
29. Marchesini G., Bugianesi E., Forlani G., Cerrelli F., Lenzi M., Manini R., et al. Nonalcoholic fatty liver, steatohepatitis and the metabolic syndrome. *Hepatology.* 2003;37:917–23. DOI: 10.1053/jhep.2003.50161
30. Sasaki A., Nitta H., Otsuka K., Umemura A., Baba S., Obuchi T., et al. Vilstric surgery and non-alcoholic fatty liver disease: current and potential future treatments. *Front Endocrinol.* 2014;5:164. DOI: 10.3389/fendo.2014.00164
31. Shen J., Sakaida I., Uchida K., Terai S., Okita K. Leptin enhances TNF-alpha production via p38 and JNK MAPK in LPS-stimulated Kupffer cells. *Life Sci.* 2005;77:1502–15. DOI: 10.1016/j.lfs.2005.04.004
32. Subichin M., Clanton J., Makuszewski M., Bohon A., Zografakis J.G., Dan A. Liver disease in the morbidly obese: a review of 1000 consecutive patients undergoing weight loss surgery. *Surg Obes Relat Dis.* 2015;11:137–41. DOI: 10.1016/j.soird.2014.06.015
33. Stanton M.C., Chen S.-C., Jackson J.V., Rojas-Triana A., Kinsley D., Cui L., et al. Inflammatory signals shift from adipose to liver during high fat feeding and influence the development of steatohepatitis in mice. *J Inflamm.* 2011;8:8. DOI: 10.1186/1476-9255-8-8
34. Virtue S., Vidal-Puig A. Adipose tissue expandability, lipotoxicity and the metabolic syndrome – an allostatic

- perspective. *Biochim Biophys Acta*. 2010;1801:338–49. DOI: 10.1016/j.bbapap.2009.12.006
35. Stojasavljevic S., Gomercic Palcic M., Virovic Jukic L., Duvnjak L.S., Duvnjak M. Adipokines and proinflammatory cytokines, the key mediators in the pathogenesis of nonalcoholic fatty liver disease. *World J Gastroenterol.* 2014;20:18070–91. DOI: 10.3748/wjg.v20.i48.18070
36. Osborn O., Olefsky J.M. The cellular and signaling networks linking the immune system and metabolism in disease. *Nat Med.* 2012;18:363–74. DOI: 10.1038/nm.2627
37. Marra F., Svegliati-Baroni G. Lipotoxicity and the gut-liver axis in NASH pathogenesis. *J Hepatol.* 2018;68:280–95. DOI: 10.1016/j.jhep.2017.11.014
38. Di Maira G., Pastore M., Marra F. Liver fibrosis in the context of nonalcoholic steatohepatitis: the role of adipokines. *Minerva Gastroenterol Dietol.* 2018;64:39–50. DOI: 10.23736/S1121-421X.17.02427-8
39. Remmerie A., Martens L., Scott C.L. Macrophage subsets in obesity, aligning the liver and adipose tissue. *Front Endocrinol.* 2020;11:259. DOI: 10.3389/fendo.2020.00259
40. Machado M.V., Cortez-Pinto H. Gut microbiota and nonalcoholic fatty liver disease. *Ann Hepatol.* 2012;11(4): 440–9. DOI: 10.1016/S1665-2681(19)31457-7
41. Anstee Q.M., Targher G., Day C.P. Progression of NAFLD to diabetes mellitus, cardiovascular disease or cirrhosis. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2013;10:330–44. DOI: 10.1038/nrgastro.2013.41
42. Thomson A.W., Knolle P.A. Antigen-presenting cell function in the tolerogenic liver environment. *Nat Rev Immunol.* 2010;10:753–66. DOI: 10.1038/nri2858
43. Lotze M.T., Zeh H.J., Rubartelli A., Sparvero L.J., Amoscato A.A., Washburn N.R., et al. The grateful dead: damage-associated molecular pattern molecules and reduction/oxidation regulate immunity. *Immunol Rev.* 2007;220:60–81. DOI: 10.1111/j.1600-065X.2007.00579.x
44. Szabo G., Csak T. Inflamasomes in liver diseases. *J Hepatol.* 2012;57:642–54. DOI: 10.1016/j.jhep.2012.03.035
45. Luedde T., Schwabe R.F. NF-κB in the liver – linking injury, fibrosis and hepatocellular carcinoma. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2011;8:108–18. DOI: 10.1038/nrgastro.2010.213
46. Klein I., Cornejo J.C., Polakos N.K., John B., Wuensch S.A., Topham D.J., et al. Kupffer cell heterogeneity: functional properties of bone marrow derived and sessile hepatic macrophages. *Blood.* 2007;110:4077–85. DOI: 10.1182/blood-2007-02-073841
47. Tomita K., Tamiya G., Ando S., Chiyo T., Mizutani A., Kitamura N., et al. Tumour necrosis factor alpha signalling through activation of Kupffer cells plays an essential role in liver fibrosis of non-alcoholic steatohepatitis in mice. *Gut.* 2006;55:415–24. DOI: 10.1136/gut.2005.071118
48. Kremer M., Hines I.N., Milton R.J., Wheeler M.D. Favored T helper 1 response in a mouse model of hepatosteatosis is associated with enhanced T cell-mediated hepatitis. *Hepatology.* 2006;44:216–27. DOI: 10.1002/hep.21221
49. Ghazarian M., Revelo X.S., Nohr M.K., Luck H., Zeng K., Lei H., et al. Type I interferon responses drive intrahepatic T cells to promote metabolic syndrome. *Sci Immunol.* 2017;2(10):7616. DOI: 10.1126/sciimmunol.aai7616
50. Плотникова Е.Ю., Грачева Т.Ю., Ержанова Е.А. Роль кишечной микрофлоры в формировании неалкогольной жировой болезни печени. *Лечачий врач.* 2017;2:32–8. [Plotnikova E.Yu., Gracheva T.Yu., Yerzhanova E.A. The role of intestinal microflora in the formation of non-alcoholic fatty liver disease. *The Attending Physician.* 2017;2:32–8 (In Russ.)].
51. Poeta M., Pierri L., Vajro P. Gut-Liver Axis Derangement in Non-Alcoholic Fatty Liver Disease. *Children (Basel).* 2017;4:66. DOI: 10.3390/children4080066
52. Paolella G., Mandato C., Pierri L., Poeta M., Di Stasi M., Vajro P. Gut-liver axis and probiotics: their role in non-alcoholic fatty liver disease. *World J Gastroenterol.* 2014;20(42):15518–31. DOI: 10.3748/wjg.v20.i42.15518
53. Zorn A.M., Wells J.M. Vertebrate endoderm development and organ formation. *Annu Rev Cell Dev Biol.* 2009;25:221–51. DOI: 10.1146/annurev.cellbio.042308.113344
54. Zhang Y., Lee F.Y., Barrera G., Lee H., Vales C., Gonzalez F.J., et al. Activation of the nuclear receptor FXR improves hyperglycemia and hyperlipidemia in diabetic mice. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2006;103(4):1006–11. DOI: 10.1073/pnas.0506982103
55. Watanabe M., Houten S.M., Wang L., Moschetta A., Mangelsdorf D.J., Heyman R.A., et al. Bile acids lower triglyceride levels via a pathway involving FXR, SHP, and SREBP-1c. *J Clin Invest.* 2004;113(10):1408–18. DOI: 10.1172/JCI21025
56. Parseus A., Sommer N., Sommer F., Caesar R., Molinaro A., Stahlman M., et al. Microbiota-induced obesity requires farnesoid X receptor. *Gut.* 2017;66(3):429–37. DOI: 10.1136/gutjnl-2015-310283
57. Van Nierop F.S., Scheltema M.J., Eggink H.M., Pols T.W., Sonne D.P., Knop F.K., et al. Clinical relevance of the bile acid receptor TGR5 in metabolism. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2017;5(3):224–33. DOI: 10.1016/S2213-8587(16)30155-3
58. Amir M., Czaja M.J. Autophagy in nonalcoholic steatohepatitis. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol.* 2011;5(2):159–66. DOI: 10.1586/ehr.11.4
59. Wu P., Zhao J., Guo Y., Yu Y., Wu X., Xiao H. Ursodeoxycholic acid alleviates nonalcoholic fatty liver disease by inhibiting apoptosis and improving autophagy via activating AMPK. *Biochem Biophys Res Commun.* 2020;27;529(3):834–8. DOI: 10.1016/j.bbrc.2020.05.128
60. Kurashima Y., Kiyono H. Mucosal ecological network of epithelium and immune cells for gut homeostasis and tissue healing. *Annu Rev Immunol.* 2017;35:119–47. DOI: 10.1146/annurev-immunol-051116-052424
61. Nevo S., Kadouri N., Abramson J. Tuft cells: From the mucosa to the thymus. *Immunol Lett.* 2019;210:1–9. DOI: 10.1016/j.imlet.2019.02.003
62. Turner J.R. Intestinal mucosal barrier function in health and disease. *Nat Rev Immunol.* 2009;9:799–809. DOI: 10.1038/nri2653
63. Van Itallie C.M., Holmes J., Bridges A., Gookin J.L., Coccaro M.R., Proctor W., et al. The density of small tight junction pores varies among cell types and is increased by expression of claudin-2. *J Cell Sci.* 2008;121:298–305. DOI: 10.1242/jcs.021485
64. Clemente M.G., Mandato C., Poeta M., Vajro P. Pediatric non-alcoholic fatty liver disease: Recent solutions, unresolved issues, and future research directions. *World J Gastroenterol.* 2016;22:8078–93. DOI: 10.3748/wjg.v22.i36.8078
65. Ulluwishewa D., Anderson R.C., McNabb W.C., Moughan P.J., Wells J.M., Roy N.C. Regulation of tight junction permeability by intestinal bacteria and dietary components. *J Nutr.* 2011;141(5):769–76. DOI: 10.3945/jn.110.135657
66. Kapil S., Duseja A., Sharma B.K., Singla B., Chakraborti A., Das A., et al. Small intestinal bacterial overgrowth and toll-like receptor signaling in patients with non-alcoholic fatty liver disease. *J Gastroenterol Hepatol.* 2016;31(1):213–21. DOI: 10.1111/jgh.13058
67. Ахмедов В.А., Меликов Т.И. Генетические аспекты формирования неалкогольной жировой болезни печени. *Лечачий врач.* 2019;8:28–31. [Akhmedov V.A., Melikov T.I. Genetic aspects of the formation of non-alcoholic fatty liver disease. *The Attending Physician.* 2019;8:28–31 (In Russ.)].
68. Al-Serri A., Anstee Q.M., Valenti L., Nobili V., Leathart J.B.S., Dongiovanni P., et al. The sod2 c47t polymorphism influences NAFLD fibrosis severity: evidence from case-control and intra-familial allele association

- studie. *J Hepatol.* 2011;56(2):448–54. DOI: 10.1016/j.jhep.2011.05.029
69. Dongiovanni P., Romeo S., Valenti L. Genetic Factors in the Pathogenesis of Nonalcoholic Fatty Liver and Steatohepatitis. *BioMed Research International.* 2015;460190:10. DOI: 10.1155/2015/460190
70. Petersen K.F., Dufour S., Hariri A., Nelson-Williams C., Foo J.N., Zhang X.-M., et al. Apolipoprotein C3 gene variants in nonalcoholic fatty liver disease. *N Engl J Med.* 2010;362(12):1082–89. DOI: 10.1056/NEJMoa0907295
71. Sazci A., Akpinar G., Aygun C., Ergul E., Senturk O., Hulagu S. Association of apolipoprotein E polymorphisms in patients with non-alcoholic steatohepatitis. *Dig Dis Sci.* 2008;53(12):3218–24. DOI: 10.1007/s10620-008-0271-5
72. BasuRay S., Wang Y., Smagris E., Cohen J.C., Hobbs H.H. Accumulation of PNPLA3 on lipid droplets is the basis of associated hepatic steatosis. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2019;116:9521–26. DOI: 10.1073/pnas.1901974116
73. Kotronen A., Johansson L.E., Johansson L.M., Westerbacka J., Hamsten A., Bergholm R., et al. A common variant in PNPLA3, which encodes adiponutrin, is associated with liver fat content in humans. *Diabetologia.* 2009;52(6):1056–60. DOI: 10.1007/s00125-009-1285-z
74. Kawaguchi T., Sumida Y., Umemura A., Matsuo K., Takahashi M., Takamura T., et al. Japan Study Group of Nonalcoholic Fatty Liver, Genetic polymorphisms of the human PNPLA3 gene are strongly associated with severity of non-alcoholic fatty liver disease in Japanese. *PLoS One.* 2012;7(6):e38322. DOI: 10.1371/journal.pone.0038322
75. Zain S.M., Mohamed R., Mahadeva S., Cheah P.L., Rampal S., Basu R.C., et al. A multi-ethnic study of a PNPLA3 gene variant and its association with disease severity in non-alcoholic fatty liver disease. *Hum Genet.* 2012;131(7):1145–52. DOI: 10.1007/s00439-012-1141-y
76. Takeuchi Y., Ikeda F., Moritou Y., Hagiwara H., Yasunaka T., Kuwaki K., et al. The impact of patatin-like phospholipase domaincontaining protein 3 polymorphism on hepatocellular carcinoma prognosis. *J Gastroenterol.* 2012;48(3):405–12. DOI: 10.1007/s00535-012-0647-3.
77. Musso G., Gambino R., De Michiel F., Durazzo M., Pagano G., Cassader M. Adiponectin gene polymorphisms modulate acute adiponectin response to dietary fat: possible pathogenetic role in NASH. *Hepatology.* 2008;47(4):1167–77. DOI: 10.1002/hep.22142
78. Li X.-L., Sui J.-Q., Lu L.-L., Zhang N.-N., Xu X., Dong Q.-Y., et al. Gene polymorphisms associated with non-alcoholic fatty liver disease and coronary artery disease: a concise review. *Lipids Health Dis.* 2016;15:53. DOI: 10.1186/s12944-016-0221-8
79. Zhang C., Guo L., Guo X. Interaction of polymorphisms of Leptin receptor gene Gln223Arg, MnSOD9Ala/Val genes and smoking in nonalcoholic fatty liver disease. *Wei Sheng Yan Jiu.* 2014;43(5):724–31.
80. Jichitu A., Bungau S., Stanescu A.M.A., Vesca C.M., Toma M.M., Bustea C., et al. Non-Alcoholic Fatty Liver Disease and Cardiovascular Comorbidities: Pathophysiological Links, Diagnosis, and Therapeutic Management. *Diagnostics (Basel).* 2021;11(4):689. DOI: 10.3390/diagnostics11040689
81. Ивашкин В.Т., Маевская М.В., Павлов Ч.С., Тихонов И.Н., Широкова Е.Н., Буеверов А.О., и др. Клинические рекомендации по диагностике и лечению неалкогольной жировой болезни печени Российской общества по изучению печени и Российской гастроэнтерологической ассоциации. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии.* 2016;26(2):24–42 [Ivashkin V.T., Mayevskaya M.V., Pavlov Ch.S., Tikhonov I.N., Shirokova E.N., Bueverov A.O., et al. Clinical guidelines for the diagnosis and treatment of non-alcoholic fatty liver disease of the Russian Society for the Study of the Liver and the Russian Gastroenterological Association. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology.* 2016;26(2):24–42 (in Russ.)]. DOI:10.22416/1382-4376-2016-26-2-24-42
82. Шархун О.О. Формирование кардиометаболических нарушений при НАЖБП, ассоциированной с инсулинорезистентностью: автореф. ... дис. д-ра мед. наук. М., 2019 [Sharkhun O.O. Formation of cardiometabolic disorders in NAFLD associated with insulin resistance. Abstract of the dissertation for the degree of Doctor of Medical Sciences. Moscow, 2019 (In Russ.)].
83. Комова А.Г., Маевская М.В., Ивашкин В.Т. Принципы эффективной диагностики диффузных заболеваний печени на амбулаторном этапе. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии.* 2014;24(5):36–41. [Komova A.G., Mayevskaya M.V., Ivashkin V.T. Principles of effective diagnosis of diffuse liver diseases at the outpatient stage. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology.* 2014;24(5):36–41 (In Russ.)].
84. Povsic M., Wong O.Y., Perry R., Bottomley J. A Structured Literature Review of the Epidemiology and Disease Burden of Non- Alcoholic Steatohepatitis (NASH). *Adv Ther.* 2019;36(7):1574–94. DOI: 10.1007/s12325-019-00960-3
85. Estes C., Anstee Q.M., Arias-Loste M.T., Bantel H., Bellentani S., Caballeria J., et al. Modeling NAFLD disease burden in China, France, Germany, Italy, Japan, Spain, United Kingdom, and United States for the period 2016–2030. *J Hepatol.* 2018;69(4):896–904. DOI: 10.1016/j.jhep.2018.05.036
86. Lazo M., Clark J. The epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease: a global perspective. *Semin Liver Dis.* 2008;28(4):339–50. DOI: 10.1055/s-0028-1091978
87. Misra V., Khashab M., Chalasani N. Nonalcoholic Fatty Liver Disease and Cardiovascular Risk. *Curr Gastroenterol Rep.* 2009;11:50–5. DOI: 10.1007/s11894-009-0008-4
88. Stefan N., Kantartzis K., Haring H.-U. Causes and Metabolic Consequences of Fatty Liver. *Endocr Rev.* 2008;29(7):939–60. DOI: 10.1210/er.2008-0009
89. Musso G., Gambino R., Cassader M. Non-alcoholic fatty liver disease from pathogenesis to management: an update. *Obesity Reviews.* 2010;11(6):430–45. DOI: 10.1111/j.1467-789X.2009.00657.x
90. Ong J.P., Younossi Z. M. Epidemiology and natural history of NAFLD and NASH. *Clin Liver Dis.* 2007;11:1–16. DOI: 10.1016/j.cld.2007.02.009
91. Leite N.C., Salles G.F., Araujo A.L.E., Villela-Nogueira C.A., Cardoso C.R.L. Prevalence and associated factors of non-alcoholic fatty liver disease in patients with type-2 diabetes mellitus. *Liver Int.* 2009;29:113–9. DOI: 10.1111/j.1478-3231.2008.01718.x
92. Younossi Z. M., Koenig A.B., Abdellatif D., Fazel Y., Henry L., Wymer M. Global epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease — Meta-analytic assessment of prevalence, incidence and outcomes. *Hepatology.* 2016;64(1):73–84. DOI: 10.1002/hep.28431
93. Corey K.E., Kartoun U., Zheng H., Shaw S.Y. Development and Validation of an Algorithm to Identify Non-alcoholic Fatty Liver Disease in the Electronic Medical Record. *Dig Dis Sci.* 2016;61:913–9. DOI: 10.1007/s10620-015-3952-x
94. Targher G., Byrne C.D. Non-alcoholic fatty liver disease: an emerging driving force in chronic kidney disease. *Nat Rev Nephrol.* 2017;13:297–310. DOI: 10.1038/nrneph.2017.16
95. Musso G., Gambino R., Tabibian J.H., Eksedt M., Kechagias S., Hamaguchi M., et al. Association of non- alcoholic fatty liver disease with chronic kidney disease: a systematic review and meta-analysis. *PLoS Med.* 2014;11(7):e1001680. DOI: 10.1371/journal.pmed.1001680
96. Mantovani A., Zaza G., Byrne C.D., Byrne C.D., Lonardo A., Zoppini G., et al. Nonalcoholic fatty liv-

- er disease increases risk of incident chronic kidney disease: A systematic review and metaanalysis. *Metabolism*. 2018;79:64–76. DOI: 10.1016/j.metabol.2017.11.003
97. Park H., Dawwas G.K., Liu X., Nguyen M.H. Non-alcoholic fatty liver disease increases risk of incident advanced chronic kidney disease: a propensity-matched cohort study. *J Intern Med.* 2019;286:711–22. DOI: 10.1111/joim.12964
98. Yeung M.W., Wong G.L., Choi K.C., Luk A. O.-Y., Kwok R., Shu S. S.-T., et al. Advanced liver fibrosis but not steatosis is independently associated with albuminuria in Chinese patients with type 2 diabetes. *J Hepatol.* 2017 S0168-8278(17)32334-6. DOI: 10.1016/j.jhep.2017.09.020
99. Lombardi R., Airaghi L., Targher G., Serviddio G., Maffi G., Mantovani A., et al. Liver fibrosis by FibroScan® independently of established cardiovascular risk parameters associates with macrovascular and microvascular complications in patients with type 2 diabetes. *Liver Int.* 2020;40(2):347–54. DOI: 10.1111/liv.14274
100. Chon Y.E., Kim H.J., Choi Y.B., Hwang S.G., Rim K.S., Kim M.N., et al. Decrease in waist-to-hip ratio reduced the development of chronic kidney disease in non-obese non-alcoholic fatty liver disease. *Sci Rep.* 2020;10(1):8996. DOI: 10.1038/s41598-020-65940-y
101. Kleiner D.E., Brunt E.M. Nonalcoholic fatty liver disease: pathologic patterns and biopsy evaluation in clinical research. *Semin Liver Dis.* 2012;32(1):3–13. DOI: 10.1055/s-0032-1306421.
102. Kleiner D.E., Brunt E.M., Van Natta M., Behling C., Contos M.J., Cummings O. W., et al. Design and validation of a histological scoring system for nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology.* 2005;41(6):1313–21. DOI: 10.1002/hep.20701
103. Bedossa P. FLIP Pathology Consortium. Utility and appropriateness of the fatty liver inhibition of progression (FLIP) algorithm and steatosis, activity, and fibrosis (SAF) score in the evaluation of biopsies of nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology.* 2014;60(2):565–75. DOI: 10.1002/hep.27173
104. Bedossa P. Current histological classification of NAFLD: strength and limitations. *Hepatol Int.* 2013;7 Suppl 2:765–70. DOI: 10.1007/s12072-013-9446-z
105. Павлов Ч.С., Коновалова О.Н., Глушенков Д.В., Ивашин В.Т. Сфера клинического применения неинвазивных методов оценки фиброза печени: результаты собственных исследований в многопрофильном стационаре. *Клин мед.* 2009; 87(11): 40-44 [Pavlov Ch.S., Konovalova O.N., Glushenkov D.V., Ivashkin V.T. Range of clinical application of non-invasive methods of liver fibrosis estimation: original studies in versatile hospital. *Klin med.* 2009; 87(11): 40-44 (In Russ.)]
106. Harrison S.A., Torgerson S., Hayashi P., Ward J., Schenker S. Vitamin E and vitamin C treatment improves fibrosis in patients with nonalcoholic steatohepatitis. *Am J Gastroenterol.* 2003;98(11):2485–90. DOI: 10.1111/j.1572-0241.2003.08699.x
107. Basaranoglu M., Neuschwander-Tetri B.A. Nonalcoholic Fatty Liver Disease: Clinical Features and Pathogenesis. *Gastroenterol Hepatol.* 2006;2(4):282–91.
108. McCullough A.J. The epidemiology and risk factors of NASH. *Hepatology.* 2013;58(5):1644–54.
109. Obika M., Noguchi H. Diagnosis and evaluation of nonalcoholic fatty liver disease. *Exp Diabetes Res.* 2012;2012:145754. DOI: 10.1155/2012/145754
110. Younossi Z.M., Golabi P., De Avila L., Paik J.M., Srisibordi M., Fukui N., et al. The global epidemiology of NAFLD and NASH in patients with type 2 diabetes: A systematic review and meta-analysis. *J Hepatol.* 2019;71(4):793–801. DOI: 10.1016/j.jhep.2019.06.021
111. Дедов И.И., Шестакова М.В., Майоров А.Ю., Викулова О.К., Галстян Г.Р., Кураева Т.Л., и др. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом: Клинические рекомендации. *Сахарный диабет.* 2019; 22(1): 1–144. DOI: 10.14341/DM221S1. [Dedov I.I., Shestakova M.V., Mayorov A.Yu., Vikulova O.K., Galstyan G.R., Kuraeva T.L., et al. Standards of specialized diabetes care: Clinical guidelines. *Diabetes mellitus.* 2019; 22(1): 1–144. (In Russ.). DOI: 10.14341/DM221S1].
112. Fujii H., Kawada N. and Japan Study Group of NAFLD. The role of insulin resistance and diabetes in Nonalcoholic Fatty Liver Disease, *Int J Mol Sci.* 2020;21:3863. DOI: 10.3390/ijms21113863
113. Кутинченко Н.П., Мартсевич С.Ю., Лерман О.В., Балашов И.С., Невзорова В.А., Резник И.И. и др. Повышение эффективности гиполипидемической терапии у пациентов высокого сердечно-сосудистого риска с сочетанной патологией печени (результаты дополнительного анализа Исследования РАКУРС). *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии.* 2015;11(3):300–6. [Kutishenko N.P., Martsevich S.Yu., Lerman O.V., Balashov I.S., Nevzorova V.A., Reznik I.I., et al. The improvement of lipid-lowering therapy effectiveness on patients with high cardiovascular risk and concomitant liver disease (results of additional analysis of the RAKURS study). *Rational pharmacotherapy in cardiology.* 2015;11(3):300–6 (In Russ.)].
114. Targher G., Day C.P., Bonora E. Risk of cardiovascular disease in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *N Engl J Med.* 2010;363:1341–50. DOI: 10.1056/NEJMra0912063
115. Spinoza M., Stine J.G. Nonalcoholic Fatty Liver Disease—Evidence for a Thrombophilic State? *Curr Pharm Des.* 2020; 26(10):1036–44. DOI: 10.2174/138161282666200131101553
116. Verrijken A., Francque S., Mertens I., Prawitt J., Caron S., Hubens G., et al. Prothrombotic factors in histologically proven nonalcoholic fatty liver disease and nonalcoholic steatohepatitis. *Hepatology.* 2014;59(1):121–9. DOI: 10.1002/hep.26510
117. Balta G., Altay C., Gurgey A. PAI-1 gene 4G/5G genotype: A risk factor for thrombosis in vessels of internal organs. *Am J Hematol.* 2002;71(2):89–93. DOI: 10.1002/ajh.10192
118. Northup P.G., Argo C.K., Shah N., Caldwell S.H. Hypercoagulation and thrombophilia in nonalcoholic fatty liver disease: mechanisms, human evidence, therapeutic implications, and preventive implications. *Semin Liver Dis.* 2012;32(1):39–48. DOI: 10.1055/s-0032-1306425
119. Skurk T., Hauner H. Obesity and impaired fibrinolysis: role of adipose production of plasminogen activator inhibitor-1. *Int J Obes Relat Metab Disord.* 2004;28(11):1357–64. DOI: 10.1038/sj.ijo.0802778
120. Kotronen A., Joutsi-Korhonen L., Sevastianova K., Bergholm R., Hakkarainen A., Pietilainen K.H., et al. Increased coagulation factor VIII, IX, XI and XII activities in non-alcoholic fatty liver disease. *Liver Int.* 2011;31(2):176–83. DOI: 10.1111/j.1478-3231.2010.02375.x
121. Tripodi A., Fracanzani A.L., Primignani M., Chantarangkul V., Clerici M., Mannucci P.M., et al. Procoagulant imbalance in patients with non-alcoholic fatty liver disease. *J Hepatol.* 2014;61(1):148–54. DOI: 10.1016/j.jhep.2014.03.013
122. Ikura Y. Transitions of histopathologic criteria for diagnosis of nonalcoholic fatty liver disease during the last three decades. *World J Hepatol.* 2014;12(6):894–900. DOI: 10.4254/wjh.v6.i12.894
123. Hernaez R., Lazo M., Bonekamp S., Kamel I., Brancati F.L., Guallar E., et al. Diagnostic accuracy and reliability of ultrasonography for the detection of fatty liver: a meta-analysis. *Hepatology.* 2011;54(3):1082–90. DOI: 10.1002/hep.24452
124. Bril F., Ortiz-Lopez C., Lomonaco R., Orsak B., Freckleton M., Chintapalli K., et al. Clinical value of liver ultrasound for the diagnosis of nonalcoholic fatty liver disease in overweight and obese patients. *Liver Internat.* 2015;35(9):2139–46.

125. Ratziu V., Charlotte F., Heurtier A., Gombert S., Giral P., Bruckert E., et al. Sampling variability of liver biopsy in nonalcoholic fatty liver disease. *Gastroenterology*. 2005;128(7):1898–906. DOI: 10.1053/j.gastro.2005.03.084
126. Brunt E.M., Kleiner D.E., Wilson L.A., Belt P., Neuschwander-Tetri B.A., Network NCR. Nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) activity score and the histopathologic diagnosis in NAFLD: distinct clinicopathologic meanings. *Hepatology*. 2011; 53:810–820. DOI: 10.1002/hep.24127
127. Singh S., Allen A.M., Wang Z., Prokop L.J., Murad M.H., Loomba R. Fibrosis progression in nonalcoholic fatty liver vs nonalcoholic steatohepatitis: a systematic review and meta-analysis of paired-biopsy studies. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2015;13(4):643–54.e1–9. DOI: 10.1016/j.cgh.2014.04.014
128. EASL Clinical Practice Guidelines on non-invasive tests for evaluation of liver disease severity and prognosis – 2021 update. *J Hepatol*. 2021;75(3):659–89. DOI: 10.1016/j.jhep.2021.05.025
129. Fedchuk L., Nascimbeni F., Pais R., Charlotte F., Housset C., Ratziu V., et al. Performance and limitations of steatosis biomarkers in patients with non-alcoholic fatty liver disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 2014;40(10):1209–22. DOI: 10.1111/apt.12963
130. Gu J., Liu S., Du S., Zhang Q., Xiao J., Dong Q., et al. Diagnostic value of MRIPDFF for hepatic steatosis in patients with non-alcoholic fatty liver disease: a meta-analysis. *Eur Radiol*. 2019; 29(7):3564–73. DOI: 10.1007/s00330-019-06072-4
131. Petroff D., Blank V., Newsome P.N., Shalimar, Voican C.S., Thiele M., et al. Assessment of hepatic steatosis by controlled attenuation parameter using the M and XL probes: an individual patient data meta-analysis. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2021;6(3):185–98. DOI: 10.1016/S2468-1253(20)30357-5
132. Verhaegh P., Bavia R., Winkens B., Mascllee A., Jonkers D., Koek G. Noninvasive tests do not accurately differentiate nonalcoholic steatohepatitis from simple steatosis: a systematic review and meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2018;16:837–61. DOI: 10.1016/j.cgh.2017.08.024
133. Xiao G., Zhu S., Xiao X., Yan L., Yang J., Wu G. Comparison of laboratory tests, ultrasound, or magnetic resonance elastography to detect fibrosis in patients with nonalcoholic fatty liver disease: a meta-analysis. *Hepatology*. 2017;66(5):1486–501. DOI: 10.1002/hep.29302
134. Stauffer K., Halilbasic E., Spindelboeck W., Eilenberg M., Prager G., Stadlbauer V., et al. Evaluation and comparison of six noninvasive tests for prediction of significant or advanced fibrosis in nonalcoholic fatty liver disease. *United European Gastroenterol J*. 2019;7(8):1113–23. DOI: 10.1177/2050640619865133
135. Papatheodoridi M., Hiriart J.B., Lupson-Platon M., Bronte F., Boursier J., Elshaarawy O., et al. Refining the Baveno VI elastography criteria for the definition of compensated advanced chronic liver disease. *J Hepatol*. 2021;74(5):1109–16. DOI: 10.1016/j.jhep.2020.11.050
136. Jiang W., Huang S., Teng H., Wang P., Wu M., Zhou X., et al. Diagnostic accuracy of point shear wave elastography and transient elastography for staging hepatic fibrosis in patients with non-alcoholic fatty liver disease: a meta-analysis, *BMJ Open*. 2018;8(8):e021787. DOI: 10.1136/bmjopen-2018-021787
137. Vilar-Gomez E., Martinez-Perez Y., Calzadilla-Berrot L., Torres-Gonzalez A., Gra-Oramas B., Gonzalez-Fabian L., et al. Weight Loss Through Lifestyle Modification Significantly Reduces Features of Nonalcoholic Steatohepatitis. *Gastroenterology*. 2015;149(2):367–78. DOI: 10.1053/j.gastro.2015.04.005
138. Koutoukidis D.A., Astbury N.M., Tudor K.E., Morris E., Henry J.A., Noreik M., et al. Association of Weight Loss Interventions With Changes in Biomarkers of Non-alcoholic Fatty Liver Disease: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Intern Med*. 2019;179(9):1262–71. DOI: 10.1001/jamainternmed.2019.2248.
139. Keating S.E., Hackett D.A., George J., Johnson N.A. Exercise and non-alcoholic fatty liver disease: a systematic review and meta-analysis. *J Hepatol*. 2012;57(1):157–66. DOI: 10.1016/j.jhep.2012.02.023
140. Cheng S., Ge J., Zhao C., Le S., Yang Y., Ke D., et al. Effect of aerobic exercise and diet on liver fat in pre-diabetic patients with non-alcoholic-fatty-liver-disease: A randomized controlled trial. *Sci Rep*. 2017;7(1):15952. DOI: 10.1038/s41598-017-16159-x
141. Hallsworth K., Thoma C., Hollingsworth K.G., Cassidy S., Anstee Q.M., Day C.P., et al. Modified high-intensity interval training reduces liver fat and improves cardiac function in non-alcoholic fatty liver disease: a randomized controlled trial. *Clin Sci (Lond)*. 2015;129(12):1097–105. DOI: 10.1042/CS20150308
142. Hashida R., Kawaguchi T., Bekki M., Omoto M., Matsuse H., Nago T., et al. Aerobic vs. resistance exercise in non-alcoholic fatty liver disease: A systematic review. *J Hepatol*. 2017;66(1):142–52. DOI: 10.1016/j.jhep.2016.08.023
143. Katsagani C.N., Georgoulis M., Papatheodoridis G.V., Panagiota D.B., Kontogianni M.D. Effects of lifestyle interventions on clinical characteristics of patients with non-alcoholic fatty liver disease: A meta-analysis. *Metabolism*. 2017; 68:119–32. DOI: 10.1016/j.metabol.2016.12.006
144. Golabi P., Locklear C.T., Austin P., Afshar S., Byrns M., Gerber L., et al. Effectiveness of exercise in hepatic fat mobilization in non-alcoholic fatty liver disease: Systematic review. *World J Gastroenterol*. 2016;22(27):6318–27. DOI: 10.3748/wjg.v22.i27.6318
145. Smart N.A., King N., McFarlane J.R., Graham P.L., Dieberg G. Effect of exercise training on liver function in adults who are overweight or exhibit fatty liver disease: a systematic review and meta-analysis. *Br J Sports Med*. 2018;52(13):834–43. DOI: 10.1136/bjsports-2016-096197
146. Rector R.S., Thyfault J.P., Morris R.T., Laye M.J., Borensgasser S.J., Booth F.W., et al. Daily exercise increases hepatic fatty acid oxidation and prevents steatosis in Otsuka Long-Evans Tokushima Fatty rats. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. 2008; 294(3):G619–26. DOI: 10.1152/ajpgi.00428.2007
147. Ryan M.C., Itsiopoulos C., Thodis T., Ward G., Trost N., Hofferberth S., et al. The Mediterranean diet improves hepatic steatosis and insulin sensitivity in individuals with non-alcoholic fatty liver disease. *J Hepatol*. 2013; 59(1):138–43. DOI: 10.1016/j.jhep.2013.02.012
148. Kontogianni M.D., Tileli N., Margariti A., Georgoulis M., Deutsch M., Tiniakos D., et al. Adherence to the Mediterranean diet is associated with the severity of non-alcoholic fatty liver disease. *Clin Nutr*. 2014;33(4):678–83. DOI: 10.1016/j.clnu.2013.08.014
149. Saeed N., Nadeau B., Shannon C., Tincopa M. Evaluation of Dietary Approaches for the Treatment of Non-Alcoholic Fatty Liver Disease: A Systematic Review. *Nutrients*. 2019;11(12):3064. DOI: 10.3390/nu11123064
150. Moosavian S.P., Arab A., Paknahad Z. The effect of a Mediterranean diet on metabolic parameters in patients with non-alcoholic fatty liver disease: A systematic review of randomized controlled trials. *Clin Nutr ESPEN*. 2020;35:40–6. DOI: 10.1016/j.clnesp.2019.10.008
151. Tendler D., Lin S., Yancy W.S. Jr, Mavropoulos J., Sylvestre P., Rockey D.C., et al. The effect of a low-carbohydrate, ketogenic diet on nonalcoholic fatty liver disease: a pilot study. *Dig Dis Sci*. 2007;52(2):589–93. DOI: 10.1007/s10620-006-9433-5
152. Wong V.W., Wong G.L., Chan R.S., Shu S.S.-T., Cheung B. H.-K., Li L.S., et al. Beneficial effects of lifestyle intervention in non-obese patients with non-alcoholic fatty liver disease. *J Hepatol*. 2018;69(6):1349–56. DOI: 10.1016/j.jhep.2018.08.011

153. Francque S.M., Marchesini G., Kautz A., Walmsley M., Dorner R., Lazarus J.V., et al. Non-alcoholic fatty liver disease: A patient guideline. *JHEP Rep.* 2021;3(5):100322. DOI: 10.1016/j.jhepr.2021.100322
154. Xia Y., Zhang S., Zhang Q., Liu L., Meng G., Wu H., et al. Insoluble dietary fibre intake is associated with lower prevalence of newly-diagnosed non-alcoholic fatty liver disease in Chinese men: a large population-based cross-sectional study. *Nutr Metab (Lond)*. 2020;17:4. DOI: 10.1186/s12986-019-0420-1
155. 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
156. Kenneally S., Sier J.H., Moore J.B. Efficacy of dietary and physical activity intervention in non-alcoholic fatty liver disease: a systematic review. *BMJ Open Gastroenterol*. 2017;4(1):e000139. DOI: 10.1136/bmjgast-2017-000139
157. Parry S.A., Hodson L. Managing NAFLD in Type 2 Diabetes: The Effect of Lifestyle Interventions, a Narrative Review. *Adv Ther*. 2020;37(4):1381–406. DOI: 10.1007/s12325-020-01281-6
158. Lemstra M., Bird Y., Nwankwo C., Rogers M., Moraros J. Weight loss intervention adherence and factors promoting adherence: a meta-analysis. *Patient Prefer Adherence*. 2016;10:1547–59. DOI: 10.2147/PPA.S103649
159. Scragg J., Hallsworth K., Taylor G., Cassidy S., Haigh L., et al. Factors associated with engagement and adherence to a low-energy diet to promote 10 % weight loss in patients with clinically significant non-alcoholic fatty liver disease. *BMJ Open Gastroenterol*. 2021;8:e000678. DOI: 10.1136/bmjgast-2021-000678
160. El Hadi H., Di Vincenzo A., Vettor R., Rossato M. Cardio-Metabolic Disorders in Non-Alcoholic Fatty Liver Disease. *Int J Mol Sci*. 2019;20(9):2215. DOI: 10.3390/ijms20092215
161. Lizardi-Cervera J., Aguilar-Zapata D. Nonalcoholic fatty liver disease and its association with cardiovascular disease. *Annals of Hepatology*. 2009;8(1):S40–S43.
162. Angulo P., Kleiner D.E., Dam-Larsen S., Adams L.A., Bjornsson E.S., Charatcharoenwithaya P., et al. Liver Fibrosis, but No Other Histologic Features, Is Associated With Long-term Outcomes of Patients With Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Gastroenterology*. 2015;149(2):389–97.e10. DOI: 10.1053/j.gastro.2015.04.043
163. Polyzos S.A., Kang E.S., Boutari C., Rhee E.-J., Mantzoros C.S. Current and emerging pharmacological options for the treatment of nonalcoholic steatohepatitis. *Metabolism*. 2020;111S:154203. DOI: 10.1016/j.metabol.2020.154203
164. Xiang Z., Chen Y.P., Ma K.F., Ye Y.F., Zheng L., Yang Y.-D., et al. The role of ursodeoxycholic acid in non-alcoholic steatohepatitis: a systematic review. *BMC Gastroenterol*. 2013;13:140. DOI: 10.1186/1471-230X-13-140
165. Simental-Mendia M., Sánchez-García A., Simental-Mendia L.E. Effect of ursodeoxycholic acid on liver markers: A systematic review and meta-analysis of randomized placebo-controlled clinical trials. *Br J Clin Pharmacol*. 2020;86(8):1476–88. DOI: 10.1111/bcpt.14311
166. Younossi Z., Stepanova M., Ong J.P., Jacobson I.M., Bugianesi E., Duseja A., et al. Nonalcoholic steatohepatitis is the fastest growing cause of hepatocellular carcinoma in liver transplant candidates. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2019;17(4):748–55.e743. DOI: 10.1016/j.cgh.2018.05.057
167. Anstee Q.M., Reeves H.L., Kotsiliri E., Govaere O., Heikenwalder M. From NASH to HCC: current concepts and future challenges. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2019;16(7):411–28.30. DOI: 10.1038/s41575-019-0145-7
168. Liu H., Xu H.W., Zhang Y.Z., Huang Y., Han G.-Q., Liang T.-J., et al. Ursodeoxycholic acid induces apoptosis in hepatocellular carcinoma xenografts in mice. *World J Gastroenterol*. 2015;21(36):10367–74. DOI: 10.3748/wjg.v21.i36.10367
169. Zhang H., Xu H., Zhang C., Tang Q., Bi F. Ursodeoxycholic acid suppresses the malignant progression of colorectal cancer through TGR5-YAP axis. *Cell Death Discov*. 2021;7:207. DOI: 10.1038/s41420-021-00589-8
170. Alberts D.S., Martinez M.E., Hess L.M., Einspahr J.G., Green S.B., Bhattacharyya A.K., et al. Phoenix and Tucson Gastroenterologist Networks. Phase III trial of ursodeoxycholic acid to prevent colorectal adenoma recurrence. *J Natl Cancer Inst*. 2005;97(11):846–53. DOI: 10.1093/jnci/dji144
171. Simental-Mendia L.E., Simental-Mendia M., Sánchez-García A., Banach M., Serban M.-C., Cicero A.F.G., et al. Impact of ursodeoxycholic acid on circulating lipid concentrations: a systematic review and meta-analysis of randomized placebo-controlled trials. *Lipids Health Dis*. 2019;18(1):88. DOI: 10.1186/s12944-019-1041-4
172. Nadinskaia M., Maevskaia M., Ivashkin V., Kodzoeva Kh., Pirogova I., Chesnokov E., et al. Ursodeoxycholic acid as a means of preventing atherosclerosis, steatosis and liver fibrosis in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *World J Gastroenterol*. 2021;27(10):959–75. DOI: 10.3748/wjg.v27.i10.959
173. Маевская М.В., Надинская М.Ю., Луньков В.Д., Пирогова И.Ю., Чесноков Е.В., Кодзоева Х.Б. и др. Влияние урсодезоксихолевой кислоты на воспаление, стеатоз и фиброз печени и факторы атерогенеза у больных неалкогольной жировой болезнью печени: результаты исследования УСПЕХ. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2019;29(6):22–9. [Маевская М.В., Надинская М.Ю., Луньков В.Д., Пирогова И.Ю., Чесноков Е.В., Кодзоева Х.Б., et al. The effect of ursodeoxycholic acid on inflammation, steatosis and fibrosis of the liver and factors of atherogenesis in patients with non-alcoholic fatty liver disease: the results of the study SUCCESS. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2019;29(6):22–9 (In Russ.)]. DOI: 10.22416/1382-4376-2019-29-6-22-29
174. Sanyal A.J., Chalasani N., Kowdley K.V., McCullough A., Diehl A.M., Bass N.M., et al. Pioglitazone, vitamin E, or placebo for nonalcoholic steatohepatitis. *N Engl J Med*. 2010;362(18):1675–85. DOI: 10.1056/NEJMoa0907929
175. Ando Y., Jou J.H. Nonalcoholic Fatty Liver Disease and Recent Guideline Updates. *Clin Liver Dis (Hoboken)*. 2021;17(1):23–8. DOI: 10.1002/cld.1045.
176. Bril F., Biernacki D.M., Kalavalapalli S., Lomano R., Subbarayan S.K., Lai J., et al. Role of Vitamin E for Nonalcoholic Steatohepatitis in Patients With Type 2 Diabetes: A Randomized Controlled Trial. *Diabetes Care*. 2019;42(8):1481–8. DOI: 10.2337/dc19-0167
177. Miller E.R. 3rd, Pastor-Barriuso R., Dalal D., Riemersma R.A., Appel L.J., Guallar E. Meta-analysis: high-dosage vitamin E supplementation may increase all-cause mortality. *Ann Intern Med*. 2005;142(1):37–46. DOI: 10.7326/0003-4819-142-1-200501040-00110
178. Abner E.L., Schmitt FA., Mendiondo MS., Marcus J.L., Kryscio R.J. Vitamin E and all-cause mortality: a meta-analysis. *Curr Aging Sci*. 2011;4(2):158–70. DOI: 10.2174/1874609811104020158
179. Dufour J.F., Oneta C.M., Gonvers J.J., Bihl F., Cerny A., Cereda, J.-M., et al. Randomized placebo-controlled trial of Ursodeoxycholic acid with vitamin e in non-alcoholic steatohepatitis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2006;4(12):1537–43. DOI: 10.1016/j.cgh.2006.09.025
180. Balmer M.L., Siegrist K., Zimmermann A., Dufour J.F. Effects of Ursodeoxycholic acid in combination with vitamin E on adipokines and apoptosis in patients with non-alcoholic steatohepatitis.

- Liver Int.* 2009;29(8):1184–8. DOI: 10.1111/j.1478-3231.2009.02037.x
181. Anstee Q.M., Day C.P. S-adenosylmethionine (SAMe) therapy in liver disease: a review of current evidence and clinical utility. *J Hepatol.* 2012;57(5):1097–109. DOI: 10.1016/j.jhep.2012.04.041
182. Manzillo G., Piccinino F., Surrenti C., Frezza M., Giudici G.A., et al. Multicentre Double-Blind Placebo-Controlled Study of Intravenous and Oral S-Adenosyl-L-Methionine (SAMe) in Cholestatic Patients with Liver Disease. *Drug Invest.* 1994;24:90–100. DOI: 10.1007/BF03258369
183. Shankar R., Virukalpattigopalratham M.P., Singh T. Heptral (Ademetionine) in intrahepatic cholestasis due to chronic non-alcoholic liver disease: subgroup analysis of results of a multicentre observational study in India. *Journal of Clinical and Experimental Hepatology.* 2014;4(S2):s30–8.
184. Armstrong M.J., Gaunt P., Aithal G.P., Barton D., Hull D., Parker R., et al. Liraglutide safety and efficacy in patients with non-alcoholic steatohepatitis (LEAN): a multicentre, double-blind, randomised, placebo-controlled phase 2 study. *Lancet.* 2016;387(10019):679–90. DOI: 10.1016/S0140-6736(15)00803-X
185. Newsome P.N., Buchholtz K., Cusi K., Linder M., Okanoue T., Ratziu V., et al. NN9931-4296 Investigators. A Placebo-Controlled Trial of Subcutaneous Semaglutide in Nonalcoholic Steatohepatitis. *N Engl J Med.* 2021;384(12):1113–24. DOI: 10.1056/NEJMoa2028395
186. Cusi K., Orsak B., Bril F., Lomonaco R., Hecht J., Ortiz-Lopez, C., et al. Long-Term Pioglitazone Treatment for Patients With Nonalcoholic Steatohepatitis and Prediabetes or Type 2 Diabetes Mellitus: A Randomized Trial. *Ann Intern Med.* 2016;165(5):305–15. DOI: 10.7326/M15-1774
187. Musso G., Cassader M., Paschetta E., Gambino R. Thiazolidinediones and Advanced Liver Fibrosis in Non-alcoholic Steatohepatitis: A Meta-analysis. *JAMA Intern Med.* 2017;177(5):633–40. DOI: 10.1001/jamainternmed.2016.9607
188. Gautam A., Agrawal P.K., Doneria J., Nigam A. Effects of Canagliflozin on Abnormal Liver Function Tests in Patients of Type 2 Diabetes with Non-Alcoholic Fatty Liver Disease. *J Assoc Physicians India.* 2018;66(8):62–6.
189. Budd J., Cusi K. Role of Agents for the Treatment of Diabetes in the Management of Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Curr Diab Rep.* 2020;20(11):59. DOI: 10.1007/s11892-020-01349-1
190. Sánchez-García A., Sahebkar A., Simental-Mendía M., Simental- Mendía L.E. Effect of ursodeoxycholic acid on glycemic markers: A systematic review and meta-analysis of clinical trials. *Pharmacol Res.* 2018;135:144–9. DOI: 10.1016/j.phrs.2018.08.008
191. Li Y., Liu L., Wang B., Wang J., Chen D. Metformin in non-alcoholic fatty liver disease: a systematic review and meta-analysis. *Biomed Rep.* 2013;1:57–64. DOI: 10.3892/br.2012.18
192. Musso G., Gambino R., Cassader M., Pagano G. A meta-analysis of randomized trials for the treatment of nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology.* 2010;52:79–104. DOI: 10.1002/hep.23623
193. Ma S., Zheng Y., Xiao Y., Zhou P., Tan H. Meta-analysis of studies using metformin as a reducer for liver cancer risk in diabetic patients. *Medicine (Baltimore).* 2017;96(19):e6888. DOI: 10.1097/MD.0000000000006888
194. Haufe S., Engeil S., Kast P., Bohnke J., Utz W., Haas V., et al. Randomized comparison of reduced fat and reduced carbohydrate hypocaloric diets on intrahepatic fat in overweight and obese human subjects. *Hepatology.* 2011;53(5):1504–14. DOI: 10.1002/hep.24242
195. Asrih M., Jornayvaz F.R. Diets and nonalcoholic fatty liver disease: the good and the bad. *Clin Nutr.* 2014;33(2):186–90. DOI: 10.1016/j.clnu.2013.11.003
196. Houmard J.A., Tanner C.J., Slentz C.A., Duscha B.D., McCartney J.S., Kraus W.E. Effect of the volume and intensity of exercise training on insulin sensitivity. *J Appl Physiol.* 2004;96(1):101–6. DOI: 10.1152/japplphysiol.00707.2003
197. Kopp C.W., Kopp H.P., Steiner S., Kriwanek S., Krzyzanowska K., Bartok A., et al. Weight loss reduces tissue factor in morbidly obese patients. *Obes Res.* 2003;11(8):950–6. DOI: 10.1038/oby.2003.131.
198. Sanyal A.J., Friedman S.L., McCullough A.J., Dimick-Santos L.; American Association for the Study of Liver Diseases; United States Food and Drug Administration. Challenges and opportunities in drug and biomarker development for nonalcoholic steatohepatitis: findings and recommendations from an American Association for the Study of Liver Diseases-U.S. Food and Drug Administration Joint Workshop. *Hepatology.* 2015;61(4):1392–405. DOI: 10.1002/hep.27678
199. Vilbsøll T., Christensen M., Junker A.E., Knop F.K., Gluud L.L. Effects of glucagon-like peptide-1 receptor agonists on weight loss: systematic review and meta-analyses of randomised controlled trials. *BMJ.* 2012;344:d7771. DOI: 10.1136/bmj.d7771
200. Lassailly G., Caiazzo R., Buob D., Pigeyre M., Verkindt H., Labreuche J., et al. Bariatric Surgery Reduces Features of Nonalcoholic Steatohepatitis in Morbidly Obese Patients. *Gastroenterology.* 2015;149(2):379–88; quiz e15–6. DOI: 10.1053/j.gastro.2015.04.014
201. Bower G., Toma T., Harling L., Jiao L.R., Efthimiou E., Darzi A., et al. Bariatric Surgery and Non-Alcoholic Fatty Liver Disease: a Systematic Review of Liver Biochemistry and Histology. *Obes Surg.* 2015;25(12):2280–9. DOI: 10.1007/s11695-015-1691-x
202. Dongiovanni P., Petta S., Mannisto V., Mancina R.M., Pipitone R., Karja V., et al. Statin use and nonalcoholic steatohepatitis in at risk individuals. *J Hepatol.* 2015;63(3):705–12. DOI: 10.1016/j.jhep.2015.05.006
203. Mach F., Baigent C., Catapano A.L., Koskinas K.C., Casula M., Badimon L., et al. ESC Scientific Document Group. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. *Eur Heart J.* 2020;41(1):111–88. DOI: 10.1093/eurheartj/ehz455
204. Simon T.G., Duberg A.S., Aleman S., Hagstrom H., Nguyen L.H., Khalili H., et al. Lipophilic statins and risk for hepatocellular carcinoma and death in patients with chronic viral hepatitis: results from a Nationwide Swedish Population. *Ann Intern Med.* 2019;171(5):318–27. DOI: 10.7326/M18-2753
205. Athyros V.G., Boutari C., Stavropoulos K., Aganostis P., Imprailos K.P., Doumas M., et al. Statins: An Under-Appreciated Asset for the Prevention and the Treatment of NAFLD or NASH and the Related Cardiovascular Risk. *Curr Vasc Pharmacol.* 2018;16(3):246–53. DOI: 10.2174/1570161115666170621082910
206. Марцевич С.Ю., Кутинченко Н.П., Дроздова Л.Ю., Лерман О.В., Неизорова В.А., Резник И.И. и др. Исследование РАКУРС: повышение эффективности и безопасности терапии статинами у больных с заболеваниями печени, желчного пузыря и/или желчевыводящих путей с помощью урсодезоксихолевой кислоты. *Терапевтический архив.* 2014;86(12):48–52. [Martsevich S.Yu., Kutishenko N.P., Drozdova L.Yu., Lerman O.V., Nezvorova V.A., Reznik I.I., et al. Research PERSPECTIVE: improving the effectiveness and safety of statin therapy in patients with diseases of the liver, gallbladder and/or biliary tract using ursodeoxycholic acid. *Terapevticheskii Arkhiv* (Ter. Arkh.). 2014;86(12):48–52 (In Russ.).] DOI: 10.17116/terarkh2014861248-52
207. Cabezas G.R. Efecto del ácido ursodesoxicólico combinado con estatinas para el tratamiento de la hipercolesterolemia: ensayo clínico prospectivo [Effect of ursodeoxycholic acid combined with statins in hypercholesterolemia treatment: a prospective clinical trial]. *Rev Clin Esp.*

- 2004 Dec;204(12):632–5. Spanish. DOI: 10.1016/s0014-2565(04)71566-0
208. Nakade Y., Murotani K., Inoue T., Kobayashi Y., Yamamoto T., Ishii N., et al. Ezetimibe for the treatment of non-alcoholic fatty liver disease: A meta-analysis. *Hepatol Res.* 2017;47(13):1417–28. DOI: 10.1111/hepr.12887
209. Lee C.H., Fu Y., Yang S.J., Chi C.C. Effects of Omega-3 Polyunsaturated Fatty Acid Supplementation on Non-Alcoholic Fatty Liver: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Nutrients.* 2020;12(9):2769. DOI: 10.3390/nu12092769
210. Heda R., Yazawa M., Shi M., Bhaskaran M., Aloor F.Z., Thuluvath P.J., et al. Non-alcoholic fatty liver and chronic kidney disease: Retrospect, introspect, and prospect. *World J Gastroenterol.* 2021;27(17):1864–82. DOI: 10.3748/wjg.v27.i17.1864
211. Monteillet L., Gjorgjieva M., Silva M., Verzieux V., Imikirene L., Duchamp A., et al. Intracellular lipids are an independent cause of liver injury and chronic kidney disease in non-alcoholic fatty liver disease-like context. *Mol Metab.* 2018;16:100–15. DOI: 10.1016/j.molmet.2018.07.006
212. Shimano H., Sato R. SREBP-regulated lipid metabolism: convergent physiology – divergent pathophysiology. *Nat Rev Endocrinol.* 2017;13:710–30. DOI: 10.1038/nrendo.2017.91
213. Marcuccilli M., Chonchol M. NAFLD and Chronic Kidney Disease. *Int J Mol Sci.* 2016;17(4):562. DOI: 10.3390/ijms17040562
214. Yang J.D., Hainaut P., Gores G.J., Amadou A., Plymouth A., Roberts L.R. A global view of hepatocellular carcinoma: trends, risk, prevention and management. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2019;16:589–604. DOI: 10.1038/s41575-019-0186-y
215. Piscaglia F., Svegliati-Baroni G., Barchetti A., Pecorelli A., Marinelli S., Tiribelli C., et al. Clinical patterns of hepatocellular carcinoma in nonalcoholic fatty liver disease: a multicenter prospective study. *Hepatology.* 2016;63(3):827–38. DOI: 10.1002/hep.28368.
216. Stine J.G., Wentworth B.J., Zimmet A., Rinella M.E., Loomba R., Caldwell S.H., et al. Systematic review with meta-analysis: risk of hepatocellular carcinoma in non-alcoholic steatohepatitis without cirrhosis compared to other liver diseases. *Aliment Pharmacol Ther.* 2018;48(7):696–703. DOI: 10.1111/apt.14937
217. Barchetta I., Angelico F., Del Ben M., Baroni M.G., Pozzilli P., Morini S., et al. Strong association between non alcoholic fatty liver disease (NAFLD) and low 25(OH) vitamin D levels in an adult population with normal serum liver enzymes. *BMC Med.* 2011;9:85. DOI: 10.1186/1741-7015-9-85
218. El-Sayed M.S., El-Sayed A., Ahmadizad S. Exercise and training effects on blood haemostasis in health and disease: an update. *Sports Med.* 2004;34(3):181–200. DOI: 10.2165/00007256-200434030-00004
219. Womack C.J., Nagelkirk P.R., Coughlin A.M. Exercise-induced changes in coagulation and fibrinolysis in healthy populations and patients with cardiovascular disease. *Sports Med.* 2003;33(11):795–807. DOI: 10.2165/00007256-20033110-00002
220. Van Stralen K.J., Le Cessie S., Rosendaal F.R., Doggen C.J. Regular sports activities decrease the risk of venous thrombosis. *J Thromb Haemost.* 2007;5(11):2186–92. DOI: 10.1111/j.1538-7836.2007.02732.x
221. Huh J.H., Ahn S.V., Koh S.B., Choi E., Kim J.Y., Sung K.-C., et al. A Prospective Study of fatty liver index and incident hypertension: the KoGES-ARIRANG Study. *PLOS One.* 2015;10(11):e0143560. DOI: 10.1371/journal.pone.0143560
222. Lau K., Lorbeer R., Haring R., Schmidt C.O., Walla-schofski H., Nauck M., et al. The association between fatty liver disease and blood pressure in a population-based prospective longitudinal study. *J Hypertens.* 2010;28(9):1829–35. DOI: 10.1097/JHH.0b013e32833c211b
223. Ryoo J.H., Ham W.T., Choi J.M., Kang M.A., An S.H., Lee J.-K., et al. Clinical significance of non-alcoholic fatty liver disease as a risk factor for prehypertension. *J Korean Med Sci.* 2014;29(7):973–9. DOI: 10.3346/jkms.2014.29.7.973
224. Ryoo J.H., Suh Y.J., Shin H.C., Cho Y.K., Choi J.M., Park S.K. Clinical association between non-alcoholic fatty liver disease and the development of hypertension. *J Gastroenterol Hepatol.* 2014;29(11):1926–31. DOI: 10.1111/jgh.12643
225. Sung K.C., Wild S.H., Byrne C.D. Development of new fatty liver, or resolution of existing fatty liver, over five years of follow-up, and risk of incident hypertension. *J Hepatol.* 2014;60:1040–45. DOI: 10.1016/j.jhep.2014.01.009
226. Kupchak B.R., Creighton B.C., Aristizabal J.C., Dunn-Lewis C., Volk B.M., Ballard K.D., et al. Beneficial effects of habitual resistance exercise training on coagulation and fibrinolytic responses. *Thromb Res.* 2013;131(6):e227–34. DOI: 10.1016/j.thromres.2013.02.014
227. Stokes C.S., Gluud L.L., Casper M., Lammert F. Ursodeoxycholic acid and diets higher in fat prevent gallbladder stones during weight loss: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2014;12(7):1090–100.e2; quiz e61. DOI: 10.1016/j.cgh.2013.11.031
228. Boerlage T.C.C., Haal S., Maurits de Brauw L., Acherman Y.I.Z., Bruin S., van de Laar A.W.J.M., et al. Ursodeoxycholic acid for the prevention of symptomatic gallstone disease after bariatric surgery: study protocol for a randomized controlled trial (UPGRADE trial). *BMC Gastroenterol.* 2017;17(1):164. DOI: 10.1186/s12876-017-0674-x
229. Geh D., Anstee Q.M., Reeves H.L. NAFLD-Associated HCC: Progress and Opportunities. *J Hepatocell Carcinoma.* 2021;8:223–39. DOI: 10.2147/JHC.S272213
230. Singal A., Volk M. L., Waljee A., Salgia R., Higgins P., Rogers M.A.M., et al. Meta-analysis: surveillance with ultrasound for early-stage hepatocellular carcinoma in patients with cirrhosis. *Aliment Pharmacol Ther.* 2009;30(1):37–47. DOI: 10.1111/j.1365-2036.2009.04014.x

## Appendix A2.

### Clinical Practice Guidelines Development Methodology

The proposed recommendations aim to bring to practitioners modern ideas about the etiology and pathogenesis of NAFLD, to introduce the currently used algorithms for diagnosis, prognosis and treatment.

**Target Audience of the Clinical Practice Guidelines:**

1. Gastroenterologists.
2. General practitioners (family doctors).
3. Primary care doctors.
4. Cardiologists.
5. Endocrinologists.
6. Oncologists.

*Table 1.* Evidence Level Rating Scale (EL) for Diagnostic Methods (Diagnostic Interventions)

EL	Interpretation
1	Systematic reviews of trials with reference method control or systematic review of randomized clinical trials using meta-analysis
2	Individual trials with reference method control or individual randomized clinical trials and systematic reviews of trials of any design, excluding randomized clinical trials, using meta-analysis
3	Trials without sequential control with a reference method or trials with a reference method that is not independent of the study method or non-randomized comparative studies, including cohort studies
4	Non-comparative studies, description of a clinical case
5	Only a rationale for the mechanism of action or expert opinion is available

*Table 2.* Evidence Levels with Indication of the Evidence Level Classification (EL) used

EL	Interpretation
1	Systematic review of randomized clinical trials using meta-analysis
2	Individual randomized clinical trials and systematic reviews of trials of any design, excluding randomized clinical trials, using meta-analysis
3	Non-randomized comparative studies, including cohort studies
4	Non-comparative trials, description of a case or case series, case-control study
5	Only a rationale for the intervention action mechanism (preclinical studies) or expert opinion is available

*Table 3.* Recommendation Grades (RG) with Indication of the Recommendation Grade Classification Used

EL	Interpretation
A	Strong recommendation (all efficacy endpoints (outcomes) considered are important, all trials are of high or satisfactory methodological quality, their findings are consistent for the outcomes of interest)
B	Conditional recommendation (not all efficacy endpoints (outcomes) considered are important, not all trials are of high or satisfactory methodological quality, and/or their findings are inconsistent for the outcomes of interest)
C	Weak recommendation (absence of proper quality evidence (all efficacy endpoints (outcomes) considered are unimportant, all studies are of low methodological quality and their findings are inconsistent for the outcomes of interest)

### Procedure for Updating Clinical Practice Guidelines

The mechanism for updating the Clinical Practice Guidelines provides for their systematic updating at least once every three years, as well as when new evidence-based medicine data appear related to issues of the diagnosis, treatment, prevention and rehabilitation of specific diseases, or when there are reasonable additions/comments to previously approved CPG, but not more than once every 6 months.

### Appendix A3. Reference Materials, Including Compliance with Indications and Contraindications for Use, Methods of Administration and Doses of Medications, Instructions for Use of the Medication

These Clinical Practice Guidelines have been developed in line with the following legal documents:

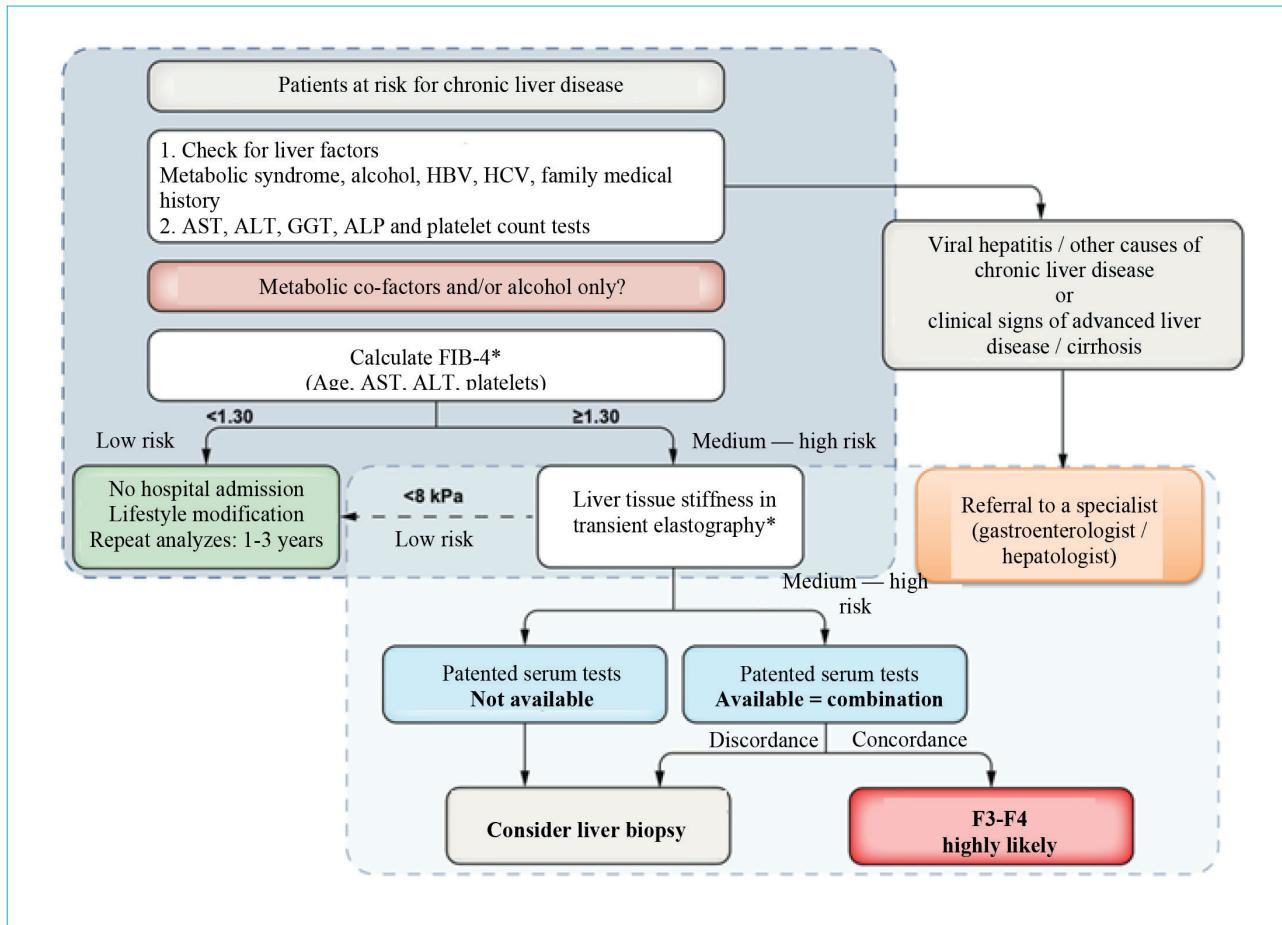
1. Order of the Ministry of Health and Social Development of the Russian Federation d/d November 12, 2012 No. 906n "On Approval of

the Procedure for Providing Medical Care to the Population in the Gastroenterology Profile".

2. Order of the Ministry of Health of the Russian Federation d/d May 10, 2017 No. 203n "On Approval of the Criteria for Medical Care Quality Assessment".

3. Order of the Ministry of Health of the Russian Federation d/d December 27, 2007 No. 811 "On Approval of the Standard of Medical Care for Patients with Other Liver Diseases (in Providing Specialized Care)".

### Appendix B. Doctor's Action Algorithms



### Appendix C. Patient Information

The main factors leading to non-alcoholic fatty liver disease are a sedentary lifestyle and excess weight. Very often, non-alcoholic fatty liver disease is associated with other diseases, such as diabetes mellitus, impaired cholesterol metabolism, vascular atherosclerosis, and hypertensive disease. In some people, this disease can lead to liver cirrhosis, and in some individuals, it can be complicated by the development of liver cancer. The main treatment for non-alcoholic fatty liver disease is changing lifestyle in order to lose weight: proper diet and physical activity. In your diet, you need to increase the content of olive oil, vegetables, fruit and nuts, legumes, whole grains, fish and seafood. It is necessary to reduce the consumption of red meat, processed foods, alcohol, fructose, saturated fats, sweets, sugary drinks, ultra-processed foods, and refined carbohydrates. Try to do 30–60 minutes of exercise 3–5 times a week, e.g. Nordic walking or high-intensity exercise on a bicycle ergometer. Losing weight by 10 % from the original one will significantly reduce inflammation in the liver and risk of cardiovascular complications

(stroke, heart attack). You also need to be under the constant supervision of the doctor, who will determine the list of necessary studies and their frequency, and will prescribe a drug therapy, if necessary.

### Appendix D1–D2.

#### Rating Scales, Questionnaires and other Assessment Tools of the Patient's Condition, Given in the Clinical Practice Guidelines Annex D1.

##### NAS Score (NAFLD Activity Score) [104].

Title in Russian: Шкала оценки активности НАЖБП (NAFLD Activity Score)

Source: Consensus of expert morphologists CRN (Clinical Research Network), 2005

Purpose: for semi-quantitative evaluation of severity and stage of NAFLD

Content (template): The score assesses the degree of morphological changes with a numerical score (0 to 8): severity of hepatic steatosis, intralobular (lobular) inflammation, hepatocyte ballooning, and fibrosis stage.

Steatosis (%)	Lobular inflammation*	Ballooning
<5 (0 points)	none (0 points)	none (0 points)
5–33 (1 point)	<2 foci per field of vision (1 point)	mild (1 point)
34–66 (2 points)	2–4 foci (2 points)	moderate/severe (2 points)
Hepatic fibrosis (stages)	1a, b: zone 3 acini 1c: portal fibrosis 2: zone 3 acini + portal /periacinal fibrosis 3: fibrous septa 4: pseudolobules, impaired architectonics of the liver tissue (cirrhosis)	

Note.\* The presence of accumulations of cells of the inflammatory infiltrate with an increase of 20.

#### Key (interpretation):

- NAS 0–2 – NASH diagnosis is unlikely;
- NAS 3–4 – “grey zone”, the patient may have NASH;
- NAS  $\geq 5$  – a likely NASH diagnosis.

**Appendix D2. SAF Scale [103]**

Title in Russian: Шкала для полуоколичественной оценки тяжести НАЖБП (Scale for Semi-Quantitative Evaluation of NAFLD Severity)

Source: FLIP pathology consortium, 2014

Purpose: for semi-quantitative evaluation of NAFLD severity

**Content (template):** The scale includes such histologic characteristics of NAFLD as steatosis intensity (S, steatosis), ballooning and lobular inflammation (A, activity), and liver fibrosis stage (F, fibrosis).

Parameter	Severity of changes	Score
S: steatosis (0–3)	<5	0
	5–33	1
	33–66	2
	>66*	3
A: activity (0–4)	Ballooning	
	None	0
	Accumulations of normal sized hepatocytes with a round shape and pale cytoplasm	1
	Same, but there are also enlarged cells in quantity at least twice as large as normal ones.	2
	Lobular inflammation ( $\geq 2$ inflammatory cells at $20 \times$ magnification)	
	None	0
	<2 foci per lobule	1
	>2 foci per lobule	2
F: fibrosis (0–4)	None	0
	Perisinusoidal OR portal fibrosis	1
	Perisinusoidal AND portal fibrosis without bridging fibrosis	2
	Same AND bridging fibrosis	3
	Cirrhosis	4
Total points:		0–11

Note. \* the presence of (sub)total hepatic steatosis in young patients, especially without evidence of the metabolic syndrome, requires evaluation of lysosomal acid lipase (LAL) activity to rule out cholesterol ester storage disease/Wolman disease or patient's examination for Wilson disease. A more rare cause may be the carriership of recessive POLG, DGUOK, or MPV17 mutations that are characteristic of mitochondrial diseases.

**Key (interpretation):** the evaluation result is recorded as an index S1A2F3, S2A1F1, etc.

### Information about the authors

**Vladimir T. Ivashkin** — Dr. Sci. (Med.), Full Member of the Russian Academy of Sciences, Prof., Departmental Head, Department of Internal Disease Propaedeutics, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University.  
Contact information: ivashkin\_v\_t@staff.sechenov.ru; 119435, Moscow, Pogodinskaya str., 1, bld. 1.  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6815-6015>

**Marina V. Maevskaia** — Dr. Sci. (Med.), Prof., I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).  
Contact information: mvmaevskaya@me.com; 119435, Moscow, Pogodinskaya str., 1, bld. 1.  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8913-140X>

**Maria S. Zharkova\*** — Cand. Sci. (Med.), Head of the Department of Hepatology, Vasilenko Clinic of Internal Disease Propaedeutics, Gastroenterology and Hepatology, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).  
Contact information: zharkovamaria@mail.ru; 119435, Moscow, Pogodinskaya str., 1, bld. 1.  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5939-1032>

**Yulia V. Kotovskaya** — Dr. Sci. (Med.), Prof. of the Aging Diseases Chair, Pirogov Russian National Research Medical University, Deputy Director of Russian Clinical and Research Center of Gerontology.  
Contact information: kotovskaya\_yv@rgnkc.ru; 129226, Moscow, 1st Leonova str., 16.  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1628-5093>

**Olga N. Tkacheva** — Dr. Sci. (Med.), Prof., Head of the Aging Diseases Chair, Pirogov Russian National Research Medical University, Chief consultant gerontologist.  
Contact information: tkacheva@rgnkc.ru; 129226, Moscow, 1st Leonova str., 16.  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4193-688X>

**Ekaterina A. Troshina** — Dr. Sci. (Med.), Prof., Associate Member of the Russian Academy of Sciences, Deputy Director of Endocrinology Research Centre, Head of the Institute of Clinical Endocrinology.  
Contact information: troshina@inbox.com; 17292, Moscow, Dmitriya Ulyanova str., 11.  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8520-8702>

**Marina V. Shestakova** — Dr. Sci. (Med.), Full Member of the Russian Academy of Sciences, Prof., Deputy Director of Endocrinology Research Centre, Head of the Institute of Diabetes.  
Contact information: shestakova.mv@gmail.com; 117292, Moscow, Dmitriya Ulyanova str., 11.  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5057-127X>

### 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; 119435, г. Москва, ул. Погодинская, д. 1, стр. 1.  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6815-6015>

**Маевская Марина Викторовна** — доктор медицинских наук, профессор ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет) Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Контактная информация: mvmaevskaya@me.com; 119435, г. Москва, ул. Погодинская, д. 1, стр. 1.  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8913-140X>

**Жаркова Мария Сергеевна\*** — кандидат медицинских наук, заведующая отделением гепатологии Клиники пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии, гепатологии им. В.Х. Василенко ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный университет им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет) Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Контактная информация: zharkovamaria@mail.ru; 119435, г. Москва, ул. Погодинская, д. 1, стр. 1.  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5939-1032>

**Котовская Юлия Викторовна** — доктор медицинских наук, профессор, заместитель директора по научной работе Обособленного структурного подразделения «Российский геронтологический научно-клинический центр» ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Контактная информация: kotovskaya\_yv@rgnkc.ru; 129226, г. Москва, ул. 1-я Леонова, д. 16.  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1628-5093>

**Ткачева Ольга Николаевна** — доктор медицинских наук, профессор, директор Обособленного структурного подразделения «Российский геронтологический научно-клинический центр» ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; главный внештатный специалист-гериатр Минздрава России.

Контактная информация: tkacheva@rgnkc.ru; 129226, г. Москва, ул. 1-я Леонова, д. 16.  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4193-688X>

**Трошина Екатерина Анатольевна** — доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент РАН, заместитель директора ФГБУ «НМИЦ эндокринологии», директор Института клинической эндокринологии.

Контактная информация: troshina@inbox.com; 117292, г. Москва, ул. Дмитрия Ульянова, д. 11.  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8520-8702>

**Шестакова Марина Владимировна** — академик РАН, доктор медицинских наук, профессор, заместитель директора ФГБУ «НМИЦ эндокринологии», директор Института диабета.

Контактная информация: shestakova.mv@gmail.com; 117292, г. Москва, ул. Дмитрия Ульянова, д. 11.  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5057-127X>

\* Corresponding author / Автор, ответственный за переписку

**Igor V. Maev** — RAS Academician, Dr. Sci. (Med.), Prof., Departmental Head, Department 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>

**Valeriy V. Breder** — Dr. Sci. (Med.), Chief Researcher, Chemotherapy Department № 17, National Medical Research Center of Oncology named after N.N. Blokhin. Contact information: vbreder@yandex.ru; 115478, Moscow, Kashirskoe highway, 23. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6244-4294>

**Natalia I. Geyvandova** — Dr. Sci. (Med.), Prof., Department of Hospital Therapy, Stavropol State Medical University. Contact information: ngeyvandova@yandex.ru; 355017, Stavropol, Mira str., 310. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5920-5703>

**Vladimir L. Doshchitsin** — Dr. Sci. (Med.), Prof., Department of Cardiology, Russian National Research Medical University. Contact information: vlad.dos@mail.ru; 117997, Moscow, Ostrovityanova str., 1. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8874-4108>

**Ekaterina N. Dudinskaya** — Cand. Sci. (Med.), Head of the Laboratory of Age-related Metabolic Endocrinological Disorders, Aging Diseases Chair, Pirogov Russian National Research Medical University. Contact information: katharina.gin@gmail.com; 129226, Moscow, 1st Leonova str., 16. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7891-6850>

**Ekaterina V. Ershova** — Cand. Sci. (Med.), Chief Researcher, Department of Therapeutic Endocrinology, Endocrinology Research Centre. Contact information: yu99pol06@rambler.ru; 117292, Moscow, Dmitriya Ulyanova str., 11. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6220-4397>

**Khava B. Kodzoeva** — PhD student, Department of Internal Disease Propaedeutics, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University. Contact information: kod\_eva@bk.ru; 119435, Moscow, Pogodinskaya str., 1, bld. 1. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7510-6553>

**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>

**Бредер Валерий Владимирович** — доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник, онкологическое отделение лекарственных методов лечения (химиотерапевтическое отделение № 17) ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Министерства здравоохранения Российской Федерации. Контактная информация: vbreder@yandex.ru; 115478, г. Москва, Каширское шоссе, д. 23. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6244-4294>

**Гейвандова Наталья Иоганновна** — доктор медицинских наук, профессор кафедры госпитальной терапии ФГБОУ ВО «Ставропольский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации. Контактная информация: ngeyvandova@yandex.ru; 355017, г. Ставрополь, ул. Мира, д. 310. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5920-5703>

**Доцицин Владимир Леонидович** — доктор медицинских наук, профессор кафедры кардиологии ФДПО ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Контактная информация: vlad.dos@mail.ru; 117997, г. Москва, ул. Островитянова, д. 1. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8874-4108>

**Дудинская Екатерина Наильевна** — кандидат медицинских наук, заведующая лабораторией возрастных метаболических эндокринных нарушений Обособленного структурного подразделения «Российский геронтологический научно-клинический центр» ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Контактная информация: katharina.gin@gmail.com; 129226, г. Москва, ул. 1-я Леонова, д. 16. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7891-6850>

**Ершова Екатерина Владимировна** — кандидат медицинских наук, ведущий научный сотрудник отделения терапевтической эндокринологии ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации. Контактная информация: yu99pol06@rambler.ru; 117292, г. Москва, ул. Дмитрия Ульянова, д. 11. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6220-4397>

**Кодзоева Хава Багаудиновна** — 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: kod\_eva@bk.ru; 119435, г. Москва, ул. Погодинская, д. 1, стр. 1. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7510-6553>

**Kseniya A. Komshilova** — Cand. Sci. (Med.), endocrinologist, Department of Therapeutic Endocrinology, Endocrinology Research Centre.  
 Contact information: kom-ksusha@rambler.ru;  
 117292, Moscow, Dmitriya Ulyanova str., 11.  
 ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6624-2374>

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

**Alexander Yu. Mayorov** — Dr. Sci. (Med.), Head of the Department of Prognosing and Diabetes Innovation, Prof., Chair of Diabetology and Dietology, Endocrinology Research Centre.  
 Contact information: 117292, Moscow, Dmitriya Ulyanova str., 11.  
 ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5825-3287>

**Ekaterina E. Mishina** — Researcher, Department of Prognosing and Diabetes Innovation, Endocrinology Research Centre.  
 Contact information: eka-mi@rambler.ru;  
 117292, Moscow, Dmitriya Ulyanova str., 11.  
 ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5371-8708>

**Maria Yu. Nadinskaia** — Cand. Sci. (Med.), Assoc. Prof., Department of Propaedeutics of Internal Diseases, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).  
 Contact information: marianad@rambler.ru;  
 119435, Moscow, Pogodinskaya str., 1, bld. 1.  
 ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1210-2528>

**Igor G. Nikitin** — Dr. Sci. (Med.), Prof., Departmental Head, Department of Internal Disease No. 2 of Russian State medical University named by N.I. Pirogov; Director of the Medical and Rehabilitation Center.  
 Contact information: igor.nikitin.64@mail.ru;  
 117997, Moscow, Ostrovityanova str., 1.  
 ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1699-0881>

**Nana V. Pogosova** — Dr. Sci. (Med.), Prof., Deputy of General Director of scientific-analytical work, National Medical Research Centre of Cardiology.  
 Contact information: nanapogosova@gmail.com; 121552, Moscow, 3rd Cherepkovskaya str., 15a, bld.1  
 ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4165-804X>

**Комшилова Ксения Андреевна** — кандидат медицинских наук, врач-эндокринолог отделения терапевтической эндокринологии ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации.  
 Контактная информация: kom-ksusha@rambler.ru;  
 117292, г. Москва, ул. Дмитрия Ульянова, д. 11.  
 ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6624-2374>

**Корочанская Наталья Всеволодовна** — доктор медицинских наук, профессор кафедры хирургии № 3 ФПК и ППС ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет»; главный гастроэнтеролог Минздрава Краснодарского края.  
 Контактная информация: nvk-gastro@mail.ru;  
 350063, г. Краснодар, ул. Митрофана Седина, д. 4.  
 ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5538-9419>

**Майоров Александр Юрьевич** — доктор медицинских наук, заведующий отделением прогнозирования и инноваций диабета, профессор кафедры диабетологии и диетологии ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации.  
 Контактная информация: 117292, г. Москва, ул. Дмитрия Ульянова, д. 11.  
 ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5825-3287>

**Мишина Екатерина Евгеньевна** — научный сотрудник отделения прогнозирования и инноваций диабета ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации.  
 Контактная информация: eka-mi@rambler.ru;  
 117292, г. Москва, ул. Дмитрия Ульянова, д. 11.  
 ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5371-8708>

**Надинская Мария Юрьевна** — кандидат медицинских наук, доцент 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).  
 Контактная информация: marianad@rambler.ru;  
 119435, г. Москва, ул. Погодинская, д. 1, стр. 1.  
 ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1210-2528>

**Никитин Игорь Геннадьевич** — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой госпитальной терапии № 2 лечебного факультета ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; директор ФГАУ НМИЦ «Лечебно-реабилитационный центр».  
 Контактная информация: igor.nikitin.64@mail.ru;  
 117997, г. Москва, ул. Островитянова, д. 1.  
 ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1699-0881>

**Погосова Нана Вачиковна** — доктор медицинских наук, профессор, заместитель генерального директора по научно-аналитической работе и профилактической кардиологии ФГБУ «НМИЦ кардиологии».  
 Контактная информация: nanapogosova@gmail.com;  
 121552, г. Москва, ул. З-я Черепковская, д. 15а, стр. 1.  
 ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4165-804X>

**Aida I. Tarzmanova** — Dr. Sci. (Med.), Prof., Department of Faculty Therapy No. 2, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).  
Contact information: tarzmanova@mail.ru;  
119048, Moscow, Efremova str., 24.  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9536-8307>

**Minara Sh. Shamkhalova** — Dr. Sci. (Med.), Head of the Department of Diabetic Kidney Disease and Post-transplant rehabilitation, Endocrinology Research Centre.  
Contact information: shamkhalova@mail.ru; 117292, Moscow, Dmitriya Ulyanova str., 11.  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3433-0142>

**Тарзиманова Аида Ильгизовна** — доктор медицинских наук, профессор кафедры факультетской терапии № 2 ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет) Министерства здравоохранения Российской Федерации.  
Контактная информация: tarzmanova@mail.ru;  
119048, г. Москва, ул. Ефремова, д. 24.  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9536-8307>

**Шахмалова Минара Шахмаловна** — доктор медицинских наук, заведующая отделением диабетической болезни почек и посттрансплантионной реабилитации ФГБУ «НМИЦ эндокринологии». Министерства здравоохранения Российской Федерации.  
Контактная информация: shamkhalova@mail.ru;  
117292, г. Москва, ул. Дмитрия Ульянова, д. 11.  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3433-0142>

Submitted: 25.08.2022 Accepted: 15.09.2022 Published: 30.09.2022  
Поступила: 25.08.2022 Принята: 15.09.2022 Опубликована: 30.09.2022

The cover images courtesy of Tatiana P. Nekrasova, associated professor, A.I. Strukov Pathology Department, Sechenov University.



РОССИЙСКАЯ ГАСТРОЭНТЕРОЛОГИЧЕСКАЯ АССОЦИАЦИЯ

# КАЛЕНДАРЬ МЕРОПРИЯТИЙ ЧЛЕНА РГА на 2022–2023 гг.

МЕРОПРИЯТИЕ	СРОКИ ПРОВЕДЕНИЯ	МЕСТО ПРОВЕДЕНИЯ
XLIV Всероссийская научно-практическая монотематическая конференция “Пищевод 2022. Защита слизистой оболочки, моторика, канцерпревенция”	15 сентября 2022 г.	Онлайн
XXVIII Объединенная Российская гастроэнтерологическая неделя	26–28 сентября 2022 г.	Онлайн
122 Осенняя сессия Национальной Школы гастроэнтерологии, гепатологии РГА	21–23 октября 2022 г.	Москва, гостиница “Холидей ИНН Москва Лесная” + Онлайн
XLV Всероссийская научно-практическая монотематическая конференция “Intestinum 2022. Воспаление, моторика, микробиом”	1 декабря 2022 г.	Онлайн
XLVI Всероссийская научно-практическая монотематическая конференция “Желудок 2023. Метаболическая организация функций желудка”	2 февраля 2023 г.	Москва
Весенняя сессия Национальной Школы гастроэнтерологии, гепатологии РГА	Март 2023 г.	Москва
XLVII Всероссийская научно-практическая монотематическая конференция “Терапевтическая билиопанкреатология 2023”	1 июня 2023 г.	Москва
XLVIII Всероссийская научно-практическая монотематическая конференция “Пищевод 2023”	14 сентября 2023 г.	Москва
XXIX Объединенная Российская гастроэнтерологическая неделя	2–4 октября 2023 г.	Москва
Осенняя сессия Национальной Школы гастроэнтерологии, гепатологии РГА	Октябрь 2023 г.	Москва
XLIX Всероссийская научно-практическая монотематическая конференция “Intestinum 2023”	7 декабря 2023 г.	Москва

# РАЗОбраться с кислотой более предсказуемо:

(рН) Быстрые метаболизаторы CYP2C19 имеют повышенный риск рефрактерности к терапии ИПП по сравнению с медленными метаболизаторами.<sup>1</sup>

(рН) Фармакодинамический профиль рабепразола характеризуется более быстрым подавлением секреции соляной кислоты по сравнению с другими ИПП, и это также не зависит от генотипа CYP2C19.<sup>2</sup>



РАЗО<sup>®</sup> – САМЫЙ  
НАЗНАЧАЕМЫЙ  
РАБЕПРАЗОЛ<sup>3\*</sup>

ИПП – ингибиторы протонной помпы

1. В.Т. Ивашкин, И.В. Маев, А.С. Трухманов. Рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению гастроэзо-фагеальной рефлюксной болезни. Рос журн гастроэнтерол гепатол колопроктол 2020; 30(4) / Rus J Gastroenterol Hepatol Coloproctol 2020; 30(4)

2. Карева Е.Н. Фармакогенетическое управление эффективностью и безопасностью ингибиторов протонных помп. РМЖ. 2021;4:68–73. С.73.

3. Письмо-подтверждение от ООО «Ипсос Комкон» от 10.02.2021 г.\*

\* Согласно данным исследования PrIndexTM «Мониторинг назначений лекарственных препаратов» 3-й квартал 2020 года, РАЗО<sup>®</sup> занимает первое место в назначениях врачами 16 специальностей амбулаторно-поликлинического звена лекарственных препаратов субстанций Рабепразол в 18 крупных городах России.



ИНФОРМАЦИЯ ДЛЯ МЕДИЦИНСКИХ И ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ РАБОТНИКОВ. РЕКЛАМА.