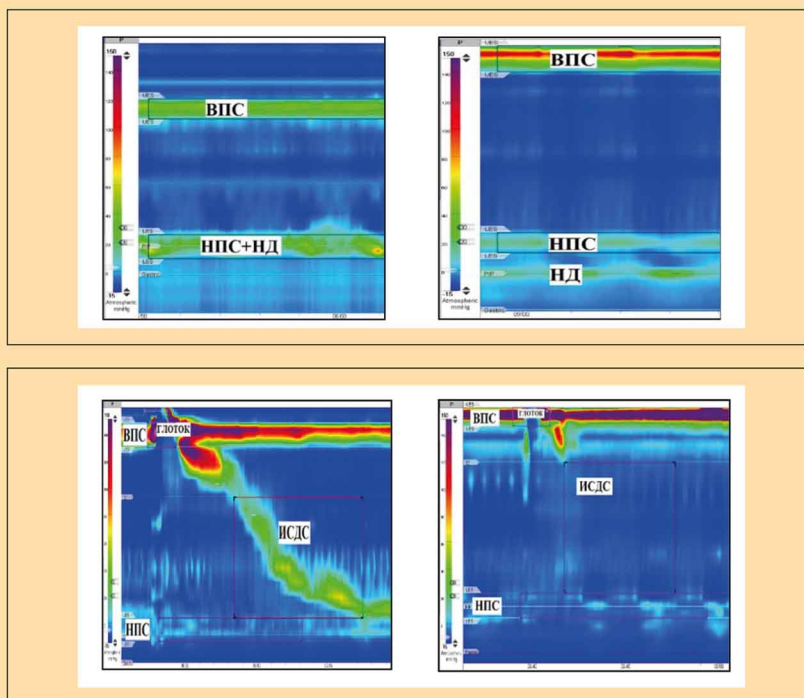




Российский журнал Гастроэнтерологии, Гепатологии, Колопроктологии

Russian Journal of Gastroenterology,
Hepatology, Coloproctology



Манометрия высокого разрешения у пациентов с пищеводом Баррета.
Пояснения на С. 24–39

High-Resolution esophageal manometry in patients with Barrett's esophagus.
See pp. 24–39

Российский журнал Гастроэнтерологии, Гепатологии, Колопроктологии

(Rossiiskii zhurnal
gastroenterologii,
gepatologii,
koloproktologii)

№ 1 • Том 33 • 2023

Основан в 1993 году

ISSN: 1382-4376 (Print)

ISSN: 2658-6673 (Online)

Учредитель:

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

Издатель: ООО «Гастро»

127282, Москва,
Студёный проезд, 4-2-37,
127282, Москва, а/я 84
(для корреспонденции)

Периодичность издания:
1 раз в 2 месяца

Журнал зарегистрирован
Комитетом РФ по печати
15.12.1994

(Регистрационный № 013128)

Префикс DOI: 10.22416/1382-4376

Информация о журнале
находится в Интернете
на сайте www.gastro-j.ru

Редакция: editorial@gastro-j.ru
127282, Москва,

Студёный проезд, 4-2-37
127282, Москва, а/я 84
(для корреспонденции)
+79031926919

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

Журнал открытого доступа,
включен в DOAJ

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

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

Тираж: 3000 экз.

© Российский журнал гастро-
энтерологии, гепатологии,
колопроктологии, 2023

Подписано в печать: 27.02.2023

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

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

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

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

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

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

Главный редактор

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

Заместители главного редактора

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

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

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

Ответственный секретарь

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

Редакционная коллегия

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

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

Губергриц Наталья Борисовна — д.м.н., профессор, 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

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

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

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

Нерсесов Александр Витальевич — д.м.н., профессор, заведующий кафедрой гастроэнтерологии и гепатологии с курсом эндоскопии Научно-исследовательского института кардиологии и внутренних болезней, руководитель отдела гастроэнтерологии и гепатологии, Алма-Ата, Казахстан

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

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

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

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

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

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

Тертычный Александр Семенович — д.м.н., профессор, профессор кафедры патологической анатомии, ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» (Сеченовский университет), Москва, Россия

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

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

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

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

Founded in 1993

ISSN: 1382-4376 (Print)

ISSN: 2658-6673 (Online)

The official publication of the
Russian Gastroenterological
Association

www.gastro.ru

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

Publisher: «Gastro» LLC

127282, Moscow, PO box 84
(for correspondence)

Frequency: Bi-monthly

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

Prefix DOI: 10.22416/1382-4376

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

Editorial office;

editorial@gastro-j.ru

127282, Moscow,

Studeniy passage, 4-2-37

127282, Moscow, PO box 84

(for correspondence)

+79031926919

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

Open access

Journal is included in DOAJ

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

Printed: «Pechatny'j Dom» LLC,
127550, Moscow,

Pryanishnikova ul., 19A-4

Circulation: 3000 copies

© Russian Journal of
Gastroenterology, Hepatology,
Coloproctology, 2023

Signed to print: 27.02.2023

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

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

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

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

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

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

Editor-in-chief

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

Deputy Editors-in-chief

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

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

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

Executive Editor

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

Editorial board

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Vladimir I. 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

- И.Н. Григорьева, Т.Е. Нотова, Т.И. Романова*
Физическая активность и желчнокаменная болезнь7
- Гарманова Т.Н., Маркарьян Д.Р., Казаченко Е.А., Лукьянов А.М., Казаченко М.А., Агапов М.А.*
Факторы организации хирургического лечения опухолей верхних отделов
гастроинтестинального тракта и выживаемость пациентов: данные клинической практики15

Оригинальные исследования

- Маев И.В., Бордин Д.С., Баркалова Е.В., Овсепян М.А., Валитова Э.Р.,
Калашикова Н.Г., Андреев Д.Н., Пирогов С.С., Зайратьянц О.В., Мовтаева П.Р.*
Особенности параметров суточной рН-импедансометрии и манометрии пищевода
высокого разрешения у пациентов с пищеводом Баррета на фоне приема
ингибиторов протонной помпы24
- Туркина А.А., Маевская М.В., Жаркова М.С., Ивашкин В.Т.*
Изменения структурных и функциональных свойств альбумина у пациентов
с декомпенсированным циррозом печени 40
- Акберова Д.Р., Одинцова А.Х., Абдулганиева Д.И.*
Оценка тонкокишечной проницаемости у пациентов с синдромом перекреста
аутоиммунный гепатит/первичный билиарный холангит 51
- Логинова А.Н., Шелыгин Ю.А., Шубин В.П., Кузьминов А.М., Пикунев Д.Ю.,
Савельева Т.А., Цуканов А.С.*
Как можно улучшить диагностику российских пациентов с полипозными синдромами
с помощью генетических методов59

Национальная школа гастроэнтерологии, гепатологии

- Евсютина Ю.В.*
Как безошибочно выбрать ингибитор протонной помпы у пациента с гастроэзофагеальной
рефлюксной болезнью? 68

Клинические наблюдения

- Самодова О.В., Смирнова Г.П., Кригер Е.А.*
Болезнь Вильсона — Коновалова: клинические случаи с разными вариантами
течения и исхода77

Клинические рекомендации

- В.Т. Ивашкин, Чуланов В.П., Мамонова Н.А., Маевская М.В., Жаркова М.С.,
Тихонов И.Н., Богомолов П.О., Волчкова Е.В., Дмитриев А.С., Знойко О.О.,
Климова Е.А., Козлов К.В., Кравченко И.Э., Малинникова Е.Ю., Масленников Р.В.,
Михайлов М.И., Новак К.Е., Никитин И.Г., Сюткин В.Е., Эсауленко Е.В.,
Шептулин А.А., Широкова Е.Н., Ющук Н.Д.*
Клинические рекомендации Российского общества по изучению печени, Российской
гастроэнтерологической ассоциации, Национального научного общества инфекционистов по
диагностике и лечению хронического вирусного гепатита С 84

Contents

Reviews

- Irina N. Grigor'eva, Tatyana E. Notova, Tatyana I. Romanova*
Physical Activity and Gallstone Disease7
- Tatiana N. Garmanova, Daniil R. Markaryan, Ekaterina A. Kazachenko, Alexander M. Lukianov, Marya A. Kazachenko, Mikhail A. Agapov*
A Multimodal Approach to Analgesia in Anorectal Surgery15

Original articles

- Igor V. Maev, Dmitry S. Bordin, Elena V. Barkalova, Mariia A. Ovspeyan, Elena R. Valitova, Natalia G. Kalashnikova, Dmitry N. Andreev*
Features of the Parameters of 24-Hours pH-Impedance and High-Resolution Esophageal Manometry in Patients with Barrett's Esophagus on Proton Pump Inhibitors24
- Anastasia A. Turkina, Marina V. Maevskaya, Maria S. Zharkova, Vladimir T. Ivashkin*
Changes in the Structural and Functional Albumin Properties in Patients with Decompensated Liver Cirrhosis40
- Dilyara R. Akberova, Alfiya I. Odintcova, Diana Kh. Abdulganieva*
Evaluation of Small Intestinal Permeability in Patients with Overlap Syndrome (Autoimmune Hepatitis/Primary Biliary Cholangitis)51
- Anna N. Loginova, Yuriy A. Shelygin, Vitaliy P. Shubin, Alexandr M. Kuzminov, Dmitry Yu. Pikunov, Tatijana A. Saveleva, Alexey S. Tsukanov*
Large Rearrangements in Genes Responsible for Familial Adenomatous Polyposis, MUTYH-Associated Polyposis and Peutz – Jeghers Syndrome in Russian Patients59

National college of gastroenterology, hepatology

- Yulia V. Evsyutina*
How to Make the Right Choice of Proton Pump Inhibitor for Patients with Gastroesophageal Reflux Disease?68

Clinical cases

- Olga V. Samodova, Galina P. Smirnova, Ekaterina A. Krieger*
Wilson – Konovalov Disease: Clinical Cases with Different Manifestations and Outcomes77

Clinical guidelines

- Vladimir T. Ivashkin, Vladimir P. Chulanov, Nina A. Mamonova, Marina V. Maevskaya, Maria S. Zharkova, Igor N. Tikhonov, Pavel O. Bogomolov, Elena V. Volchkova, Alexander S. Dmitriev, Olga O. Znojko, Elena A. Klimova, Konstantin V. Kozlov, Irina E. Kravchenko, Elena Yu. Malinnikova, Roman V. Maslennikov, Mikhail I. Mikhailov, Ksenia E. Novak, Igor G. Nikitin, Vladimir E. Syutkin, Elena V. Esaulenko, Arkady A. Sheptulin, Elena N. Shirokova, Pyotr Y. Tkachenko, Nikolay D. Yushchuk*
Clinical Practice Guidelines of the Russian Society for the Study of the Liver, the Russian Gastroenterological Association, the National Scientific Society of Infectious Disease Specialists for the Diagnosis and Treatment of Chronic Hepatitis C84



Физическая активность и желчнокаменная болезнь

И.Н. Григорьева^{1,*}, Т.Е. Нотова², Т.И. Романова¹

¹ Научно-исследовательский институт терапии и профилактической медицины — филиал ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр «Институт цитологии и генетики»» Сибирского отделения Российской академии наук, Новосибирск, Российская Федерация

² Государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Государственная Новосибирская областная клиническая больница», Новосибирск, Российская Федерация

Цель обзора: представить данные отечественных и зарубежных исследований об ассоциации физической активности (ФА) и желчнокаменной болезни (ЖКБ).

Основные положения. Низкая ФА является одним из четырех основных факторов риска развития хронических неинфекционных заболеваний (ХНИЗ). Частота низкой ФА у мужчин и женщин РФ (по данным диспансеризации 2016 г.) составляет 19 %. Глобальная распространенность ЖКБ составляет до 20 % среди взрослых. Во многих систематических обзорах и метаанализах подтверждена обратная ассоциация между ЖКБ и ФА в мире независимо от потенциальных факторов риска ЖКБ, при этом наблюдался четкий дозозависимый эффект — относительный риск (RR) ЖКБ составлял 0,87 (95 % ДИ 0,83–0,92) на 20 метаболических эквивалентов (MET) ФА в неделю. По нашим результатам эпидемиологического обследования в рамках программы ВОЗ «MONICA» в г. Новосибирске ($n = 870$ чел.) среди женщин 25–64 лет с низкой общей ФА (менее 800 MET-мин/нед), а также при наличии первого класса ФА в свободное время ЖКБ встречалась значительно чаще (1-й класс — 33 %, 2–4-й классы — 8,7–11,0 %, $p < 0,01$). ФА благоприятно влияет практически на все механизмы желчекамнеобразования: улучшает метаболизм холестерина в желчи, повышает сывороточный ХС ЛВП, синтез желчных кислот, стимулирует выброс холецистокинина, снижает гиперсекрецию муцина, увеличивает разнообразие и богатство кишечной микробиоты. Ежедневная ФА служит мерой профилактики ЖКБ: риск ЖКБ снижается на 66 % (95 % ДИ; 0,18–0,86).

Заключение. ФА признана защитным агентом против образования камней в желчном пузыре.

Ключевые слова: физическая активность, желчнокаменная болезнь, механизмы

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов. Работа выполнена по государственному заданию в рамках бюджетной 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» No AAAA-A17-117112850280-2.

Для цитирования: Григорьева И.Н., Нотова Т.Е., Романова Т.И. Физическая активность и желчнокаменная болезнь. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2023;33(1):7–14. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2023-33-1-7-14>

Physical Activity and Gallstone Disease

Irina N. Grigor'eva^{1,*}, Tatyana E. Notova², Tatyana I. Romanova¹

¹ Scientific Research Institute of Therapy and Preventive Medicine — branch of the Federal Scientific Center "Institute of Cytology and Genetics" of the Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences, Novosibirsk, Russian Federation

² Novosibirsk State Regional Clinical Hospital, Novosibirsk, Russian Federation

Aim: to present data of Russian and foreign studies about association between physical activity (PA) and gallstone disease (GSD).

Key point. A low PA level is one of the four major risk factors for chronic non-infectious diseases. The frequency of low PA in men and women of the Russian Federation (according to the medical examination in 2016) is 19 %. The global prevalence of GSD is up to 20 % among adults. Many systematic reviews and meta-analyses have confirmed an inverse association between GSD and PA in the world, regardless of potential risk factors for GSD, with a clear dose-dependent effect — the relative risk (RR) of GSD was 0.87 (95 % CI 0.83–0.92) per 20 metabolic equivalents (MET) of PA per week. According to our results of an epidemiological survey in the framework of the WHO MONICA program in Novosibirsk ($n = 870$) among women aged 25–64 with low total PA (less than 800 MET/min/week), as well as with the first class of PA in leisure-time, GSD occurred much more often (class 1 — 33 %, classes 2–4 — 8.7–11.0 %, $p < 0.01$). PA favorably affects almost all mechanisms of gallstone formation: improves cholesterol metabolism in bile,

increases serum HDL cholesterol, bile acid synthesis, stimulates the release of cholecystokinin, reduces mucin hypersecretion, increases the diversity and richness of the intestinal microbiota. Daily PA serves as a preventive measure for GSD: the risk of GSD is reduced by 66 % (95 % CI 0.18–0.86).

Conclusion. EASL has recognized PA as a protective agent against gallstone formation.

Keywords: physical activity, gallstone disease, mechanisms

Conflict of interest: The work was carried out according to the state assignment within the framework of the budget topic “Epidemiological monitoring of the state of public health and the study of molecular genetic and molecular biological mechanisms for the development of common therapeutic diseases in Siberia to improve approaches to their diagnosis, prevention and treatment” No. AAAA-A17-117112850280-2.

For citation: Grigor'eva I.N., Notova T.E., Romanova T.I. Physical Activity and Gallstone Disease. Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology. 2023;33(1):7–14. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2023-33-1-7-14>

Введение

По определению ВОЗ (2010), физическая активность (ФА) — это какое-либо движение тела, производимое скелетными мышцами, которое требует расхода энергии [1]. ФА каждого четвертого взрослого человека в мире не соответствует международным рекомендуемым уровням ФА, что, по прогнозам, станет причиной 5,3 миллиона из 57 миллионов смертей во всем мире, что составит 9 % преждевременной смертности и 6–10 % всех случаев смерти от основных неинфекционных заболеваний [2]. Отсутствие ФА является четвертым по значимости фактором риска глобальной смертности [1]. Низкая ФА или ее отсутствие является признанным модифицируемым фактором риска сердечно-сосудистой патологии и целого ряда других хронических заболеваний [3]: с низкой ФА связано 30 % риска развития ИБС, 27 % риска сахарного диабета, 21–25 % риска рака молочной железы и толстой кишки, а также 15–20 % риска переломов шейки бедра у пожилых людей [4]. Взрослым в возрасте 18–64 лет рекомендуется уделять аэробной ФА умеренной интенсивности не менее 150–300 мин/нед (например, быстрая ходьба) или аэробной ФА высокой интенсивности, такой как тяжелая атлетика, не менее 75–150 минут в неделю [1]. Частота низкой ФА у мужчин и женщин РФ (по данным диспансеризации 2016 г.) составляет 19 % [5].

Общую ФА оценивают путем умножения интенсивности каждой активности (определяемой в метаболических эквивалентах — МЕТ) на ее продолжительность. МЕТ оценивается как энергопотребление данной деятельности, деленное на энергопотребление покоя: 1 МЕТ = 3,5 мл поглощения O_2 /кг/мин. По степени энергетических затрат ФА делят на 3 уровня: низкая (легкая) ФА — это такая нагрузка, которая сопровождается сжиганием энергии от 1,1 до 2,9 МЕТ/мин; умеренная ФА — от 3 до 5,9 МЕТ/мин; интенсивная ФА — от 6 МЕТ/мин и выше [4].

Общие сведения о ЖКБ

Заболевания печени и желчевыводящих путей являются одной из основных причин

смертности и заболеваемости, и в 2017 году на их долю во всем мире пришлось 2,4 миллиона смертей [6]. Глобальная распространенность желчнокаменной болезни (ЖКБ) составляет до 20 % среди взрослых [7]. В 2015 году в США годовые расходы на здравоохранение при заболеваниях желчевыводящих путей составили 10,3 млрд долларов; в Германии ежегодно проводится более 175 000 холецистэктомий по поводу ЖКБ [8].

Желчные камни состоят из холестерина в 90 % случаев (остальные 10 % составляют черные и коричнево-пигментные камни) и часто связаны с системными метаболическими нарушениями, например с метаболическим синдромом [9]. Патогенез холестериновых камней в желчном пузыре определяется взаимодействием пяти основных дефектов, которые включают: 1) наличие «литогенных» генов (*LITH*) и другие генетические факторы; 2) гиперсекрецию холестерина в печени, способствующую перенасыщению желчи желчного пузыря; 3) быстрые фазовые переходы холестерина в желчи, приводящие к осаждению твердых кристаллов холестерина; 4) нарушение моторики желчного пузыря с гиперсекрецией и накоплением муцинового геля в просвете желчного пузыря и иммуноопосредованное воспаление желчного пузыря; 5) кишечные факторы, включая абсорбцию холестерина, замедление перистальтики кишечника и измененную микробиоту кишечника [10].

Риск образования камней в желчном пузыре связан с сочетанием немодифицируемых (женский пол, возраст, генетические особенности, например полиморфизм гена *ABCG8*) и модифицируемых (окружающая среда, образ жизни) факторов. Последние включают в себя сочетание избыточной массы тела, наличия беременностей, дислипидемии, гиперинсулинемии, инсулинорезистентности и диабета, отсутствия ФА и высококалорийного питания [8, 11], а также существуют более редкие факторы риска ЖКБ: полное парентеральное питание, быстрая потеря веса, целиакия, гемолитическая анемия, прием фибратов, эстрогенов и др. [10].

ФА и ЖКБ: за и против

За. В литературе есть целый ряд исследований, в том числе систематические обзоры и метаанализы,

подтверждающих обратную ассоциацию между ЖКБ и ФА [8, 12–38]. Сниженная ФА является фактором риска ЖКБ у женщин в Германии [8], Канаде [12, 29], Японии [13], Польше [14], Индии [15], Италии [16, 36], США [17–23, 32], Китае [24, 37], Великобритании [25, 30], Мексике [26], Турции [27], Иране [28], Норвегии [31], Корее [35], России [38], а также в мультиэтнических когортах [33, 34]. В проспективных когортных исследованиях M.F. Leitzmann et al. показали, что относительный риск (RR) ЖКБ составляет 0,63 у мужчин и 0,69 у женщин при сравнении лиц с наибольшей и наименьшей ФА, независимо от других потенциальных факторов риска [17, 18].

По данным российского исследования также выявлено, что среди женщин 25–64 лет с низкой общей ФА (ОФА) (менее 800 МЕТ/мин/нед), а также при наличии первого класса ФА в свободное время (ФАСВ), т.е. минимальной ФАСВ в отличие от средней, интенсивной и максимальной ФАСВ в 2, 3, 4-м классах ФАСВ, ЖКБ встречалась значительно чаще, что сопровождалось значимым увеличением уровня триглицеридов в сыворотке крови [38].

В 1994–1995 гг. в рамках программы ВОЗ “MONICA” сотрудниками НИИ терапии СО РАМН было проведено одномоментное эпидемиологическое обследование репрезентативной выборки неорганизованного женского населения Новосибирска в возрасте 25–64 лет ($n = 870$ чел.). ФА изучали методом интервьюирования с применением стандартного опросника MOSPA (США) [39]. Среди женщин 25–64 лет частота ЖКБ была обратно пропорционально связана с уровнем ОФА ($p < 0,01$), также отмечено существенное повышение частоты ЖКБ (в 1,9 раза, $p < 0,05$) при отсутствии профессиональной ФА (ПФА) по сравнению с таковой при наличии среднего уровня ПФА. У женщин 25–64 лет в 1-м классе ФАСВ ЖКБ встречалась значительно чаще (33 %), чем во 2–4-м классах — 8,7–11,0 % ($p < 0,01$). Среди обследованных женщин как с ЖКБ, так и без ЖКБ не обнаружено зависимости между показателями ОФА и суточной энергоценности рациона питания, а также с уровнями среднесуточного потребления и долей калорийности общих белка, жира и углеводов — во всех случаях $r < 0,08$, $p > 0,05$. Распространенность ЖКБ в квартилях ОФА и в классах ФАСВ у женщин также не была ассоциирована с наличием «определенной» ИБС (этот термин используется в протоколе программы ВОЗ “MONICA” в значении «подтвержденной») [40] или артериальной гипертензии или сахарного диабета 2-го типа [38].

В проспективном популяционном исследовании, включавшем 460 937 участников в возрасте 30–79 лет из 10 различных регионов Китая, было доказано, что ОФА была обратно пропорционально связана с ЖКБ: hazard ratio (HR) = 0,86

при сравнении 5-го и 1-го квинтилей ОФА (95 % ДИ 0,81–0,90) [37].

Среди мексиканских женщин также отмечена обратная зависимость между временем, затраченным на ФАСВ, и риском асимптомной ЖКБ (отношение шансов — OR = 0,76; 95 % ДИ: 0,61–0,95; $p = 0,02$) [26]. Более высокие уровни ФА (выше 16,6 МЕТ/час в неделю у мужчин или 10,2 МЕТ/час в неделю у женщин) способны уменьшить возникновение симптомов ЖКБ [18].

Метаанализ, включавший 260 000 участников, демонстрирует обратную связь между ФА и ЖКБ (при сравнении групп самого высокого и самого низкого уровней) как у мужчин (OR = 0,76 (95 % ДИ 0,60–0,97), так и у женщин (OR = 0,77; 95 % ДИ 0,66–0,91); при анализе зависимости реакции от дозы относительный риск (RR) ЖКБ составлял 0,87 (95 % ДИ 0,83–0,92; $I = 1,0$ %) на 20 МЕТ ФА в неделю [34].

По данным 33-летнего проспективного исследования The Aerobics Center Longitudinal Study (ACLS) ($n = 54\,734$ чел.), проведенного в США, были получены результаты теста максимальной физической нагрузки на беговой дорожке, соответствующего максимальной аэробной мощности (аналогично максимальному потреблению кислорода); показатели теста конкретного пациента классифицируют от 0 до 20 % как низкий fit, т.е. тренированность, физическую форму, следующие 20–40 % — как умеренный fit, а выше 40 % — как высокий fit в соответствии с данными обследованной когорты ACLS [32]. При сравнении с низким кардиореспираторным фитнесом (КРФ) скорректированные OR для заболеваний желчного пузыря для пациентов с умеренным и высоким КРФ составили 0,74 (95 % ДИ 0,55–0,99) и 0,59 (95 % ДИ 0,42–0,82) соответственно, с поправкой на все потенциальные искажающие факторы [32]. Каждое увеличение КРФ на один МЕТ было связано со снижением шансов заболевания желчного пузыря на 8 % у мужчин и на 13 % у женщин [32]. Сходные результаты были представлены в систематическом обзоре, включавшем 218 204 участника: суммарный относительный риск (RR) для наивысшего и самого низкого уровня ФА составил 0,75 (95 % ДИ: 0,69–0,81, гетерогенность $I^2 = 0$ %), что подтверждает защитный эффект ФН для заболеваний желчного пузыря [30].

Регулярная ФА и соответствующая диета признаны важнейшими мерами профилактики ЖКБ [8]. В иранском кросс-секционном исследовании с участием 1522 мужчин и женщин в возрасте ≥ 30 лет было показано, что ежедневная ФА снижает риск ЖКБ на 66 % (95 % ДИ: 0,18–0,86) [28]. Интенсивная ФА и служит протективным фактором для возникновения камней в желчном пузыре [33], и снижает риск холецистэктомии, что было доказано в крупном популяционном когортном исследовании, проведенном в Норвегии [31].

Против. Однако некоторые исследователи не обнаружили связи между ЖКБ и ФА [41–47]. В рандомизированном исследовании у датского женского и мужского населения не обнаружено связи между ЖКБ и ФА [41]. В Японии у мужчин ФА не была связана ни с наличием камней в желчном пузыре, ни с постхолецистэктомическим синдромом [44]. Вмешательство, направленное на увеличение ФА от умеренной до высокой, не уменьшило частоту образования сладжа или камней в желчном пузыре во время беременности [47]. В 50-летнем проспективном исследовании 16 785 выпускников Гарвардского университета ФА не являлась предиктором заболеваний желчного пузыря, так же как и артериальная гипертония и сахарный диабет [45], что расходится с общепринятым мнением о факторах риска ЖКБ [8–11, 37].

Механизмы ассоциации ФА и ЖКБ

Основной механизм эффекта ФА при ЖКБ может быть связан с высвобождением гормона верхних отделов желудочно-кишечного тракта холецистокинина (ХЦК) с прокинетическим эффектом. В ответ на жиры и белки пищи ХЦК запускает множество физиологических процессов, включая холецистокинетический (сокращение желчного пузыря, расслабление сфинктера Одди, усиление оттока желчи и ускорение транзита через тонкий кишечник), панкреозимический эффекты [48], а также ингибирование опорожнения желудка и секреции кислоты, замедление перистальтики толстой кишки и регуляцию насыщения — все это опосредуется через сигнальный каскад рецептора ХЦК А (ССКАР). Ген рецептора ССКАР был идентифицирован как критический ген желчных камней, названный *Lith13*, который связан с повышенной распространенностью холестериновой ЖКБ у людей [10]. Выброс ХЦК увеличивается сразу после тренировки независимо от приема пищи [49]. Острая ФА, т.е. кратковременная интенсивная нагрузка, может увеличить опорожнение желчного пузыря у лиц с патологией билиарного тракта, включая ЖКБ, за счет стимуляции высвобождения ХЦК [29]. Подавление чувства голода также было идентифицировано с повышением уровня ХЦК после острых упражнений [50]. Также активация гладких мышц посредством рецепторов ХЦК усиливает процессы опорожнения и наполнения желчного пузыря, которые влияют на патогенез холестериновых камней в желчном пузыре [51]. Однако другие авторы не находят связи между ФА и уровнем ХЦК [52].

Возможны и другие потенциальные механизмы связи ФА с более низким риском ЖКБ [3, 37]. Более высокая ФА связана со снижением риска ожирения, гиперинсулинемии и сахарного диабета [53], артериальной гипертензии [54] гиперлипидемии, включая гипертриглицеридемию и низкие уровни ХС ЛВП [13, 17, 55]. Именно эти заболевания признаны факторами риска ЖКБ [8, 9, 11,

56]. Например, сывороточный ХС ЛВП как маркер обратного транспорта холестерина в печень действует как предшественник синтеза желчных кислот [57], поэтому повышение уровня ХС ЛВП в сыворотке крови обратно пропорционально распространенности камней в желчном пузыре [56]. Доказано, что низкие уровни ХС ЛВП в сыворотке крови повышаются при ФА даже и при наличии ЖКБ [58]. Кроме того, ФА ускоряет окисление жиров в организме [59], а также благоприятно влияет на гиперсекрецию муцина эпителием желчного пузыря (муцин — известный пронуклеирующий фактор для кристаллов ХС в желчи), опосредованную свободными жирными кислотами [60].

Также ФА способствует снижению показателей системного воспаления за счет изменения про- и противовоспалительных факторов, в частности С-реактивного белка, адипонектина и интерлейкина-6 [61], а также активации G-белка 1 рецептора желчных кислот (G protein bile acid receptor 1 — GPBAR-1), которая индуцируется циркулирующим желчными кислотами в клетках Купфера печени, опосредующим последующую активацию других иммунных клеток, таких как макрофаги, моноциты и дендритные клетки [62]. Возможно, ФА может влиять на риск заболевания желчного пузыря, модулируя подвижность желчного пузыря путем увеличения тонуса блуждающего нерва [63], который влияет как на сокращение (мускариновые рецепторы M1), так и на расслабление желчного пузыря (мускариновые рецепторы M2) [64]. Высказывается мнение о механическом воздействии ФА на моторику ЖКТ в виде вибрации и «подпрыгивания» кишечника во время упражнений [58], тогда как снижение моторики желчного пузыря и толстой кишки являются звеньями патогенеза ЖКБ [65].

При ЖКБ обычно наблюдают дефицит желчных кислот в желчи (они способствуют сольubilизации холестерина в желчи, а также действуют как сигнальные молекулы для всего ЖКТ), поэтому урсодезоксихолевая кислота является общепризнанным средством для лечения ЖКБ [66]. У женщин с ожирением и инсулинорезистентностью после 14-недельной ФН и диеты увеличился синтез желчных кислот в печени [67]. Бег на средние дистанции приводит к снижению сывороточных желчных кислот на 46 % у спортсменов [68]. Физические упражнения восстанавливают отрицательную обратную связь в энтерогепатическом метаболизме желчных кислот, способствуют синтезу большего количества желчных кислот печенью в желчь, уменьшая их содержание в сыворотке [68]. У физически активных мышей по сравнению с контролем также был показан рост секреции желчных кислот в желчь на 68 % [69]. Умеренная длительная ФА улучшает секрецию не только солей желчных кислот, но и фосфолипидов у крыс [70]. Одним из механизмов защитного действия ФА на образование

конкрементов в желчном пузыре у людей является снижение уровня холестерина желчи [21] и уменьшение литогенности желчи [19, 20]. У мышей на фоне тренировок на выносливость почти в 2 раза повышалась экспрессия нескольких генов, участвующих в метаболизме холестерина в желчи, эффективно снижалось содержание холестерина в желчи, одновременно подавлялось образование конкрементов в желчном пузыре [71].

ФА и микробиота

Доказано, что нарушение микробиоты кишечника вносит значительный вклад в развитие не только самой ЖКБ, но и множества расстройств, которые являются факторами риска ЖКБ, включая ожирение, сахарный диабет и т. д. [72–74]. Влияние ФА на микробиоту в целом благоприятное [75–78], включая увеличение разнообразия и богатства микробиоты у физически активных лиц, в том числе *Faecalibacterium prausnitzii*, *Roseburia hominis* и *Akkermansia muciniphila* [79], *Veillonella* и др., причем *V. atypica* улучшает спортивные результаты за счет вызванного ФН метаболического превращения лактата в пропионат [80]. ФН значительно сокращает время транзита через ЖКТ [81], что также модулирует состав кишечной микробиоты. Известно, что лица с ожирением (и больные ЖКБ) имеют большее соотношение *Firmicutes* / *Bacteroidetes* [73], и ФА может улучшить это соотношение за счет увеличения *Bacteroides* [77]. В кишечнике бактерии продуцируют чрезвычайно

важные короткоцепочечные жирные кислоты (КЦЖК) — модуляторы метаболизма, иммунитета, нейромедиаторы, источники питания клеток слизистой оболочки кишечника и т. д.; аэробные упражнения приводят к росту концентрации КЦЖК в кале [82], при этом КЦЖК могут представлять собой ключевые модуляторы физической работоспособности [83]. Выделены определенные микроорганизмы, обладающие способностью повышать ФА и работоспособность [78]. Связь между ФА и составом микробиоты кишечника, по-видимому, двунаправленная.

Заключение

На основании многочисленных исследований ФА признана защитным агентом против образования конкрементов в желчном пузыре, что было подчеркнуто рекомендациями Европейской ассоциации по изучению печени (EASL) [85]. Для увеличения двигательной активности населения планеты существует программа «Глобальный план действий ВОЗ по повышению уровня физической активности на 2018–2030 гг.: повышение уровня активности людей для укрепления здоровья в мире» [86], поскольку повышение уровня ФА у взрослых и пожилых людей снижает смертность от всех причин и является одной из самых эффективных стратегий улучшения первичной, вторичной и третичной профилактики и лечения заболеваний в различных глобальных условиях [87].

Литература / References

1. Bull F.C., Al-Ansari S.S., Biddle S., Borodulin K., Buman M.P., Cardon G., et al. World Health Organization 2020 guidelines on physical activity and sedentary behaviour. *Br J Sports Med.* 2020;54(24):1451–62. DOI: 10.1136/bjsports-2020-102955
2. Lee I.-M., Shiroma E.J., Lobelo F., Puska P., Blair S.N., Katzmarzyk P.T. Effect of physical inactivity on major non-communicable diseases worldwide: an analysis of burden of disease and life expectancy. *Lancet.* 2012;380(9838):219–29. DOI: 10.1016/S0140-6736(12)61031-9
3. Warburton D.E., Nicol C.W., Bredin S.S. Health benefits of physical activity: the evidence. *CMAJ.* 2006;174(6):801–9. DOI: 10.1503/cmaj.051351
4. Дрaпкина О.М., Дроздова Л.Ю., Лищенко О.В. Методические рекомендации по повышению физической активности. ФГБУ НМИЦ профилактической медицины МЗ России. М., 2019. 58 с. [Drapkina O.M., Drozdova L.Yu., Lishchenko O.V. Guidelines for increasing physical activity. Federal State Budgetary Institution National Medical Research Center for Preventive Medicine of the Ministry of Health of Russia. Moscow, 2019. 58 p. (In Russ.).]
5. Егaнaн Р.А., Калинина А.М., Кушунина Д.В. Региональные особенности питания и физической активности в субъектах Российской Федерации с различными уровнями сердечно-сосудистой смертности (по данным диспансеризации определенных групп взрослого населения). *Профилактическая медицина.* 2019;22(1):66–73. [Eganyan R.A., Kalinina A.M., Kushunina D.V. The regional features of nutrition and physical activity in the subjects of the Russian Federation with different cardiovascular mortality rates according to the screening of some adult population groups. *The Russian Journal of Preventive Medicine.* 2019;22(1):66–73 (In Russ.). DOI: 10.17116/profmed2019220166
6. Global, regional, and national age-sex-specific mortality for 282 causes of death in 195 countries and territories, 1980–2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. GBD 2017 Causes of Death Collaborators. *Lancet.* 2018;392(10159):1736–88. DOI: 10.1016/S0140-6736(18)32203-7
7. Everhart J.E., Ruhl C.E. Burden of digestive diseases in the United States Part III: Liver, biliary tract, and pancreas. *Gastroenterology.* 2009;136(4):1134–44. DOI: 10.1053/j.gastro.2009.02.038
8. Gutt C., Schläfer S., Lammert F. The Treatment of Gallstone Disease. *Dtsch Arztebl Int.* 2020;117(9):148–58. DOI: 10.3238/arztebl.2020.0148
9. Григорьева И.Н., Логвиненко Е.В., Вережкин Е.Г., Суворова Т.С., Тов Н.Л. Клинические характеристики, фактическое питание и профилактика желчнокаменной болезни в сочетании с метаболическим синдромом у женщин. *Эксперим и клин гастроэнтерология* 2019;165(5):91–6. [Grigor'eva I.N., Logvinenko E.V., Verevkin E.G., Suvorova T.S., Tov N.L. Clinical features, nutrition and prevention of gallstone disease in combination with metabolic syndrome in women. *Experimental and Clinical Gastroenterology.* 2019;165(5):91–6 (In Russ.). DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-165-5-91-96
10. Wang H.H., Portincasa P., Liu M., Tso P., Wang D.Q. An Update on the Lithogenic Mechanisms of Cholecystokinin a Receptor (CCKAR), an Important Gallstone Gene for

- Lith13. *Genes (Basel)*. 2020;11(12):1438. DOI: 10.3390/genes11121438
11. Stokes C.S., Lammert F. Excess Body Weight and Gallstone Disease. *Visc Med*. 2021;37(4):254–60. DOI: 10.1159/000516418
 12. Williams C.N., Johnston J.L. Prevalence of gallstones and risk factors in Caucasian women in a rural Canadian community. *Can Med Assoc J*. 1980;122(6):664–8.
 13. Kato I., Nomura A., Stemmermann G.N., Chyou P.H. Prospective study of clinical gallbladder disease and its association with obesity, physical activity, and other factors. *Dig Dis Sci*. 1992;37(5):784–90. DOI: 10.1007/BF01296440
 14. Ostrowska L., Karczewski J., Serwin A.B. Uwarunkowania zawodowo-socjalne w przebiegu kamicy żółciowej [Occupational-social influence in the course of cholelithiasis]. *Med Pr*. 1996;47(5):461–5.
 15. Ortega R.M., Fernández-Azuela M., Encinas-Sotillos A., Andrés P., López-Sobaler A.M. Differences in diet and food habits between patients with gallstones and controls. *J Am Coll Nutr*. 1997;16(1):88–95. DOI: 10.1080/07315724.1997.10718655
 16. Misciagna G., Centonze S., Leoci C., Guerra V., Cisternino A.M., Ceo R., et al. Diet, physical activity, and gallstones—a population-based, case-control study in southern Italy. *Am J Clin Nutr*. 1999;69(1):120–6. DOI: 10.1093/ajcn/69.1.120
 17. Leitzmann M.F., Giovannucci E.L., Rimm E.B., Stampfer M.J., Spiegelman D., Wing A.L., et al. The relation of physical activity to risk for symptomatic gallstone disease in men. *Ann Intern Med*. 1998;128(6):417–25. DOI: 10.7326/0003-4819-128-6-199803150-00001
 18. Leitzmann M.F., Rimm E.B., Willett W.C., Spiegelman D., Grodstein F., Stampfer M.J., et al. Recreational physical activity and the risk of cholecystectomy in women. *N Engl J Med*. 1999;341(11):777–84. DOI: 10.1056/NEJM19990903411101
 19. Utter A., Goss F. Exercise and gall bladder function. *Sports Med*. 1997;23(4):218–27. DOI: 10.2165/00007256-199723040-00002
 20. Utter A.C., Whitcomb D.C., Nieman D.C., Butterworth D.E., Vermillion S.S. Effects of exercise training on gallbladder function in an obese female population. *Med Sci Sports Exerc*. 2000;32(1):41–5. DOI: 10.1097/00005768-200001000-00007
 21. Chuang C.Z., Martin L.F., LeGardeur B.Y., Lopez A. Physical activity, biliary lipids, and gallstones in obese subjects. *Am J Gastroenterol*. 2001;96(6):1860–5. DOI: 10.1111/j.1572-0241.2001.03884.x
 22. Storti K.L., Brach J.S., FitzGerald S.J., Zmuda J.M., Cauley J.A., Kriska A.M. Physical activity and decreased risk of clinical gallstone disease among post-menopausal women. *Prev Med*. 2005;41(3–4):772–7. DOI: 10.1016/j.ypmed.2005.04.002
 23. Kriska A.M., Brach J.S., Jarvis B.J., Everhart J.E., Fabio A., Richardson C.R., et al. Physical activity and gallbladder disease determined by ultrasonography. *Med Sci Sports Exerc*. 2007;39(11):1927–32. DOI: 10.1249/mss.0b013e3181484d0e
 24. Hou L., Shu X.O., Gao Y.T., Ji Bu-T., Weiss J.M., Yang G., et al. Anthropometric measurements, physical activity, and the risk of symptomatic gallstone disease in Chinese women. *Ann Epidemiol*. 2009;19(5):344–50. DOI: 10.1016/j.annepidem.2008.12.002
 25. Banim P.J., Luben R.N., Wareham N.J., Sharp S.J., Khaw K.T., Hart A.R. Physical activity reduces the risk of symptomatic gallstones: a prospective cohort study. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2010;22(8):983–8. DOI: 10.1097/MEG.0b013e32833732c3
 26. Henao-Morán S., Denova-Gutiérrez E., Morán S., Duque X., Gallegos-Carrillo K., Macías N., et al. Recreational physical activity is inversely associated with asymptomatic gallstones in adult Mexican women. *Ann Hepatol*. 2014;13(6):810–8.
 27. Celikagi C., Genc A., Bal A., Ucok K., Turamanlar O., Ozkececi Z.T., et al. Evaluation of daily energy expenditure and health-related physical fitness parameters in patients with cholelithiasis. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2014;26(10):1133–8. DOI: 10.1097/MEG.0000000000000159
 28. Ansari-Moghaddam A., Khorram A., Miri-Bonjar M., Mohammadi M., Ansari H. The Prevalence and Risk Factors of Gallstone Among Adults in South-East of Iran: A Population-Based Study. *Glob J Health Sci*. 2015;8(4):60–7. DOI: 10.5539/gjhs.v8n4p60
 29. Shephard R.J. Physical Activity and the Biliary Tract in Health and Disease. *Sports Med*. 2015;45(9):1295–309. DOI: 10.1007/s40279-015-0346-3
 30. Aune D., Leitzmann M., Vatten L.J. Physical Activity and the Risk of Gallbladder Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis of Cohort Studies. *J Phys Act Health*. 2016;13(7):788–95. DOI: 10.1123/jpah.2015-0456
 31. Talseth A., Ness-Jensen E., Edna T.H., Hveem K. Risk factors for requiring cholecystectomy for gallstone disease in a prospective population-based cohort study. *Br J Surg*. 2016;103(10):1350–7. DOI: 10.1002/bjs.10205
 32. Li C., Mikus C., Ahmed A., Hu G., Xiong K., Zhang Y., et al. A cross-sectional study of cardiorespiratory fitness and gallbladder disease. *Ann Epidemiol*. 2017;27(4):269–73.e3. DOI: 10.1016/j.annepidem.2016.11.001
 33. Figueiredo J.C., Haiman C., Porcel J., Buxbaum J., Stram D., Tambe N., et al. Sex and ethnic/racial-specific risk factors for gallbladder disease. *BMC Gastroenterol*. 2017;17(1):153. DOI: 10.1186/s12876-017-0678-6
 34. Zhang Y.P., Zhao Y.L., Sun Y.L., Zhu R.T., Wang W.J., Li J. Physical Activity and the Risk of Gallstone Disease: A Systematic Review and Meta-analysis. *J Clin Gastroenterol*. 2017;51(9):857–68. DOI: 10.1097/MCG.0000000000000571
 35. Ryu S., Chang Y., Kim Y.S., Kim H.J. Prolonged sitting increases the risk of gallstone disease regardless of physical activity: a cohort study. *Scand J Gastroenterol*. 2018;53(7):864–9. DOI: 10.1080/00365521.2018.1476910
 36. Shanmugam H., Molina Molina E., Di Palo D.M., Faenza M.F., Di Ciaula A., Garruti G., et al. Physical Activity Modulating Lipid Metabolism in Gallbladder Diseases. *J Gastrointest Liver Dis*. 2020;29(1):99–110. DOI: 10.15403/jgld-544
 37. Pang Y., Lv J., Kartsonaki C., Yu C., Guo Y., Du H., et al. Association of physical activity with risk of hepatobiliary diseases in China: a prospective cohort study of 0.5 million people. *Br J Sports Med*. 2021;55(18):1024–33. DOI: 10.1136/bjsports-2020-102174
 38. Григорьева И.Н., Никитин Ю.П., Курилович С.А., Богатырев С.Н., Шахматов С.Г., Симонова Г.И. Исследование физической активности как фактора риска желчнокаменной болезни в неорганизованной женской популяции г. Новосибирска. *Профилактика заболеваний и укрепление здоровья*. 1999;5:16–8. [Grigor'eva I.N., Nikitin Yu.P., Kurilovich S.A., Bogatyrev S.N., Shakhmatov S.G., Simonova G.I. Study of physical activity as a risk factor for cholelithiasis in an unorganized female population in Novosibirsk. *Disease Prevention and Health Promotion*. 1999;5:16–8 (In Russ.)].
 39. Roeykens J., Rogers R., Meeusen R., Magnus L., Borms J., de Meirleir K. Validity and reliability in a Flemish population of the WHO-MONICA Optional Study of Physical Activity Questionnaire. *Med Sci Sports Exerc*. 1998;30(7):1071–5. DOI: 10.1097/00005768-199807000-00008
 40. Григорьева И.Н., Рагино Ю.И., Романова Т.И., Малутина С.К. Ассоциация между «определенной» ИБС и ЖКБ у мужчин и у женщин различных возрастных групп (эпидемиологическое исследование). *Атеросклероз*. 2019;15(2):32–8. [Grigor'eva I.N., Ragino Yu.I., Romanova T.I., Malyutina S.K. Association between coronary heart disease and gallstone disease (epidemiological study). *Atherosclerosis*. 2019;15(2):32–8 (In Russ.)]. DOI: 10.15372/ATER20190205
 41. Jørgensen T. Gall stones in a Danish population. Relation to weight, physical activity, smoking, coffee con-

- sumption, and diabetes mellitus. *Gut*. 1989;30(4):528–34. DOI: 10.1136/gut.30.4.528
42. Basso L., McCollum P.T., Darling M.R., Tocchi A., Tanner W.A. A descriptive study of pregnant women with gallstones. Relation to dietary and social habits, education, physical activity, height, and weight. *Eur J Epidemiol*. 1992;8(5):629–33. DOI: 10.1007/BF00145375
 43. Sarin S.K., Negi V.S., Dewan R., Sasan S., Saraya A. High familial prevalence of gallstones in the first-degree relatives of gallstone patients. *Hepatology*. 1995;22(1):138–41.
 44. Kono S., Shinchi K., Todoroki I., Honjo S., Sakurai Y., Wakabayashi K., et al. Gallstone disease among Japanese men in relation to obesity, glucose intolerance, exercise, alcohol use, and smoking. *Scand J Gastroenterol*. 1995;30(4):372–6. DOI: 10.3109/00365529509093293
 45. Sahi T., Paffenbarger R.S., Hsieh C.C., Lee I.M. Body mass index, cigarette smoking, and other characteristics as predictors of self-reported, physician-diagnosed gallbladder disease in male college alumni. *Am J Epidemiol*. 1998;147(7):644–51. DOI: 10.1093/oxfordjournals.aje.a009505
 46. Williams P.T. Independent effects of cardiorespiratory fitness, vigorous physical activity, and body mass index on clinical gallbladder disease risk. *Am J Gastroenterol*. 2008;103:2239–47.
 47. Ko C.W., Napolitano P.G., Lee S.P., Schulte S.D., Ciol M.A., Beresford S.A. Physical activity, maternal metabolic measures, and the incidence of gallbladder sludge or stones during pregnancy: a randomized trial. *Am J Perinatol*. 2014;31(1):39–48. DOI: 10.1055/s-0033-1334455
 48. Krishnamurthy S., Krishnamurthy G.T. Biliary dyskinesia: role of the sphincter of Oddi, gallbladder and cholecystokinin. *J Nucl Med*. 1997;38(11):1824–30.
 49. Philipp E., Wilckens T., Friess E., Platte P., Pirke K.M. Cholecystokinin, gastrin and stress hormone responses in marathon runners. *Peptides*. 1992;13(1):125–8. DOI: 10.1016/0196-9781(92)90150-2
 50. Schubert M.M., Desbrow B., Sabapathy S., Leveritt M. Acute exercise and subsequent energy intake. A meta-analysis. *Appetite*. 2013;63:92–104. DOI: 10.1016/j.appet.2012.12.010
 51. Portincasa P., Di Ciaula A., vanBerge-Henegouwen G.P. Smooth muscle function and dysfunction in gallbladder disease. *Curr Gastroenterol Rep*. 2004;6(2):151–62. DOI: 10.1007/s11894-004-0043-0
 52. Davis J., Camilleri M., Eckert D., Burton D., Joyner M., Acosta A. Physical activity is associated with accelerated gastric emptying and increased ghrelin in obesity. *Neurogastroenterol Motil*. 2020;32(11):e13879. DOI: 10.1111/nmo.13879
 53. Fujita H., Hosono A., Shibata K., Tsujimura S., Oka K., Okamoto N., et al. Physical Activity Earlier in Life Is Inversely Associated With Insulin Resistance Among Adults in Japan. *J Epidemiol*. 2019;29(2):57–60. DOI: 10.2188/jea.JE20170180
 54. Börjesson M., Onerup A., Lundqvist S., Dahlöf B. Physical activity and exercise lower blood pressure in individuals with hypertension: narrative review of 27 RCTs. *Br J Sports Med*. 2016;50(6):356–61. DOI: 10.1136/bjsports-2015-095786
 55. Muscella A., Stefano E., Marsigliante S. The effects of exercise training on lipid metabolism and coronary heart disease. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2020;319(1):H76–88. DOI: 10.1152/ajpheart.00708.2019
 56. Petitti D.B., Friedman G.D., Klatsky A.L. Association of a history of gallbladder disease with a reduced concentration of high-density lipoprotein cholesterol. *N Engl J Med*. 1981;304:1396–8. DOI: 10.1056/NEJM198106043042305
 57. Wang D.Q.H., Neuschwander-Tetri B.A., Portincasa P. The Biliary System, Second Edition. San Rafael, CA (USA): Morgan & Claypool Life Sciences, 2017.
 58. Peters H.P., De Vries W.R., Vanberge-Henegouwen G.P., Akkermans L.M. Potential benefits and hazards of physical activity and exercise on the gastrointestinal tract. *Gut*. 2001;48(3):435–9. DOI: 10.1136/gut.48.3.435
 59. Molina-Molina E., Lunardi Baccetto R., Wang D.Q., de Bari O., Krawczyk M., Portincasa P. Exercising the hepatobiliary-gut axis. The impact of physical activity performance. *Eur J Clin Invest*. 2018;48(8):e12958. DOI: 10.1111/eci.1295826
 60. Mingrone G., Greco A.V., Arcieri Mastromattei E. Free fatty acids stimulate mucin hypersecretion by rabbit gallbladder epithelium in vitro. *Clin Sci (Lond)*. 1990;78(2):175–80. DOI: 10.1042/cs0780175
 61. Tait J.L., Bulmer S., Drain J.R., Main L.C. Associations between inflammatory markers and well-being during 12 weeks of basic military training. *Eur J Appl Physiol*. 2021;121(3):849–60. DOI: 10.1007/s00421-020-04554-8
 62. Dixon L.J., Barnes M., Tang H., Pritchard M.T., Nagy L.E. Kupffer cells in the liver. *Compr Physiol*. 2013;3:785–97. DOI: 10.1002/cphy.c120026
 63. Kai S., Nagino K., Ito T., Oi R., Nishimura K., Morita S., et al. Effectiveness of Moderate Intensity Interval Training as an Index of Autonomic Nervous Activity. *Rehabil Res Pract*. 2016;2016:6209671. DOI: 10.1155/2016/6209671
 64. Portincasa P., Minerva F., Moschetta A., Venneman N., Vanberge-Henegouwen G.P., Palasciano G. Review article: in vitro studies of gallbladder smooth muscle function. Relevance in cholesterol gallstone disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 2000;14 Suppl 2:19–26. DOI: 10.1046/j.1365-2036.2000.014s2019.x
 65. Van Erpecum K.J., Van Berge-Henegouwen G.P. Gallstones: an intestinal disease? *Gut*. 1999;44(3):435–8. DOI: 10.1136/gut.44.3.435
 66. Григорьева И.Н. Урсодезоксихолевая кислота во внутренней медицине. М.: Медпрактика. 2012. 158 с. [Grigor'eva I.N. Ursodeoxycholic acid in internal medicine. Moscow: Medpraktika. 2012. 158 p. (In Russ.)].
 67. Mercer K.E., Maurer A., Pack L.M., Ono-Moore K., Spray B.J., Campbell C., et al. Exercise training and diet-induced weight loss increase markers of hepatic bile acid (BA) synthesis and reduce serum total BA concentrations in obese women. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2021;320(5):E864–73. DOI: 10.1152/ajpendo.00644.2020
 68. Danese E., Salvagno G.L., Tarperi C., Negrini D., Montagnana M., Festa L., et al. Middle-distance running acutely influences the concentration and composition of serum bile acids: Potential implications for cancer risk? *Oncotarget*. 2017;8(32):52775–82. DOI: 10.18632/oncotarget.71188
 69. Meissner M., Lombardo E., Havinga R., Tietge U.J., Kuipers F., Groen A.K. Voluntary wheel running increases bile acid as well as cholesterol excretion and decreases atherosclerosis in hypercholesterolemic mice. *Atherosclerosis*. 2011;218(2):323–9. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2011.06.040
 70. Bouchard G., Carrillo M.C., Tuchweber B., Perea A., Ledoux M., Poulin D., et al. Moderate long-term physical activity improves the age-related decline in bile formation and bile salt secretion in rats. *Proc Soc Exp Biol Med*. 1994;206(4):409–15. DOI: 10.3181/00379727-206-43779
 71. Wilund K.R., Feeney L.A., Tomayko E.J., Chung H.R., Kim K. Endurance exercise training reduces gallstone development in mice. *J Appl Physiol*. 2008;104(3):761–5. DOI: 10.1152/japplphysiol.01292.2007
 72. Wang Q., Hao C., Yao W., Zhu D., Lu H., Li L., et al. Intestinal flora imbalance affects bile acid metabolism and is associated with gallstone formation. *BMC Gastroenterol*. 2020;20:1–13. DOI: 10.1186/s12876-020-01195-1
 73. Grigor'eva I.N. Gallstone Disease, Obesity and the Firmicutes/Bacteroidetes Ratio as a Possible Biomarker of Gut Dysbiosis. *J Pers Med*. 2021;11(1):13. DOI: 10.3390/jpm11010013
 74. Grigor'eva I., Romanova T., Naumova N., Alikina T., Kuznetsov A., Kabilov M. Gut Microbiome in a Russian Cohort of Pre- and Post-Cholecystectomy Female Patients. *J Pers Med*. 2021;11(4):294. DOI: 10.3390/jpm11040294
 75. Clarke S.F., Murphy E.F., O'Sullivan O., Lucey A.J., Humphreys M., Hogan A., et al. Exercise and associated dietary extremes impact on gut microbial diversity. *Gut*. 2014;63:1913–20. DOI: 10.1136/gutjnl-2013-306541

76. Monda V., Villano I., Messina A., Valenzano A., Esposito T., Moscatelli F., et al. Exercise Modifies the Gut Microbiota with Positive Health Effects. *Oxid. Med. Cell. Longev.* 2017;2017:3831972. DOI: 10.1155/2017/3831972
77. Soltys K., Lendvorský L., Hric I., Penesová A., Mikula I., Bohmer M., et al. Strenuous Physical Training, Physical Fitness, Body Composition and Bacteroides to Prevotella Ratio in the Gut of Elderly Athletes. *Front Physiol.* 2021;12:670989. DOI: 10.3389/fphys.2021.670989
78. Lensu S., Pekkala S. Gut Microbiota, Microbial Metabolites and Human Physical Performance. *Metabolites.* 2021;11(11):716. DOI: 10.3390/metabo11110716
79. Bressa C., Bailen-Andrino M., Pérez-Santiago J., González-Soltero R., Pérez M., Montalvo-Lominchar M.G., et al. Differences in gut microbiota profile between women with active lifestyle and sedentary women. *PLoS One.* 2017;12(2):e0171352. DOI: 10.1371/journal.pone.0171352
80. Scheiman J., Lubber J.M., Chavkin T.A., MacDonald T., Tung A., Pham Loc-D., et al. Meta-omics analysis of elite athletes identifies a performance-enhancing microbe that functions via lactate metabolism. *Nat Med.* 2019;25(7):1104–9. DOI: 10.1038/s41591-019-0485-4
81. Koffler K.H., Menkes A., Redmond R.A., Whitehead W.E., Pratley R.E., Hurley B.F. Strength training accelerates gastrointestinal transit in middle-aged and older men. *Med Sci Sports Exerc.* 1992;24(4):415–9.
82. Allen JM, Mailing LJ, Niemi GM, et al. Exercise Alters Gut Microbiota Composition and Function in Lean and Obese Humans. *Med Sci Sports Exerc.* 2018;50(4):747–57. DOI: 10.1249/MSS.0000000000001495
83. Martinen M., Ala-Jaakkola R., Laitila A., Lehtinen M.J. Gut Microbiota, Probiotics and Physical Performance in Athletes and Physically Active Individuals. *Nutrients.* 2020;12(10):2936. DOI: 10.3390/nu12102936
84. Romero-Gómez M, Zelber-Sagi S, Trenell M. Treatment of NAFLD with diet, physical activity and exercise. *J Hepatol.* 2017;67(4):829–46. DOI: 10.1016/j.jhep.2017.05.016
85. European Association for the Study of the Liver (EASL). EASL Clinical Practice Guidelines on the prevention, diagnosis and treatment of gallstones. *J Hepatol.* 2016;65(1):146–81. DOI: 10.1016/j.jhep.2016.03.005
86. GLOBAL ACTION PLAN ON PHYSICAL ACTIVITY 2018–2030. URL: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/272722/9789241514187-eng.pdf>
87. Airhihenbuwa C.O., Tseng T.S., Sutton V.D., Price L. Global Perspectives on Improving Chronic Disease Prevention and Management in Diverse Settings. *Prev Chronic Dis.* 2021;18:E33. DOI: 10.5888/pcd18.210055

Сведения об авторах

Григорьева Ирина Николаевна* — доктор медицинских наук, профессор, главный научный сотрудник лаборатории гастроэнтерологии Научно-исследовательского института терапии и профилактической медицины — филиала Института цитологии и генетики СО РАН, руководитель группы биохимических исследований в гастроэнтерологии; профессор отдела образования НИИТМ — филиала ИЦиГ СО РАН. Контактная информация: igrigorieva@ngs.ru; 630089, г. Новосибирск, ул. Б. Богаткова, д. 175/1. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0069-7744>

Нотова Татьяна Евгеньевна — врач-терапевт, врач-гастроэнтеролог ГБУЗ «Государственная Новосибирская областная клиническая больница». Контактная информация: notovivan007@mail.ru; 630087, г. Новосибирск, ул. Немировича-Данченко, д. 130. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5786-6927>

Романова Татьяна Ивановна — кандидат медицинских наук, ученый секретарь, старший научный сотрудник лаборатории гастроэнтерологии Научно-исследовательского института терапии и профилактической медицины — филиала Института цитологии и генетики СО РАН. Контактная информация: tarom_75@mail.ru; 630089, г. Новосибирск, ул. Б. Богаткова, д. 175/1. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8514-2304>

Information about the authors

Irina N. Grigor'eva* — Dr. Sci. (Med.), Prof., Chief Researcher of the Gastroenterology Laboratory, Head of the Group of Biochemical Research in Gastroenterology, Prof. of Education Department. Research Institute of Internal and Preventive Medicine — Branch of the Institute of Cytology and Genetics, Siberian Branch of Russian Academy of Sciences (IIPM — Branch of IC&G SB RAS). Contact information: igrigorieva@ngs.ru; 630089, Novosibirsk, B. Bogatkova str., 175/1. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0069-7744>

Tatyana E. Notova — therapist, gastroenterologist. Novosibirsk State Regional Clinical Hospital. Contact information: notovivan007@mail.ru; 630087, Novosibirsk, Nemirovicha-Danchenko str., 130. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5786-6927>

Tatyana I. Romanova — Cand. Sci. (Med.), Scientific Secretary, Senior Researcher of the Gastroenterology Laboratory. Research Institute of Internal and Preventive Medicine — Branch of the Institute of Cytology and Genetics, Siberian Branch of Russian Academy of Sciences (IIPM — Branch of IC&G SB RAS). Contact information: tarom_75@mail.ru; 630089, Novosibirsk, B. Bogatkova str., 175/1. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8514-2304>

Поступила: 09.03.2022 Принята: 25.08.2022 Опубликовано: 27.02.2023
Submitted: 09.03.2022 Accepted: 25.08.2022 Published: 27.02.2023

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author



Physical Activity and Gallstone Disease

Irina N. Grigor'eva^{1,*}, Tatyana E. Notova², Tatyana I. Romanova¹

¹ Scientific Research Institute of Therapy and Preventive Medicine — branch of the Federal Scientific Center "Institute of Cytology and Genetics" of the Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences, Novosibirsk, Russian Federation

² Novosibirsk State Regional Clinical Hospital, Novosibirsk, Russian Federation

Aim: to present data of Russian and foreign studies about association between physical activity (PA) and gallstone disease (GSD).

Key point. A low PA level is one of the four major risk factors for chronic non-infectious diseases. The frequency of low PA in men and women of the Russian Federation (according to the medical examination in 2016) is 19 %. The global prevalence of GSD is up to 20 % among adults. Many systematic reviews and meta-analyses have confirmed an inverse association between GSD and PA in the world, regardless of potential risk factors for GSD, with a clear dose-dependent effect — the relative risk (RR) of GSD was 0.87 (95 % CI 0.83–0.92) per 20 metabolic equivalents (MET) of PA per week. According to our results of an epidemiological survey in the framework of the WHO MONICA program in Novosibirsk ($n = 870$) among women aged 25–64 with low total PA (less than 800 MET/min/week), as well as with the first class of PA in leisure-time, GSD occurred much more often (class 1 — 33 %, classes 2–4 — 8.7–11.0 %, $p < 0.01$). PA favorably affects almost all mechanisms of gallstone formation: improves cholesterol metabolism in bile, increases serum HDL cholesterol, bile acid synthesis, stimulates the release of cholecystokinin, reduces mucin hypersecretion, increases the diversity and richness of the intestinal microbiota. Daily PA serves as a preventive measure for GSD: the risk of GSD is reduced by 66 % (95 % CI 0.18–0.86).

Conclusion. EASL has recognized PA as a protective agent against gallstone formation.

Keywords: physical activity, gallstone disease, mechanisms

Conflict of interest: The work was carried out according to the state assignment within the framework of the budget topic "Epidemiological monitoring of the state of public health and the study of molecular genetic and molecular biological mechanisms for the development of common therapeutic diseases in Siberia to improve approaches to their diagnosis, prevention and treatment" No. AAAA-A17-117112850280-2.

For citation: Grigor'eva I.N., Notova T.E., Romanova T.I. Physical Activity and Gallstone Disease. Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology. 2023;33(1):7–14. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2023-33-1-7-14>

Физическая активность и желчнокаменная болезнь

И.Н. Григорьева^{1,*}, Т.Е. Нотова², Т.И. Романова¹

¹ Научно-исследовательский институт терапии и профилактической медицины — филиал ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр "Институт цитологии и генетики"» Сибирского отделения Российской академии наук, Новосибирск, Российская Федерация

² Государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Государственная Новосибирская областная клиническая больница», Новосибирск, Российская Федерация

Цель обзора: представить данные отечественных и зарубежных исследований об ассоциации физической активности (ФА) и желчнокаменной болезни (ЖКБ).

Основные положения. Низкая ФА является одним из четырех основных факторов риска развития хронических неинфекционных заболеваний (ХНИЗ). Частота низкой ФА у мужчин и женщин РФ (по данным диспансеризации 2016 г.) составляет 19 %. Глобальная распространенность ЖКБ составляет до 20 % среди взрослых. Во многих систематических обзорах и метаанализах подтверждена обратная ассоциация между ЖКБ и ФА в мире независимо от потенциальных факторов риска ЖКБ, при этом наблюдался четкий дозозависимый эффект — относительный риск (RR) ЖКБ составлял 0,87 (95 % ДИ 0,83–0,92) на 20 метаболических эквивалентов (MET) ФА в неделю. По нашим результатам эпидемиологического обследования в рамках программы ВОЗ "MONICA" в г. Новосибирске ($n = 870$ чел.) среди женщин 25–64 лет с низкой общей ФА (менее 800 MET-мин/нед), а также при наличии первого класса ФА в свободное время ЖКБ встречалась значительно чаще (1-й класс — 33 %, 2–4-й классы — 8,7–11,0 %, $p < 0,01$). ФА благоприятно влияет практически на все механизмы желчекамнеобразования: улучшает метаболизм холестерина в желчи, повышает сывороточный ХС ЛВП, синтез желчных кислот, стимулирует выброс холецистокинина, снижает гиперсекрецию муцина, увеличивает разнообразие и богатство кишечной микробиоты. Ежедневная ФА служит мерой профилактики ЖКБ: риск ЖКБ снижается на 66 % (95 % ДИ: 0,18–0,86).

Заключение. ФА признана защитным агентом против образования камней в желчном пузыре.

Ключевые слова: физическая активность, желчнокаменная болезнь, механизмы

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов. Работа выполнена по государственному заданию в рамках бюджетной 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» No AAAA-A17-117112850280-2.

Для цитирования: Григорьева И.Н., Нотова Т.Е., Романова Т.И. Физическая активность и желчнокаменная болезнь. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2023;33(1):7–14. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2023-33-1-7-14>

Introduction

According to the WHO definition (2010), physical activity (PA) is any bodily movement produced by skeletal muscle that results in energy expenditure [1]. PA in every fourth adult worldwide does not meet the internationally recommended PA levels, which is projected to cause 5.3 million of the 57 million deaths worldwide, accounting 9 % of premature deaths and 6–10 % of all deaths from major noncommunicable diseases [2]. Lack of PA is the fourth most important risk factor for global mortality [1]. Low PA or its absence is a recognized modifiable risk factor for cardiovascular disease and a number of other chronic diseases [3]: 30 % of the risk of coronary artery disease, 27 % of the risk of diabetes, 21–25 % of the risk of breast and colorectal cancer are associated with low PA, as well as a 15–20 % risk of hip fractures in the elderly [4]. Adults aged 18–64 years are recommended to do at least 150–300 min per week of moderate-intensity aerobic exercise (e.g., brisk walking) or at least 75–150 minutes of high-intensity aerobic exercise, such as weightlifting, per week [1]. The frequency of low PA in men and women of the Russian Federation (according to the medical examination in 2016) is 19 % [5].

Total PA activity is estimated by multiplying the intensity of each activity by its duration. The metabolic equivalent tasks (METs) is a construct that is commonly used to quantify PA as well as exercise performance. 'One MET' is equal to a resting oxygen uptake of 3.5 ml O₂ per kg body weight x min (mL/kg/min) [4]. According to the degree of energy costs, PA is divided into 3 levels: light-intensity activities are defined as 1.1 to 2.9 METs; moderate-intensity activities are defined as 3.0 to 5.9 METs; vigorous-intensity activities are defined as 6.0 METs or more [4].

Gallstone disease (GSD)

Liver and biliary tract diseases are one of the leading causes of death and morbidity, accounting for 2.4 million deaths worldwide in 2017 [6]. The global prevalence of GSD is up to 20 % among adults [7]. In 2015, US annual health care costs for biliary tract disease amounted to \$10.3 billion; in Germany,

more than 175,000 cholecystectomies for GSD are performed annually [8].

Gallstones in 90 % of cases consist mainly of cholesterol (the remaining 10 % are black and brown pigmented stones) and are often associated with systemic metabolic disorders, such as metabolic syndrome [9]. Five primary defects work together to enhance cholesterol cholelithogenesis, which include 1) *Lith* genes and genetic factors; 2) hepatic hypersecretion of biliary cholesterol, inducing cholesterol-supersaturated gallbladder bile; 3) rapid cholesterol nucleation and crystallization and accelerated growth of solid cholesterol crystals; 4) dysfunctional gallbladder motility, leading to impaired gallbladder emptying and refilling with mucin hypersecretion and gel formation, ultimately promoting the development of biliary sludge, i.e., the precursor of gallstones; 5) intestinal factors, including increased delivery of the cholesterol absorbed from the small intestine to the liver for biliary hypersecretion, alterations in gut microbiota, and sluggish intestinal transit [10].

The risk of gallstone formation is associated with a combination of non-modifiable (female sex, age, genetic characteristics, such as *ABCG8* gene polymorphism) and modifiable (environment/lifestyle) factors. The latter includes a combination of obesity, lipid metabolism disorders, parity, diabetes, lack of PA and high-calorie diet [8, 11], and there are also rarer risk factors for GSD — total parenteral nutrition, rapid weight loss, celiac disease, hemolytic anaemia, taking fibrates, oral contraceptives and conjugated estrogens, etc. [10].

PA and GSD: pros and cons

Pro. There are a number of studies in the literature, including systematic reviews and meta-analyses, confirming the inverse association between GSD and PA [8, 12–38]. Reduced PA is a risk factor for GSD in Germany [8], Canada [12, 29], Japan [13], Poland [14], India [15], Italy [16, 36], USA [17–23, 32], China [24, 37], Great Britain [25, 30], Mexico [26, 40], Turkey [27], Iran [28], Norway [31], Korea [35], in Russia [38], as well

as in multiethnic cohorts [33, 34]. In prospective cohort studies, M.F. Leitzmann et al. showed that after adjustment for multiple confounders, increased PA was inversely related to risk for GSD and cholecystectomy (a relative risk (RR) of GSD of 0.63 in men and 0.69 in women) [17, 18]. A meta-analysis of 260,000 participants shows an inverse relationship between PA and GSD (when comparing the highest and lowest levels groups) as in men (OR = 0.76 (95 % CI 0.60–0.97), and in women (OR = 0.77; 95 % CI 0.66–0.91); in a dose-response analysis, RR of GSD was 0.87 (95 % CI 0.83–0.92; $I^2 = 1.0$ %) for 20 MET-hour of recreational PA per week [34]. The protective ability of aerobic capacity was noted in both asymptomatic [26] and symptomatic GSD, as well as in gallbladder disease [30]. Frequent aerobic exercise can have a beneficial preventive effect on gallstones formation [29]. Vigorous PA (activities that expend at least six-fold the energy equivalent of being at rest [1]) was inversely related to the age-adjusted risk for gallstones in both men and women [33, 46] and reduces the risk of cholecystectomy [31].

According to the Russian study, it was also revealed that among women aged 25–64 years with low total FA (TPA) (less than 800 MET/min/week), as well as in the presence of the first class of PA in the leisure-time (LTPA), i.e. minimal LTPA, in contrast to the average, intense and maximum LTPA in 2, 3, 4 classes of LTPA, GSD occurred much more often, which was accompanied by a significant increase in the triglyceride levels in the blood serum [38]. In 1994–1995 within the framework of the WHO “MONICA” program, a representative sample of 870 women (aged 25–64 years) living in Novosibirsk, Western Siberia, was screened for the presence of gallstones by gallbladder ultrasound [38]. PA was evaluated by self-administered questionnaire (WHO-MONICA Optional Study of Physical Activity – MOSPA) [39]. The prevalence of GSD was inversely related to PA ($p < 0.01$), there was also a significant increase in the incidence of GSD (by 1.9 times, $p < 0.05$) in the absence of occupational PA (OPA) compared with that in the presence of an average level of OPA. In women with mild-intensity of the leisure-time PA (LTPA), GSD was more common (33.3 %) than LTPA of moderate- and heavy-intensity (8.7 and 11.0 %, respectively, $p < 0.01$). In women with GSD no association was found between PA and diet, coronary heart disease, hypertension or diabetes [38].

A prospective population-based study including 460,937 participants aged 30–79 years from 10 different regions of China found that total PA

was inversely associated with GSD (hazard ratio (HR) comparing top vs bottom quintile: 0.86, 95 % CI 0.81–0.90); for LTPA, there was an inverse trend for GSD (HR comparing ≥ 7.5 MET-hours/day with none: 0.82, 95 % CI 0.66–1.01) [37]. Among Mexican women, an inverse relationship was also noted between LTPA and the risk of asymptomatic GSD (odds ratio (OR) = 0.76; 95 % CI 0.61–0.95; $p = 0.02$) [26]. Sedentary behaviour was positively related to risk for symptomatic GSD [18]. In symptomatic gallstone patients, exercise may reduce pain perception [19].

In the 33-year prospective US study “Aerobics Center Longitudinal Study (ACLS)” ($n = 54,734$) the results of the test of maximum physical activity on the treadmill, corresponding to the maximum aerobic power (similar to the maximum oxygen consumption), were obtained; test scores of a particular patient are classified from 0 to 20 % as low fit, i.e. fitness, the next 20–40 % (as a moderate fit, and above 40 %) as a high fit in accordance with the data of the surveyed ACLS cohort [32]. When compared with low cardiorespiratory fitness (CRF), adjusted ORs for gallbladder disease for those with moderate and high CRF were: 0.74 (0.55–0.99) and 0.59 (0.42–0.82), respectively when adjusted for all the potential confounders [32]. Each one MET increment of CRF was associated with 10 % lower odds of gallbladder disease in all participants (P for trend < 0.001), 13 % lower in women (P for trend < 0.001), and 8 % lower in men (P for trend = 0.08) [32]. Similar results were presented in a systematic review of 218,204 participants: the pooled RR for the highest and lowest PA was 0.75 (95 % CI 0.69–0.81, I^2 heterogeneity = 0 %), which confirms the protective effect of PA for gallbladder diseases [30].

Regular PA and an appropriate diet are recognized as the most important measures for the prevention of GSD [8]. An Iranian cross-sectional study of 1522 men and women aged ≥ 30 years showed that daily PA reduced the risk of GSD by 66 % (95 % CI 0.18–0.86) [28]. Intensive PA also serves as a preventive factor for the cholelithogenesis [33] and has a negative (protective) relationship with cholecystectomy, which was proved in a large population-based cohort study conducted in Norway [31].

Contra. However, some researchers have not found a relationship between GSD and PA [41–47]. In a randomized study in the Danish female and male population, no association was found between GSD and PA [41]. In Japanese men, PA was not measurably related to either gallstones or postcholecystectomy [44]. Intervention to increase PA from moderate to high did not reduce the incidence of sludge or gallstones during

pregnancy [47]. In a 50-year prospective study of 16,785 alumni of Harvard University, PA did not predict either the risk of gallbladder disease, hypertension, or diabetes mellitus [45], which contradicts the generally accepted opinion about the risk factors for GSD [8–11, 37].

Mechanisms of associations between PA and GSD

The main mechanism of the effect of PA in GSD may be associated with the release of the hormone of the upper gastrointestinal tract, cholecystokinin (CCK), with a prokinetic effect. In response to dietary fats and proteins, CCK triggers a variety of physiological processes, including cholecystokinetic (contraction of the gallbladder, relaxation of the sphincter of Oddi, increased bile flow and accelerated transit through the small intestine), pancreozimic effects [48], as well as inhibition of gastric emptying and acid secretion, slowing colonic motility and satiety regulation – all this is mediated by the CCK A receptor (CCKAR) signaling cascade. The CCKAR gene has been identified as a critical gallstone gene, named *Lith13*, which is associated with an increased prevalence of cholesterol GSD in humans [10]. CCK release increases immediately after exercise independently of feeding [49]. Acute PA, i.e. short term intense exercise, can increase gallbladder emptying in individuals with biliary pathology, including GSD, by stimulating CCK release [29]. Hunger suppression was also associated with an increase in CCK levels after acute exercise [50]. In addition, activation of smooth muscles through CCK receptors enhances the processes of emptying and filling of the gallbladder, which affect the pathogenesis of cholesterol gallstones [51]. However, other authors do not find a relationship between PA and the CCK level [52].

There are other potential mechanisms for association of PA with a lower risk of GSD [3, 37]. Higher PA is associated with a reduced risk of obesity, hyperinsulinemia and diabetes mellitus [53], hypertension [54], hyperlipidemia, including hypertriglyceridemia, and low levels of HDL cholesterol [13, 17, 55]. It is these diseases that are recognized as risk factors for GSD [8, 9, 11, 56]. Serum high-density lipoprotein cholesterol (HDL-C), as a marker of reverse cholesterol transport to the liver, acts as a precursor of bile acid [57], which contribute to decreased biliary cholesterol saturation. So an increase in the HDL-C levels is inversely proportional to the prevalence of gallstones [56]. Low serum HDL-C levels have been shown to increase with PA even in the presence of GSD [58]. In addition, PA accelerates fat oxidation in the body [59], and also favorably

affects mucin hypersecretion by the gallbladder epithelium, mediated by free fatty acids: mucin is a known factor that pronucleates cholesterol crystals in bile [60].

PA also contributes to the reduction of systemic inflammation indicators due to changes in pro- and antiinflammatory factors (C-reactive protein, adiponectin and interleukin-6) [61], as well as activation of G-protein bile acid receptor 1 (GPBAR-1), mediating the subsequent activation of other immune cells, such as macrophages, monocytes and dendritic cells [62]. It is possible that PA can influence the risk of gallbladder disease by modulating gallbladder mobility by increasing vagal tone [63], which affects both contraction (muscarinic receptors M1) and relaxation of the gallbladder (muscarinic receptors M2) [64]. The opinion is expressed about the mechanical effect of PA on the motility of the gastrointestinal tract in the form of vibration and “bouncing” of the intestine during exercise [65], while a decrease in the motility of the gallbladder and colon are links in the pathogenesis of GSD [10]. In GSD, there is usually a deficiency of bile acids in the bile (bile acids are lipid-solubilising molecules, which also regulate metabolic processes as signalling factors), therefore among bile acids, ursodeoxycholic acid is the drug of choice for the treatment of cholesterol gallstones [66]. In obese women with insulin resistance, bile acid synthesis increased after 14 weeks of exercises and diet [67]. The serum concentration of total bile acids was found to be significantly reduced by 46 % after middle distance running [68]. Physical exercise restores negative feedback in enterohepatic metabolism of bile acids, lowering their content in serum, promotes the synthesis of more bile acids by the liver into bile [68]. An increase in biliary bile acid secretion (68 %, $p = 0.007$) was shown in physically active running mice compared to remaining sedentary controls [69]. Moderate long-term PA improves the secretion of not only biliary bile salts, but also biliary phospholipids in rats [70]. A possible mechanism for the protective effect of PA on gallstone formation is the lowering of biliary cholesterol levels, thereby preventing cholesterol from precipitating in the bile [21]. In mice, exercise promotes almost doubled changes in several hepatic gene expression that increase cholesterol uptake by the liver (low-density lipoprotein receptor (*LDLr*), scavenger receptor class B type 1 (*SRB1*), and sterol 27 hydroxylase (*Cyp27*) genes) but simultaneously increase cholesterol catabolism to bile acids, effectively reducing bile cholesterol saturation, suggesting an effect of endurance exercise on inhibition of gallstone formation [71].

PA and microbiota

It has been proven that intestinal dysbiosis makes a significant contribution to the development

of not only GSD itself, but also to the development of many disorders that are risk factors for GSD, including obesity, diabetes, etc. [72–74]. Most studies have recognized the beneficial impact of exercise on gut microbiota composition [75–78], including an increase in the diversity and richness of the microbiota in physically active individuals, among them health-promoting bacteria *Faecalibacterium prausnitzii*, *Roseburia hominis*, *Akkermansia muciniphila* [79], *Veillonella* [80], etc. *V. atypica* enhances athletic performance via its metabolic conversion of exercise-induced lactate into propionate [80]. PA can significantly accelerate whole bowel transit time [81], which also modulates the composition of the intestinal microbiota. Obese individuals — and patients with GSD — are known to have a higher *Firmicutes/Bacteroidetes* ratio [73], and PA may improve this ratio by increasing *Bacteroides* [77]. In the intestine, bacteria produce short-chain fatty acids (SCFA), which play an important role in maintaining intestinal and immune homeostasis, as well as in the regulating metabolism, inflammation and disease, — endurance exercise increased

fecal concentrations of SCFAs [82], while SCFAs may contribute to physical performance of the host [83]. Certain microorganisms own the potency to increase host PA and performance [78]. The relationship between PA and gut microbiota composition is complex and apparently bidirectional.

Conclusion

Numerous studies have recognized PA as a protective agent against gallstone formation, which was emphasized by the recommendations of the European Association for the Study of the Liver (EASL) [85]. To increase the PA of the world's population, there is a program “WHO Global Action Plan to increase physical activity for 2018-2030: increasing the level of activity of people to improve health in the world” [86], since increasing the level of PA in adults and the elderly reduces all-cause mortality and is one of the most effective strategies for improving primary, secondary, and tertiary disease prevention and management in various global settings [87].

References / Литература

1. Bull F.C., Al-Ansari S.S., Biddle S., Borodulin K., Buman M.P., Cardon G., et al. World Health Organization 2020 guidelines on physical activity and sedentary behaviour. *Br J Sports Med.* 2020;54(24):1451–62. DOI: 10.1136/bjsports-2020-102955
2. Lee I.-M., Shiroma E.J., Lobelo F., Puska P., Blair S.N., Katzmarzyk P.T. Effect of physical inactivity on major non-communicable diseases worldwide: an analysis of burden of disease and life expectancy. *Lancet.* 2012; 380(9838):219–29. DOI: 10.1016/S0140-6736(12)61031-9
3. Warburton D.E., Nicol C.W., Bredin S.S. Health benefits of physical activity: the evidence. *CMAJ.* 2006;174(6):801–9. DOI: 10.1503/cmaj.051351
4. Драпкина О.М., Дроздова Л.Ю., Лищенко О.В. Методические рекомендации по повышению физической активности. ФГБУ НМИЦ профилактической медицины МЗ России. М., 2019. 58 с. [Drapkina O.M., Drozdova L.Yu., Lishchenko O.V. Guidelines for increasing physical activity. Federal State Budgetary Institution National Medical Research Center for Preventive Medicine of the Ministry of Health of Russia. Moscow, 2019. 58 p. (In Russ.)].
5. Еганыян Р.А., Калинина А.М., Кушунина Д.В. Региональные особенности питания и физической активности в субъектах Российской Федерации с различными уровнями сердечно-сосудистой смертности (по данным диспансеризации определенных групп взрослого населения). *Профилактическая медицина.* 2019;22(1):66–73. [Eganyan R.A., Kalinina A.M., Kushunina D.V. The regional features of nutrition and physical activity in the subjects of the Russian Federation with different cardiovascular mortality rates according to the screening of some adult population groups. *The Russian Journal of Preventive Medicine.* 2019;22(1):66–73 (In Russ.)]. DOI: 10.17116/profmed20192201166
6. Global, regional, and national age-sex-specific mortality for 282 causes of death in 195 countries and territories, 1980–2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *GBD 2017 Causes of Death Collaborators.* *Lancet.* 2018;392(10159):1736–88. DOI: 10.1016/S0140-6736(18)32203-7
7. Everhart J.E., Ruhl C.E. Burden of digestive diseases in the United States Part III: Liver, biliary tract, and pancreas. *Gastroenterology.* 2009;136(4):1134–44. DOI: 10.1053/j.gastro.2009.02.038
8. Gutt C., Schäfer S., Lammert F. The Treatment of Gallstone Disease. *Dtsch Arztebl Int.* 2020;117(9):148–58. DOI: 10.3238/arztebl.2020.0148
9. Григорьева И.Н., Лозвиненко Е.В., Вережкин Е.Г., Суворова Т.С., Тов Н.Л. Клинические характеристики, фактическое питание и профилактика желчнокаменной болезни в сочетании с метаболическим синдромом у женщин. *Эксперим и клин гастроэнтерология* 2019;165(5):91–6. [Grigor'eva I.N., Logvinenko E.V., Verevkin E.G., Suvorova T.S., Tov N.L. Clinical features, nutrition and prevention of gallstone disease in combination with metabolic syndrome in women. *Experimental and Clinical Gastroenterology.* 2019;165(5):91–6 (In Russ.)]. DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-165-5-91-96
10. Wang H.H., Portincasa P., Liu M., Tso P., Wang D.Q. An Update on the Lithogenic Mechanisms of Cholecystokinin a Receptor (CCKAR), an Important Gallstone Gene for Lith13. *Genes (Basel).* 2020;11(12):1438. DOI: 10.3390/genes11121438
11. Stokes C.S., Lammert F. Excess Body Weight and Gallstone Disease. *Visc Med.* 2021;37(4):254–60. DOI: 10.1159/000516418
12. Williams C.N., Johnston J.L. Prevalence of gallstones and risk factors in Caucasian women in a rural Canadian community. *Can Med Assoc J.* 1980;122(6):664–8.
13. Kato I., Nomura A., Stemmermann G.N., Chyou P.H. Prospective study of clinical gallbladder disease and its association with obesity, physical activity, and other factors. *Dig Dis Sci.* 1992;37(5):784–90. DOI: 10.1007/BF01296440
14. Ostrowska L., Karczewski J., Serwin A.B. Uwarunkowania zawodowo-socjalne w przebiegu kamicy żółciowej [Occupational-social influence in the course of cholelithiasis]. *Med Pr.* 1996;47(5):461–5.

15. Ortega R.M., Fernández-Azuela M., Encinas-Sotillos A., Andrés P., López-Sobaler A.M. Differences in diet and food habits between patients with gallstones and controls. *J Am Coll Nutr.* 1997;16(1):88–95. DOI: 10.1080/07315724.1997.10718655
16. Misciagna G., Centonze S., Leoci C., Guerra V., Cisternino A.M., Ceo R., et al. Diet, physical activity, and gallstones – a population-based, case-control study in southern Italy. *Am J Clin Nutr.* 1999;69(1):120–6. DOI: 10.1093/ajcn/69.1.120
17. Leitzmann M.F., Giovannucci E.L., Rimm E.B., Stampfer M.J., Spiegelman D., Wing A.L., et al. The relation of physical activity to risk for symptomatic gallstone disease in men. *Ann Intern Med.* 1998;128(6):417–25. DOI: 10.7326/0003-4819-128-6-199803150-00001
18. Leitzmann M.F., Rimm E.B., Willett W.C., Spiegelman D., Grodstein F., Stampfer M.J., et al. Recreational physical activity and the risk of cholecystectomy in women. *N Engl J Med.* 1999;341(11):777–84. DOI: 10.1056/NEJM19990903411101
19. Utter A., Goss F. Exercise and gall bladder function. *Sports Med.* 1997;23(4):218–27. DOI: 10.2165/00007256-199723040-00002
20. Utter A.C., Whitcomb D.C., Nieman D.C., Butterworth D.E., Vermillion S.S. Effects of exercise training on gallbladder function in an obese female population. *Med Sci Sports Exerc.* 2000;32(1):41–5. DOI: 10.1097/00005768-200001000-00007
21. Chuang C.Z., Martin L.F., LeGardeur B.Y., Lopez A. Physical activity, biliary lipids, and gallstones in obese subjects. *Am J Gastroenterol.* 2001;96(6):1860–5. DOI: 10.1111/j.1572-0241.2001.03884.x
22. Storti K.L., Brach J.S., Fitzgerald S.J., Zmuda J.M., Cauley J.A., Kriska A.M. Physical activity and decreased risk of clinical gallstone disease among post-menopausal women. *Prev Med.* 2005;41(3–4):772–7. DOI: 10.1016/j.ypmed.2005.04.002
23. Kriska A.M., Brach J.S., Jarvis B.J., Everhart J.E., Fabio A., Richardson C.R., et al. Physical activity and gallbladder disease determined by ultrasonography. *Med Sci Sports Exerc.* 2007;39(11):1927–32. DOI: 10.1249/mss.0b013e3181484d0e
24. Hou L., Shu X.O., Gao Y.T., Ji Bu-T., Weiss J.M., Yang G., et al. Anthropometric measurements, physical activity, and the risk of symptomatic gallstone disease in Chinese women. *Ann Epidemiol.* 2009;19(5):344–50. DOI: 10.1016/j.annepidem.2008.12.002
25. Banim P.J., Luben R.N., Wareham N.J., Sharp S.J., Khaw K.T., Hart A.R. Physical activity reduces the risk of symptomatic gallstones: a prospective cohort study. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2010;22(8):983–8. DOI: 10.1097/MEG.0b013e32833732c3
26. Henao-Morán S., Denova-Gutiérrez E., Morán S., Duque X., Gallegos-Carrillo K., Macías N., et al. Recreational physical activity is inversely associated with asymptomatic gallstones in adult Mexican women. *Ann Hepatol.* 2014;13(6):810–8.
27. Celikagi C., Genc A., Bal A., Uçok K., Turamantar O., Ozkececi Z.T., et al. Evaluation of daily energy expenditure and health-related physical fitness parameters in patients with cholelithiasis. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2014;26(10):1133–8. DOI: 10.1097/MEG.0000000000000159
28. Ansari-Moghaddam A., Khorram A., Miri-Bonjar M., Mohammadi M., Ansari H. The Prevalence and Risk Factors of Gallstone Among Adults in South-East of Iran: A Population-Based Study. *Glob J Health Sci.* 2015;8(4):60–7. DOI: 10.5539/gjhs.v8n4p60
29. Shepherd R.J. Physical Activity and the Biliary Tract in Health and Disease. *Sports Med.* 2015;45(9):1295–309. DOI: 10.1007/s40279-015-0346-3
30. Aune D., Leitzmann M., Vatten L.J. Physical Activity and the Risk of Gallbladder Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis of Cohort Studies. *J Phys Act Health.* 2016;13(7):788–95. DOI: 10.1123/jpah.2015-0456
31. Talseth A., Ness-Jensen E., Edna T.H., Hveem K. Risk factors for requiring cholecystectomy for gallstone disease in a prospective population-based cohort study. *Br J Surg.* 2016;103(10):1350–7. DOI: 10.1002/bjs.10205
32. Li C., Mikus C., Ahmed A., Hu G., Xiong K., Zhang Y., et al. A cross-sectional study of cardiorespiratory fitness and gallbladder disease. *Ann Epidemiol.* 2017;27(4):269–73.e3. DOI: 10.1016/j.annepidem.2016.11.001
33. Figueiredo J.C., Haiman C., Porcel J., Buxbaum J., Stram D., Tambe N., et al. Sex and ethnic/racial-specific risk factors for gallbladder disease. *BMC Gastroenterol.* 2017;17(1):153. DOI: 10.1186/s12876-017-0678-6
34. Zhang Y.P., Zhao Y.L., Sun Y.L., Zhu R.T., Wang W.J., Li J. Physical Activity and the Risk of Gallstone Disease: A Systematic Review and Meta-analysis. *J Clin Gastroenterol.* 2017;51(9):857–68. DOI: 10.1097/MCG.0000000000000571
35. Ryu S., Chang Y., Kim Y.S., Kim H.J. Prolonged sitting increases the risk of gallstone disease regardless of physical activity: a cohort study. *Scand J Gastroenterol.* 2018;53(7):864–9. DOI: 10.1080/00365521.2018.1476910
36. Shanmugam H., Molina Molina E., Di Palo D.M., Faenza M.F., Di Ciaula A., Garruti G., et al. Physical Activity Modulating Lipid Metabolism in Gallbladder Diseases. *J Gastrointest Liver Dis.* 2020;29(1):99–110. DOI: 10.15403/jgld-544
37. Pang Y., Lv J., Kartsonaki C., Yu C., Guo Y., Du H., et al. Association of physical activity with risk of hepatobiliary diseases in China: a prospective cohort study of 0.5 million people. *Br J Sports Med.* 2021;55(18):1024–33. DOI: 10.1136/bjsports-2020-102174
38. Григорьева И.Н., Никитин Ю.П., Курилович С.А., Богатырев С.Н., Шахматов С.Г., Симонова Г.И. Исследование физической активности как фактора риска желчнокаменной болезни в неорганизованной женской популяции г. Новосибирска. *Профилактика заболеваний и укрепление здоровья.* 1999;5:16–8. [Grigor'eva I.N., Nikitin Yu.P., Kurilovich S.A., Bogatyrev S.N., Shakhmatov S.G., Simonova G.I. Study of physical activity as a risk factor for cholelithiasis in an unorganized female population in Novosibirsk. *Disease Prevention and Health Promotion.* 1999;5:16–8 (In Russ.).]
39. Roeykens J., Rogers R., Meeusen R., Magnus L., Borms J., de Meirleir K. Validity and reliability in a Flemish population of the WHO-MONICA Optional Study of Physical Activity Questionnaire. *Med Sci Sports Exerc.* 1998;30(7):1071–5. DOI: 10.1097/00005768-199807000-00008
40. Григорьева И.Н., Рагино Ю.И., Романова Т.И., Малутина С.К. Ассоциация между «определенной» ИБС и ЖКБ у мужчин и у женщин различных возрастных групп (эпидемиологическое исследование). *Атеросклероз.* 2019;15(2):32–8. [Grigor'eva I.N., Ragino Yu.I., Romanova T.I., Malyutina S.K. Association between coronary heart disease and gallstone disease (epidemiological study). *Atherosclerosis.* 2019;15(2):32–8 (In Russ.).] DOI: 10.15372/ATER20190205
41. Jørgensen T. Gall stones in a Danish population. Relation to weight, physical activity, smoking, coffee consumption, and diabetes mellitus. *Gut.* 1989;30(4):528–34. DOI: 10.1136/gut.30.4.528
42. Basso L., McCollum P.T., Darling M.R., Tocchi A., Tanner W.A. A descriptive study of pregnant women with gallstones. Relation to dietary and social habits, education, physical activity, height, and weight. *Eur J Epidemiol.* 1992;8(5):629–33. DOI: 10.1007/BF00145375
43. Sarin S.K., Negi V.S., Dewan R., Sasan S., Saraya A. High familial prevalence of gallstones in the first-degree relatives of gallstone patients. *Hepatology.* 1995;22(1):138–41.
44. Kono S., Shinchi K., Todoroki I., Honjo S., Sakurai Y., Wakabayashi K., et al. Gallstone disease among Japanese men in relation to obesity, glucose intolerance, exercise, alcohol use, and smoking. *Scand J Gastroenterol.* 1995;30(4):372–6. DOI: 10.3109/00365529509093293

45. Sahi T., Paffenbarger R.S., Hsieh C.C., Lee I.M. Body mass index, cigarette smoking, and other characteristics as predictors of self-reported, physician-diagnosed gallbladder disease in male college alumni. *Am J Epidemiol.* 1998;147(7):644–51. DOI: 10.1093/oxfordjournals.aje.a009505
46. Williams P.T. Independent effects of cardiorespiratory fitness, vigorous physical activity, and body mass index on clinical gallbladder disease risk. *Am J Gastroenterol.* 2008;103:2239–47.
47. Ko C.W., Napolitano P.G., Lee S.P., Schulte S.D., Ciol M.A., Beresford S.A. Physical activity, maternal metabolic measures, and the incidence of gallbladder sludge or stones during pregnancy: a randomized trial. *Am J Perinatol.* 2014;31(1):39–48. DOI: 10.1055/s-0033-1334455
48. Krishnamurthy S., Krishnamurthy G.T. Biliary dyskinesia: role of the sphincter of Oddi, gallbladder and cholecystokinin. *J Nucl Med.* 1997;38(11):1824–30.
49. Philipp E., Wilckens T., Friess E., Platte P., Pirke K.M. Cholecystokinin, gastrin and stress hormone responses in marathon runners. *Peptides.* 1992;13(1):125–8. DOI: 10.1016/0196-9781(92)90150-2
50. Schubert M.M., Desbrow B., Sabapathy S., Leveritt M. Acute exercise and subsequent energy intake. A meta-analysis. *Appetite.* 2013;63:92–104. DOI: 10.1016/j.appet.2012.12.010
51. Portincasa P., Di Ciaula A., vanBerge-Henegouwen G.P. Smooth muscle function and dysfunction in gallbladder disease. *Curr Gastroenterol Rep.* 2004;6(2):151–62. DOI: 10.1007/s11894-004-0043-0
52. Davis J., Camilleri M., Eckert D., Burton D., Joyner M., Acosta A. Physical activity is associated with accelerated gastric emptying and increased ghrelin in obesity. *Neurogastroenterol Motil.* 2020;32(11):e13879. DOI: 10.1111/nmo.13879
53. Fujita H., Hosono A., Shibata K., Tsujimura S., Oka K., Okamoto N., et al. Physical Activity Earlier in Life Is Inversely Associated With Insulin Resistance Among Adults in Japan. *J Epidemiol.* 2019;29(2):57–60. DOI: 10.2188/jea.JE20170180
54. Börjesson M., Onerup A., Lundqvist S., Dahlöf B. Physical activity and exercise lower blood pressure in individuals with hypertension: narrative review of 27 RCTs. *Br J Sports Med.* 2016;50(6):356–61. DOI: 10.1136/bjsports-2015-095786
55. Muscella A., Stefano E., Marsigliante S. The effects of exercise training on lipid metabolism and coronary heart disease. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2020;319(1):H76–88. DOI: 10.1152/ajpheart.00708.2019
56. Petitti D.B., Friedman G.D., Klatsky A.L. Association of a history of gallbladder disease with a reduced concentration of high-density-lipoprotein cholesterol. *N Engl J Med.* 1981;304:1396–8. DOI: 10.1056/NEJM198106043042305
57. Wang D.Q.H., Neuschwander-Tetri B.A., Portincasa P. The Biliary System, Second Edition. San Rafael, CA (USA): Morgan & Claypool Life Sciences, 2017.
58. Peters H.P., De Vries W.R., Vanberge-Henegouwen G.P., Akkermans L.M. Potential benefits and hazards of physical activity and exercise on the gastrointestinal tract. *Gut.* 2001;48(3):435–9. DOI: 10.1136/gut.48.3.435
59. Molina-Molina E., Lunardi Baccetto R., Wang D.Q., de Bari O., Krawczyk M., Portincasa P. Exercising the hepatobiliary-gut axis. The impact of physical activity performance. *Eur J Clin Invest.* 2018;48(8):e12958. DOI: 10.1111/eci.1295826
60. Mingrone G., Greco A.V., Arcieri Mastromattei E. Free fatty acids stimulate mucin hypersecretion by rabbit gallbladder epithelium in vitro. *Clin Sci (Lond).* 1990;78(2):175–80. DOI: 10.1042/cs0780175
61. Tait J.L., Bulmer S., Drain J.R., Main L.C. Associations between inflammatory markers and well-being during 12 weeks of basic military training. *Eur J Appl Physiol.* 2021;121(3):849–60. DOI: 10.1007/s00421-020-04554-8
62. Dixon L.J., Barnes M., Tang H., Pritchard M.T., Nagy L.E. Kupffer cells in the liver. *Compr Physiol.* 2013;3:785–97. DOI: 10.1002/cphy.c120026
63. Kai S., Nagino K., Ito T., Oi R., Nishimura K., Morita S., et al. Effectiveness of Moderate Intensity Interval Training as an Index of Autonomic Nervous Activity. *Rehabil Res Pract.* 2016;2016:6209671. DOI: 10.1155/2016/6209671
64. Portincasa P., Minerva F., Moschetta A., Venneman N., Vanberge-Henegouwen G.P., Palasciano G. Review article: in vitro studies of gallbladder smooth muscle function. Relevance in cholesterol gallstone disease. *Aliment Pharmacol Ther.* 2000;14 Suppl 2:19–26. DOI: 10.1046/j.1365-2036.2000.014s2019.x
65. Van Erpecum K.J., Van Berge-Henegouwen G.P. Gallstones: an intestinal disease? *Gut.* 1999;44(3):435–8. DOI: 10.1136/gut.44.3.435
66. Григорьева И.Н. Урсодезоксихолевая кислота во внутренней медицине. М.: Медпрактика. 2012. 158 с. [Grigor'eva I.N. Ursodeoxycholic acid in internal medicine. Moscow: Medpraktika. 2012. 158 p. (In Russ.)].
67. Mercer K.E., Maurer A., Pack L.M., Ono-Moore K., Spray B.J., Campbell C., et al. Exercise training and diet-induced weight loss increase markers of hepatic bile acid (BA) synthesis and reduce serum total BA concentrations in obese women. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2021;320(5):E864–73. DOI: 10.1152/ajpendo.00644.2020
68. Danese E., Salvagno G.L., Tarperi C., Negrini D., Montagnana M., Festa L., et al. Middle-distance running acutely influences the concentration and composition of serum bile acids: Potential implications for cancer risk? *Oncotarget.* 2017;8(32):52775–82. DOI: 10.18632/oncotarget.17188
69. Meissner M., Lombardo E., Havinga R., Tietge U.J., Kuipers F., Groen A.K. Voluntary wheel running increases bile acid as well as cholesterol excretion and decreases atherosclerosis in hypercholesterolemic mice. *Atherosclerosis.* 2011;218(2):323–9. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2011.06.040
70. Bouchard G., Carrillo M.C., Tuchweber B., Perea A., Ledoux M., Poulin D., et al. Moderate long-term physical activity improves the age-related decline in bile formation and bile salt secretion in rats. *Proc Soc Exp Biol Med.* 1994;206(4):409–15. DOI: 10.3181/00379727-206-43779
71. Wilund K.R., Feeney L.A., Tomayko E.J., Chung H.R., Kim K. Endurance exercise training reduces gallstone development in mice. *J Appl Physiol.* 2008;104(3):761–5. DOI: 10.1152/jappphysiol.01292.2007
72. Wang Q., Hao C., Yao W., Zhu D., Lu H., Li L., et al. Intestinal flora imbalance affects bile acid metabolism and is associated with gallstone formation. *BMC Gastroenterol.* 2020;20:1–13. DOI: 10.1186/s12876-020-01195-1
73. Grigor'eva I.N. Gallstone Disease, Obesity and the Firmicutes/Bacteroidetes Ratio as a Possible Biomarker of Gut Dysbiosis. *J Pers Med.* 2021;11(1):13. DOI: 10.3390/jpm11010013
74. Grigor'eva I., Romanova T., Naumova N., Alikina T., Kuznetsov A., Kabilov M. Gut Microbiome in a Russian Cohort of Pre- and Post-Cholecystectomy Female Patients. *J Pers Med.* 2021;11(4):294. DOI: 10.3390/jpm11040294
75. Clarke S.F., Murphy E.F., O'Sullivan O., Lucey A.J., Humphreys M., Hogan A., et al. Exercise and associated dietary extremes impact on gut microbial diversity. *Gut.* 2014;63:1913–20. DOI: 10.1136/gutjnl-2013-306541
76. Monda V., Villano I., Messina A., Valenzano A., Esposito T., Moscatelli F., et al. Exercise Modifies the Gut Microbiota with Positive Health Effects. *Oxid. Med. Cell. Longev.* 2017;2017:3831972. DOI: 10.1155/2017/3831972
77. Šoltys K., Lendvorský L., Hric I., Penesová A., Mikula I., Bohmer M., et al. Strenuous Physical Training, Physical Fitness, Body Composition and Bacteroides to Prevotella Ratio in the Gut of Elderly Athletes. *Front Physiol.* 2021;12:670989. DOI: 10.3389/fphys.2021.670989
78. Lensu S., Pekkala S. Gut Microbiota, Microbial Metabolites and Human Physical Performance. *Metabolites.* 2021;11(11):716. DOI: 10.3390/metabo11110716
79. Bressa C., Bailén-Andrino M., Pérez-Santiago J., González-Soltero R., Pérez M., Montalvo-Lominchar M.G., et al. Differences in gut microbiota profile

- between women with active lifestyle and sedentary women. *PLoS One*. 2017;12(2):e0171352. DOI: 10.1371/journal.pone.0171352
80. Scheiman J., Lubert J.M., Chavkin T.A., MacDonald T., Tung A., Pham Loc-D., et al. Meta-omics analysis of elite athletes identifies a performance-enhancing microbe that functions via lactate metabolism. *Nat Med*. 2019;25(7):1104–9. DOI: 10.1038/s41591-019-0485-4
 81. Koffler K.H., Menkes A., Redmond R.A., Whitehead W.E., Pratley R.E., Hurley B.F. Strength training accelerates gastrointestinal transit in middle-aged and older men. *Med Sci Sports Exerc*. 1992;24(4):415–9.
 82. Allen JM, Mailing LJ, Niemi GM, et al. Exercise Alters Gut Microbiota Composition and Function in Lean and Obese Humans. *Med Sci Sports Exerc*. 2018;50(4):747–57. DOI: 10.1249/MSS.0000000000001495
 83. Marttinen M., Ala-Jaakkola R., Laitila A., Lehtinen M.J. Gut Microbiota, Probiotics and Physical Performance in Athletes and Physically Active Individuals. *Nutrients*. 2020;12(10):2936. DOI: 10.3390/nu12102936
 84. Romero-Gómez M, Zelber-Sagi S, Trenell M. Treatment of NAFLD with diet, physical activity and exercise. *J Hepatol*. 2017;67(4):829–46. DOI: 10.1016/j.jhep.2017.05.016
 85. European Association for the Study of the Liver (EASL). EASL Clinical Practice Guidelines on the prevention, diagnosis and treatment of gallstones. *J Hepatol*. 2016;65(1):146–81. DOI: 10.1016/j.jhep.2016.03.005
 86. GLOBAL ACTION PLAN ON PHYSICAL ACTIVITY 2018–2030. URL: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/272722/9789241514187-eng.pdf>
 87. Airhihenbuwa C.O., Tseng T.S., Sutton V.D., Price L. Global Perspectives on Improving Chronic Disease Prevention and Management in Diverse Settings. *Prev Chronic Dis*. 2021;18:E33. DOI: 10.5888/pcd18.210055

Information about the authors

Irina N. Grigor'eva* — Dr. Sci. (Med.), Prof., Chief Researcher of the Gastroenterology Laboratory, Head of the Group of Biochemical Research in Gastroenterology, Prof. of Education Department. Research Institute of Internal and Preventive Medicine — Branch of the Institute of Cytology and Genetics, Siberian Branch of Russian Academy of Sciences (IPM — Branch of IC&G SB RAS).

Contact information: igrigorieva@ngs.ru;
630089, Novosibirsk, B. Bogatkova str., 175/1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0069-7744>

Tatyana E. Notova — therapist, gastroenterologist. Novosibirsk State Regional Clinical Hospital.

Contact information: notovivan007@mail.ru;
630087, Novosibirsk, Nemirovicha-Danchenko str., 130.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5786-6927>

Tatyana I. Romanova — Cand. Sci. (Med.), Scientific Secretary, Senior Researcher of the Gastroenterology Laboratory. Research Institute of Internal and Preventive Medicine — Branch of the Institute of Cytology and Genetics, Siberian Branch of Russian Academy of Sciences (IPM — Branch of IC&G SB RAS).

Contact information: tarom_75@mail.ru;
630089, Novosibirsk, B. Bogatkova str., 175/1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8514-2304>

Сведения об авторах

Григорьева Ирина Николаевна* — доктор медицинских наук, профессор, главный научный сотрудник лаборатории гастроэнтерологии Научно-исследовательского института терапии и профилактической медицины — филиала Института цитологии и генетики СО РАН, руководитель группы биохимических исследований в гастроэнтерологии; профессор отдела образования НИИТПМ — филиала ИЦиГ СО РАН. Контактная информация: igrigorieva@ngs.ru;

630089, г. Новосибирск, ул. Б. Богаткова, д. 175/1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0069-7744>

Нотова Татьяна Евгеньевна — врач-терапевт, врач-гастроэнтеролог ГБУЗ «Государственная Новосибирская областная клиническая больница».

Контактная информация: notovivan007@mail.ru;
630087, г. Новосибирск, ул. Немировича-Данченко, д. 130.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5786-6927>

Романова Татьяна Ивановна — кандидат медицинских наук, ученый секретарь, старший научный сотрудник лаборатории гастроэнтерологии Научно-исследовательского института терапии и профилактической медицины — филиала Института цитологии и генетики СО РАН.

Контактная информация: tarom_75@mail.ru;
630089, г. Новосибирск, ул. Б. Богаткова, д. 175/1
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8514-2304>

Поступила: 09.03.2022 Принята: 25.08.2022 Опубликовано: 27.02.2023
Submitted: 09.03.2022 Accepted: 25.08.2022 Published: 27.02.2023

* Corresponding author / Автор, ответственный за переписку



Мультимодальный подход к обезболиванию в хирургии аноректальной области

Т.Н. Гарманова^{1,*}, Д.Р. Маркарьян¹, Е.А. Казаченко¹, А.М. Лукьянов¹,
М.А. Казаченко², М.А. Агапов¹

¹ Медицинский научно-образовательный центр ФГБОУ ВО «Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова», Москва, Российская Федерация

² ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет) Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Российская Федерация

Цель обзора: оценка методов профилактики и уменьшения болевого синдрома после оперативного лечения аноректальных заболеваний на всех этапах лечения на основе найденных в доступных базах данных публикаций.

Основные положения. Заболевания аноректальной области в большинстве являются доброкачественными и не влияют на продолжительность жизни, при этом их распространенность в популяции достигает 40 %, они в основном затрагивают людей трудоспособного возраста, снижая качество жизни. При этом в литературе в большинстве случаев уделяется внимание только послеоперационному обезболиванию. Независимо двумя исследователями был проведен поиск статей в базах данных Medline, Scopus, Cochrane, Web Of Science, E-library с 2000 по 2021 г. по ключевым словам. Всего в обзор было отобрано 54 публикации. Мультимодальный подход должен включать профилактику возникновения боли как на до- и интраоперационных этапах, так и в послеоперационном периоде. Ацетаминофен рекомендуется использовать в качестве стандартной терапии при послеоперационном болевом синдроме, а для пациентов с сильной болью целесообразно сочетать его с другими системными анальгетиками. Применение опиоидов оправдано при умеренной или сильной послеоперационной боли. Препараты с метронидазолом и лидокаином в комбинации с нитроглицериновой мазью, кортикостероидами или нифедипином продемонстрировали свою эффективность в снижении послеоперационной боли при местном применении. Профилактическое применение антибиотиков и предоперационная подготовка кишечника не влияют на послеоперационный болевой синдром и частоту послеоперационных осложнений. Применение средств для нормализации стула рекомендовано, так как снижает уровень послеоперационной боли. Дополнительное местное обезбоживание в виде блокады нервов или инфильтрационной анестезии рекомендовано всем пациентам. Современные минимально инвазивные методы лечения геморроя ассоциированы с менее выраженным послеоперационным болевым синдромом.

Заключение. Представлена комплексная схема мультимодальной анальгезии для пациентов после аноректальных вмешательств. Дальнейшие исследования необходимы для оценки эффективности предоперационного обезбоживания, целесообразности периоперационного применения флавоноидов, а также сравнений различных минимально инвазивных методик лечения аноректальных заболеваний.

Ключевые слова: аноректальная хирургия, геморроидэктомия, обезбоживание, болевой синдром, хирургическое лечение, анальгетики

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования: Гарманова Т.Н., Маркарьян Д.Р., Казаченко Е.А., Лукьянов А.М., Казаченко М.А., Агапов М.А. Мультимодальный подход к обезболиванию в хирургии аноректальной области. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2023;33(1):15–23. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2023-33-1-15-23>

A Multimodal Approach to Analgesia in Anorectal Surgery

Tatiana N. Garmanova^{1,*}, Daniil R. Markaryan¹, Ekaterina A. Kazachenko¹, Alexander M. Lukyanov¹,
Marya A. Kazachenko², Mikhail A. Agapov¹

¹ Medical Research Educational Center, Lomonosov Moscow State University, Moscow, Russian Federation

² I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russian Federation

Aim: Evaluation of methods for pain prevention and pain reduction after anorectal surgery at all stages of treatment based on publications found in available databases.

Key points. Most anorectal diseases are benign and do not affect life expectancy, meanwhile about 40 % of the population suffer from it. Mainly anorectal disorders affect middle-aged people reducing their life quality. At the

same time many articles aimed at studying only postoperative anesthesia. 2 researchers independently searched for articles published in Medline, Scopus, Cochrane, Web of Science, E-library databases using keywords. A total of 54 publications were included. A multimodal approach should include the pain prevention during pre-, intra- and postoperative periods. Acetaminophen is recommended for pain reduction according to the dosing protocols. Acetaminophen combined with other systemic analgesics is advisable for patients with severe pain. The opioids use is justified only for moderate-severe postoperative pain. Metronidazole and lidocaine with nitroglycerin ointment/nifedipine/corticosteroids effectiveness has been proven for local postoperative anesthesia. Prophylactic use of antibiotics and bowel preparation do not reduce postoperative pain. Stool softeners are recommended for reducing postoperative pain severity. Additional local anesthesia such as nerve blockade or infiltration anesthesia is recommended for all patients. Modern minimally invasive treatment methods of hemorrhoid are associated with less severe postoperative pain.

Conclusion. The recommended scheme of multimodal anesthesia for patients after anorectal surgery is shown on Fig. 1. Further studies are needed to evaluate preoperative anesthesia effectiveness, the feasibility of the perioperative flavonoids use, as well as comparisons of various minimally invasive treatment methods of anorectal diseases.

Keywords: Anorectal surgery, hemorrhoidectomy, analgesics, surgery, pain syndrome, analgesia

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

For citation: Garmanova T.N., Markaryan D.R., Kazachenko E.A., Lukianov A.M., Kazachenko M.A., Agapov M.A. A Multimodal Approach to Analgesia in Anorectal Surgery. Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology. 2023;33(1):15–23. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2023-33-1-15-23>

Введение

В современном мире как пациенты, так и врачи-проктологи крайне заинтересованы в «хирургии одного дня, амбулаторной хирургии или хирургии без боли» при лечении заболеваний аноректальной области. По некоторым данным, доброкачественные заболевания аноректальной области затрагивают более 50 % населения США старше 50 лет, а 75 % испытывали хотя бы раз в жизни какие-либо симптомы этих заболеваний [1, 2]. Ежегодно в России выполняется до 6,5 тыс. операций по поводу геморроидальной болезни [3]. Геморроидэктомия является эффективным и радикальным методом лечения геморроидальной болезни, оставаясь при этом самым болезненным оперативным вмешательством в аноректальной хирургии. Зачастую выраженность болевого синдрома после операции значительно превосходит дооперационные показатели, что может стать причиной неудовлетворенности пациента проведенным лечением. В литературе опубликовано большое количество исследований, посвященных способам уменьшения болевого синдрома после оперативного лечения геморроидальной болезни. Контроль боли в послеоперационном периоде остается актуальным, в 12 % сильная боль продолжается весь период восстановления, а в 5 % случаев купирование болевого синдрома становится крайне сложным. У таких пациентов не удается купировать болевой синдром стандартной схемой лечения [4, 5]. Актуальность вопросов обезболивания подтверждается также и появлением целых разделов в международных рекомендациях, посвященных анальгезии после хирургического лечения геморроидальной болезни [6, 7]. Одной из главных задач обезболивания в хирургии является максимальное снижение потребления или отказ от опиоидных анальгетиков, которые, как известно, имеют достаточно большой спектр

побочных явлений, включая задержку стула, тошноту, рвоту, задержку мочи [6, 8]. На данный момент в США наблюдается значительный рост потребления и количества пациентов [9–11] с хронической и острой болью, зависимых от наркотических анальгетиков, в том числе и после хирургических вмешательств. При этом также растет число смертей от передозировок данными препаратами [9–12]. Повседневная активность и качество жизни пациентов при этом могут значительно страдать [1, 13, 14].

Целью написания данного обзора стала критическая оценка существующих методов профилактики и уменьшения болевого синдрома после геморроидэктомии, включая дооперационный, интраоперационный и послеоперационный этапы, на основе публикаций последних двух десятилетий и разработка схемы оптимального обезболивания при проведении операции на аноректальной области на основе ведения пациентов, которым выполняется геморроидэктомия.

Поиск русскоязычных и англоязычных публикаций производился в базах данных Medline, Scopus, Cochrane, Web Of Science, E-library, Cochrane Collaboration, EMBASE с 2000 по 2022 г. по следующим ключевым словам: «обезболивание в аноректальной хирургии», «болевого синдром», «геморроидэктомия И болевой синдром», «проктологические заболевания И обезболивание», «Analgesia for Hemorrhoidectomy», «Preemptive Analgesia for Hemorrhoidectomy», «pain management», «posthemorrhoidectomy pain», «pain management in proctology», «anorectal surgery», «obstetric injury», «postpartum complications». Поиск не ограничивался рандомизированными контролируемыми испытаниями (РКИ), поскольку некоторые РКИ не указаны как таковые в базах. Поиск в указанных базах данных производился независимо двумя исследователями. Основные

ограничения отобранных исследований включали небольшой размер выборки и неоднородность конечных точек исследования. Подбор источников был завершён ручным поиском актуальных исследований в библиографических списках ранее отобранных статей.

В обзор были включены англоязычные рандомизированные исследования, посвященные оценке различных методов обезболивания при выполнении экзизионной хирургии геморроидальных узлов у взрослых и имеющие данные об уровне боли по ВАШ, по вербальной или числовой шкалам оценки, а также русскоязычные публикации, отражающие отечественные рекомендации и данные реальной клинической практики.

Качество исследований оценивалось согласно протоколу Oxford Centre for Evidence-based Medicine 2011 Levels of Evidence [15]. Исследования, освещающие вопросы прогностических факторов, дополнительно оценивались при помощи алгоритма QUIPS (Quality In Prognosis Studies tool) [16].

Сводная информация по каждому включенному исследованию фиксировалась в таблицы данных. Эта информация включала в себя оценку боли, дополнительное использование анальгетиков, функциональные исходы и осложнения. Предполагалось, что показатели послеоперационной боли оценивали в состоянии покоя, если иное не указано в исследовании.

Количественный метаанализ не проводился, т.к. не оказалось достаточного числа однородных исследований, необходимого для проведения анализа.

После первичного поиска были выделены 464 исследования, 54 из которых были включены в обзор. Самыми распространенными причинами исключения из исследования были следующие: нерандомизированное исследование, повторное исследование, отсутствие информации об уровне боли. Для качественного анализа исследования были разделены на три большие группы: дооперационные методики предотвращения и уменьшения болевого синдрома, интраоперационные методики и послеоперационные особенности ведения пациентов.

Особенности болевого синдрома в аноректальной области

Появление боли связано как с воздействием эндогенных и экзогенных факторов на окончания периферических нервов, так и с патологическим возбуждением нейронов центральной нервной системы (ЦНС). Определенную роль также играют общее состояние человека и его психоэмоциональный статус. Ноцицепторы могут активироваться различными стимулами, к которым относятся механические в результате укола или пореза ткани, химические, осуществляемые в результате воздействия медиаторов воспаления, и термические в результате нагревания или охлаждения ткани. Таким образом, любое оперативное вмешательство

всегда сопровождается болевым синдромом различной степени выраженности [17].

1. Дооперационные методы профилактики и уменьшения послеоперационного болевого синдрома

Выраженность болевого синдрома после оперативных вмешательств на анальном канале и перианальной области зависит от наличия спазма анального сфинктера и пуборектальных мышц, типа анестезии, скорости заживления раны, хирургической техники, тактики пред-, интра- и послеоперационного обезболивания, характера стула и субъективного восприятия пациентом его состояния [18, 19]. В настоящее время целевым уровнем боли, при котором значимо не снижается качество жизни пациента, принято считать 3 и менее балла по шкале ВАШ [20].

На дооперационном этапе для уменьшения выраженности послеоперационного болевого синдрома возможна модификация следующих факторов.

1. Ежедневное употребление растительных волокон или других добавок, соблюдение диеты и нормализация стула (3-й и 4-й тип по Бристольской шкале) способствуют снижению выраженности симптомов геморроидальной болезни [1, 21]. Клетчатка позволяет увеличить массу, объем и мягкость кала за счет удержания большего количества воды, тем самым облегчая прохождение и уменьшая механическое раздражение поврежденной области (например, анальной трещины или послеоперационной раны). Также было показано, что нормализация стула снижает риск послеоперационных кровотечений и способствует уменьшению выраженности симптомов геморроидальной болезни по сравнению с группой плацебо [22]. На основании вышеперечисленного считается, что нормализация стула и назначение размягчающих стул препаратов являются обязательными на дооперационном этапе для всех пациентов [1, 6, 21].

2. Подготовка кишечника с применением слабительных, а также прием антибактериальных препаратов не показали значительных результатов в уменьшении боли в послеоперационном периоде [6, 23] (степень доказательности А).

3. Пациенты с нарушением эвакуации стула на 50 % сильнее ощущают боль после операции [24, 25], что нужно учитывать при формировании схемы послеоперационного обезболивания.

4. Преоперационное обезболивание заключается в предотвращении возникновения боли во время операции и затрагивает несколько точек воздействия всего «болевого каскада». К наиболее распространенным ненаркотическим анальгетикам, угнетающим периферическое восприятие боли, относят НПВС, ГКС и ацетилсалициловую кислоту. К ненаркотическим препаратам, угнетающим центральную сенситизацию: кетамин, ацетаминофен и некоторые антиконвульсанты (в частности, габапентин). Преоперационное

использование даже одного вида анальгетика способствует снижению уровня боли и потребления наркотических обезболивающих препаратов после вмешательства [4, 13, 14, 26, 27]. В исследовании Van Backer et al. [4] предоперационное обезболивание (ацетоминофен и габапентин) в сочетании с интраоперационным введением кетамина и дексаметазона показало свою эффективность в отношении уменьшения болевого синдрома только в течение первых 8 часов после операции. Важно, что на протяжении всего периода наблюдения обеих групп боль не превышала 3 баллов по ВАШ. Предоперационное обезболивание также позволило статистически значимо снизить частоту назначения опиоидных анальгетиков. Назначение только 60 мг кеторола внутривенно в начале операции значительно уменьшило количество пациентов с выраженным болевым синдромом, возникшим в день операции [28]. V. Roynin и соавторы [13] показали эффективность 1000 мг габапентина, назначаемого за 1 день до операции, в снижении болевого синдрома на 1-й и 7-й день после вмешательства. Предоперационное назначение анальгетиков может быть использовано для уменьшения выраженности послеоперационного болевого синдрома (степень доказательности С).

На данный момент в указанных базах данных нет исследований, изучающих эффективность снижения послеоперационного болевого синдрома коксибами (селективными ингибиторами ЦОГ-2) в рамках до- и послеоперационного обезболивания в аноректальной хирургии. При этом имеются результаты крупных исследований, демонстрирующих сравнимый с неселективными НПВС анальгетический эффект и меньшую частоту осложнений со стороны желудочно-кишечного тракта, аллергических реакций и других побочных действий после хирургических вмешательств [29].

2. Интраоперационная профилактика болевого синдрома

В настоящее время выбор вида операционной анестезии в аноректальной хирургии достаточно широк. Он включает общую, эпидуральную анестезию, блокаду нервов и местную инфильтрационную анестезию. Эффективность блокады нервов промежности для снижения послеоперационного болевого синдрома была продемонстрирована во многих исследованиях [6, 30]. Блокада периферических нервов (блокада седалищно-прямокишечной ямки, полового нерва, перианальная инфильтрационная анестезия) могут быть использованы в качестве основного метода интраоперационного обезболивания, эти методики имеют низкую частоту осложнений, технически просты и обеспечивают сохранение анальгезирующего эффекта до 12 часов после вмешательства. Из всех возможных методов блокады периферических нервов именно блокада полового нерва показала большую эффективность (степень

доказательности А). Дополнительное применение инъекций местного анестетика значительно снижает боль в течение первых 96 часов после вмешательства, а также снижает общее количество потребляемых обезболивающих препаратов [6].

При открытой геморроидэктомии только с применением локальной блокады нервов без общей анестезии наблюдалась взаимосвязь с большей выраженностью боли сразу после операции, при этом на 8-й день ($p = 0,05$) болевой синдром был значительно меньше. При сравнении общей анестезии с предоперационной перианальной блокадой значимая разница по интенсивности боли между группами отсутствовала [6].

Помимо медикаментозного снижения боли необходимо также обратить внимание на технику оперативного вмешательства. Повреждение большего количества ткани, особенно с большим количеством нервных окончаний, приведет к усилению отека и воспаления и, соответственно, к значительной интенсивности боли после операции [31, 32]. Применение малоинвазивных технологий позволяет снизить объем поврежденной ткани, что дает данным методикам значительное преимущество.

По результатам некоторых исследований болевой синдром после закрытой методики ГЭ выражен менее интенсивно в течение первых 24 часов. По результатам других исследований значимой разницы в интенсивности боли после закрытой и открытой ГЭ нет. Но более высокая частота послеоперационных осложнений, в том числе и связанных с болью, все же наблюдается после закрытой методики [1, 6, 31] (степень доказательности В).

Минимизировать повреждения от нагревания при использовании электроинструментов можно с помощью биполярных устройств [31, 32]. При использовании ультразвукового диссектора по сравнению с электрокоагуляцией болевой синдром и частота осложнений были ниже в течение первых 24 часов и на 7-й день после операции. При использовании биполярной коагуляции интенсивность боли также была значительно ниже [1, 6, 31] (степень доказательности А).

Интраоперационное выполнение сфинктеротомии демонстрирует достаточно противоречивые результаты [33, 34]. По результатам D. Giuseppe и соавторов [34], где использовалась дозированная сфинктеротомия, такой способ снижения напряжения внутреннего сфинктера позволяет уменьшить боль с 28,8 до 10,45 % без значимого увеличения частоты инконтиненции. При этом многие другие исследования все же не рекомендуют использовать данную методику [1, 6]. Сравнимый анальгезирующий эффект может быть достигнут при медикаментозном расслаблении сфинктера [6]. Выполнение сфинктеротомии для уменьшения болевого синдрома не рекомендуется ввиду высокого риска осложнений.

3. Послеоперационные возможности уменьшения болевого синдрома

Для лечения послеоперационной боли предлагается достаточно много протоколов, включающих как медикаментозную, так и немедикаментозную терапию. К последней можно отнести сидячие ванночки с теплой водой (40–42 градуса), они, предположительно, могут способствовать релаксации внутреннего сфинктера и таким образом снижать интенсивность боли [1].

Одними из наиболее часто назначаемых обезболивающих препаратов являются нестероидные противовоспалительные средства (НПВС), которые обладают достаточно выраженным анальгезирующим эффектом и даже при острой боли позволяют снизить дозу опиоидных анальгетиков на 18,3 % [8]. Так, применение НПВС в комбинации с парацетамолом позволяет снизить потребляемые дозы обоих препаратов и достичь лучшего эффекта [35].

Кортикостероиды (КС) снижают синтез воспалительных медиаторов, тем самым уменьшая отек, инфильтрацию тканей и ингибируя дилатацию сосудов. Таким образом, локальное применение средств, содержащих глюкокортикостероиды, достаточно эффективно при болевом синдроме [21]. Применение комбинации КС и местных анестетиков значительно снижает выраженность симптомов и повышает качество жизни пациентов (замедление экссудации, отека, пролиферации, констрикции сосудов, снижение боли и зуда). Также эффективность применения одновременно двух препаратов значительно выше благодаря потенцированию действий друг друга [21]. КС применяют не более 2–4 недель, так как есть риск развития осложнений в виде атрофии кожи, телеангиоэктазий, замедления заживления раны. Применение оральных кортикостероидов также является достаточно эффективным методом анальгезии при боли, вызванной воспалением, особенно при наличии противопоказаний к приему НПВС (беременность или период лактации) [21].

Глицерин тринитрат (нитроглицерин) способствует уменьшению спазма внутреннего сфинктера, что ведет к снижению боли и напряжения, и способствует заживлению раны [1, 6, 19, 36–38]. По данным некоторых исследований, значимый эффект достигается только на 7-й послеоперационный день [36]. Но высокая и дозозависимая частота побочных эффектов, в частности головная боль (10–50 % пациентов), ограничивают его использование [19, 36–38]. При этом нитроглицериновая мазь позволяет снизить потребляемую дозу наркотических анальгетиков, но увеличить потребление НПВС и парацетамола из-за появления головной боли [36]. Для предотвращения данного побочного эффекта применяют интраанальное введение нитроглицериновой мази, которое значительно реже вызывает головную боль по сравнению с перианальным нанесением.

Для усиления анальгезирующего эффекта нитроглицериновая мазь применяется в комбинации с лидокаином, что также позволяет снизить дозу обоих препаратов [6]. Комбинация местного 2 % лидокаина и 0,2 % или 0,4 % нитроглицериновой мази рекомендуется после операции (степень доказательности А).

Метронидазол способен подавлять бактериальную флору, а также обладает иммуномодулирующим действием и снижает риск повреждения клеток свободными радикалами кислорода, но конкретный механизм в отношении боли до конца не ясен [6, 39–41]. При этом эффективность наблюдается только при местном применении, в то время как пероральное остается неэффективным. Метронидазол достоверно снижает болевой синдром на 1, 2, 7 и 14-е сутки, а также во время первого стула [1, 6, 42–44]. Также отмечается эффективность в снятии отека и быстрого заживления [24]. Однако степень доказательности остается низкой (D).

Флавоноиды оказывают флеботоническое действие и ингибируют продукцию медиаторов воспаления, параллельно улучшая лимфатический отток, и являются безопасными для применения [1, 45–47]. Они достоверно позволяют уменьшить частоту кровотечений в раннем послеоперационном периоде, а также уменьшают выраженность таких послеоперационных изменений, как отек и зуд [45–48]. Способность флавоноидов к обезболиванию остается под сомнением, но все же применение ненаркотических анальгетиков после 6 дня после операции было ниже у пациентов, принимавших флавоноиды [45]. Достаточно часто встречаются побочные симптомы (головная боль, симптомы со стороны ЖКТ) [1]. Флавоноиды могут быть использованы в рамках мультимодальной анальгезии после геморроидэктомии в дополнении к НПВС (степень доказательности А).

Применение лидокаиновой мази и других местных анестетиков позволяет быстро достичь анальгезирующего эффекта. Допускается повторное ее применение при недостаточной эффективности, что является безопасным, так как не приводит к значительным изменениям в крови и не имеет системного влияния на организм [21, 49].

Локальное применение дилтиазема (селективный блокатор кальциевых каналов III класса, производное бензотиазепина) не показало достаточной эффективности в снижении боли после хирургического вмешательства [50]. По результатам мультицентрового РКИ местное нанесение нифедипина (селективный блокатор кальциевых каналов II класса, производное дигидропиридина) с лидокаином позволяет снизить болевой синдром на незначительное время после операции (через 6 часов и на 7 день после вмешательства $p < 0,011$ и $p < 0,054$ соответственно) [51].

По результатам РКИ с участием группы плацебо 15 % мазь с колестирамином продемонстрировала

значимое уменьшение выраженности болевого синдрома в покое и при дефекации после открытой геморроидэктомии [52]. Имеются также данные об эффективности локального нанесения баклофена 5 % и аторвастатина 2 % в отношении послеоперационного болевого синдрома после геморроидэктомии [53, 54]. Однако на основе этих данных нельзя однозначно утверждать об эффективности упомянутых препаратов, так как данные исследования были проведены на достаточно малочисленных группах, а по результатам поиска в доступных базах данных похожих статей не было найдено.

При возникновении острого болевого приступа после вмешательства на фоне мультимодальной анальгезии допускается использование наркотических анальгетиков: низкие дозы опиоидов могут быть использованы при ВАШ до 5 баллов, при сильной боли (ВАШ выше 5) рекомендованы опиоиды в более высоких дозах [6].

Таким образом, для достижения приемлемого уровня боли необходимо применять стратегию мультимодальной анальгезии, которая позволит воздействовать на все механизмы ее появления, снизить дозировку применяемых препаратов и минимизировать применение опиоидов [1, 6, 55].

Заключение

В данном обзоре представлены объективные данные об эффективности применения различных методов, направленных на минимизацию послеоперационного болевого синдрома у пациентов с вмешательствами на аноректальной области. Мультимодальный подход должен включать в себя использование методик как для профилактики возникновения боли на до- и интраоперационном этапах, так и уменьшения в послеоперационном периоде.

Учитывая безопасность и доказанную эффективность ацетаминофена, рекомендуется его использовать в качестве стандартной схемы обезболивания пациентов после оперативных вмешательств в аноректальной области. Однако, учитывая недостаточную эффективность у пациентов с сильной болью, целесообразно сочетать его с другими системными анальгетиками, например из группы нестероидных противовоспалительных препаратов, эффективность которых также доказана. Применение опиоидов для послеоперационного обезболивания

ограниченно, в том числе из-за побочных эффектов, которые они могут вызывать. Применение сильных опиоидов оправдано при уровне послеоперационной боли от умеренной до сильной (более 5 баллов по ВАШ).

Для местного послеоперационного обезболивания доказана эффективность применения метронидазола и лидокаина с нитроглицериновой мазью, кортикостероидами или нифедипином. Профилактическое применение антибиотиков и предоперационная подготовка кишечника не уменьшают послеоперационную боль. Применение же средств для нормализации стула рекомендовано, так как снижает уровень послеоперационной боли.

Дополнительное местное обезболивание в виде блокады нервов или инфильтрационной анестезии рекомендовано всем пациентам с планируемыми вмешательствами на аноректальной области. Однако в настоящее время более эффективным считается блок полового нерва, чем перианальное введение анестетиков. Несмотря на положительные результаты исследований, сравнивающие липосомальный бупивакаин с обычной формой и плацебо, липосомальный бупивакаин пока не может быть рекомендован для рутинного использования из-за отсутствия сравнения с рекомендуемыми методами обезболивания и вопросов стоимости. В то же время, этот вид анестезии предпочтительнее спинномозговой анестезии из-за более продолжительной анальгезии и меньшего количества побочных эффектов.

В современной литературе представлено большое количество публикаций о высокотехнологичном, минимально инвазивном лечении геморроидальной болезни. Так, открытая геморроидэктомия с электрокоагуляцией сосудистой ножки дает менее выраженный болевой синдром после операции по сравнению с перевязкой сосудистой ножки, убедительных доказательств того, что закрытая геморроидэктомия менее болезненна, чем открытая геморроидэктомия, не представлено.

Таким образом, рекомендуемая комплексная схема мультимодальной анестезии для пациентов после выполнения операции на аноректальной области представлена на рисунке. Дальнейшие исследования необходимы для оценки эффективности предоперационного обезболивания, целесообразности периоперационного применения флавоноидов, а также сравнений различных минимально инвазивных методик лечения заболеваний аноректальной области.

Литература / References

1. Gallo G., Martellucci J., Sturiale A., Clerico G., Milito G., Marino F., et al. Consensus statement of the Italian society of colorectal surgery (SICCR): management and treatment of hemorrhoidal disease. *Tech Coloproctol*. 2020;24(2):145–64. DOI: 10.1007/s10151-020-02149-1
2. Guttentplan M. The Evaluation and Office Management of Hemorrhoids for the Gastroenterologist. *Curr Gastroenterol Rep*. 2017;19(7):30. DOI: 10.1007/s11894-017-0574-9
3. Шелыгин Ю.А., Веселов А.В., Сербина А.А. Основные направления организации специализированной колопроктологической помощи. *Колопроктология*. 2017;1:76–81. [Shelygin Yu.A., Veselov A.V., Serbina A.A. Main directions of organization of a specialized coloproctological medical care. *Koloproktologia*. 2017;1:76–81 (In Russ.).] DOI: 10.33878/2073-7556-2017-0-1-76-81
4. Van Backer J.T., Jordan M.R., Leahy D.T., Moore J.S., Calas P., Dominick T., et al. Preemptive analgesia decreases

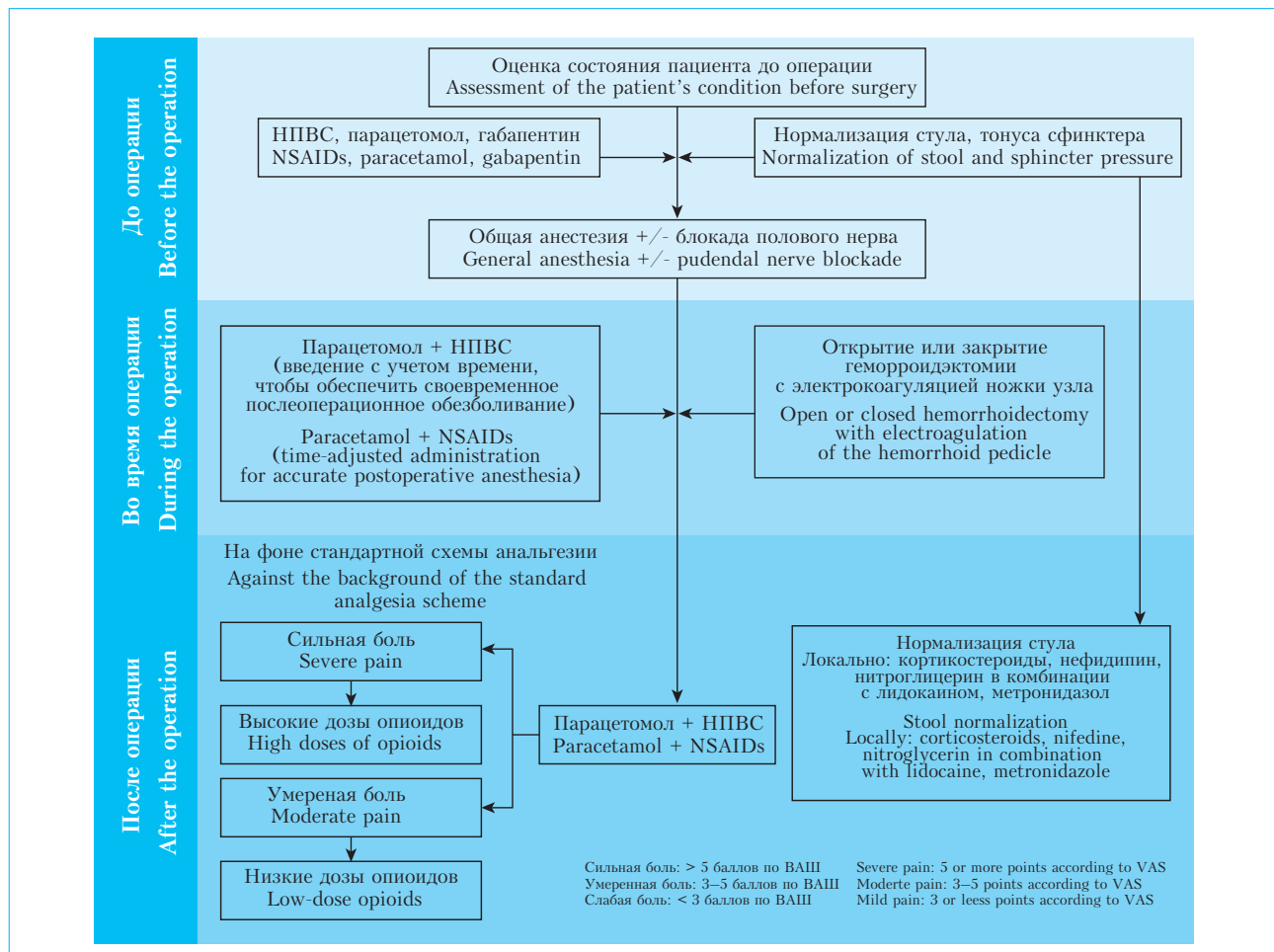


Рис. Комплексная схема мультимодальной аналгезии при аноректальных вмешательствах

Fig. A scheme of multimodal analgesia for anorectal interventions

- pain following anorectal surgery: A prospective, randomized, double-blinded, placebo-controlled trial. *Dis Colon Rectum*. 2018;61(7):824–9. DOI: 10.1097/DCR.0000000000001069
- Feng J., Cheng J., Xiang F. Management of intractable pain in patients treated with hemorrhoidectomy for mixed hemorrhoids. *Ann Palliat Med*. 2021;10(1):479–83. DOI: 10.21037/apm-20-2385
 - Sammour T., Barazanchi A.W.H., Hill A.G., Bonnet F., Fischer B., Joshi G., et al. Evidence-Based Management of Pain After Excisional Haemorrhoidectomy Surgery: A PROSPECT Review Update. *World Journal of Surgery*. 2017;41(2):603–14. DOI: 10.1007/s00268-016-3737-1
 - Davis B.R., Lee-Kong S.A., Migaly J., Feingold D.L., Steele S.R. The American Society of colon and rectal surgeons clinical practice guidelines for the management of hemorrhoids. *Dis Colon Rectum*. 2018;61(3):284–92. DOI: 10.1097/DCR.0000000000001030
 - Chen J.Y., Ko T.L., Wen Y.R., Wu S.C., Chou Y.H., Yien H.W., et al. Opioid-sparing effects of ketorolac and its correlation with the recovery of postoperative bowel function in colorectal surgery patients: A prospective randomized double-blinded study. *Clin J Pain*. 2009;25(6):485–9. DOI: 10.1097/AJP.0b013e31819a506b
 - Hah J.M., Bateman B.T., Ratliff J., Curtin C., Sun E. Chronic Opioid Use After Surgery. *Anesth Analg*. 2017;125(5):1733–40. DOI: 10.1213/ane.0000000000002458
 - Fiore J.F., Olleik G., El-Kefraoui C., Verdolin B., Kouyoumdjian A., Alldrit A., et al. Preventing opioid prescription after major surgery: a scoping review of opioid-free analgesia. *British Journal of Anaesthesia*. 2019;123(5):627–36. DOI: 10.1016/j.bja.2019.08.014
 - Sun E.C., Darnall B.D., Baker L.C., MacKey S. Incidence of and risk factors for chronic opioid use among opioid-naïve patients in the postoperative period. *JAMA Intern Med*. 2016;176(9):1286–93. DOI: 10.1001/jamainternmed.2016.3298
 - Brat G.A., Agniel D., Beam A., Yorkgits B., Bicket M., Homer M., et al. Postsurgical prescriptions for opioid naïve patients and association with overdose and misuse: Retrospective cohort study. *BMJ*. 2018;360:j5790. DOI: 10.1136/bmj.j5790
 - Poylin V., Quinn J., Messer K., Nagle D. Gabapentin significantly decreases posthemorrhoidectomy pain: a prospective study. *Int J Colorectal Dis*. 2014;29(12):1565–9. DOI: 10.1007/s00384-014-2018-4
 - Wu J.I., Lu S.F., Chia Y.Y., Yang L.C., Fong W.P., Tan P.H. Sevoflurane with or without antiemetic prophylaxis of dexamethasone in spontaneously breathing patients undergoing outpatient anorectal surgery. *J Clin Anesth*. 2009;21(7):469–73. DOI: 10.1016/j.jclinane.2008.11.007
 - Howick C.H.J., Chalmers I., Glasziou P., Greenhalgh T., Liberati H.T.A., Moschetti I., et al. The 2011 Oxford CEbm Evidence Levels of Evidence (Introductory Document), Oxford Cent. Evidence-Based Med. 2011.
 - Hayden J.A., van der Windt D.A., Cartwright J.L., Côté P., Bombardier C. Assessing bias in studies of prognostic factors. *Ann Intern Med*. 2013;158(4):280–6. DOI: 10.7326/0003-4819-158-4-201302190-00009
 - Sneddon L.U. Comparative physiology of nociception and pain. *Physiology*. 2018;33(1):63–73. DOI: 10.1152/physiol.00022.2017

18. Huang Y.J., Chen C.Y., Chen R.J., Kang Y.N., Wei P.L. Topical diltiazem ointment in post-hemorrhoidectomy pain relief: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Asian J Surg.* 2018;41(5):431–7. DOI: 10.1016/j.asjsur.2017.06.002
19. Liu J.W., Lin C.C., Kiu K.T., Wang C.Y., Tam K.W. Effect of Glyceryl Trinitrate Ointment on Pain Control after Hemorrhoidectomy: A Meta-analysis of Randomized Controlled Trials. *World J Surg.* 2016;40(1):215–24. DOI: 10.1007/s00268-015-3344-6
20. Van Boekel R.L.M., Vissers K.C.P., Van Der Sande R., Bronkhorst E., Lerou J.G.C., Steegers M.A.H. Moving beyond pain scores: Multidimensional pain assessment is essential for adequate pain management after surgery. *PLoS One.* 2017;12(5):e0177345. DOI: 10.1371/journal.pone.0177345
21. Abramowitz L., Weyandt G.H., Havlickova B., Matsuda Y., Didelot J.M., Rothhaar A., et al. The diagnosis and management of haemorrhoidal disease from a global perspective. *Aliment Pharmacol Ther.* 2010;31 Suppl 1:1–58. DOI: 10.1111/j.1365-2036.2010.04278.x
22. Alonso-Coello P., Guyatt G.H., Heels-Ansdell D., Johanson J.F., Lopez-Yarto M., Mills E., et al. Laxatives for the treatment of hemorrhoids. *Cochrane Database Syst Rev.* 2005;5(4):CD004649. DOI: 10.1002/14651858.CD004649.pub2
23. Khan K.I., Akmal M., Waqas A., Mahmood S. Role of prophylactic antibiotics in Milligan Morgan hemorrhoidectomy – A randomized control trial. *Int J Surg.* 2014;12(8):868–71. DOI: 10.1016/j.ijsu.2014.06.005
24. Zhao Y., Ding J.H., Yin S.H., Hou X.L., Zhao K. Predictors of early postoperative pain after stapled haemorrhoidopexy. *Color Dis.* 2014;16(6):O206–11. DOI: 10.1111/codi.12531
25. Puigdollers A., Cisternas D., Azpiroz F. Postoperative pain after haemorrhoidectomy: Role of impaired evacuation. *Color Dis.* 2011;13(8):926–9. DOI: 10.1111/j.1463-1318.2010.02280.x
26. Khalili G., Janghorbani M., Saryazdi H., Emaminejad A. Effect of preemptive and preventive acetaminophen on post-operative pain score: A randomized, double-blind trial of patients undergoing lower extremity surgery. *J Clin Anesth.* 2013;25(3):188–92. DOI: 10.1016/j.jclinane.2012.09.004
27. Richman I.M. Use of Toradol® in anorectal surgery. *Dis Colon Rectum.* 1993;36(3):295–6. DOI: 10.1007/BF02053515
28. Place R.J., Coloma M., White P.F., Huber P.J., Van Vlymen J., Simmang C.L. Ketorolac improves recovery after outpatient anorectal surgery. *Dis Colon Rectum.* 2000;43(6):804–8. DOI: 10.1007/BF02238018
29. Penprase B., Brunetto E., Dahmani E., Forthoffer J.J., Kapoor S. The efficacy of preemptive analgesia for postoperative pain control: A systematic review of the literature. *AORN J.* 2015;101(1):94–105. DOI: 10.1016/j.aorn.2014.01.030
30. Imbelloni L.E., Vieira E.M., Gouveia M.A., Netinho J.G., Spirandelli L.D., Cordeiro J.A. Pudendal block with bupivacaine for postoperative pain relief. *Dis Colon Rectum.* 2007;50(10):1656–61. DOI: 10.1007/s10350-007-0216-7
31. Franceschilli L., Stolfi V.M., D'Ugo S., Angelucci G.P., Lazzaro S., Picone E., et al. Radiofrequency versus conventional diathermy Milligan-Morgan hemorrhoidectomy: A prospective, randomized study. *Int J Colorectal Dis.* 2011;26(10):1345–50. DOI: 10.1007/s00384-011-1216-6
32. Tsunoda A., Sada H., Sugimoto T., Kano N., Kawana M., Sasaki T., et al. Randomized controlled trial of bipolar diathermy vs ultrasonic scalpel for closed hemorrhoidectomy. *World J Gastrointest Surg.* 2011;3(10):147–52. DOI: 10.4240/wjgs.v3.i10.147
33. Khubchandani I.T. Internal sphincterotomy with hemorrhoidectomy does not relieve pain: A prospective, randomized study. *Dis Colon Rectum.* 2002;45(11):1452–7. DOI: 10.1007/s10350-004-6450-3
34. Diana G., Guercio G., Cudia B., Ricotta C. Internal sphincterotomy reduces postoperative pain after Milligan Morgan haemorrhoidectomy. *BMC Surg.* 2009;9:16. DOI: 10.1186/1471-2482-9-16
35. Ong C.K.S., Seymour R.A., Lirk P., Merry A. F. Combining paracetamol (acetaminophen) with nonsteroidal antiinflammatory drugs: A qualitative systematic review of analgesic efficacy for acute postoperative pain. *Anesth Analg.* 2010;110(4):1170–9. DOI: 10.1213/ANE.0b013e3181cf9281
36. Wasvary H.J., Hain J., Mosed-Vogel M., Bendick P., Barkel D.C., Klein S.N. Randomized, prospective, double-blind, placebo-controlled trial of effect of nitroglycerin ointment on pain after hemorrhoidectomy. *Dis Colon Rectum.* 2001;44(8):1069–73. DOI: 10.1007/BF02234622
37. Torradadella L., Salgado G. Controlled dose delivery in topical treatment of anal fissure: Pilot study of a new paradigm. *Dis Colon Rectum.* 2006;49(6):865–8. DOI: 10.1007/s10350-005-0270-y
38. Acheson A.G., Scholefield J.H. Anal fissure: The changing management of a surgical condition. *Langenbecks Archives of Surgery.* 2005;390(1):1–7. DOI: 10.1007/s00423-003-0430-2
39. Miyachi Y., Imamura S., Niwa Y. Anti-oxidant action of metronidazole: a possible mechanism of action in rosacea. *Br J Dermatol.* 1986;114(2):231–4. DOI: 10.1111/j.1365-2133.1986.tb02802.x
40. Jones D. Reactive oxygen species and rosacea. *Cutis.* 2004;74(3):17–20, 32–4. PMID: 15499754.
41. Zip C. An update on the role of topical metronidazole in rosacea. *Skin therapy letter.* 2006;11(2):1–4. PMID: 16598386.
42. Ala S., Saeedi M., Eshghi F., Mirzabeygi P. Topical metronidazole can reduce pain after surgery and pain on defecation in postoperative hemorrhoidectomy. *Dis Colon Rectum.* 2008;51(2):235–8. DOI: 10.1007/s10350-007-9174-3
43. Nicholson T.J., Armstrong D. Topical Metronidazole (10 Percent) Decreases Posthemorrhoidectomy Pain and Improves Healing. *Dis Colon Rectum.* 2004;47(5):711–6. DOI: 10.1007/s10350-003-0129-z
44. Lyons N.J.R., Cornille J.B., Pathak S., Charters P., Daniels I.R., Smart N.J. Systematic review and meta-analysis of the role of metronidazole in post-haemorrhoidectomy pain relief. *Colorectal Disease.* 2017;19(9):803–11. DOI: 10.1111/codi.13755
45. Giannini I., Amato A., Basso L., Tricomi N., Marranci M., Pecorella G., et al. Flavonoids mixture (diosmin, troxerutin, hesperidin) in the treatment of acute hemorrhoidal disease: a prospective, randomized, triple-blind, controlled trial. *Tech Coloproctol.* 2015;19(6):339–45. DOI: 10.1007/s10151-015-1302-9
46. Cospite M. Double-blind, placebo-controlled evaluation of clinical activity and safety of Daflon 500 mg in the treatment of acute hemorrhoids. *Angiology.* 1994;45(6):566–73. PMID: 8203789.
47. Misra M.C., Parshad R. Randomised clinical trial of micronized flavonoids in the early control of bleeding from acute internal haemorrhoids. *Br J Surg.* 2000;87(7):868–72. DOI: 10.1046/j.1365-2168.2000.01448.x
48. Aziz Z., Huin W.K., Badrul Hisham M.D., Tang W.L., Yacob S. Efficacy and tolerability of micronized purified flavonoid fractions (MPFF) for haemorrhoids: A systematic review and meta-analysis. *Complementary Therapies in Medicine.* 2018;39:49–55. DOI: 10.1016/j.ctim.2018.05.011
49. Zimmermann J., Schlegelmilch R., Mazur D., Seiler D., Vens-Cappell B. Proof of systemic safety of a lidocaine ointment in the treatment of patients with anorectal pain. *Arzneimittelforschung.* 2007;57(1):12–9. DOI: 10.1055/s-0031-1296580
50. Sugimoto T., Tsunoda A., Kano N., Kashiwagura Y., Hirose K.I., Sasaki T. A randomized, prospective, double-blind, placebo-controlled trial of the effect of diltiazem gel on pain after hemorrhoidectomy. *World J Surg.* 2013;37(10):2454–7. DOI: 10.1007/s00268-013-2124-4
51. Perrotti P., Dominici P., Grossi E., Cerutti R., Antropoli C. Topical nifedipine with lidocaine ointment versus active control for pain after hemorrhoidectomy: Results of a multicentre, prospective, randomized, double-blind study. *Can J Surg.* 2010;53(1):17–24. PMID: 20100408; PMCID: PMC2810010.
52. Ala S., Eshghi F., Enayatifard R., Fazel P., Rezaei B., Hadianamrei R. Efficacy of cholestyramine ointment in reduction of postoperative pain and pain during defecation after open hemorrhoidectomy: Results of a prospective, single-center, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *World J Surg.* 2013;37(3):657–62. DOI: 10.1007/s00268-012-1895-3
53. Ala S., Alvandipour M., Saeedi M., Mansourifar M., Monajati M., Shiva A. Effect of Topical Baclofen 5 % on Post-Hemorrhoidectomy Pain: Randomized Double Blind Placebo-Controlled Clinical Trial. *J Gastrointest Surg.* 2020;24(2):405–10. DOI: 10.1007/s11605-019-04147-7

54. *Ala S., Alvandipour M., Saeedi M., Hamidian M., Shiva A., Rahmani N., et al.* Effects of Topical Atorvastatin (2 %) on Posthemorrhoidectomy Pain and Wound Healing: A Randomized Double-Blind Placebo-Controlled Clinical Trial. *World J Surg.* 2017;41(2):596–602. DOI: 10.1007/s00268-016-3749-x
55. *Гарманова Т.Н., Маркарян Д.Р., Казаченко Е.А., Царьков П.В.* Персонализированный подход с учетом вариабельности клинических проявлений в лечении

острого периаанального тромбоза. *Хирургическая практика.* 2020;(3):11-16. <https://doi.org/10.38181/2223-2427-2020-3-11-16> [*Garmanova T.N., Markaryan D.R., Kazachenko E.A., Tsar'kov P.V.* Personalised approach to acute perianal venous thrombosis treatment depending on clinical manifestations. *Surgical practice.* 2020;(3): 11–16. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.38181/2223-2427-2020-3-11-16>

Сведения об авторах

Гарманова Татьяна Николаевна* — кандидат медицинских наук, врач-колопроктолог Медицинского научно-образовательного центра ФГБОУ ВО «Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова», доцент кафедры хирургии факультета фундаментальной медицины (ФФМ) ФГБОУ ВО «Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова». Контактная информация: tatianagarmanova@gmail.com; 119192, Москва, Ломоносовский проспект, д. 27, к. 10. ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-2330-4229>

Маркарян Даниил Рафаэлевич — кандидат медицинских наук, врач-колопроктолог Медицинского научно-образовательного центра ФГБОУ ВО «Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова», доцент кафедры хирургии факультета фундаментальной медицины (ФФМ) ФГБОУ ВО «Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова». Контактная информация: dmarkaryan@gmail.com; 119192, Москва, Ломоносовский проспект, д. 27, к. 10. ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-2711-2400>

Казаченко Екатерина Александровна — врач-ординатор 1-го года по специальности «общая хирургия» кафедры хирургии факультета фундаментальной медицины (ФФМ) ФГБОУ ВО «Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова». Контактная информация: ekaterina.k.97@mail.ru; 119192, Москва, Ломоносовский проспект, д. 27, к. 1. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6322-7016>

Лукьянов Александр Максимович — врач-ординатор 1-го года по специальности «общая хирургия» кафедры хирургии факультета фундаментальной медицины (ФФМ) ФГБОУ ВО «Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова». Контактная информация: alexmaxl@mail.ru; 119192, Москва, Ломоносовский проспект, д. 27, к. 1. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2768-4305>

Казаченко Мария Александровна — студентка 6-го курса Института клинической медицины ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет) Министерства здравоохранения Российской Федерации. Контактная информация: mmari1998@mail.ru; 119021, Москва, ул. Россолово, д. 11, стр. 2. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9125-1312>

Агапов Михаил Андреевич — доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры хирургии ФФМ ФГБОУ ВО «Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова», заведующий хирургическим отделением МНОЦ ФГБОУ ВО «Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова». Контактная информация: getinfo911@mail.ru; 119192, Москва, Ломоносовский проспект, д. 27, к. 1. ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-6569-7078>

Information about the authors

Tatiana N. Garmanova* — Cand. Sci. (Med.), coloproctologist of the Surgery Department of the Moscow Scientific and Educational Center, Lomonosov Moscow State University, Associate Professor of the Surgery Department of the Fundamental Medicine Faculty, Lomonosov Moscow State University. Contact information: tatianagarmanova@gmail.com; 119192, Moscow, Lomonosovsky ave., 27/10. ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-2330-4229>

Daniil R. Markaryan — Cand. Sci. (Med.), coloproctologist of the Surgery Department of the Moscow Scientific and Educational Center, Lomonosov Moscow State University. Contact information: dmarkaryan@gmail.com; 119192, Moscow, Lomonosovsky ave., 27/10. ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-2711-2400>

Ekaterina A. Kazachenko — 1st-year resident of the Surgery Department of the Fundamental Medicine Faculty, Lomonosov Moscow State University. Contact information: ekaterina.k.97@mail.ru; 119192, Moscow, Lomonosovsky ave., 27/10. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6322-7016>

Alexander M. Lukianov — 1st-year resident of the Surgery Department of the Fundamental Medicine Faculty, Lomonosov Moscow State University. Contact information: alexmaxl@mail.ru; 119192, Moscow, Lomonosovsky ave., 27/10. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2768-4305>

Marya A. Kazachenko — 6th-year student of the Institute of Clinical Medicine of the I.M. Sechenov First Moscow State Medical University. Contact information: mmari1998@mail.ru; 119021, Moscow, Rossolimo str., 11/2. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9125-1312>

Mikhail A. Agapov — Dr. Sci. (Med.), Professor of the Surgery Department of the Fundamental Medicine Faculty, Lomonosov Moscow State University, the Head of the Surgery Department of the Moscow Scientific and Educational Center, Lomonosov Moscow State University. Contact information: getinfo911@mail.ru; 119192, Moscow, Lomonosovsky ave., 27/10. ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-6569-7078>

Поступила: 22.03.2022 Принята: 30.08.2022 Опубликовано: 27.02.2023
Submitted: 22.03.2022 Accepted: 30.08.2022 Published: 27.02.2023

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author



A Multimodal Approach to Analgesia in Anorectal Surgery

Tatiana N. Garmanova^{1,*}, Daniil R. Markaryan¹, Ekaterina A. Kazachenko¹, Alexander M. Lukianov¹, Marya A. Kazachenko², Mikhail A. Agapov¹

¹ Medical Research Educational Center, Lomonosov Moscow State University, Moscow, Russian Federation

² I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russian Federation

Aim: Evaluation of methods for pain prevention and pain reduction after anorectal surgery at all stages of treatment based on publications found in available databases.

Key points. Most anorectal diseases are benign and do not affect life expectancy, meanwhile about 40 % of the population suffer from it. Mainly anorectal disorders affect middle-aged people reducing their life quality. At the same time many articles aimed at studying only postoperative anesthesia. Two researchers independently searched for articles published in Medline, Scopus, Cochrane, Web of Science, E-library databases using keywords. A total of 54 publications were included. A multimodal approach should include the pain prevention during pre-, intra- and postoperative periods. Acetaminophen is recommended for pain reduction according to the dosing protocols. Acetaminophen combined with other systemic analgesics is advisable for patients with severe pain. The opioids use is justified only for moderate-severe postoperative pain. Metronidazole and lidocaine with nitroglycerin ointment/nifedipine/corticosteroids effectiveness has been proven for local postoperative anesthesia. Prophylactic use of antibiotics and bowel preparation do not reduce postoperative pain. Stool softeners are recommended for reducing postoperative pain severity. Additional local anesthesia such as nerve blockade or infiltration anesthesia is recommended for all patients. Modern minimally invasive treatment methods of hemorrhoid are associated with less severe postoperative pain.

Conclusion. The recommended scheme of multimodal anesthesia for patients after anorectal surgery is presented. Further studies are needed to evaluate preoperative anesthesia effectiveness, the feasibility of the perioperative flavonoids use, as well as comparisons of various minimally invasive treatment methods of anorectal diseases.

Keywords: anorectal surgery, hemorrhoidectomy, analgesics, surgery, pain syndrome, analgesia

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

For citation: Garmanova T.N., Markaryan D.R., Kazachenko E.A., Lukianov A.M., Kazachenko M.A., Agapov M.A. A Multimodal Approach to Analgesia in Anorectal Surgery. Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology. 2023;33(1):15–23. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2023-33-1-15-23>

Мультимодальный подход к обезболиванию в хирургии аноректальной области

Т.Н. Гарманова^{1,*}, Д.Р. Маркарян¹, Е.А. Казаченко¹, А.М. Лукьянов¹, М.А. Казаченко², М.А. Агапов¹

¹ Медицинский научно-образовательный центр ФГБОУ ВО «Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова», Москва, Российская Федерация

² ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова»

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

Цель обзора: оценка методов профилактики и уменьшения болевого синдрома после оперативного лечения аноректальных заболеваний на всех этапах лечения на основе найденных в доступных базах данных публикаций.

Основные положения. Заболевания аноректальной области в большинстве являются доброкачественными и не влияют на продолжительность жизни, при этом их распространенность в популяции достигает 40 %, они в основном затрагивают людей трудоспособного возраста, снижая качество жизни. При этом в литературе в большинстве случаев уделяется внимание только послеоперационному обезболиванию. Независимо двумя исследователями был проведен поиск статей в базах данных Medline, Scopus, Cochrane, Web Of Science, E-library с 2000 по 2021 г. по ключевым словам. Всего в обзор было отобрано 54 публикации. Мультимодальный подход должен включать профилактику возникновения боли как на до- и интраоперационных этапах, так и в послеоперационном периоде. Ацетаминофен рекомендуется использовать в качестве стандартной терапии при послеоперационном болевом синдроме, а для пациентов с сильной болью целесообразно сочетать его с другими системными анальгетиками. Применение опиоидов оправдано при умеренной или сильной послеоперационной боли. Препараты с метронидазолом и лидокаином в комбинации с нитроглицериновой мазью, кортикостероидами или нифедипином продемонстрировали свою эффектив-

ность в снижении послеоперационной боли при местном применении. Профилактическое применение антибиотиков и предоперационная подготовка кишечника не влияют на послеоперационный болевой синдром и частоту послеоперационных осложнений. Применение средств для нормализации стула рекомендовано, так как снижает уровень послеоперационной боли. Дополнительное местное обезболивание в виде блокады нервов или инфильтрационной анестезии рекомендовано всем пациентам. Современные минимально инвазивные методы лечения геморроя ассоциированы с менее выраженным послеоперационным болевым синдромом.

Заключение. Представлена комплексная схема мультимодальной анальгезии для пациентов после аноректальных вмешательств. Дальнейшие исследования необходимы для оценки эффективности предоперационного обезболивания, целесообразности периоперационного применения флавоноидов, а также сравнений различных минимально инвазивных методик лечения аноректальных заболеваний.

Ключевые слова: аноректальная хирургия, геморроидэктомия, обезболивание, болевой синдром, хирургическое лечение, анальгетики

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования: Гарманова Т.Н., Маркарян Д.Р., Казаченко Е.А., Лукьянов А.М., Казаченко М.А., Агапов М.А. Мультимодальный подход к обезболиванию в хирургии аноректальной области. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2023;33(1):15–23. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2023-33-1-15-23>

Background

Speaking of the treatment of the benign anorectal diseases in the modern world both patients and coloproctologists are extremely interested in “one-day surgery, outpatient surgery or surgery without pain”. According to some reports, benign anorectal diseases affect more than 50 % of the US population over 50 years old, and 75 % of people have experienced any symptoms of these diseases at least once in their lives [1, 2]. Annually up to 6.5 thousand operations for hemorrhoidal disease are performed in Russia [3]. Being the most painful surgical intervention in anorectal surgery, hemorrhoidectomy remains the most effective and radical operation for hemorrhoidal disease. Prolonged severe pain after surgery significantly affects the patient’s dissatisfaction with the treatment. A large number of studies have been published describing the ways of reducing pain syndrome after surgical treatment of hemorrhoidal disease. Postoperative pain control remains problematic, 12 % of patients after anorectal surgery suffer from severe pain during the recovery period, and in 5 % of cases pain relief can hardly be achieved. In these situations the standard treatment regimen is unlikely to help [4, 5]. Due to relevance of pain relief issues the entire sections in international recommendations have appeared devoted to analgesia after surgical treatment of hemorrhoidal disease [6, 7]. One of the main tasks of anesthesia in surgery is to minimize the opioid consumption or total opioid rejection, as opioid analgesics have a large range of side effects, including stool retention, nausea, vomiting, urinary retention [6, 8]. Now there is a significant increase in opioid consumption in the USA and patients with chronic and acute postoperative pain,

dependent on the opioid analgesics. At the same time, the mortality rate due to opioid overdoses is also increasing. [9–12]. The daily activity and life quality of patients can also suffer significantly [1, 13, 14].

The purpose of this literature review was a critical assessment of existing methods of pain prevention and pain reduction after hemorrhoidectomy during preoperative, intraoperative and postoperative periods, based on publications of the last two decades and the development of optimal analgesia scheme for treating pain after anorectal surgery based on the management of patients undergoing hemorrhoidectomy.

Materials and Methods

The search for publications in Russian and English was carried out in the Medline, Scopus, Skype, Web Of Science, E-library, Cochrane Collaboration, EMBASE databases from 2000 to 2022 using the following keywords: “anesthesia in anorectal surgery”, “pain syndrome”, “hemorrhoidectomy and pain syndrome”, “proctological diseases and anesthesia”, “Analgesia for Hemorrhoidectomy”, “Preemptive Analgesia for Hemorrhoidectomy”, “pain management”, “posthemorrhoidectomy pain”, “pain management in proctology”, “anorectal surgery”, “obstetric injury”, “postpartum complications”. The search was not limited to randomized controlled trials (RCTs), since some RCTs are not listed as randomized controlled trials in the databases. The search was carried out independently by two researchers. The main limitations of the selected studies included the small sample size and heterogeneity of the study endpoints. The manual search for relevant studies was also performed in the bibliographic lists of previously selected articles.

Randomized studies devoted to the evaluation of various anesthesia methods during hemorrhoidectomy in adults and providing with data on the pain level according to VAS, verbal or numerical evaluation scale were included in this review, as well as Russian-language recommendations and data from real clinical practice.

The quality of the studies was assessed according to the Oxford Centre for Evidence-based Medicine 2011 Levels of Evidence protocol [15]. Studies describing issues of prognostic factors were additionally evaluated using the QUIPS algorithm (Quality In Prognosis Studies tool) [16].

Summary information of the included studies was recorded in data tables. This information included pain assessment, additional use of analgesics, functional outcomes and complications. We assumed that the level of postoperative pain was evaluated at rest, unless otherwise indicated in the study.

A quantitative meta-analysis was not carried out, because of the high heterogeneity of the studies.

After the initial search, 464 studies were identified, totally 54 were included in the review. The most common reasons for exclusion were the following criteria: non-randomized study, repeated study, lack of information about the level of pain. For qualitative analysis, the studies were divided into three large groups: preoperative methods of preventing and reducing pain, intraoperative methods and postoperative features of patient management.

Features of pain syndrome in the anorectal area

The appearance of pain is associated with both the influence of endogenous and exogenous factors on the endings of peripheral nerves as well as pathological excitation of neurons in the central nervous system (CNS). The general state of a person and their psycho-emotional status also play a certain role. Nociceptors can be activated by various stimuli, including mechanical stimuli resulting from tissue puncture or incision, chemical stimuli resulting from the action of inflammatory mediators, and thermal stimuli resulting from tissue heating or cooling. Thus, any surgical intervention is always accompanied by a varying degree of pain syndrome [17].

1. Preoperative methods of prevention and reduction of postoperative pain syndrome

The intensity of pain after surgical interventions in the anal canal and perianal area depends on the spasm in the anal sphincter and puborectal muscles, type of anesthesia, wound healing rate, surgical technique, pre-, intra-, and postoperative pain management scheme, stool consistency, and subjective perception of the patient's condition [18, 19]. The target level of pain, at which the patient's quality of

life is unaffected, is currently considered to be 3 or lower according to VAS scale [20].

During the preoperative stage, modifying the following factors may reduce the severity of postoperative pain:

1) Daily intake of dietary fiber or other supplements, adherence to a diet, and normalization of stool consistency (Bristol stool scale types 3 and 4) can reduce the severity of hemorrhoidal disease symptoms [1, 21]. Fiber increases the mass, volume, and softness of stool by retaining more water, thus facilitating passage and reducing mechanical irritation in the affected area (such as anal fissures or postoperative wounds) [22]. It has also been shown that normalizing stool consistency reduces the risk of postoperative bleeding and helps to reduce the severity of hemorrhoidal disease symptoms compared to the placebo group. Basing on these facts normalizing stool consistency and prescribing stool softeners are mandatory in the preoperative stage for all patients [1, 6, 21];

2) Preoperative bowel preparation using laxatives and the use of antibiotics did not show significant results in reducing pain in the postoperative period (evidence level A) [6, 23];

3) Patients with impaired stool evacuation feel 50 % more pain after surgery [24, 25], which should be taken into account when designing postoperative pain management protocols;

4) Preoperative analgesia aims to prevent pain during surgery and targets several points in the "pain cascade". The most commonly used non-opioid analgesics that suppress peripheral pain perception include NSAIDs, corticosteroids, and aspirin. Non-opioid drugs that suppress central sensitization include ketamine, acetaminophen, and some anticonvulsants, such as gabapentin. The preoperative use of even one type of analgesic helps to reduce pain level and the consumption of opioid analgesics after the intervention [4, 13, 14, 26, 27]. In a study by Van Backer et al. [4], preoperative analgesia (acetaminophen and gabapentin) combined with intraoperative ketamine and dexamethasone was found to be effective in reducing pain for the first 8 hours after surgery. Importantly, throughout the entire recovery period, the pain in both groups did not exceed 3 points according to VAS. Preoperative analgesia also significantly reduced the frequency of opioid analgesic prescriptions. Administering only 60 mg of intravenous ketorolac at the beginning of the operation significantly reduced the number of patients with significant pain syndrome on the day of the operation [28]. V. Poylin [13], along with co-authors, demonstrated the effectiveness of 1000 mg of gabapentin administered 1 day before surgery in reducing pain on days 1 and 7 after the intervention. Preoperative analgesic administration may be used to reduce the severity of postoperative pain syndrome (evidence level C).

There are no studies in the databases that examine the effectiveness of reducing postoperative pain with coxibs (selective COX-2 inhibitors) in the context of pre- and postoperative analgesia in anorectal surgery. However, there are results from large studies demonstrating a comparable analgesic effect to non-selective NSAIDs, as well as a lower incidence of complications such as gastrointestinal reactions, allergic reactions, and other side effects after surgical interventions [29].

2. Intraoperative prevention of pain syndrome

The choice of anesthesia in anorectal surgery is quite wide. It includes general anesthesia, epidural anesthesia, nerve blocks, and local infiltration anesthesia. The effectiveness of pudendal nerve block in reducing postoperative pain has been demonstrated in many studies. [6,30] Peripheral nerve blocks (sciatic nerve block, pudendal nerve block, perianal infiltration anesthesia) can be used as the main method of intraoperative pain relief; these techniques have a low frequency of complications, are technically simple, and provide analgesic effects for up to 12 hours after surgery. Of all possible methods of peripheral nerve blocks, the pudendal nerve block showed greater efficacy (Evidence A). Additional use of local anesthetic injections significantly reduces pain during the first 96 hours after surgery and reduces the total amount of administered analgesics [6].

In open hemorrhoidectomy with only local nerve block without general anesthesia, a correlation was observed with greater pain immediately after surgery, but on the 8th day ($p = 0.05$), the pain was significantly less. Comparing general anesthesia with preoperative perianal block, there was no significant difference in pain intensity between the groups [6].

In addition to the pharmacological reduction of pain, attention should also be paid to the surgical technique. Damage to a larger amount of tissue, especially with a large number of nerve endings, leads to increased swelling and inflammation, and consequently, to significant postoperative pain intensity [31, 32]. The use of minimally invasive techniques allows for a reduction in the amount of damaged tissue, which gives these techniques a significant advantage.

According to some studies, pain syndrome after closed hemorrhoidectomy is less intense during the first 24 hours. However, according to other studies, there is no significant difference in pain intensity between closed and open hemorrhoidectomy. Nevertheless, a higher frequency of postoperative complications, including those related to pain, is observed after closed technique [1, 6, 31] (evidence level B).

To minimize damage from heating when using power tools, bipolar devices can be used [31, 32]. When using an ultrasonic dissector compared to electrosurgery, pain syndrome and complication frequency were lower during the first 24 hours and at 7 days post-operation. When using bipolar coagulation, pain intensity was also significantly lower [1, 6, 31] (evidence level A).

The results of intraoperative sphincterotomy are contradictory [33, 34]. D. Giuseppe et al [34] found that a dosed sphincterotomy could reduce pain from 28.8 % to 10.45 % without a significant increase in incontinence frequency, but other studies still do not recommend this technique [1, 6]. Comparable analgesic effect can be achieved through medication-induced sphincter relaxation [6]. Sphincterotomy to reduce pain syndrome is not recommended due to the high risk of complications.

3. Postoperative possibilities of pain reduction

There are many protocols available for treating postoperative pain, including both medication and non-medication therapies. Sitting in warm water (40–42 degrees Celsius) baths can be classified as a non-medication therapy and is considered to promote relaxation of the internal sphincter, reducing the intensity of pain [1].

One of the most commonly prescribed analgesics are non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs), which have a significant analgesic effect, allowing for a reduction in opioid analgesic doses by up to 18.3 % even with acute pain [8]. The combination of NSAIDs and paracetamol enables the dosage of both drugs to be reduced and provides a better effect [35].

Corticosteroids (CS) reduce the synthesis of inflammatory mediators, reducing edema, tissue infiltration, and inhibiting vascular dilatation. Therefore, using locally products containing glucocorticosteroids is effective in reducing pain [21]. A combination of CS and local anesthetics has been shown to significantly reduce the severity of symptoms and improve the quality of life for patients. Additionally, the effectiveness of the two drugs used simultaneously is greater due to the potentiation of their actions [21]. CS should not be used for more than 2–4 weeks due to the risk of complications such as skin atrophy, teleangiectasia, and delayed wound healing. The use of oral corticosteroids is also effective for pain relief caused by inflammation, especially when there are contraindications to the use of NSAIDs (pregnancy or lactation) [21].

Glycerol trinitrate (nitroglycerin) helps reduce spasm of the internal sphincter, leading to a reduction in pain and tension, and promotes wound

healing [1, 6, 19, 36–38]. According to some studies, a significant effect is achieved only on the 7th day after surgery [36]. However, the high and dose-dependent frequency of side effects, particularly headache (10–50 % of patients), limits its use [19, 36–38]. Nitroglycerin ointment, however, allows for a reduction in the dosage of narcotic analgesics, but increased consumption of NSAIDs and paracetamol due to the appearance of headaches [36]. To prevent this side effect, intraanal nitroglycerin ointment application is used, which significantly less frequently causes headaches compared to perianal application. To enhance the analgesic effect, nitroglycerin ointment is used in combination with lidocaine, which also allows for a reduction in the dose of both drugs [6]. The combination of local 2 % lidocaine and 0.2 % or 0.4 % nitroglycerin ointment is recommended after surgery (level of evidence A).

Metronidazole is capable of suppressing bacterial flora and also has immunomodulatory effects and reduces the risk of cell damage by oxygen free radicals, but the specific mechanism in relation to pain is not fully understood [6, 39–41]. At the same time, effectiveness is observed only with local application, while oral administration remains ineffective. Metronidazole significantly reduces pain syndrome on the 1st, 2nd, 7th and 14th days, as well as during the first bowel movement [1, 6, 42–44]. Also noted is effectiveness in reducing edema and rapid healing [24]. However, the level of evidence remains low (D).

Flavonoids have a phlebotonic effect and inhibit the production of inflammatory mediators, while also improving lymphatic drainage, and are safe for use [1, 45–47]. They significantly reduce the frequency of bleeding in the early postoperative period, as well as reduce the severity of postoperative changes such as edema and itching [45–48]. The ability of flavonoids to provide pain relief remains uncertain, but the use of non-narcotic analgesics after 6 days post-surgery was lower in patients taking flavonoids [45]. Side effects are quite common (headache, gastrointestinal symptoms). Flavonoids can be used as part of multimodal analgesia after hemorrhoidectomy in addition to NSAIDs (level of evidence A).

The use of lidocaine ointment and other local anesthetics allows for rapid achievement of an analgesic effect. Its repeated application is permissible in case of insufficient effectiveness, which is safe since it does not lead to significant changes in the blood and does not have a systemic effect on the body [21, 49].

The local application of diltiazem (a selective blocker of class III calcium channels, a benzothiazepine derivative) did not show sufficient

effectiveness in reducing pain after surgical intervention [50]. According to the results of a multicenter randomized controlled trial, local application of nifedipine (a selective blocker of class II calcium channels, a dihydropyridine derivative) with lidocaine allows for a reduction in pain syndrome for a short time after surgery (at 6 hours and on day 7 after intervention $p < 0.011$ and $p < 0.054$, respectively) [51].

According to the results of a randomized controlled trial with a placebo group, a 15 % ointment with colestyramine demonstrated a significant reduction in the severity of pain at rest and during defecation after open hemorrhoidectomy [52]. There is also data on the effectiveness of local application of Baclofen 5 % and Atorvastatin 2 % for postoperative pain syndrome after hemorrhoidectomy [53, 54]. However, based on these data, it cannot be unequivocally stated about the effectiveness of the mentioned drugs since the research data were conducted on groups that were relatively small, and no similar articles were found in the available databases.

In case of an acute pain attack after intervention on the background of multimodal analgesia, it is permissible to use narcotic analgesics: low doses of opioids can be used for pain scores up to 5, and for severe pain (VAS above 5), opioids are recommended in higher doses [6].

Thus, to achieve an acceptable level of pain, it is necessary to apply a strategy of multimodal analgesia, which will allow to affect all mechanisms of its occurrence, reduce the dosage of drugs used, and minimize the use of opioids [1, 6, 55].

Conclusion

This review presents objective data on the effectiveness of various methods aimed at minimizing postoperative pain syndrome in patients undergoing interventions in the anorectal area. A multimodal approach should include the use of techniques for preventing the emergence of pain during pre- and intraoperative stages, as well as reducing it in the postoperative period.

Given the safety and proven effectiveness of acetaminophen, it is recommended to use it as the standard pain relief scheme for patients after surgical interventions in the anorectal area. However, considering its insufficient effectiveness in patients with severe pain, it is advisable to combine it with other systemic analgesics, such as nonsteroidal anti-inflammatory drugs, the effectiveness of which has also been proven. The use of opioids for postoperative pain relief is limited, including due to the side effects they can cause. The use of strong opioids is justified at the level of postoperative

pain from moderate to severe (more than 5 points on the VAS scale).

The effectiveness of metronidazole and lidocaine with nitroglycerin ointment, corticosteroids, or nifedipine has been proven for local postoperative pain relief. The prophylactic use of antibiotics and preoperative bowel preparation does not reduce postoperative pain. The use of stool normalizing agents is recommended as it reduces the level of postoperative pain.

Additional local pain relief in the form of nerve blocks or infiltration anesthesia is recommended for all patients planning interventions in the anorectal area. However, at present, the block of the pudendal nerve is considered the most effective, rather than perianal administration of anesthetics. Despite positive results of studies comparing liposomal bupivacaine with the regular form and placebo, liposomal bupivacaine cannot yet be recommended for routine use due to the lack of comparison with recommended pain relief methods

and cost issues. Moreover, this type of anesthesia is preferable to spinal anesthesia due to longer analgesia and fewer side effects.

The modern literature presents a large number of publications on high-tech, minimally invasive treatment of hemorrhoidal disease. Thus, open hemorrhoidectomy with electrocoagulation of the vascular pedicle gives a less pronounced pain syndrome after the operation compared to ligation of the vascular pedicle, there is no convincing evidence that closed hemorrhoidectomy is less painful than open hemorrhoidectomy.

Thus, the recommended comprehensive scheme of multimodal anesthesia for patients after performing operations in the anorectal area is presented on Pic. Further research is needed to assess the effectiveness of preoperative pain relief, the advisability of perioperative use of flavonoids, as well as comparisons of different minimally invasive methods for treating diseases of the anorectal area.

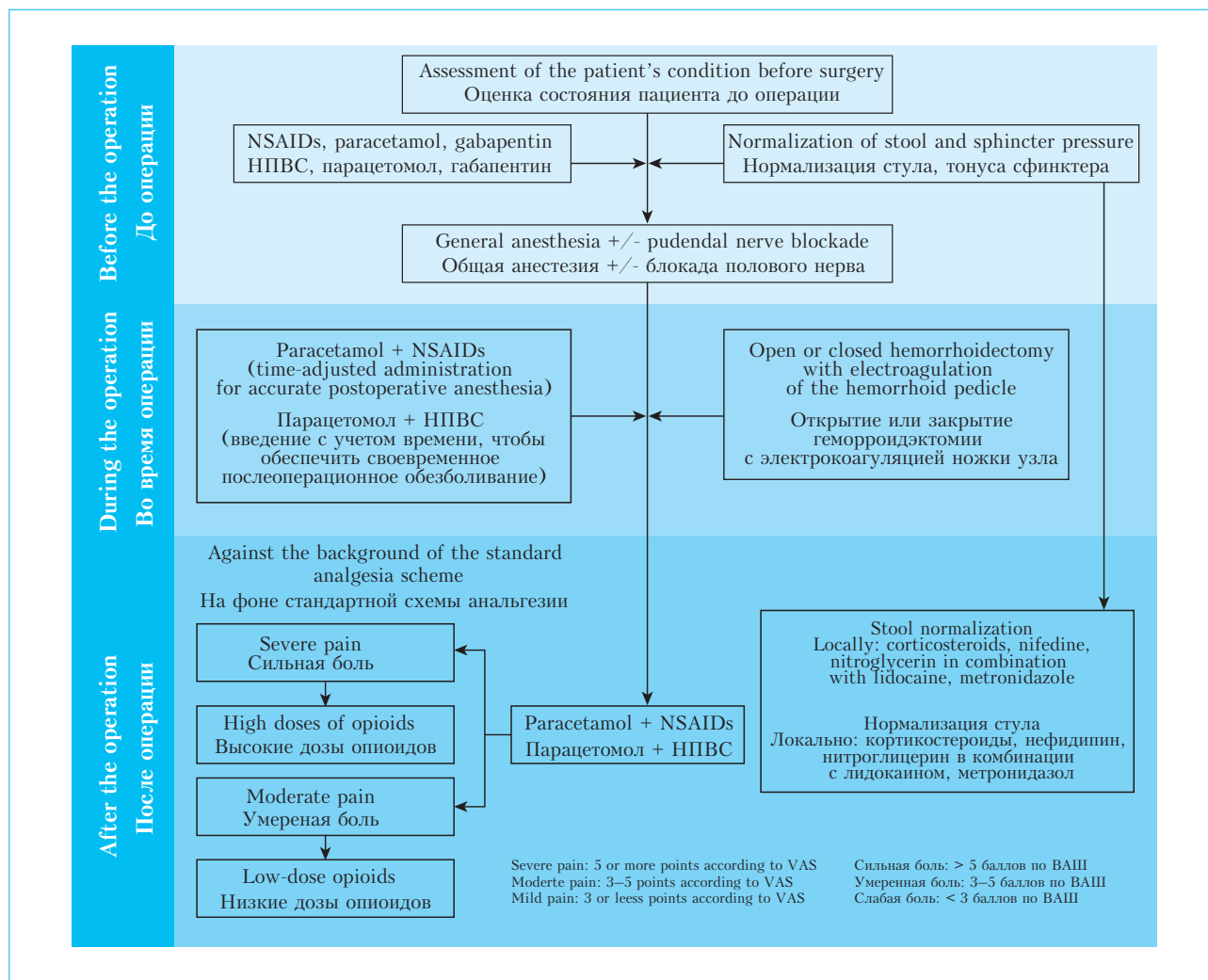


Fig. A scheme of multimodal analgesia for anorectal interventions

Рис. Комплексная схема мультимодальной аналгезии при аноректальных вмешательствах

References / Литература

- Gallo G., Martellucci J., Sturiale A., Clerico G., Mili-to G., Marino F., et al. Consensus statement of the Italian society of colorectal surgery (SICCR): management and treatment of hemorrhoidal disease. *Tech Coloproctol*. 2020;24(2):145–64. DOI: 10.1007/s10151-020-02149-1
- Guttenplan M. The Evaluation and Office Management of Hemorrhoids for the Gastroenterologist. *Curr Gastroenterol Rep*. 2017;19(7):30. DOI: 10.1007/s11894-017-0574-9
- Шельгин Ю.А., Веселов А.В., Сербина А.А. Основные направления организации специализированной колопроктологической помощи. *Колопроктология*. 2017;1:76–81. [Shelygin Yu.A., Veselov A.V., Serbina A.A. Main directions of organization of a specialized colorectal medical care. *Koloproktologia*. 2017;1:76–81 (In Russ.)]. DOI: 10.33878/2073-7556-2017-0-1-76-81
- Van Backer J.T., Jordan M.R., Leahy D.T., Moore J.S., Callas P., Dominick T., et al. Preemptive analgesia decreases pain following anorectal surgery: A prospective, randomized, double-blinded, placebo-controlled trial. *Dis Colon Rectum*. 2018;61(7):824–9. DOI: 10.1097/DCR.0000000000001069
- Feng J., Cheng J., Xiang F. Management of intractable pain in patients treated with hemorrhoidectomy for mixed hemorrhoids. *Ann Palliat Med*. 2021;10(1):479–83. DOI: 10.21037/apm-20-2385
- Sammour T., Barazanchi A.W.H., Hill A.G., Bonnet F., Fischer B., Joshi G., et al. Evidence-Based Management of Pain After Excisional Haemorrhoidectomy Surgery: A PROSPECT Review Update. *World Journal of Surgery*. 2017;41(2):603–14. DOI: 10.1007/s00268-016-3737-1
- Davis B.R., Lee-Kong S.A., Migaly J., Feingold D.L., Steele S.R. The American Society of colon and rectal surgeons clinical practice guidelines for the management of hemorrhoids. *Dis Colon Rectum*. 2018;61(3):284–92. DOI: 10.1097/DCR.0000000000001030
- Chen J.Y., Ko T.L., Wen Y.R., Wu S.C., Chou Y.H., Yien H.W., et al. Opioid-sparing effects of ketorolac and its correlation with the recovery of postoperative bowel function in colorectal surgery patients: A prospective randomized double-blinded study. *Clin J Pain*. 2009;25(6):485–9. DOI: 10.1097/AJP.0b013e31819a506b
- Hah J.M., Bateman B.T., Ratliff J., Curtin C., Sun E. Chronic Opioid Use After Surgery. *Anesth Analg*. 2017;125(5):1733–40. DOI: 10.1213/ane.0000000000002458
- Fiore J.F., Olleik G., El-Kefraoui C., Verdolin B., Kouyoumdjian A., Alldrit A., et al. Preventing opioid prescription after major surgery: a scoping review of opioid-free analgesia. *British Journal of Anaesthesia*. 2019;123(5):627–36. DOI: 10.1016/j.bja.2019.08.014
- Sun E.C., Darnall B.D., Baker L.C., MacKey S. Incidence of and risk factors for chronic opioid use among opioid-naïve patients in the postoperative period. *JAMA Intern Med*. 2016;176(9):1286–93. DOI: 10.1001/jamainternmed.2016.3298
- Brat G.A., Agniel D., Beam A., Yorkgitis B., Bickert M., Homer M., et al. Postsurgical prescriptions for opioid naïve patients and association with overdose and misuse: Retrospective cohort study. *BMJ*. 2018;360:j5790. DOI: 10.1136/bmj.j5790
- Poylin V., Quinn J., Messer K., Nagle D. Gabapentin significantly decreases posthemorrhoidectomy pain: a prospective study. *Int J Colorectal Dis*. 2014;29(12):1565–9. DOI: 10.1007/s00384-014-2018-4
- Wu J.I., Lu S.F., Chia Y.Y., Yang L.C., Fong W.P., Tan P.H. Sevoflurane with or without antiemetic prophylaxis of dexamethasone in spontaneously breathing patients undergoing outpatient anorectal surgery. *J Clin Anesth*. 2009;21(7):469–73. DOI: 10.1016/j.jclinane.2008.11.007
- Howick C.H.J., Chalmers I., Glasziou P., Greenhalgh T., Liberati H.T.A., Moschetti I., et al. The 2011 Oxford CEBM Evidence Levels of Evidence (Introductory Document), Oxford Cent. *Evidence-Based Med*. 2011.
- Hayden J.A., van der Windt D.A., Cartwright J.L., Côté P., Bombardier C. Assessing bias in studies of prognostic factors. *Ann Intern Med*. 2013;158(4):280–6. DOI: 10.7326/0003-4819-158-4-201302190-00009
- Sneddon L.U. Comparative physiology of nociception and pain. *Physiology*. 2018;33(1):63–73. DOI: 10.1152/physiol.00022.2017
- Huang Y.J., Chen C.Y., Chen R.J., Kang Y.N., Wei P.L. Topical diltiazem ointment in post-hemorrhoidectomy pain relief: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Asian J Surg*. 2018;41(5):431–7. DOI: 10.1016/j.asjsur.2017.06.002
- Liu J.W., Lin C.C., Kiu K.T., Wang C.Y., Tam K.W. Effect of Glyceryl Trinitrate Ointment on Pain Control after Hemorrhoidectomy: A Meta-analysis of Randomized Controlled Trials. *World J Surg*. 2016;40(1):215–24. DOI: 10.1007/s00268-015-3344-6
- Van Boekel R.L.M., Vissers K.C.P., Van Der Sande R., Bronkhorst E., Lerou J.G.C., Steegers M.A.H. Moving beyond pain scores: Multidimensional pain assessment is essential for adequate pain management after surgery. *PLoS One*. 2017;12(5):e0177345. DOI: 10.1371/journal.pone.0177345
- Abramowitz L., Weyandt G.H., Havlickova B., Matsuda Y., Didelot J.M., Rothhaar A., et al. The diagnosis and management of haemorrhoidal disease from a global perspective. *Aliment Pharmacol Ther*. 2010;31 Suppl 1:1–58. DOI: 10.1111/j.1365-2036.2010.04278.x
- Alonso-Coello P., Guyatt G.H., Heels-Ansdell D., Johanson J.F., Lopez-Yarto M., Mills E., et al. Laxatives for the treatment of hemorrhoids. *Cochrane Database Syst Rev*. 2005;5(4):CD004649. DOI: 10.1002/14651858.CD004649.pub2
- Khan K.I., Akmal M., Waqas A., Mahmood S. Role of prophylactic antibiotics in Milligan Morgan hemorrhoidectomy – A randomized control trial. *Int J Surg*. 2014;12(8):868–71. DOI: 10.1016/j.ijsu.2014.06.005
- Zhao Y., Ding J.H., Yin S.H., Hou X.L., Zhao K. Predictors of early postoperative pain after stapled haemorrhoidopexy. *Color Dis*. 2014;16(6):O206–11. DOI: 10.1111/codi.12531
- Puigdollers A., Cisternas D., Azpiroz F. Postoperative pain after haemorrhoidectomy: Role of impaired evacuation. *Color Dis*. 2011;13(8):926–9. DOI: 10.1111/j.1463-1318.2010.02280.x
- Khalili G., Janghorbani M., Saryazdi H., Emaminejad A. Effect of preemptive and preventive acetaminophen on postoperative pain score: A randomized, double-blind trial of patients undergoing lower extremity surgery. *J Clin Anesth*. 2013;25(3):188–92. DOI: 10.1016/j.jclinane.2012.09.004
- Richman I.M. Use of Toradol® in anorectal surgery. *Dis Colon Rectum*. 1993;36(3):295–6. DOI: 10.1007/BF02053515
- Place R.J., Coloma M., White P.F., Huber P.J., Van Vlymen J., Simmang C.L. Ketorolac improves recovery after outpatient anorectal surgery. *Dis Colon Rectum*. 2000;43(6):804–8. DOI: 10.1007/BF02238018
- Penprase B., Brunetto E., Dahmani E., Forthoffer J.J., Kapoor S. The efficacy of preemptive analgesia for postoperative pain control: A systematic review of the literature. *AORN J*. 2015;101(1):94–105. DOI: 10.1016/j.aorn.2014.01.030
- Imbelloni L.E., Vieira E.M., Gouveia M.A., Netinho J.G., Spirandelli L.D., Cordeiro J.A. Pudendal block with bupivacaine for postoperative pain relief. *Dis Colon Rectum*. 2007;50(10):1656–61. DOI: 10.1007/s10350-007-0216-7
- Franceschilli L., Stolfi V.M., D'Ugo S., Angelucci G.P., Lazzaro S., Picone E., et al. Radiofrequency versus conventional diathermy Milligan-Morgan hemorrhoidectomy: A prospective, randomized study. *Int J Colorectal Dis*. 2011;26(10):1345–50. DOI: 10.1007/s00384-011-1216-6
- Tsunoda A., Sada H., Sugimoto T., Kano N., Kawana M., Sasaki T., et al. Randomized controlled trial of bipolar

- diathermy vs ultrasonic scalpel for closed hemorrhoidectomy. *World J Gastrointest Surg.* 2011;3(10):147–52. DOI: 10.4240/wjgs.v3.i10.147
33. Khubchandani I.T. Internal sphincterotomy with hemorrhoidectomy does not relieve pain: A prospective, randomized study. *Dis Colon Rectum.* 2002;45(11):1452–7. DOI: 10.1007/s10350-004-6450-3
 34. Diana G., Guercio G., Cudia B., Ricotta C. Internal sphincterotomy reduces postoperative pain after Milligan Morgan haemorrhoidectomy. *BMC Surg.* 2009;9:16. DOI: 10.1186/1471-2482-9-16
 35. Ong C.K.S., Seymour R.A., Lirk P., Merry A. F. Combining paracetamol (acetaminophen) with nonsteroidal anti-inflammatory drugs: A qualitative systematic review of analgesic efficacy for acute postoperative pain. *Anesth Analg.* 2010;110(4):1170–9. DOI: 10.1213/ANE.0b013e3181cf9281
 36. Wasvary H.J., Hain J., Mosed-Vogel M., Bendick P., Barkel D.C., Klein S.N. Randomized, prospective, double-blind, placebo-controlled trial of effect of nitroglycerin ointment on pain after hemorrhoidectomy. *Dis Colon Rectum.* 2001;44(8):1069–73. DOI: 10.1007/BF02234622
 37. Torrabadella L., Salgado G. Controlled dose delivery in topical treatment of anal fissure: Pilot study of a new paradigm. *Dis Colon Rectum.* 2006;49(6):865–8. DOI: 10.1007/s10350-005-0270-y
 38. Acheson A.G., Scholefield J.H. Anal fissure: The changing management of a surgical condition. *Langenbecks Archives of Surgery.* 2005;390(1):1–7. DOI: 10.1007/s00423-003-0430-2
 39. Miyachi Y., Imamura S., Niwa Y. Anti-oxidant action of metronidazole: a possible mechanism of action in rosacea. *Br J Dermatol.* 1986;114(2):231–4. DOI: 10.1111/j.1365-2133.1986.tb02802.x
 40. Jones D. Reactive oxygen species and rosacea. *Cutis.* 2004;74(3):17–20, 32–4. PMID: 15499754.
 41. Zip C. An update on the role of topical metronidazole in rosacea. *Skin therapy letter.* 2006;11(2):1–4. PMID: 16598386.
 42. Ala S., Saeedi M., Eshghi F., Mirzabeygi P. Topical metronidazole can reduce pain after surgery and pain on defecation in postoperative hemorrhoidectomy. *Dis Colon Rectum.* 2008;51(2):235–8. DOI: 10.1007/s10350-007-9174-3
 43. Nicholson T.J., Armstrong D. Topical Metronidazole (10 Percent) Decreases Posthemorrhoidectomy Pain and Improves Healing. *Dis Colon Rectum.* 2004;47(5):711–6. DOI: 10.1007/s10350-003-0129-z
 44. Lyons N.J.R., Cornille J.B., Pathak S., Charters P., Daniels I.R., Smart N.J. Systematic review and meta-analysis of the role of metronidazole in post-haemorrhoidectomy pain relief. *Colorectal Disease.* 2017;19(9):803–11. DOI: 10.1111/codi.13755
 45. Giannini I., Amato A., Basso L., Tricomi N., Marranci M., Pecorella G., et al. Flavonoids mixture (diosmin, troxerutin, hesperidin) in the treatment of acute hemorrhoidal disease: a prospective, randomized, triple-blind, controlled trial. *Tech Coloproctol.* 2015;19(6):339–45. DOI: 10.1007/s10151-015-1302-9
 46. Cospite M. Double-blind, placebo-controlled evaluation of clinical activity and safety of Daflon 500 mg in the treatment of acute hemorrhoids. *Angiology.* 1994;45(6):566–73. PMID: 8203789.
 47. Misra M.C., Parshad R. Randomised clinical trial of micronized flavonoids in the early control of bleeding from acute internal haemorrhoids. *Br J Surg.* 2000;87(7):868–72. DOI: 10.1046/j.1365-2168.2000.01448.x
 48. Aziz Z., Huin W.K., Badrul Hisham M.D., Tang W.L., Yaacob S. Efficacy and tolerability of micronized purified flavonoid fractions (MPFF) for haemorrhoids: A systematic review and meta-analysis. *Complementary Therapies in Medicine.* 2018;39:49–55. DOI: 10.1016/j.ctim.2018.05.011
 49. Zimmermann J., Schlegelmilch R., Mazur D., Seiler D., Vens-Cappell B. Proof of systemic safety of a lidocaine ointment in the treatment of patients with anorectal pain. *Arzneimittelforschung.* 2007;57(1):12–9. DOI: 10.1055/s-0031-1296580
 50. Sugimoto T., Tsunoda A., Kano N., Kashiwagura Y., Hirose K.I., Sasaki T. A randomized, prospective, double-blind, placebo-controlled trial of the effect of diltiazem gel on pain after hemorrhoidectomy. *World J Surg.* 2013;37(10):2454–7. DOI: 10.1007/s00268-013-2124-4
 51. Perrotti P., Dominici P., Grossi E., Cerutti R., Antropoli C. Topical nifedipine with lidocaine ointment versus active control for pain after hemorrhoidectomy: Results of a multicentre, prospective, randomized, double-blind study. *Can J Surg.* 2010;53(1):17–24. PMID: 20100408; PMCID: PMC2810010.
 52. Ala S., Eshghi F., Enayatfard R., Fazel P., Rezaei B., Hadianamrei R. Efficacy of cholestyramine ointment in reduction of postoperative pain and pain during defecation after open hemorrhoidectomy: Results of a prospective, single-center, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *World J Surg.* 2013;37(3):657–62. DOI: 10.1007/s00268-012-1895-3
 53. Ala S., Alvandipour M., Saeedi M., Mansourifar M., Monajati M., Shiva A. Effect of Topical Baclofen 5 % on Post-Hemorrhoidectomy Pain: Randomized Double Blind Placebo-Controlled Clinical Trial. *J Gastrointest Surg.* 2020;24(2):405–10. DOI: 10.1007/s11605-019-04147-7
 54. Ala S., Alvandipour M., Saeedi M., Hamidian M., Shiva A., Rahmani N., et al. Effects of Topical Atorvastatin (2 %) on Posthemorrhoidectomy Pain and Wound Healing: A Randomized Double-Blind Placebo-Controlled Clinical Trial. *World J Surg.* 2017;41(2):596–602. DOI: 10.1007/s00268-016-3749-x
 55. Гарманова Т.Н., Маркарян Д.Р., Казаченко Е.А., Царьков П.В. Персонализированный подход с учетом вариабельности клинических проявлений в лечении острого периаанального тромбоза. *Хирургическая практика.* 2020;(3):11–16. <https://doi.org/10.38181/2223-2427-2020-3-11-16> [Garmanova T.N., Markaryan D.R., Kazachenko E.A., Tsar'kov P.V. Personalised approach to acute perianal venous thrombosis treatment depending on clinical manifestations. *Surgical practice.* 2020;(3):11–16. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.38181/2223-2427-2020-3-11-16>

Information about the authors

Tatiana N. Garmanova* — Cand. Sci. (Med.), coloproctologist of the Surgery Department of the Moscow Scientific and Educational Center, Lomonosov Moscow State University, Associate Professor of the Surgery Department of the Fundamental Medicine Faculty, Lomonosov Moscow State University.
Contact information: tatianagarmanova@gmail.com;
119192, Moscow, Lomonosovsky ave., 27/10.
ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-2330-4229>

Daniil R. Markaryan — Cand. Sci. (Med.), coloproctologist of the Surgery Department of the Moscow Scientific and Educational Center, Lomonosov Moscow State University.
Contact information: dmarkaryan@gmail.com;
119192, Moscow, Lomonosovsky ave., 27/10.
ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-2711-2400>

Ekaterina A. Kazachenko — 1st-year resident of the Surgery Department of the Fundamental Medicine Faculty, Lomonosov Moscow State University.
Contact information: ekaterina.k.97@mail.ru;
119192, Moscow, Lomonosovsky ave., 27/10.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6322-7016>

Alexander M. Lukianov — 1st-year resident of the Surgery Department of the Fundamental Medicine Faculty, Lomonosov Moscow State University.
Contact information: alexmaxl@mail.ru;
119192, Moscow, Lomonosovsky ave., 27/10.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2768-4305>

Marya A. Kazachenko — 6th-year student of the Institute of Clinical Medicine of the I.M. Sechenov First Moscow State Medical University.
Contact information: mmari1998@mail.ru;
119021, Moscow, Rossolimo str., 11/2.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9125-1312>

Mikhail A. Agapov — Dr. Sci. (Med.), Professor of the Surgery Department of the Fundamental Medicine Faculty, Lomonosov Moscow State University, the Head of the Surgery Department of the Moscow Scientific and Educational Center, Lomonosov Moscow State University.
Contact information: getinfo911@mail.ru;
119192, Moscow, Lomonosovsky ave., 27/10.
ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-6569-7078>

Сведения об авторах

Гарманова Татьяна Николаевна* — кандидат медицинских наук, врач-колопроктолог Медицинского научно-образовательного центра ФГБОУ ВО «Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова», доцент кафедры хирургии факультета фундаментальной медицины (ФФМ) ФГБОУ ВО «Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова».
Контактная информация: tatianagarmanova@gmail.com;
119192, Москва, Ломоносовский проспект, д. 27, к. 10.
ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-2330-4229>

Маркарян Даниил Рафаэлевич — кандидат медицинских наук, врач-колопроктолог Медицинского научно-образовательного центра ФГБОУ ВО «Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова», доцент кафедры хирургии факультета фундаментальной медицины (ФФМ) ФГБОУ ВО «Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова».
Контактная информация: dmarkaryan@gmail.com;
119192, Москва, Ломоносовский проспект, д. 27, к. 10.
ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-2711-2400>

Казаченко Екатерина Александровна — врач-ординатор 1-го года по специальности «общая хирургия» кафедры хирургии факультета фундаментальной медицины (ФФМ) ФГБОУ ВО «Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова».
Контактная информация: ekaterina.k.97@mail.ru;
119192, Москва, Ломоносовский проспект, д. 27, к. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6322-7016>

Лукьянов Александр Максимович — врач-ординатор 1-го года по специальности «общая хирургия» кафедры хирургии факультета фундаментальной медицины (ФФМ) ФГБОУ ВО «Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова».
Контактная информация: alexmaxl@mail.ru;
119192, Москва, Ломоносовский проспект, д. 27, к. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2768-4305>

Казаченко Мария Александровна — студентка 6-го курса Института клинической медицины ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет) Министерства здравоохранения Российской Федерации.
Контактная информация: mmari1998@mail.ru;
119021, Москва, ул. Россолимо, д. 11, стр. 2.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9125-1312>

Агапов Михаил Андреевич — доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры хирургии ФФМ ФГБОУ ВО «Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова», заведующий хирургическим отделением МНОЦ ФГБОУ ВО «Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова».
Контактная информация: getinfo911@mail.ru;
119192, Москва, Ломоносовский проспект, д. 27, к. 1.
ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-6569-7078>

Submitted: 22.03.2022 Accepted: 30.08.2022 Published: 27.02.2023
Поступила: 22.03.2022 Принята: 30.08.2022 Опубликовано: 27.02.2023

* Corresponding author / Автор, ответственный за переписку



Особенности параметров суточной рН-импедансометрии и манометрии пищевода высокого разрешения у пациентов с пищеводом Баррета на фоне приема ингибиторов протонной помпы

И.В. Маев¹, Д.С. Бордин^{1,2,3}, Е.В. Баркалова^{1,*}, М.А. Овсепян¹, Э.Р. Валитова²,
Н.Г. Калашникова², Д.Н. Андреев¹

¹ ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Российская Федерация

² ГБУЗ «Московский клинический научно-практический центр имени А.С. Логинова Департамента здравоохранения города Москвы», Москва, Российская Федерация

³ ФГБОУ ВО «Тверской государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Тверь, Российская Федерация

Цель исследования: выявление предикторов недостаточной эффективности ингибиторов протонной помпы на основании оценки результатов 24-часовой рН-импедансометрии и манометрии пищевода высокого разрешения у пациентов с пищеводом Баррета.

Материалы и методы. Обследованы 52 пациента с гистологически подтвержденным пищеводом Баррета, находящиеся на терапии ингибиторами протонной помпы. Всем пациентам проводились суточная рН-импедансометрия и манометрия пищевода высокого разрешения.

Результаты. По данным суточной рН-импедансометрии 1-ю группу составили 37 пациентов, удовлетворительно ответивших на антисекреторную терапию, 2-ю группу — 15 пациентов, продемонстрировавших недостаточный ответ на кислотосупрессивную терапию, 11 из которых при этом не имели клинических проявлений. Общее количество рефлюксов в среднем составило 55 в 1-й группе и 106 во 2-й группе. Среднее количество кислых рефлюксов в 1-й группе составило 5,68, у больных 2-й группы — 48,5. Среднее количество некислых рефлюксов преобладало у пациентов 2-й группы и составило в среднем 58, в 1-й группе показатель в среднем составил 47. Оценка результатов манометрии пищевода высокого разрешения показала, что нарушения со стороны структуры и функции пищеводно-желудочного перехода были выявлены у 21 пациента из 52. Расстройства моторики грудного отдела пищевода были выявлены у 31 пациента из 52. При сравнении частоты встречаемости двигательных расстройств со стороны грудного отдела пищевода в 1-й и 2-й группах достоверных различий не получено. Однако обнаружена достоверно более частая регистрация нарушений структуры и/или функции пищеводно-желудочного перехода в группе с неудовлетворительной эффективностью ингибиторов протонной помпы.

Заключение. У ряда пациентов с пищеводом Баррета отмечается недостаточный эффект кислотосупрессивной терапии и при этом асимптомное течение заболевания, что может повышать риск его прогрессирования. Предикторами недостаточно успешного лечения пациентов с пищеводом Баррета могут являться как недостаточный фармакологический эффект самих ингибиторов протонной помпы, так и расстройства моторно-тонического характера, обуславливающие наличие некислых рефлюксов, снижение клиренса пищевода, что, в свою очередь, может обуславливать сохранение симптомов пациента и неблагоприятно влиять на состояние слизистой оболочки пищевода.

Ключевые слова: пищевод Баррета, суточная рН-импедансометрия, манометрия высокого разрешения

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования: Маев И.В., Бордин Д.С., Баркалова Е.В., Овсепян М.А., Валитова Э.Р., Калашникова Н.Г., Андреев Д.Н. Разрешения у пациентов с пищеводом Баррета на фоне приема ингибиторов протонной помпы. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2023;33(1):24–39. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2023-33-1-24-39>

Features of the Parameters of 24-Hours pH-Impedance and High-Resolution Esophageal Manometry in Patients with Barrett's Esophagus on Proton Pump Inhibitors

Igor V. Maev¹, Dmitry S. Bordin^{1,2,3}, Elena V. Barkalova^{1,*}, Mariia A. Ovsepyan¹, Elena R. Valitova², Natalia G. Kalashnikova², Dmitry N. Andreev¹

¹ A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Moscow, Russian Federation

² Moscow Clinical Scientific and Practical Center named after A. S. Loginov, Moscow, Russian Federation

³ Tver State Medical University, Tver, Russian Federation

Aim: to identify predictors of insufficient effectiveness of proton pump inhibitors based on the evaluation of the results of 24-hour pH-impedance and high-resolution esophageal manometry in patients with Barrett's esophagus.

Materials and methods. 52 patients with histologically confirmed Barrett's esophagus who are on therapy with proton pump inhibitors were examined. All patients underwent daily pH-impedance and high-resolution esophageal manometry.

Results. According to daily pH-impedance, group 1 consisted of 37 patients who responded satisfactorily to antisecretory therapy, group 2 of 15 patients who demonstrated insufficient response to acid-suppressive therapy, 11 of whom had no clinical manifestations. The total number of reflux averaged 55 in group 1 and 106 in group 2. The average number of acid reflux in group 1 was 5.68, in group 2 — 48.5. The average number of non-acid reflux prevailed in patients of group 2 and averaged 58, in group 1 the indicator averaged 47. Evaluation of the results of high-resolution esophageal manometry showed that violations of the structure and function of the esophago-gastric junction were detected in 21 patients out of 52. Disorders of the motility of the thoracic esophagus were detected in 31 patients out of 52. When comparing the frequency of motor disorders from the thoracic esophagus in groups 1 and 2, no significant differences were obtained. However, significantly more frequent registration of violations of the structure and/or function of the esophago-gastric junction was found in the group with unsatisfactory effectiveness of proton pump inhibitors.

Conclusion. In a number of patients with Barrett's esophagus, there is an insufficient effect of acid-suppressive therapy and at the same time an asymptomatic course of the disease, which may increase the risk of its progression. Predictors of insufficiently successful treatment of patients with Barrett's esophagus may be both insufficient pharmacological effect of proton pump inhibitors themselves, and motility disorders that cause the presence of non-acid reflux, decreased esophageal clearance, which in turn may cause the patient's symptoms to persist and adversely affect the condition of the esophageal mucosa.

Keywords: Barrett's esophagus, daily pH-impedance, high-resolution manometry

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

For citation: Maev I.V., Bordin D.S., Barkalova E.V., Ovsepyan M.A., Valitova E.R., Kalashnikova N.G., Andreev D.N. Features of the Parameters of 24-Hours Ph-Impedance and High-Resolution Esophageal Manometry in Patients with Barrett's Esophagus on Proton Pump Inhibitors. Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology. 2023;33(1):24–39. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2023-33-1-24-39>

Введение

Среди заболеваний пищевода, представляющих собой гетерогенную группу нозологий, особое внимание в последние десятилетия уделяется гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (ГЭРБ). Интерес к данной проблеме обусловлен не только тенденцией к росту заболеваемости, хроническим характером течения и снижением качества жизни пациентов, но и той ролью, которую ГЭРБ играет в развитии такого предракового состояния, как пищевод Баррета (ПБ). При ПБ многослойный плоский неороговевающий эпителий в дистальном отделе пищевода замещается специализированным железистым эпителием кишечного типа, что в конечном счете повышает риск развития аденокарциномы пищевода (АКП).

Распространенность ПБ достоверно неизвестна ввиду того, что часть пациентов, не имеющих активной симптоматики, остаются не диагностированными [1]. Тем не менее проведенные крупные европейские популяционные исследования демонстрируют распространенность ПБ от 1,3

до 1,6 %, а одно из американских исследований в штате Миннесота показало наличие ПБ в 8,5 % случаев у лиц в возрасте старше 50 лет [2]. Частота выявления ПБ в среднем по популяции колеблется в пределах 2,4–4,0 % [3, 4].

Предрасполагающие факторы развития ПБ, как и при ГЭРБ: возраст более 50 лет, мужской пол, европеоидная раса, ожирение, наличие длительного, то есть 5 лет и более, анамнеза ГЭРБ, курение, а также отягощенный наследственный анамнез в отношении ПБ и АКП [5–8].

Пациенты с ПБ составляют группу риска развития АКП, которая характеризуется ростом случаев выявления и высокой летальностью [9]. Согласно данным M. Solaymani-Dodaran и соавт., при наличии ГЭРБ вероятность развития АКП увеличивается в 1,7 раза, а при сопутствующем ПБ — в 10,6 раза [10]. Вероятность ежегодной злокачественной трансформации до АКП у пациентов с ПБ колеблется в пределах 0,5–2,1 % (то есть не менее 1 из 200 больных с ПБ в год) [4]. Риск развития АКП при ПБ зависит от наличия диспластических изменений слизистой оболочки [9, 11]. Так, у пациентов без дисплазии данный риск

составляет 0,3 случая на 100 человеко-лет, при дисплазии низкой степени — 0,5 на 100 человеко-лет, тогда как при дисплазии высокой степени — 6,6 на 100 человеко-лет [12]. Вследствие риска прогрессирования ПБ до АКП крайне важно своевременно установить диагноз данного осложнения ГЭРБ.

Диагностика ПБ в первую очередь основана на данных эзофагогастродуоденоскопии, позволяющей выявить эндоскопические признаки ПБ и прицельно произвести биопсию слизистой оболочки

пищевода с дальнейшей гистологической оценкой полученного материала. На сегодня существуют высокочувствительные эндоскопические методы (эндоскопия высокого разрешения, комбинированная с узкоспектральной эндоскопией NBI, конфокальная лазерная эндомикроскопия), которые значительно повышают возможность дифференцировать участки кишечной метаплазии, диспластические изменения слизистой оболочки пищевода, а также ранние признаки АКП [13–15] (рис. 1, 2).

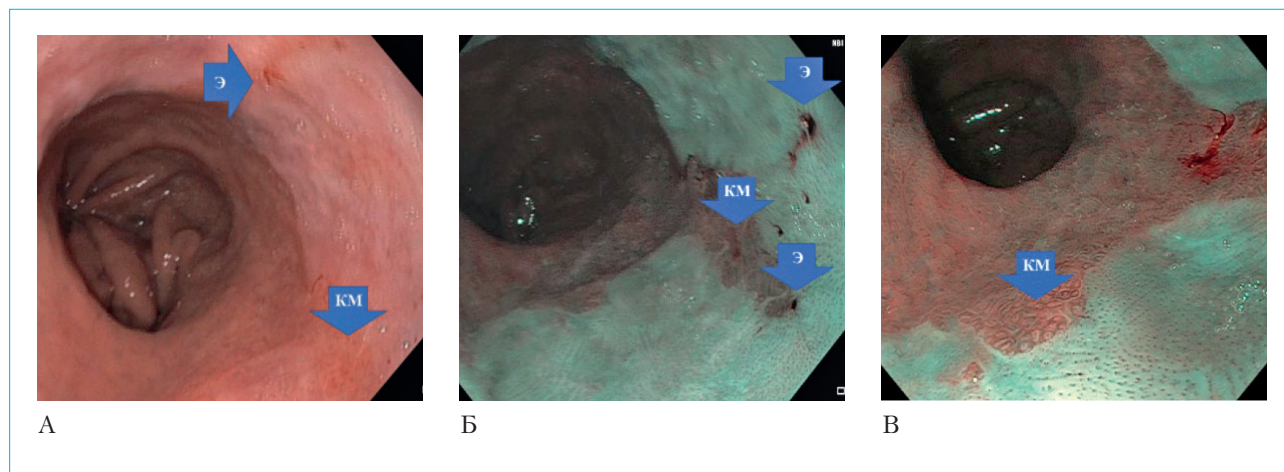


Рис. 1. Эзофагогастродуоденоскопия. Пищевод Барретта [16]: А — осмотр в белом свете с высоким разрешением (WLI HD). КМ — кишечная метаплазия слизистой оболочки пищевода и Э — эрозии; Б — осмотр в узкоспектральном режиме высокого разрешения (NBI HD). КМ — кишечная метаплазия слизистой оболочки пищевода и Э — эрозии; В — осмотр в узкоспектральном режиме с близким фокусом (NBI Dual Focus). КМ — кишечная метаплазия слизистой оболочки пищевода

Fig. 1. Esophagogastroduodenoscopy. Barrett's Esophagus [16]: А — inspection in white light with high resolution (WLI HD). IM — intestinal metaplasia of the esophageal mucosa and E — erosion; Б — inspection in high-resolution narrow-spectrum mode (NBI HD). IM — intestinal metaplasia of the esophageal mucosa and E — erosion; В — inspection in narrow-spectral mode with close focus (NBI Dual Focus). IM — intestinal metaplasia of the esophageal mucosa

Согласно современным российским и зарубежным клиническим рекомендациям, базисная терапия ПБ, как и ГЭРБ в целом, включает прием ингибиторов протонной помпы (ИПП) один раз в день для контроля симптомов и заживления рефлюкс-эзофагита. Назначение ИПП 2 раза в день рекомендовано только при неэффективности контроля симптомов [18]. Несколько обсервационных исследований продемонстрировали, что наличие симптомов ГЭРБ является существенным фактором риска развития АКП, который возрастает с увеличением продолжительности и тяжести симптоматики. Применение ИПП предотвращает неопластическую прогрессию у пациентов с ПБ, что дает возможность рассматривать их в качестве химиопрофилактических средств [3, 19, 20].

Метаанализ, проведенный с включением 2813 пациентов с ПБ, 317 пациентов с АКП или с ПБ с высокой степенью дисплазии, 84,4 % из которых получали ИПП, показал, что прием ИПП на 71 % снижал риск развития АКП или высокой степени

дисплазии у больных с ПБ (ОШ 0,29; 95 % ДИ 0,12–0,79) [21].

Недавний метаанализ Y. Chen и соавт. (2021), проведенный на основании результатов 12 исследований ($n = 155\,769$), также показал, что прием ИПП пациентами с ПБ ведет к значительному снижению риска развития у них дисплазии высокой степени и АКП (ОШ 0,47, 95 % ДИ 0,32–0,71) [22].

Однако вопрос о роли ИПП в редукции риска развития неопластических изменений остается обсуждаемым. Так, метаанализ 9 обсервационных исследований (5 когортных и 4 исследования «случай — контроль»), включавший 5712 пациентов с ПБ, показал, что прием ИПП не оказывает влияния на риск развития АКП и/или дисплазии высокой степени у пациентов с ПБ (ОШ 0,43, 95 % ДИ 0,17–1,08). Анализ соотношения длительности использования ИПП и ответа не выявил значительной тенденции к защите от АКП или дисплазии высокой степени: прием ИПП >2–3 лет vs. <2–3 лет: ОШ 0,91 (95 % ДИ 0,25–3,31) vs. 0,91 (0,40–2,07) [23].

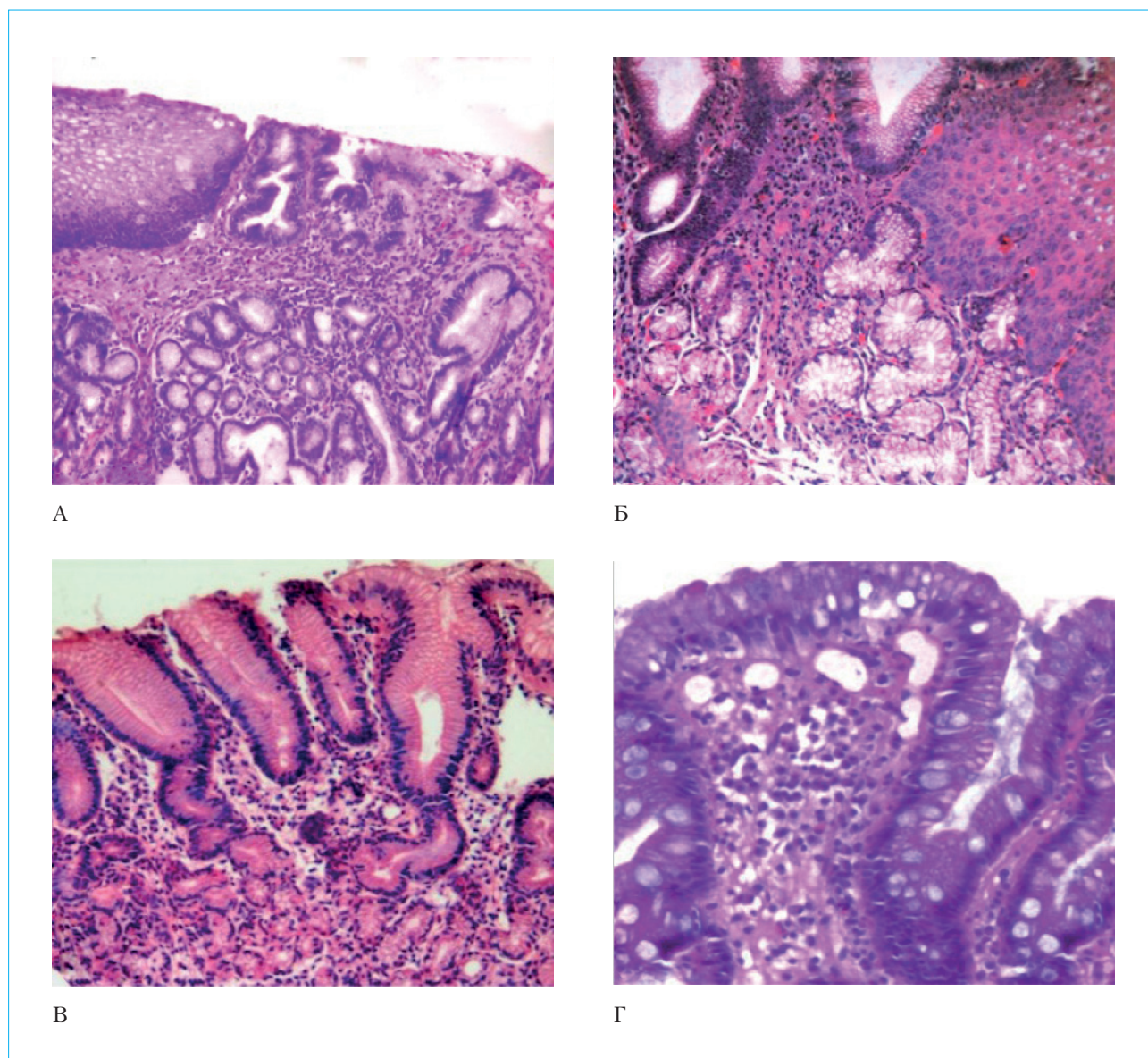


Рис. 2. Гистологические типы метаплазированной цилиндрической (железистой) слизистой оболочки дистального отдела пищевода [17]: А — кардиального; Б — кардиального кислотопродуцирующего; В — фундального типов и Г — кишечная метаплазия. Окраска гематоксилином и эозином, А — $\times 60$, Б, В — $\times 120$, Г — $\times 200$

Fig. 2. Histological types of metaplastic cylindrical cell (glandular) mucosa of the distal esophagus [17]: А — cardiac, Б — cardiac acid-producing, В — fundal types and Г — intestinal metaplasia. Staining with hematoxylin and eosin, А — $\times 60$, Б, В — $\times 120$, Г — $\times 200$

Кроме того, также отличаются подходы, предлагаемые международными рекомендациями, к ведению пациентов, которых не беспокоят симптомы ГЭРБ и без ИПП. Только Американская коллегия гастроэнтерологов рекомендует рутинное использование ИПП у бессимптомных пациентов, в то время как другие гайдлайны рекомендуют назначение ИПП только для контроля симптомов ГЭРБ [18].

Ведение пациентов с ПБ требует персонализированного терапевтического подхода, основанного не только на динамической оценке клинических,

эндоскопических и гистологических данных, но и на применении современных функциональных диагностических методов, позволяющих оценить целый ряд патогенетических аспектов ПБ, таких, как суточная рН-импедансометрия и манометрия пищевода высокого разрешения [24–27]. И несмотря на то что в настоящее время нет рекомендаций о рутинном их использовании, они занимают значимое место в плане ведения пациентов с ПБ.

Патогенетическую основу ГЭРБ представляют гастроэзофагеальные рефлюксы, и не только

кислые, но и не кислые. Известно, что в большинстве забросов содержимого желудка в пищевод присутствуют и кислый, и дуоденальный компоненты, а желчный рефлюкс может играть синергическую роль в повреждающем действии на слизистую оболочку пищевода. Суточная рН-импедансометрия представляет собой комбинацию традиционной рН-метрии, которая регистрирует кислые рефлюксы по эпизодам $\text{pH} < 4$, и импедансометрии, позволяющей выявлять забросы по их физическим свойствам (жидкие, газовые, смешанные) вне зависимости от значений рН (в том числе при $\text{pH} > 4$).

В настоящее время рН-импедансометрия является «золотым стандартом» диагностики ГЭРБ, особенно в отсутствие убедительных эндоскопических данных [28, 29]. Кроме того, с помощью рН-импедансометрии можно оценить наличие или отсутствие связи имеющихся у пациента симптомов с рефлюксами, а также проанализировать эффективность антисекреторной терапии, что особенно значимо для пациентов с ПБ. При этом, как известно, оценка эффекта ИПП необходима в случаях, когда не удается купировать симптомы ГЭРБ. Однако у 40–45 % пациентов типичные жалобы могут отсутствовать вследствие гипочувствительности пищевода к рефлюксам. Таким образом, клинически не всегда можно судить об эффективности терапии ИПП, поэтому стоит вопрос о необходимости выполнения суточного исследования и бессимптомным пациентам для объективной оценки адекватности кислотосупрессии [4, 30, 31].

Стоит отметить, что результаты клинических исследований, проведенных к настоящему времени, указывают на важность не только эзофагеальной ацидификации, но и моторных расстройств в генезе ПБ и его последующей трансформации в АКП [32, 33]. Согласно отечественным и международным рекомендациям, план обследования пациентов с ГЭРБ включает проведение манометрии пищевода [3, 34, 35].

Манометрическое исследование не является прямым методом диагностики ГЭРБ, однако дает ценную информацию о состоянии моторики пищевода и его сфинктерного аппарата. В первую очередь манометрия пищевода высокого разрешения становится актуальной при рефрактерном течении ГЭРБ, когда терапия ИПП не дает достаточного эффекта или вовсе оказывается неэффективной. При персистирующих симптомах ГЭРБ манометрия позволяет выявлять различные двигательные расстройства пищевода, а также нарушения структуры и/или функции пищеводно-желудочного перехода — неэффективность моторики пищевода, отсутствие перистальтики, снижение тонуса нижнего пищеводного сфинктера (НПС), наличие грыжи пищеводного отверстия диафрагмы (ГПОД). Также манометрический метод позволяет исключать другие заболевания пищевода, сопровождающиеся схожей с ГЭРБ симптоматикой (эозинофильный эзофагит, ахалазия, дистальный эзофагоспазм), и помогает

в динамической оценке эффективности терапии, направленной на коррекцию моторных нарушений [26].

Особое значение манометрия пищевода приобретает в случае решения вопроса об антирефлюксном хирургическом лечении пациентов с ГЭРБ [2, 24, 26]. В этом случае метод позволяет дифференцировать ГЭРБ и сходные по клиническим проявлениям расстройства моторики, а также оценить двигательную функцию пищевода, в том числе резерв сократительной способности пищевода, с использованием функциональных тестов, что необходимо при оценке рисков хирургического вмешательства и выбора того или иного хирургического метода [36].

В лаборатории функциональных методов исследования в гастроэнтерологии ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И. Евдокимова» Минздрава России было выполнено исследование по изучению параметров суточной рН-импедансометрии и манометрии пищевода высокого разрешения у пациентов с ПБ на фоне приема антисекреторных препаратов. Первый этап исследования был опубликован в 2021 году [27].

Цель исследования — выявление предикторов недостаточной эффективности ИПП у пациентов с ПБ, основанное на результатах изучения параметров суточной рН-импедансометрии и манометрии пищевода высокого разрешения.

Материалы и методы

Дизайн исследования

Проспективное одноцентровое исследование на фоне медикаментозной интервенции.

В исследовании участвовали пациенты мужского или женского пола в возрасте от 27 до 72 лет с гистологически верифицированной кишечной метаплазией, принимающие в качестве базисной терапии ИПП на протяжении от 3-х месяцев до 1,5 года. Протяженность сегмента ПБ, согласно эндоскопическим данным, превышала 1 см. Пациенты с дисплазией различной степени не включались в исследование.

Условия проведения

Исследование проводилось на базе лаборатории функциональных методов исследования в гастроэнтерологии ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И. Евдокимова» Минздрава России в отделении гастроэнтерологии и паллиативной терапии ЧУЗ «Центральная клиническая больница «РЖД-Медицина» (ранее — НУЗ ЦКБ № 2 им. Н.А. Семашко ОАО «РЖД») и в ГБУЗ МКНЦ имени А.С. Логинова ДЗМ.

Описание медицинского вмешательства

Всеми пациентами была подписана форма информированного согласия на проведение суточной рН-импедансометрии и манометрии пищевода высокого разрешения. Для выполнения суточной рН-импедансометрии использовался амбулаторный

pH-рекордер Ohmega (Medical Measurement Systems, Нидерланды) и одноразовые pH-импеданс катетеры для взрослых с 6 каналами импеданса и 2 pH-каналами (MMS-6Z2P-A02), один из которых позиционировался в желудке, второй на 5 см выше НПС. Манометрия пищевода высокого разрешения проводилась с помощью твердотельного 36-канального катетера, а полученные данные анализировались с использованием специализированного программного обеспечения Medical Measurement Systems (Нидерланды). Манометрическое исследование проводилось на фоне исключения препаратов, способных оказывать влияние на моторику пищевода. Использовалась стандартная методика проведения манометрии с 10-ю глотками воды по 5 мл в положении пациента лежа на спине.

Основной исход исследования

Изучались особенности ацидификации и моторики пищевода у пациентов с ПБ на фоне приема ИПП. В финальном анализе пациенты были подразделены на 2 группы в зависимости от эффекта антисекреторной терапии, определяемого как по клиническим данным, так и по проценту времени с $\text{pH} < 4$ в пищеводе за сутки.

Методы регистрации исходов

Согласно цели исследования в представленных группах пациентов сравнительно оценивались такие показатели суточной pH-импедансометрии, как процент времени с $\text{pH} < 4$ в пищеводе за сутки, общее количество рефлюксов, а также отдельно число кислых (с $\text{pH} < 4$) и некислых (с $\text{pH} > 4$) рефлюксов.

Одним из основных показателей pH-импедансометрии является процент времени с $\text{pH} < 4$ за сутки. Согласно Лионскому консенсусу, при значении $< 4\%$ данный показатель считается достоверно нормальным, а при значении $> 6\%$ достоверно патологическим. Все значения в интервале 4–6 % относятся к так называемой «серой зоне», то есть рассматриваются как недостаточно убедительные [34]. При оценке данного параметра у пациентов с ПБ мы склонялись принимать значения в пределах 4–6 % скорее как патологический процент времени с $\text{pH} < 4$ за сутки, ввиду большего риска к прогрессированию изменений слизистой оболочки пищевода при ПБ, чем при других формах ГЭРБ.

Также оценивалось общее количество рефлюксов за сутки. Этот параметр не является ключевым, но играет роль дополнительного в диагностике. Лионский консенсус определяет как достоверно повышенное суточное количество рефлюксов > 80 эпизодов, а в случае, если их < 40 за сутки, расценивает как физиологическое количество [34]. Также производилась количественная оценка кислых и некислых рефлюксов. Кислые рефлюксы характеризуются забросом содержимого желудка в пищевод с $\text{pH} < 4$, некислые — с $\text{pH} > 4$.

Исследование включало проведение манометрии пищевода высокого разрешения с оценкой структуры

(наличие или отсутствие ГПОД) и функции пищеводно-желудочного перехода (ПЖП) (наличие или отсутствие гипотонии НПС), а также моторики грудного отдела пищевода (наличие или отсутствие расстройств перистальтики). Манометрические данные интерпретировались согласно критериям Чикагской классификации моторных расстройств 3 пересмотра (2015 г.) [37].

Для оценки наличия или отсутствия ГПОД оценивалась структура ПЖП. Манометрия высокого разрешения позволяет визуализировать оба компонента ПЖП, а именно НПС и ножки диафрагмы (НД), формирующие давление покоя ПЖП и выполняющие роль единого запирающего механизма, предотвращающего гастроэзофагеальные рефлюксы (рис. 3А). В случае, когда визуализируется единая зона давления НПС и НД (I морфологический тип ПЖП), ГПОД отсутствует. Когда же имеется разделение зон давления НПС и НД в области ПЖП, можно говорить о наличии ГПОД (II и III морфологические типы ПЖП) [38] (рис. 3Б).

С целью оценки тонуса НПС измеряется давление покоя НПС в 30-секундный интервал времени, когда пациент не глотает. Нормальные значения давления покоя НПС составляют 10–45 мм рт. ст. Давление покоя НПС < 10 мм рт. ст. соответствует гипотонии НПС [38] (рис. 3В).

Манометрически оценивалась перистальтическая активность грудного отдела пищевода на предмет наличия или отсутствия неэффективной моторики или полного отсутствия сократительной функции.

Неэффективная моторика пищевода диагностируется, когда более 50 % глотков неэффективны. Это оценивается в первую очередь на основании такого показателя, как интегральная сократимость дистального сегмента (ИСДС). ИСДС представляет собой давление (мм рт. ст.), которое создается стенкой грудного отдела пищевода дистальнее переходной зоны за 1 с времени на участке длиной 1 см. В расчет принимается давление от 20 мм×рт.ст. по шкале давления до максимального. Нормальные значения ИСДС 450–8000 мм рт. ст.×см×с. В случае когда 50 % глотков представлены либо неудавшейся перистальтикой (ИСДС < 100 мм рт. ст.×см×с), либо ослабленной (ИСДС 100–450 мм рт. ст.×см×с), констатируется наличие неэффективной моторики [38] (рис. 4Б).

У пациентов, манометрические данные которых демонстрируют в 100 % глотков отсутствие признаков сокращений пищевода (ИСДС < 100 мм рт. ст.×см×с) при нормальном расслаблении НПС, констатируется отсутствие сократимости [38] (рис. 4В).

Этическая экспертиза

Исследование было проведено в соответствии с принципами Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации. Протокол настоящего исследования был одобрен Межвузовским комитетом по этике (протокол № 04–19). Каждый пациент получал подробную информацию о проводимом

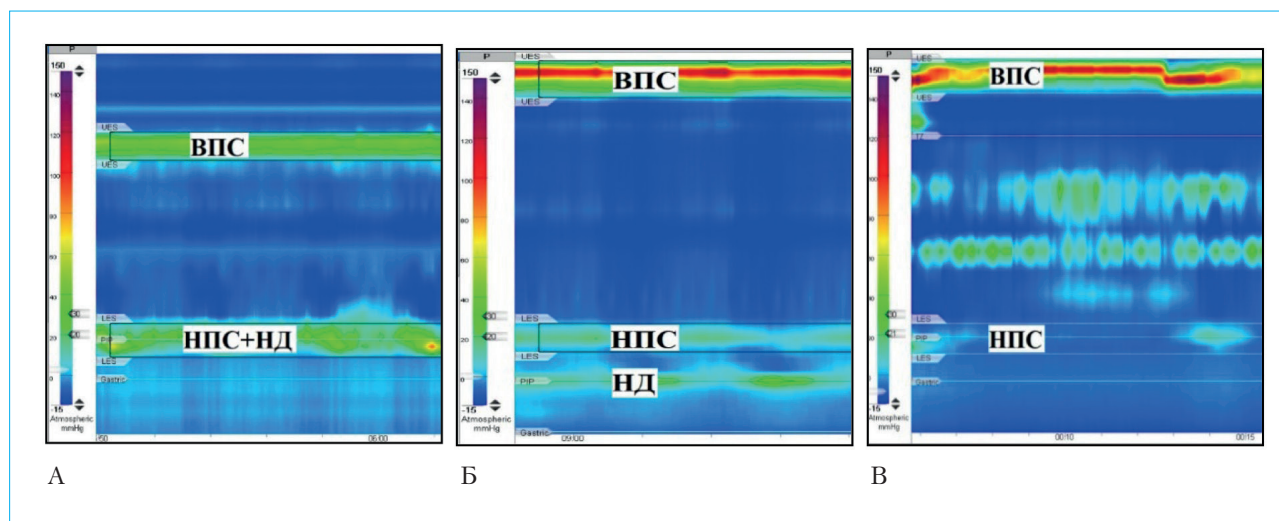


Рис. 3. Манометрия высокого разрешения. Пищеводно-желудочный переход (ПЖП). ВПС — верхний пищеводный сфинктер; НПС — нижний пищеводный сфинктер; НД — ножки диафрагмы. А — нормальная структура ПЖП. ПЖП представлен единой зоной давления, включающей НПС и НД; Б — нарушение структуры ПЖП. ПЖП представлен двумя зонами давления: верхняя — давление НПС, нижняя — давление НД, что соответствует грыже пищеводного отверстия диафрагмы; В — гипотония НПС. Давление покоя НПС 4 мм рт. ст. (норма 10–45 мм рт. ст.)

Собственные данные Лаборатории функциональных методов исследования в гастроэнтерологии МГМСУ им. А.И. Евдокимова.

Fig. 3. High-resolution manometry. Esophago-gastric junction (EGJ). UES — upper esophageal sphincter; LES — lower esophageal sphincter; CD — crura diaphragm. A — normal structure of EGJ. The EGJ is represented by a single pressure zone, including the LES and CD; Б — violation of the structure of EGJ. EGJ is represented by two pressure zones: the upper one is the pressure of the LES, the lower one is the pressure of the CD, which corresponds to a hiatal hernia; В — hypotension of LES. The LES resting pressure is 4 mmHg (norm 10–45 mmHg).

Own data of the Laboratory of functional research methods in gastroenterology.

исследовании и подписывал информированное согласие на участие в исследовании.

Статистический анализ

Статистическая обработка осуществлялась с использованием специализированного программного обеспечения MedCalc 20.014 (Бельгия) в среде Microsoft Windows 11 (США). Данные представлены в виде среднего арифметического или медианы и 95 % доверительного интервала (ДИ). Проверка статистических гипотез проводилась с помощью непараметрического *U*-критерия Манна — Уитни и параметрического критерия Фишера. Полученные результаты расценивались как достоверные при $p < 0,05$.

Результаты

Основные результаты исследования и их обсуждение

В исследование были включены 52 пациента с верифицированным ПБ без дисплазии (34 мужчины и 18 женщин). Средний возраст пациентов, вошедших в итоговый анализ, составил 48 лет (95 % ДИ 41,5–52,0) (табл. 1). Все обследованные пациенты получали ИПП в качестве базисной терапии.

Стоит отметить, что по анамнестическим данным 8 (15 %) пациентов из 52 никогда не испытывали симптомы ГЭРБ, а диагноз ПБ был установлен при выполнении планового эндоскопического исследования либо в рамках диспансеризационного обследования, либо по другим поводам.

На основании результатов суточной рН-импедансометрии пациенты были дифференцированы на две группы в зависимости от адекватности кислотосупрессивного эффекта ИПП. В качестве инструментального критерия оценки эффективности действия ИПП использовался процент времени с рН в пищеводе < 4 : до 4 % — адекватный антисекреторный ответ (1-я группа), выше 4 % — недостаточный антисекреторный ответ (2-я группа) (рис. 5).

По результатам суточной рН-импедансометрии общее время с рН < 4 в пищеводе составило 0,5297 % (95 % ДИ 0,2210–0,8384) у пациентов 1-й группы и 7,84 % (95 % ДИ 5,2634–10,4166) во 2-й группе (рис. 6).

В 1-ю группу были отнесены 37 пациентов с адекватным ответом на терапию ИПП, 2-ю группу составили 15 пациентов с недостаточным эффектом антисекреторной терапии, что потребовало ее коррекции. Следует отметить, что из 52 пациентов 10 человек (19 %) отмечали наличие жалоб, несмотря на прием антисекреторных препаратов. При этом

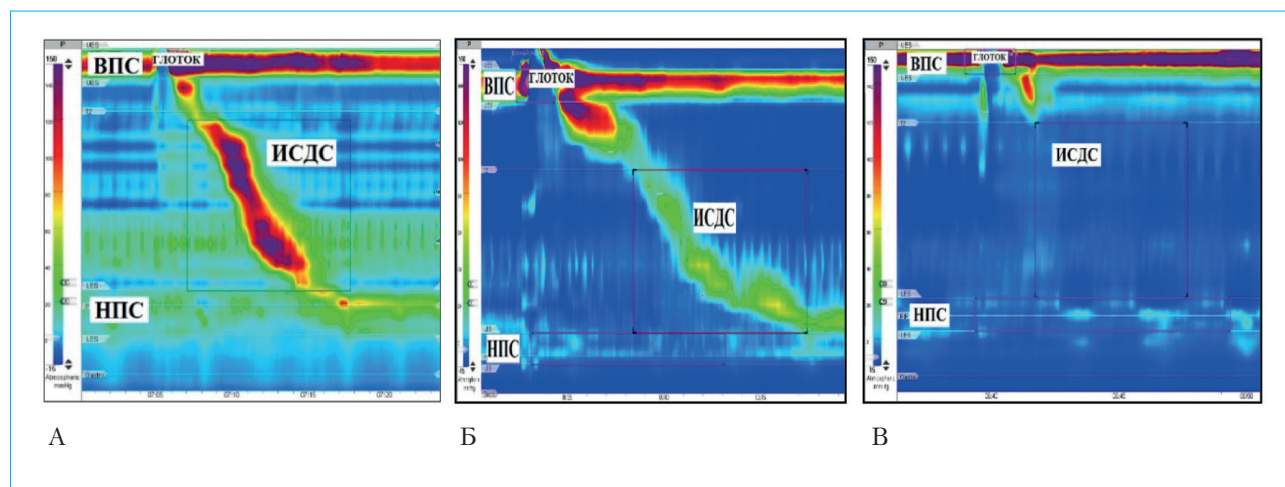


Рис. 4. Манометрия высокого разрешения. Моторика грудного отдела пищевода. ВПС — верхний пищеводный сфинктер; НПС — нижний пищеводный сфинктер; ИСДС — интегральная сократимость дистального сегмента. А — нормальная моторика: ИСДС — 2769 мм рт. ст.×см×сек (норма 450–8000 мм рт. ст.×см×сек); Б — Неэффективная моторика: ИСДС — 360 мм рт. ст.×см×сек — ослабленная перистальтика; В — отсутствие сократимости: ИСДС — 0 мм рт.ст.×см×сек

Собственные данные Лаборатории функциональных методов исследования в гастроэнтерологии МГМСУ им. А.И. Евдокимова.

Fig. 4. High-resolution manometry. Motility of the thoracic esophagus. UES — upper esophageal sphincter; LES — lower esophageal sphincter; DCI — distal contractile integral. А — normal motility: DCI — 2769 mmHg×cm×sec (norm 450–8000 mmHg×cm×sec); Б — ineffective motility: DCI — 360 mmHg×cm×sec (norm 450–8000 mmHg×cm×sec) — weak peristalsis; В — absent contractility: DCI — 0 mmHg×cm×sec (norm 450–8000 mmHg×cm×sec)

Own data of the Laboratory of functional research methods in gastroenterology.

Таблица 1. Распределение пациентов по возрасту и полу

Table 1. Distribution of patients by age and gender

Группа Group	Абсолютное число, <i>n</i> Absolute number, <i>n</i>	Мужчины, <i>n</i> (%) Men, <i>n</i> (%)	Женщины, <i>n</i> (%) Women, <i>n</i> (%)	Возраст (95 % ДИ), лет Age (95 % CI), years
ПБ BE	52	34 (65,38)	18 (34,62)	48,0 (41,5–52,0)

Примечание. ПБ — пищевод Баррета; *n* — количество пациентов; ДИ — доверительный интервал.

Note. BE — Barrett's esophagus; *n* — number of patients; CI — confidence interval.

в 1-й группе, где ИПП были эффективны, у 6 из 37 пациентов симптомы присутствовали, во 2 группе с недостаточной кислотосупрессией — у 4 пациентов (табл. 2). Таким образом выявлено, что отсутствие клинических проявлений не всегда свидетельствует о достаточной кислотосупрессии, и в то же время при адекватном антисекреторном эффекте ИПП у пациентов могут сохраняться жалобы.

Общее количество рефлюксов в среднем составило 55 в 1-й группе пациентов и 106 во 2-й группе. Среднее количество кислых рефлюксов в 1 группе составило 5,6757 (95 % ДИ 2,8827–8,4686), у больных 2-й группы — 48,5333 (95 % ДИ 34,8626–62,2041) (рис. 7). Среднее количество некихлых рефлюксов также было выше у пациентов 2-й группы и составило в среднем 58, тогда как в 1-й группе этот показатель составил 47. Таким образом, у пациентов, кто адекватно отвечал на терапию ИПП, по сравнению с пациентами с недостаточным ответом отмечается

не только закономерно меньшее число кислых рефлюксов, но и некихлых, а следовательно, и общего количества забросов содержимого желудка в пищевод.

Известно, что в состав рефлюктата может входить не только соляная кислота, но и дуоденальное содержимое, представленное желчными кислотами, трипсином и лизолецитином, что может оказывать синергетическое действие на слизистую оболочку пищевода, повреждая ее. При таких смешанных рефлюксах ИПП оказывают клинический эффект не только вследствие подавления собственно кислотопродукции, но и за счет уменьшения количества желудочного секрета, что снижает объем рефлюктата [3, 39].

Тем не менее в условиях кислотосупрессии некихлые рефлюксы могут быть причиной сохранения жалоб. Так, по данным рН-импедансометрии, у 6 пациентов 1-й группы симптомы были связаны

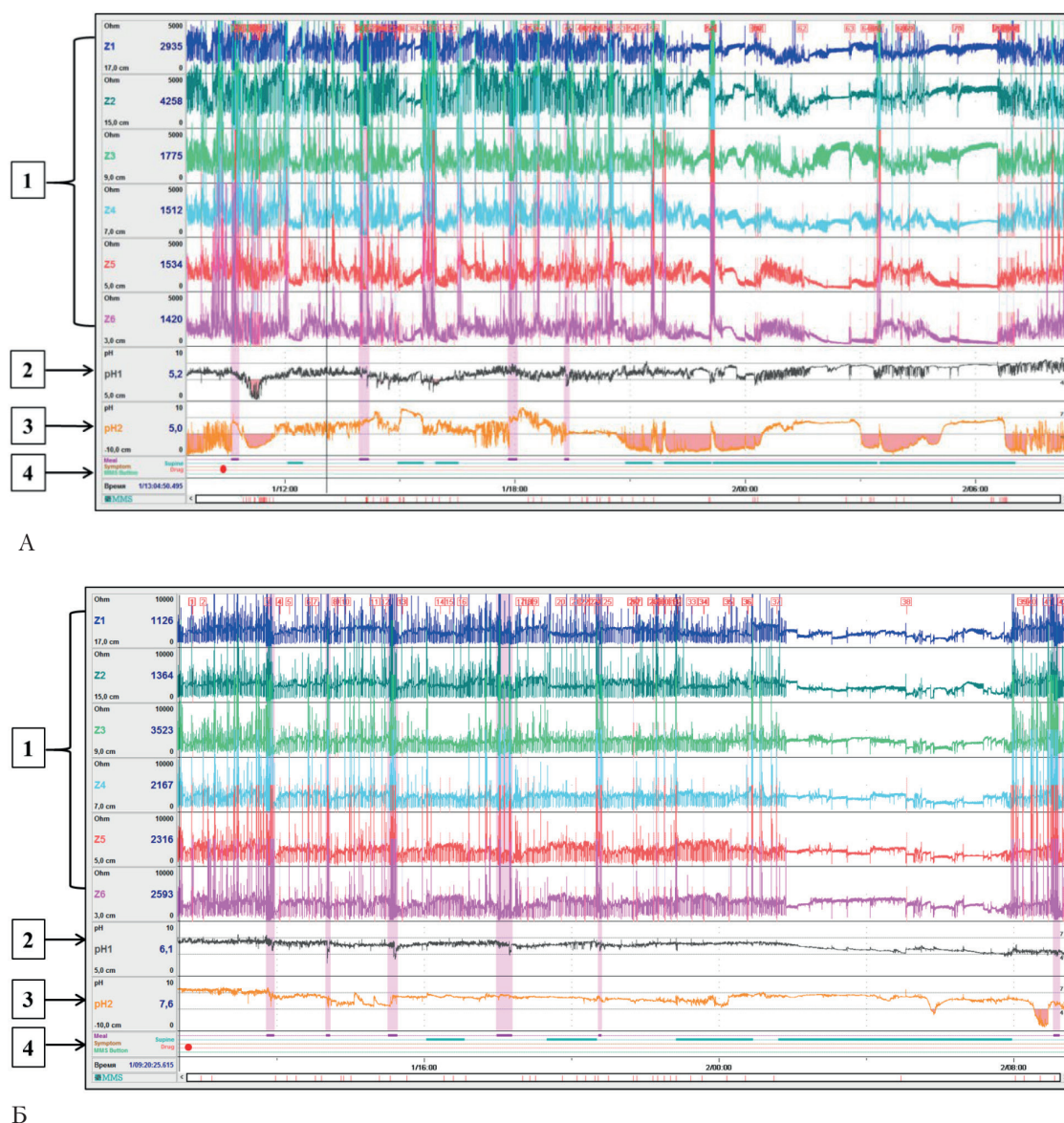


Рис. 5. Общий вид суточной pH-импедансграммы: А. Неадекватная кислотосупрессия: 1 — импеданс-каналы; 2 — pH-кривая пищевода: многочисленные снижения уровня pH < 4 (кислые рефлюксы), время с pH в пищеводе < 4 за сутки 7,3 %; 3 — pH-кривая желудка: ИПП не обеспечивает адекватной кислотосупрессии (время с pH < 4 в желудке 44 %); 4 — дневниковая панель, где красным кружком отмечен прием ИПП; Б. Адекватная кислотосупрессия: 1 — импеданс-каналы; 2 — pH-кривая пищевода: эпизодов снижения уровня pH < 4 (кислые рефлюксы) не наблюдается, время с pH в пищеводе < 4 за сутки 0,1 %; 3 — pH-кривая желудка: ИПП обеспечивает адекватную кислотосупрессию (время с pH < 4 в желудке 2,5 %); 4 — дневниковая панель, где красным кружком отмечен прием ИПП.

Собственные данные лаборатории функциональных методов исследования в гастроэнтерологии МГМСУ им. А.И. Евдокимова.

Fig. 5. General view of the daily pH-impedance. A. Inadequate acid suppression: 1 — impedance channels; 2 — pH curve of the esophagus: numerous decreases in pH < 4 (acid reflux), AET is 7.3 %; 3 — pH curve of the stomach: PPIs does not provide adequate acid suppression (time with pH < 4 in the stomach 44 %); 4 — diary panel, where a red circle marks the reception of PPIs; Б. Adequate acid suppression: 1 — impedance channels; 2 — pH curve of the esophagus: episodes of pH decrease < 4 (acid reflux) are not observed, AET is 0.1 %; 3 — pH curve of the stomach: PPIs provides adequate acid suppression (time with pH < 4 in stomach 2.5 %); 4 — diary panel, where a red circle marks the reception of PPIs

Own data of the Laboratory of functional research methods in gastroenterology.

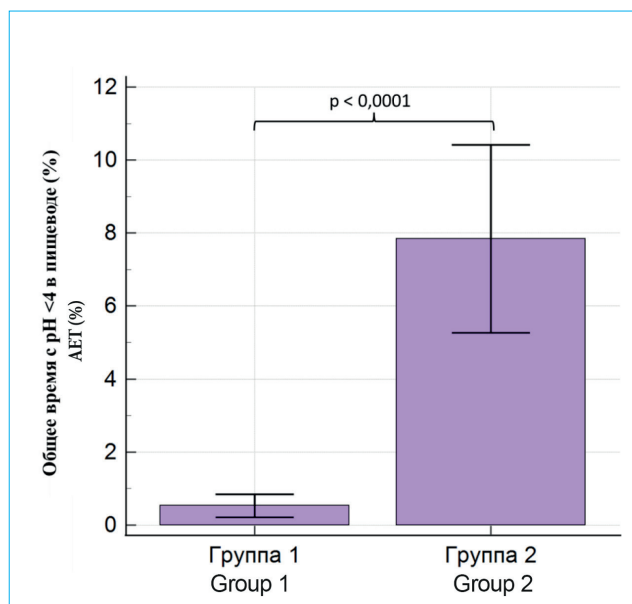


Рис. 6. Сравнительные данные по оценке общего времени с pH < 4 в пищеводе

Fig. 6. Comparative data on the assessment of AET

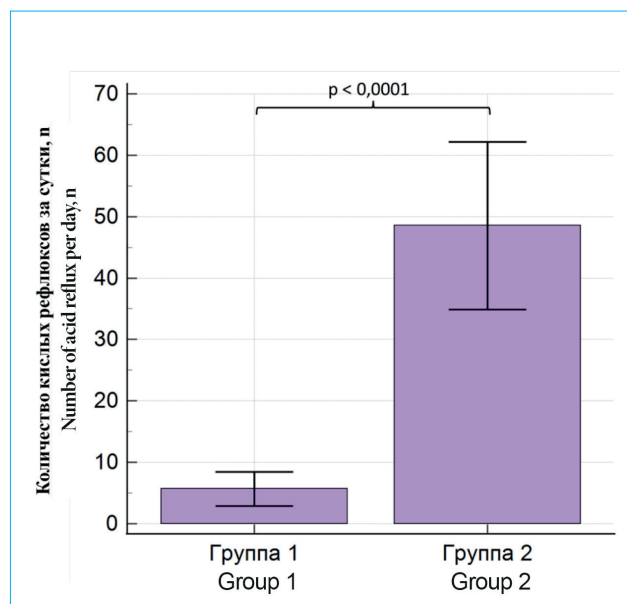


Рис. 7. Сравнительные данные по оценке количества кислых рефлюксов за сутки

Fig. 7. Comparative data on the assessment of the number of acid reflux per day

Таблица 2. Распределение пациентов по антисекреторному действию ИПП и наличию жалоб

Table 2. Distribution of patients according to the antisecretory effect of PPIs and the presence of complaints

Группа 1, n = 37 (процент времени с pH < 4 в пищеводе за сутки < 4 %)		Группа 2, n = 15 (процент времени с pH < 4 в пищеводе за сутки > 4 %)	
Group 1, n = 37 (AET < 4 %)		Group 2, n = 15 (AET > 4 %)	
Симптомы + Symptoms +	Симптомы + Symptoms +	Симптомы + Symptoms +	Симптомы + Symptoms +
6 (16 %)	31 (84 %)	4 (27 %)	11 (73 %)

Примечание. n — количество пациентов.

Note. n — number of patients.

с рефлюксами, pH которых > 4, что потребовало добавления к лечению препаратов других групп.

У 15 пациентов с ПБ эффект от приема ИПП был недостаточным (2-я группа). Одной из основных причин недостаточной эффективности ИПП может являться нарушение пациентами врачебных рекомендаций по различным причинам. Неэффективность лечения нередко связана с неправильным назначением и несоблюдением дозы ИПП и сроков терапии [3, 40].

5 пациентам из 15 во 2-й группе была рекомендована половинная доза ИПП, 6 пациентов не соблюдали режим приема препаратов, объясняя это снижением мотивации выполнять врачебные рекомендации в отсутствие симптоматики, 4 пациента принимали ИПП старых поколений, не обеспечивающих полноценного блокирования выработки соляной кислоты (как по назначению лечащего врача, так и самостоятельно сменив препарат из нового

поколения по экономическим причинам). У 4 пациентов 2-й группы имелись жалобы на жжение за грудиной на фоне приема ИПП. По результатам суточной pH-импедансометрии была выявлена убедительная связь симптомов с кислыми рефлюксами. Всем пациентам 2-й группы была скорректирована антисекреторная терапия.

Особого внимания требуют пациенты с ПБ из 2-й группы, которые не имели никаких клинических проявлений, несмотря на недостаточный эффект от кислотосупрессивного лечения. Таким образом, отсутствие симптоматики ГЭРБ на фоне кислотоподавляющей терапии не является абсолютным критерием эффективности ИПП для пациентов с ПБ.

Ряд исследований показывает, что некоторые пациенты с ПБ могут иметь невыраженные симптомы ГЭРБ, а нередко (40–45 %) жалобы вообще отсутствуют, даже несмотря на более высокий

процент времени с $pH < 4$ в пищеводе за сутки [30, 41, 42]. Таким образом, отсутствие симптомов у пациента с ПБ не говорит ни об отсутствии ГЭРБ в целом, ни ПБ, ни об эффективности антисекреторной терапии, поскольку около половины пациентов с ПБ не испытывают характерных для ГЭРБ симптомов еще до назначения ИПП [1].

Данные особенности клиники объясняются пониженной чувствительностью рецепторов слизистой оболочки пищевода у пациентов с ПБ к рефлюкату. D.A. Johnson и соавт. в своем раннем исследовании продемонстрировали, что хеморецепторы слизистой пищевода у пациентов с ПБ менее чувствительны к раствору соляной кислоты по сравнению с таковыми у пациентов с эрозивным эзофагитом, что оценивалось по времени возникновения и степени выраженности боли в ответ на химический раздражитель [43]. В другом исследовании было выявлено, что пациенты с ПБ демонстрировали более низкую чувствительность механорецепторов слизистой пищевода при раздувании баллонов по сравнению со здоровыми лицами, пациентами с другими формами ГЭРБ и пациентами с функциональной изжогой [44].

В качестве объяснения причин гипосенситивности слизистой у пациентов с ПБ были предложены различные концепции. Так, M.G. Brandt и соавт. предположили, что именно замещение нормального пищеводного эпителия специализированным цилиндрическим приводит к защите чувствительных нервных окончаний слизистой оболочки пищевода от сенсбилизации [45]. Были предположения о том, что пониженная чувствительность к перфузии кислоты обусловлена меньшей проницаемостью для ионов водорода измененной слизистой пищевода у пациентов с ПБ [46]. В исследовании P.W. Weijenburg и соавт. также было показано, что пациенты с ПБ менее чувствительны к воздействию кислоты, чем другие формы ГЭРБ. Однако разница в целостности слизистой оболочки как причины разной чувствительности пищевода к кислотной перфузии выявлена не была [47].

Недавнее исследование C. Lottrup и соавт. демонстрирует особенности чувствительности к различным стимулам слизистой оболочки пищевода в группах с ПБ и лиц контроля. Изучался характер реагирования на механические, термические, электрические и химические воздействия. В целом в группе с ПБ отмечалась гипосенситивность ко всем стимулам, кроме химического, по сравнению со здоровыми лицами. Чувствительность к кислотному воздействию в группе с ПБ была сравнительно выше. Стоит подчеркнуть, что пациенты с другими фенотипами ГЭРБ в исследование не входили и сравнительной оценки чувствительности у них не проводилось. Кроме того, в данном исследовании проводилось сравнение внутри группы с ПБ, где 57 % пациентов имели симптомы ГЭРБ и 43 % пациентов были асимптомными. Бессимптомные пациенты продемонстрировали

снижение чувствительности ко всем стимулам по сравнению с теми, у кого были симптомы. Таким образом, эта работа показала, что пациенты с ГЭРБ, осложненной ПБ, составляют симптоматические и бессимптомные подгруппы, демонстрирующие различные сенсорные профили [42].

Возрастной фактор также может обуславливать сравнительно более низкую чувствительность слизистой пищевода. В исследованиях R. Fass и соавт., A. Grade и соавт. было показано, что у пациентов в возрасте 65 лет и более чувствительность ниже, чем в возрастной группе 50 лет и младше [48, 49].

По данным манометрии пищевода высокого разрешения, нарушения со стороны ПЖП и моторики грудного отдела пищевода были обнаружены у 35 пациентов из 52. При оценке структуры (наличие или отсутствие признаков ГПОД) и функции (тонус НПС) ПЖП нарушения были выявлены у 21 пациента из 52: у 13 отмечены только признаки ГПОД, у 2-х — гипотония НПС, у 6 пациентов — и ГПОД, и гипотония НПС (рис. 3). Расстройства моторной функции грудного отдела пищевода были отмечены у 31 пациента из 52: у 21 выявлены признаки неэффективной моторики, у 10 обнаружены признаки отсутствия сократимости (рис. 4).

В ряде исследований было показано, что нарушения со стороны структуры и функции ПЖП и моторики грудного отдела пищевода нередко встречаются у пациентов с ПБ и преобладают у них в сравнении с пациентами, страдающими НЭРБ, и здоровыми лицами. Достоверные различия с группой эрозивной рефлюксной болезни (ЭРБ) выявлены не были [25, 32, 33, 38, 50].

При сравнительном анализе 1-й и 2-й групп отмечено, что расстройства структуры и/или функции ПЖП выявлялись у 27 % пациентов в 1-й группе и у 73 % пациентов во 2-й группе.

Тонус НПС у пациентов 1-й группы оказался достоверно более высоким (27,75 мм рт. ст., 95 % ДИ 23,8122–31,7013) в сравнении с пациентами, составляющими 2-ю группу (14,67 мм рт. ст., 95 % ДИ 9,1579–20,1754) (рис. 8).

При сравнении частоты встречаемости моторных расстройств со стороны грудного отдела пищевода таковые определяются у 62 % пациентов 1-й группы и у 53 % пациентов 2-й группы.

Стоит отметить, что во 2-й группе 5 пациентов имели только ГПОД, у 2 пациентов было выявлено сочетание ГПОД и гипотонии НПС, у 4 отмечались только расстройства моторики грудного отдела пищевода (неэффективная моторика в 3 случаях и отсутствие сократимости в 1 случае), у 1 пациента — сочетание гипотонии НПС и неэффективной моторики и у 3 расстройства моторики грудного отдела пищевода (неэффективная моторика в 1 случае, отсутствие сократимости в 2 случаях) в сочетании с ГПОД и гипотонией НПС (рис. 9). Также 11 пациентов из 15 в данной группе не имели симптомов на фоне неадекватного действия ИПП,

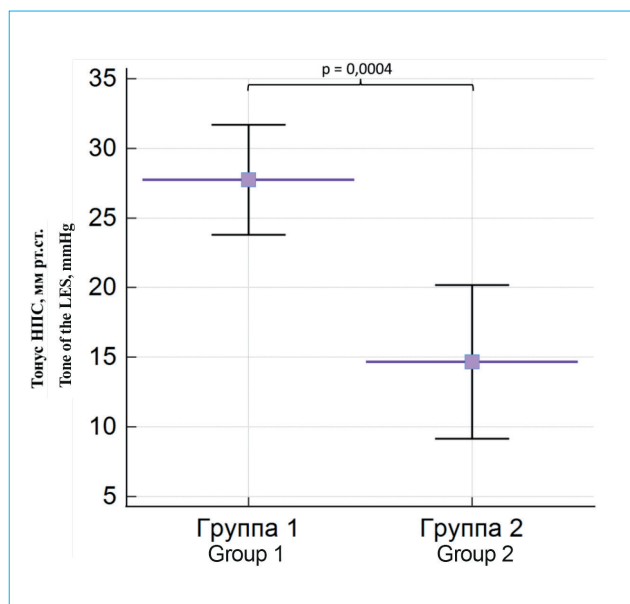


Рис. 8. Сравнительные данные по тону нижнего пищеводного сфинктера в исследуемых группах
Fig. 8. Comparative data on the tone of the lower esophageal sphincter in the study groups

что потенциально может обуславливать более высокий риск прогрессирования ПБ как вследствие комбинации факторов, усугубляющих течение болезни (повышенная экспозиция кислоты в пищеводе, нарушения структуры и функции ПЖП, расстройства моторики грудного отдела пищевода), так и ввиду отсутствия симптомов в условиях неэффективной кислотосупрессии. Это может ошибочно оцениваться как удовлетворительный эффект и приводить к несвоевременной коррекции лечения [51, 52].

Заключение

ГЭРБ в настоящее время является одним из наиболее частых диагнозов в гастроэнтерологической практике. ПБ — это осложнение ГЭРБ, повышающее риск последовательной трансформации от кишечной метаплазии без дисплазии к дисплазии низкой и высокой степени и в итоге к АКП. Это обуславливает необходимость в проведении адекватной диагностики и улучшении эффективности медикаментозного лечения ГЭРБ в целом и пациентов с ПБ в частности, что повышает качество и продолжительность жизни пациентов.

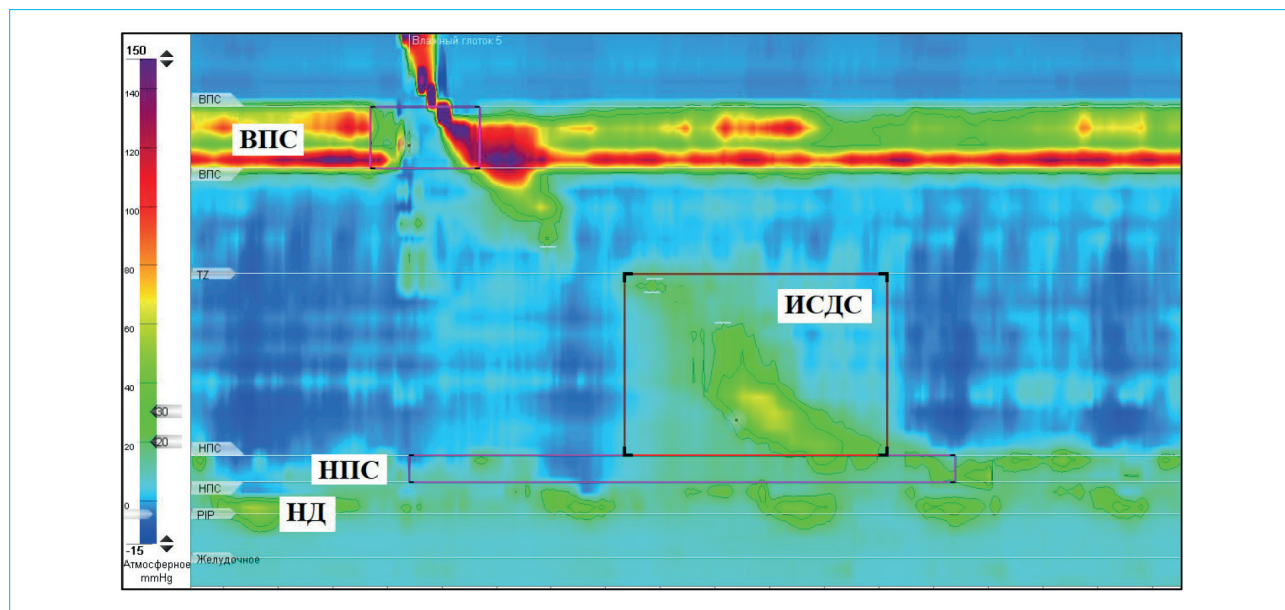


Рис. 9. Манометрия высокого разрешения. Сочетание гипотонии НПС, наличия ГПОД и неэффективной моторики. ВПС — верхний пищеводный сфинктер. НПС — нижний пищеводный сфинктер — давление покоя 8 мм рт. ст. (норма 10–45 мм рт. ст.); НД — ножки диафрагмы. Расхождение зон давления, создаваемых НПС и НД, что соответствует грыже пищеводного отверстия диафрагмы 2,3 см. ИСДС — интегральная сократимость дистального сегмента — 172 мм рт. ст.×см×сек (норма 450–8000 мм рт. ст.×см×сек) — ослабленная перистальтика.

Собственные данные лаборатории функциональных методов исследования в гастроэнтерологии МГМСУ им. А.И. Евдокимова.

Fig. 9. High-resolution manometry. A combination of hypotension of the LES, the presence of HH and ineffective motility. UES — the upper esophageal sphincter. LES — lower esophageal sphincter — resting pressure 8 mmHg (norm 10–45 mmHg); CD — crura diaphragm. The divergence of the pressure zones created by the LES and CD, which corresponds to a hiatal hernia 2.3 cm. DCI — distal contractile integral — 172 mmHg×cm×sec (norm 450–8000 mmHg×cm×sec) — weak peristalsis.

Own data of the Laboratory of functional research methods in gastroenterology.

Основную роль в определении индивидуальных паттернов эзофагеальной ацидификации и моторно-тонических характеристик играют функциональные методы исследования, такие как суточная рН-импедансометрия и манометрия пищевода высокого разрешения.

В рамках настоящего исследования изучались предикторы недостаточной эффективности ИПП у пациентов с ПБ на основании параметров суточной рН-импедансометрии и манометрии пищевода высокого разрешения. Было показано, что у ряда пациентов с ПБ отмечается недостаточная фармакологическая эффективность антисекреторной терапии даже в отсутствие клинических симптомов ГЭРБ. Кроме того, по данным рН-импедансометрии было отмечено, что при эффективной кислотосупрессии сохранение жалоб может быть обусловлено некислыми рефлюксами, что также может потребовать коррекции лечения путем дополнительного назначения препаратов других групп или выполнения фундопликации. При анализе данных, полученных при проведении манометрии пищевода высокого разрешения, достоверных различий по частоте моторных нарушений между группами

с эффективностью ИПП и с неудовлетворительным их эффектом в нашем исследовании выявить не удалось. Однако обнаружена достоверно более частая регистрация нарушений структуры и/или функции пищеводно-желудочного перехода в группе с недостаточной эффективностью антисекреторной терапии. Таким образом, предикторами недостаточно эффективной терапии пациентов с ПБ являются как недостаточное фармакологическое действие самих ИПП, так и моторно-тонические расстройства, обуславливающие некислые гастроэзофагеальные забросы, сниженный пищеводный клиренс, что, в свою очередь, может поддерживать симптомы пациента и влиять на состояние слизистой оболочки пищевода.

На основании выполненной научно-исследовательской работы выявлено, что пациенты с ПБ разнородны и при общих принципах ведения требуют дифференцированного подхода к лечению. Персонализированный подход, основанный в том числе, на данных рН-импедансометрии и манометрии пищевода высокого разрешения, позволяет эффективно помогать пациентам с ПБ в аспекте канцеропревенции.

Литература / References

1. Cook M.B., Thrift A.P. Epidemiology of Barrett's Esophagus and Esophageal Adenocarcinoma. *Gastrointestinal Endoscopy Clinics of North America*. 2021;31(1):1–26. DOI: 10.1016/j.giec.2020.08.001
2. Кайбышева В.О., Кашин С.В., Карасев А.В., Меркулова А.О., Крайнова Е.А., Федоров Е.Д., Шаповальянц С.Г. Пищевод Баррета: современное состояние проблемы. *Доказательная гастроэнтерология*. 2020;9(4):33–54. [Kaibysheva V.O., Kashin S.V., Karasev A.V., Merkulova A.O., Krainova E.A., Fedorov E.D., Shapovalyants S.G. Update on Barrett's esophagus diagnosis and treatment. *Russian Journal of Evidence-based Gastroenterology = Dokazatel'naya gastroenterologiya*. 2020;9(4):33–54 (In Russ.)]. DOI: 10.17116/dokgastro2020904133
3. Ивашкин В.Т., Маев И.В., Трухманов А.С., Лапина Т.Л., Сторонова О.А., Зайратьянц О.В. и др. Рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению гастроэзофагеальной рефлюксной болезни. *Рос. журн. гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2020;30(4):70–97. [Ivashkin V.T., Maev I.V., Trukhmanov A.S., Lapina T.L., Storonova O.A., Zayratyants 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
4. Ивашкин В.Т., Маев И.В., Каприн А.Д., Азанов М.Ю., Андреев Д.Н., Водолеев А.С. и др. Раннее выявление онкологических заболеваний органов пищеварения (методическое руководство Российской гастроэнтерологической ассоциации и Ассоциации онкологов России для врачей первичного звена здравоохранения). *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2019;29(5):53–74. [Ivashkin V.T., Maev I.V., Kaprin A.D., Azanov M.Yu., Andreev D.N., Vodoleev A.S., et al. Early Detection of Oncological Diseases of the Digestive System (Guidelines of the Russian Gastroenterological Association and the Russian Association of Oncologists for Primary Care Physicians). *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2019;29(5):53–74 (In Russ.)]. DOI: 10.22416/1382-4376-2019-29-5-53-74
5. Mohy-Ud-Din N., Krill T.S., Shah A.R., Chatila A.T., Singh Sh., Bilal M., et al. Barrett's esophagus: What do we need to know? *Dis Mon*. 2019 Feb 23. DOI: 10.1016/j.disamonth.2019.02.003
6. ASGE standards of practice committee, Qumseya B., Sultan S., Bain P., et al; ASGE Standards of Practice Committee Chair. ASGE guideline on screening and surveillance of Barrett's esophagus. *Gastrointest Endosc*. 2019;90(3):335–59.e2. DOI: 10.1016/j.gie.2019.05.012
7. Qumseya B.J., Bukannan A., Gendy S., et al. Systematic review and meta-analysis of prevalence and risk factors for Barrett's esophagus. *Gastrointest Endosc*. 2019;90(5):707–17.e1. DOI: 10.1016/j.gie.2019.05.030
8. Осипенко М.Ф., Казакова Е.А., Бикбулатова Е.А., Шакалите Ю.Д. Взаимосвязь ожирения с заболеваниями верхних отделов органов пищеварения. *Доказательная гастроэнтерология*. 2014;3(2):36–8. [Osipenko M.F., Kazakova E.A., Bikbulatova E.A., Shakalite Yu.D. The relationship between obesity and upper digestive tract diseases. *Russian Journal of Evidence-Based Gastroenterology*. 2014;3(2):36–8 (In Russ.)].
9. Маев И.В., Андреев Д.Н., Кучерявый Ю.А., Щегланова М.П. Аденокарцинома пищевода: факторы риска и современные стратегии скрининга. *Рос. журн. гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2017;27(2):4–12. [Maev I.V., Andreev D.N., Kucheryavy Yu.A., Scheglanova M.P. Esophageal adenocarcinoma: risk factors and modern screening strategy. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2017;27(2):4–12 (In Russ.)]. DOI: 10.22416/1382-4376-2017-27-2-4-12
10. Solaymani-Dodaran M., Logan R.F., West J., Card T., Coupland C. Risk of oesophageal cancer in Barrett's oesophagus and gastro-oesophageal reflux. *Gut*. 2004 Aug;53(8):1070–4. DOI: 10.1136/gut.2003.028076
11. Tanjau M., Laszlo M., Tanjau A. Barrett's Esophagus — State of the Art. *Chirurgia (Bucur)*. 2018;113(1):46–60. DOI: 10.21614/chirurgia.113.1.46
12. Krishnamoorthi R., Mohan B.P., Jayaraj M., et al. Risk of progression in Barrett's esophagus indefinite for

- dysplasia: a systematic review and meta-analysis. *Gastrointest Endosc.* 2020;91(1):3–10.e3. DOI: 10.1016/j.gie.2019.07.037
13. Kara M.A., Peters F.P., Rosmolen W.D., Krishnadhath K.K., Kate ten F.J., Fockens P., et al. High-resolution endoscopy plus chromoendoscopy or narrow-band imaging in Barrett's esophagus: a prospective randomized crossover study. *Endoscopy.* 2005;37(10):929–36. DOI: 10.1055/s-2005-870433
 14. Bertani H., Frazzoni M., Dabizzi E., Pigò F., Losi L., Manno M., et al. Improved detection of incident dysplasia by probe-based confocal laser endomicroscopy in a Barrett's esophagus surveillance program. *Dig Dis Sci.* 2013 Jan;58(1):188–93. DOI: 10.1007/s10620-012-2332-z
 15. Зайратьянц О.В., Маев И.В., Смольяникова В.А., Мовтаева П.Р. Патологическая анатомия пищевода Баррета. *Архив патологии.* 2011;73(3):21–6. [Zairat'yants O.V., Maev I.V., Smol'yannikova V.A., Movtaeva P.R. Pathologic anatomy of Barrett's esophagus. *Arkhiv patologii.* 2011;73(3):21–6 (In Russ.).]
 16. Баркалова Е.В., Пирогов С.С., Андреев Д.Н., Овсепян М.А., Маев И.В., Каприн А.Д. Асимптомное течение гастроэзофагеальной рефлюксной болезни, осложненной пищеводом Баррета, на фоне неэффективной антисекреторной терапии. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии.* 2021;31(2):46–53. [Barkalova E.V., Pirogov S.S., Andreev D.N., Ovsepyan M.A., Maev I.V., Kaprin A.D. Asymptomatic Barrett's Oesophagus-Complicated Gastroesophageal Reflux Disease at Ineffective Antisecretory Therapy. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology.* 2021;31(2):46–53 (In Russ.).] DOI: 10.22416/1382-4376-2021-31-2-46-53
 17. Маев И.В., Зайратьянц О.В., Кучерявый Ю.А., Баркалова Е.В., Андреев Д.Н., Мовтаева П.Р. и др. Клиническое значение функциональных методов исследования у пациентов с пищеводом Баррета. *Доказательная гастроэнтерология.* 2020;1:41–9. [Maev I.V., Zairat'yants O.V., Kucheryavyy Yu.A., Barkalova E.V., Andreev D.N., Movtaeva P.R., et al. The importance of esophageal function tests in patients with Barrett's esophagus. *Russian Journal of Evidence-Based Gastroenterology.* 2020;9(1):41–9 (In Russ.).] DOI: 10.17116/dokgastro2020901141
 18. Clermont M., Falk G.W. Clinical Guidelines Update on the Diagnosis and Management of Barrett's Esophagus. *Dig Dis Sci.* 2018 Aug;63(8):2122–8. DOI: 10.1007/s10620-018-5070-z. PMID: 29671159.
 19. Fitzgerald R.C., di Pietro M., Ragunath K., et al; British Society of Gastroenterology. British Society of Gastroenterology guidelines on the diagnosis and management of Barrett's oesophagus. *Gut.* 2014;63(1):7–42. DOI: 10.1136/gutjnl-2013-305372
 20. Shaheen N.J., Falk G.W., Iyer P.G., Souza R.F., Yadlapati R.H., Sauer B.G., Wani S. Diagnosis and Management of Barrett's Esophagus: An Updated ACG Guideline. *Am J Gastroenterol.* 2022 Apr 1;117(4):559–87. DOI: 10.14309/ajg.0000000000001680. PMID: 35354777.
 21. Singh S., Garg S.K., Singh P.P., Iyer P.G., El-Serag H.B. Acid-suppressive medications and risk of oesophageal adenocarcinoma in patients with Barrett's esophagus: a systematic review and meta-analysis. *Gut.* 2014 Aug;63(8):1229–37. DOI: 10.1136/gutjnl-2013-305997
 22. Chen Y., Sun C., Wu Y., et al. Do proton pump inhibitors prevent Barrett's esophagus progression to high-grade dysplasia and esophageal adenocarcinoma? An updated meta-analysis. *J Cancer Res Clin Oncol.* 2021 Feb 11. DOI: 10.1007/s00432-021-03544-3
 23. Hu Q., Sun T.T., Hong J., Fang J.Y., Xiong H., Meltzer S.J. Proton Pump Inhibitors Do Not Reduce the Risk of Esophageal Adenocarcinoma in Patients with Barrett's Esophagus: A Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS One.* 2017 Jan 10;12(1):e0169691. DOI: 10.1371/journal.pone.0169691
 24. Сторонова О.А., Трухманов А.С., Макушина А.А., Параскевова А.В., Ивашкин В.Т. Новые параметры рН-импедансометрии в постановке диагноза гастроэзофагеальной рефлюксной болезни и прогнозе тяжести течения заболевания. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии.* 2019;29(2):35–44. [Storonova O.A., Trukhmanov A.S., Makushina A.A., Paraskevova A.V., Ivashkin V.T. New Parameters for Impedance-pH Monitoring in Diagnosing Gastroesophageal Reflux Disease and Predicting its Severity. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology.* 2019;29(2):35–44 (In Russ.).] DOI: 10.22416/1382-4376-2019-29-2-35-44
 25. Маев И.В., Баркалова Е.В., Кучерявый Ю.А. и др. Паттерны эзофагеальной ацидификации и нарушений моторики при заболеваниях пищевода. *Вестник Российской академии медицинских наук.* 2020;75(2):96–105. [Maev I.V., Barkalova E.V., Kucheryavyy Yu.A., et al. Patterns of esophageal acidification and impairment of esophageal motility in gastroesophageal reflux disease and Barrett's esophagus. *Annals of the Russian Academy of medical sciences.* 2020;75(2):96–105 (In Russ.).] DOI: 10.15690/vramn1211
 26. Маев И.В., Баркалова Е.В., Овсепян М.А., Кучерявый Ю.А., Андреев Д.Н. Возможности рН-импедансометрии и манометрии высокого разрешения при ведении пациентов с рефрактерной гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью. *Терапевтический архив.* 2017;89(2):76–83. [Maev I.V., Barkalova E.V., Ovsepyan M.A., Kucheryavyy Yu.A., Andreev D.N. Possibilities of pH impedance and high-resolution manometry in managing patients with refractory gastroesophageal reflux disease. *Terapevticheskiy Arkhiv.* 2017;89(2):76–83 (In Russ.).] DOI: 10.17116/terarkh201789276-83
 27. Маев И.В., Баркалова Е.В., Андреев Д.Н., Овсепян М.А., Мовтаева П.Р., Зайратьянц О.В. Комплексная оценка характера эзофагеальной ацидификации и моторной функции у пациентов с пищеводом Баррета на фоне применения антисекреторной терапии. *Терапевтический архив.* 2021;93(12):1463–9. [Maev I.V., Barkalova E.V., Andreev D.N., Ovsepyan M.A., Movtaeva P.R., Zayrat'yants O.V. Complex assessment of esophageal acidification and motor function in patients with Barrett's esophagus on antisecretory therapy. *Terapevticheskiy Arkhiv.* 2021;93(12):1463–9 (In Russ.).] DOI: 10.26442/00403660.2021.12.201278
 28. Колодзейский Я.А., Шишко В.И., Карпович О.А., Шелкович Ю.Я., Якубчик Т.Н. Суточная многоканальная рН-импедансометрия пищевода в диагностике гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (клинические случаи). *Гепатология и гастроэнтерология.* 2021;5(2):197–204. [Kolodzeyskiy Ya.A., Shishko V.I., Karpovich A.A., Shelkovich Yu.Ya., Yakubchik T.N. Daily multichannel pH-impedansometry of the esophagus in diagnostics of gastroesophageal reflux disease (clinical cases). *Hepatology and Gastroenterology.* 2021;5(2):197–204 (In Russ.).] DOI: 10.25298/2616-5546-2021-5-2-197-204
 29. Roman S., Gyawali C.P., Savarino E., et al. Ambulatory reflux monitoring for diagnosis of gastro-esophageal reflux disease: update of the Porto consensus and recommendations from an international consensus group. *Neurogastroenterol Motil.* 2017;29:1–15. DOI: 10.1111/nmo.13067
 30. Fass R., Teramoto O., Kurin M., Khalessi A., Kitayama Y., Shibli F. Esophageal Function Abnormalities in Patients With Barrett's Esophagus. *J Clin Gastroenterol.* 2020 Jul;54(6):485–92. DOI: 10.1097/MCG.0000000000001358
 31. Saito M., Koike T., Nakagawa K., Abe Y., Norita K., Kikuchi H., et al. Strong Intra-Esophageal Reflux May Contribute to the Development of Barrett's Adenocarcinoma and Affect the Localization. *Digestion.* 2020;101(6):752–60. DOI: 10.1159/000502377
 32. Bazin C., Benezech A., Alessandrini M., Grimaud J.C., Vitton V. Esophageal Motor Disorders Are a Strong and Independant Associated Factor of Barrett's Esoph-

- agus. *J Neurogastroenterol Motil.* 2018;24(2):216–25. DOI: 10.5056/jnm17090
33. Sanagapalli S., Emmanuel A., Leong R., Kerr S., Lovat L., Haidry R., et al. Impaired motility in Barrett's esophagus: A study using high-resolution manometry with physiologic challenge. *Neurogastroenterol Motil.* 2018 Mar 15. DOI: 10.1111/nmo.13330
 34. Katzka D.A., Pandolfino J.E., Kahrilas P.J. Phenotypes of Gastroesophageal Reflux Disease: Where Rome, Lyon, and Montreal Meet. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2019 Jul 15. DOI: 10.1016/j.cgh.2019.07.015
 35. Ивашкин В.Т., Маев И.В., Трухманов А.С., Сторонова О.А., Абдулхаков С.Р., Андреев Д.Н. и др. Рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по клиническому применению манометрии высокого разрешения при заболеваниях пищевода. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии.* 2020;30(3):61–88. [Ivashkin V.T., Maev I.V., Trukhmanov A.S., Storonova O.A., Abdulkhakov S.R., Andreev D.N., et al. Recommendations of the Russian Gastroenterological Association on Clinical Use of High-Resolution Manometry in Diagnosis of Esophageal Disorders. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology.* 2020;30(3):61–88 (In Russ.)]. DOI: 10.22416/1382-4376-2020-30-3-61-88
 36. Андреев Д.Н., Кучерявый Ю.А. Перспективы лечения гастроэзофагеальной рефлюксной болезни. *Consilium Medicum. Гастроэнтерология.* 2013;2:9–14. [Andreev D.N., Kucheryavyy Yu.A. Prospects of treatment of gastroesophageal reflux disease. *Consilium Medicum. Gastroenterology.* 2013;2:9–14 (In Russ.)].
 37. Kahrilas P., Bredenoord A., Fox M., et al. The Chicago classification of esophageal motility disorders, v3.0. *Neurogastroenterol Motil.* 2015;27:160–74. DOI: 10.1111/nmo.12477
 38. Ивашкин В.Т., Маев И.В., Трухманов А.С. и др. Манометрия высокого разрешения и новая классификация нарушений моторики пищевода. *Терапевтический архив.* 2018;90(5):93–100. [Ivashkin V.T., Maev I.V., Trukhmanov A.S., et al. High resolution manometry and new classification of esophageal motility disorders. *Terapevticheskiy arkhiv.* 2018;90(5):93–100 (In Russ.)]. DOI: 10.26442/terarkh201890593-100
 39. Кайбышева В.О., Сторонова О.А., Трухманов А.С., Ивашкин В.Т. Внутриводная рН-импедансометрия в диагностике ГЭРБ. *Рос журн гастроэнтерол гепатол колопроктол.* 2013;2:4–12. [Kaybysheva V.O., Storonova O.A., Trukhmanov A.S., Ivashkin V.T. Intraesophageal pH-impedance measurement in diagnosis of GERD. *Rus J Gastroenterol Hepatol Coloproctol.* 2013;2:4–12 (In Russ.)].
 40. Евсютина Ю.В., Трухманов А.С. Алгоритм ведения пациентов с рефрактерной формой ГЭРБ. *РМЖ.* 2015;28:1682–3. [Yevsyutina Yu.V., Trukhmanov A.S. Management of refractory GERD patients. *RMJ.* 2015;28:1682–3 (In Russ.)].
 41. Маев И.В., 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., Kucheryavyy Yu.A., Sha-
 - burov R.I. Current advances in the treatment of gastroesophageal reflux disease: a focus on esophageal protection. *Terapevticheskiy arkhiv.* 2019;91(8):4–11 (In Russ.)]. DOI: 10.26442/00403660.2019.08.000387
 42. Lottrup C., Krarup A.L., Gregersen H., Ejstrup P., Drewes A.M. Patients with Barrett's esophagus are hypersensitive to acid but hyposensitive to other stimuli compared with healthy controls. *Neurogastroenterol Motil.* 2017; Apr;29(4). DOI: 10.1111/nmo.12992
 43. Johnson D.A., Winters C., Spurling T.J., Chobanian S.J., Cattau Jr. E.L. Esophageal acid sensitivity in Barrett's esophagus. *J Clin Gastroenterol.* 1987;9:23–27. DOI: 10.1097/00004836-198702000-00006
 44. Trimble K.C., Pryde A., Heading R.C. Lowered oesophageal sensory thresholds in patients with symptomatic but not excess gastro-oesophageal reflux: evidence for a spectrum of visceral sensitivity in GORD. *Gut.* 1995;37:7–12. DOI: 10.1136/gut.37.1.7
 45. Brandt M.G., Darling G.E., Miller L. Symptoms, acid exposure and motility in patients with Barrett's esophagus. *Can J Surg.* 2004;47:47–51.
 46. Fletcher J., Gillen D., Wirz A., McColl Kenneth E. L. Barrett's esophagus evokes a quantitatively and qualitatively altered response to both acid and hypertonic solutions. *Am J Gastroenterol.* 2003;98:1480–6. DOI: 10.1111/j.1572-0241.2003.07543.x.
 47. Weijenborg P.W., Smout A., Krishnadath K.K., Bergman J.G.H.M., Verheij J., Bredenoord A.J. Esophageal sensitivity to acid in patients with Barrett's esophagus is not related to preserved esophageal mucosal integrity. *Neurogastroenterol Motil.* 2017;29(7). DOI: 10.1111/nmo.13066
 48. Fass R., Pulliam G., Johnson C., Garewal H.S., Sampliner R.E. Symptom severity and oesophageal chemosensitivity to acid in older and young patients with gastro-oesophageal reflux. *Age Ageing.* 2000;29:125–30. DOI: 10.1093/ageing/29.2.125
 49. Grade A., Pulliam G., Johnson C., Garewal H., Sampliner R.E., et al. Reduced chemoreceptor sensitivity in patients with Barrett's esophagus may be related to age and not to the presence of Barrett's epithelium. *Am J Gastroenterol.* 1997;92:2040–3.
 50. Savarino E., Gemignani L., Pohl D., et al. Oesophageal motility and bolus transit abnormalities increase in parallel with the severity of gastro-oesophageal reflux disease. *Aliment Pharmacol Ther.* 2011;34:476–86. DOI: 10.1111/j.1365-2036.2011.04742.x
 51. Маев И.В., Андреев Д.Н., Гончаренко А.Ю., Дичева Д.Т. Ингибиторы протонной помпы как основа лечения кислотозависимых заболеваний. *Справ. поликлин. врача.* 2013;7–8:42–4. [Maev I.V., Andreev D.N., Goncharenko A.Yu., Dicheva D.T. Proton pump inhibitors as the basis for the treatment of acid-related diseases. *SPV.* 2013;7–8:42–4 (In Russ.)].
 52. Маев И.В., Дичева Д.Т., Андреев Д.Н. Подходы к индивидуализации лечения гастроэзофагеальной рефлюксной болезни. Эффективная фармакотерапия. *Гастроэнтерология.* 2012;4:18–22. [Maev I.V., Dicheva D.T., Andreev D.N. Approaches to individualization of gastroesophageal reflux disease treatment. *Effective pharmacotherapy. Gastroenterology.* 2012;4:18–22 (In Russ.)].

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 имени А.И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, заслуженный врач РФ, заслуженный деятель науки РФ.
Контактная информация: igormae@rambler.ru; 127473, г. Москва, ул. Делегатская, д. 20, стр. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6114-564X>

Information about the authors

Igor V. Maev — Dr. Sci. (Med.), Academician of the Russian Academy of Sciences, Professor, Head of the Department of Propaeudics of Internal Diseases and Gastroenterology, A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry.
Contact information: igormae@rambler.ru; 127473, Moscow, Delegatskaya str., 20, bld. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6114-564X>

Бордин Дмитрий Станиславович — доктор медицинских наук, профессор кафедры пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; заведующий отделом патологии поджелудочной железы, желчных путей и верхних отделов пищеварительного тракта ГБУЗ «Московский клинический научно-практический центр имени А.С. Логинова Департамента здравоохранения города Москвы»; профессор кафедры общей врачебной практики и семейной медицины ФГБОУ ВО «Тверской государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.
Контактная информация: d.bordin@mknc.ru;
111123, Москва, шоссе Энтузиастов, д. 86, стр. 6.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2815-3992>

Баркалова Елена Вячеславовна* — ассистент кафедры пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, руководитель лаборатории функциональных методов исследования в гастроэнтерологии.
Контактная информация: maslovaalena@mail.ru;
127473, г. Москва, ул. Делегатская, д. 20, стр. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5882-9397>

Овсепян Мария Александровна — старший лаборант кафедры пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, научный сотрудник лаборатории функциональных методов исследования в гастроэнтерологии.
Контактная информация: solnvwshko@mail.ru;
127473, г. Москва, ул. Делегатская, д. 20, стр. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4511-6704>

Валитова Элен Робертовна — кандидат медицинских наук, заведующая лабораторией функциональной диагностики заболеваний пищевода и желудка ГБУЗ «Московский клинический научно-практический центр имени А.С. Логинова Департамента здравоохранения города Москвы».
Контактная информация: e.valitova@mknc.ru;
111123, Москва, шоссе Энтузиастов, д. 86, стр. 6.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3397-9748>

Калашникова Наталья Геннадьевна — врач-гастроэнтеролог клинко-диагностического отделения ГБУЗ «Московский клинический научно-практический центр имени А.С. Логинова Департамента здравоохранения города Москвы».
Контактная информация: n.kalashnikova@mknc.ru;
111123, Москва, шоссе Энтузиастов, д. 86, стр. 6.

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

Dmitry S. Bordin — Dr. Sci. (Med.), Head of the Department of Pancreatic, Bile and Upper Gastrointestinal Pathology, Loginov Moscow Clinical Scientific Center; Prof., Department of Internal Medicine Propaedeutics and Gastroenterology, Moscow State University of Medicine and Dentistry; Prof., Department of general medical practice and family medicine, Tver State Medical University.
Contact information: d.bordin@mknc.ru;
111123, Moscow, Entuziastov highway, 86, bld. 6.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2815-3992>

Elena V. Barkalova* — assistant of the department of propaedeutics of internal diseases and gastroenterology, A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, head of the Laboratory of functional research methods in gastroenterology.
Contact information: maslovaalena@mail.ru;
127473, Moscow, Delegatskaya str., 20, bld. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5882-9397>

Mariia A. Ovsepyan — assistant of the department of propaedeutics of internal diseases and gastroenterology, A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, research associate of the Laboratory of functional research methods in gastroenterology.
Contact information: solnvwshko@mail.ru;
127473, Moscow, Delegatskaya str., 20, bld. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4511-6704>

Elena R. Valitova — Cand. Sci. (Med.), head of the Laboratory of functional diagnostics of diseases of the esophagus and stomach, Moscow Clinical Scientific and Practical Center named after A. S. Loginov.
Contact information: e.valitova@mknc.ru;
111123, Moscow, Entuziastov highway, 86, bld. 6.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3397-9748>

Natalia G. Kalashnikova — gastroenterologist of the clinical and diagnostic department, Moscow Clinical Scientific and Practical Center named after A. S. Loginov.
Contact information: n.kalashnikova@mknc.ru;
111123, Moscow, Entuziastov highway, 86, bld. 6.

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>

Поступила: 14.08.2022 Принята: 05.10.2022 Опубликовано: 27.02.2023
Submitted: 14.08.2022 Accepted: 05.10.2022 Published: 27.02.2023

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author



Features of the Parameters of 24-Hours pH-Impedance and High-Resolution Esophageal Manometry in Patients with Barrett's Esophagus on Proton Pump Inhibitors

Igor V. Maev¹, Dmitry S. Bordin^{1,2,3}, Elena V. Barkalova^{1,*}, Mariia A. Ovsepyan¹, Elena R. Valitova², Natalia G. Kalashnikova², Dmitry N. Andreev¹

¹ A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Moscow, Russian Federation

² Moscow Clinical Scientific and Practical Center named after A. S. Loginov, Moscow, Russian Federation

³ Tver State Medical University, Tver, Russian Federation

Aim: to identify predictors of insufficient effectiveness of proton pump inhibitors based on the evaluation of the results of 24-hour pH-impedance and high-resolution esophageal manometry in patients with Barrett's esophagus.

Materials and methods. 52 patients with histologically confirmed Barrett's esophagus who are on therapy with proton pump inhibitors were examined. All patients underwent daily pH-impedance and high-resolution esophageal manometry.

Results. According to daily pH-impedance, group 1 consisted of 37 patients who responded satisfactorily to antisecretory therapy, group 2 of 15 patients who demonstrated insufficient response to acid-suppressive therapy, 11 of whom had no clinical manifestations. The total number of reflux averaged 55 in group 1 and 106 in group 2. The average number of acid reflux in group 1 was 5.68, in group 2 — 48.5. The average number of non-acid reflux prevailed in patients of group 2 and averaged 58, in group 1 the indicator averaged 47. Evaluation of the results of high-resolution esophageal manometry showed that violations of the structure and function of the esophago-gastric junction were detected in 21 patients out of 52. Disorders of the motility of the thoracic esophagus were detected in 31 patients out of 52. When comparing the frequency of motor disorders from the thoracic esophagus in groups 1 and 2, no significant differences were obtained. However, significantly more frequent registration of violations of the structure and/or function of the esophago-gastric junction was found in the group with unsatisfactory effectiveness of proton pump inhibitors.

Conclusion. In a number of patients with Barrett's esophagus, there is an insufficient effect of acid-suppressive therapy and at the same time an asymptomatic course of the disease, which may increase the risk of its progression. Predictors of insufficiently successful treatment of patients with Barrett's esophagus may be both insufficient pharmacological effect of proton pump inhibitors themselves, and motility disorders that cause the presence of non-acid reflux, decreased esophageal clearance, which in turn may cause the patient's symptoms to persist and adversely affect the condition of the esophageal mucosa.

Keywords: Barrett's esophagus, daily pH-impedance, high-resolution manometry

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

For citation: Maev I.V., Bordin D.S., Barkalova E.V., Ovsepyan M.A., Valitova E.R., Kalashnikova N.G., Andreev D.N. Features of the Parameters of 24-Hours Ph-Impedance and High-Resolution Esophageal Manometry in Patients with Barrett's Esophagus on Proton Pump Inhibitors. Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology. 2023;33(1):24–39. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2023-33-1-24-39>

Особенности параметров суточной pH-импедансометрии и манометрии пищевода высокого разрешения у пациентов с пищеводом баррета на фоне приема ингибиторов протонной помпы

И.В. Маев¹, Д.С. Бордин^{1,2,3}, Е.В. Баркалова^{1,*}, М.А. Овсепян¹, Э.Р. Валитова², Н.Г. Калашникова², Д.Н. Андреев¹

¹ ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Российская Федерация

² ГБУЗ «Московский клинический научно-практический центр имени А.С. Логинова Департамента здравоохранения города Москвы», Москва, Российская Федерация

³ ФГБОУ ВО «Тверской государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Тверь, Российская Федерация

Цель исследования: выявление предикторов недостаточной эффективности ингибиторов протонной помпы на основании оценки результатов 24-часовой рН-импедансометрии и манометрии пищевода высокого разрешения у пациентов с пищеводом Баррета.

Материалы и методы. Обследованы 52 пациента с гистологически подтвержденным пищеводом Баррета, находящиеся на терапии ингибиторами протонной помпы. Всем пациентам проводились суточная рН-импедансометрия и манометрия пищевода высокого разрешения.

Результаты. По данным суточной рН-импедансометрии 1 группу составили 37 пациентов, удовлетворительно ответивших на антисекреторную терапию, 2 группу — 15 пациентов, продемонстрировавших недостаточный ответ на кислотосупрессивную терапию, 11 из которых при этом не имели клинических проявлений. Общее количество рефлюксов в среднем составило 55 в 1 группе и 106 во 2 группе. Среднее количество кислых рефлюксов в 1 группе составило 5,68, у больных 2 группы — 48,5. Среднее количество некихлых рефлюксов преобладало у пациентов 2 группы и составило в среднем 58, в 1 группе показатель в среднем составил 47. Оценка результатов манометрии пищевода высокого разрешения показала, что нарушения со стороны структуры и функции пищеводно-желудочного перехода были выявлены у 21 пациента из 52. Расстройства моторики грудного отдела пищевода были выявлены у 31 пациента из 52. При сравнении частоты встречаемости двигательных расстройств со стороны грудного отдела пищевода в 1 и 2 группах достоверных различий не получено. Однако обнаружена достоверно более частая регистрация нарушений структуры и/или функции пищеводно-желудочного перехода в группе с неудовлетворительной эффективностью ингибиторов протонной помпы.

Заключение. У ряда пациентов с пищеводом Баррета отмечается недостаточный эффект кислотосупрессивной терапии и при этом асимптомное течение заболевания, что может повышать риск его прогрессирования. Предикторами недостаточно успешного лечения пациентов с пищеводом Баррета могут являться как недостаточный фармакологический эффект самих ингибиторов протонной помпы, так и расстройства моторно-тонического характера, обуславливающие наличие некихлых рефлюксов, снижение клиренса пищевода, что, в свою очередь, может обуславливать сохранение симптомов пациента и неблагоприятно влиять на состояние слизистой оболочки пищевода.

Ключевые слова: пищевод Баррета, суточная рН-импедансометрия, манометрия высокого разрешения

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования: Маев И.В., Бордин Д.С., Баркалова Е.В., Овсепян М.А., Валитова Э.Р., Калашникова Н.Г., Андреев Д.Н. Разрешения у пациентов с пищеводом Баррета на фоне приема ингибиторов протонной помпы. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2023;33(1):24–39. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2023-33-1-24-39>

Introduction

Among the diseases of the esophagus, which represent a heterogeneous group of nosologies, special attention has been paid in recent decades to gastroesophageal reflux disease (GERD). The interest in this problem is due not only to the tendency to an increase in morbidity, the chronic nature of the course and a decrease in the quality of life of patients, but also to the role that GERD plays in the development of such a precancerous condition as Barrett's esophagus (BE). In BE, the multilayer flat non-corneating epithelium in the distal esophagus is replaced by a specialized glandular epithelium of the intestinal type, which ultimately increases the risk of esophageal adenocarcinoma (EAC).

The prevalence of BE is not reliably known due to the fact that some patients who do not have active symptoms remain undiagnosed [1]. Nevertheless, large European population studies have demonstrated the prevalence of BE from 1.3 to 1.6 %, and one of the American studies in Minnesota showed the presence of BE in 8.5 % of cases in people over the age of 50 [2]. The frequency of detection of BE in the average population varies within 2.4–4.0 % [3, 4].

Predisposing factors for the development of BE, as with GERD, are age over 50 years, male gender,

Caucasian race, obesity, the presence of a long, i.e., 5 years or more, anamnesis of GERD, smoking, as well as a burdened hereditary history of BE and EAC [5–8].

Patients with BE are at risk of developing EAC, which is characterized by an increase in detection cases and high mortality [9]. According to M. Solaymani-Dodaran et al. in the presence of GERD, the probability of developing EAC increases by 1.7 times, and with concomitant BE by 10.6 times [10]. The probability of annual malignant transformation to EAC in patients with BE ranges from 0.5–2.1 % (that is, at least 1 out of 200 patients with BE per year) [4]. The risk of developing EAC in BE depends on the presence of dysplastic changes in the mucous membrane [9, 11]. Thus, in patients without dysplasia, this risk is 0.3 cases per 100 person-years, with low-grade dysplasia — 0.5 per 100 person-years, whereas with high-grade dysplasia — 6.6 per 100 person-years [12]. Due to the risk of progression of BE to EAC, it is extremely important to diagnose this complication of GERD in a timely manner.

Diagnosis of BE is primarily based on esophago-gastroduodenoscopy data, which allows to identify endoscopic signs of BE and to perform a targeted biopsy of the esophageal mucosa with further

histological evaluation of the obtained material. To date, there are highly sensitive endoscopic methods (high-resolution endoscopy combined with narrow-spectrum NBI endoscopy, confocal laser

endomicroscopy) that significantly increase the ability to differentiate areas of intestinal metaplasia, dysplastic changes in the esophageal mucosa, as well as early signs of EAC [13–15] (Fig. 1, 2).

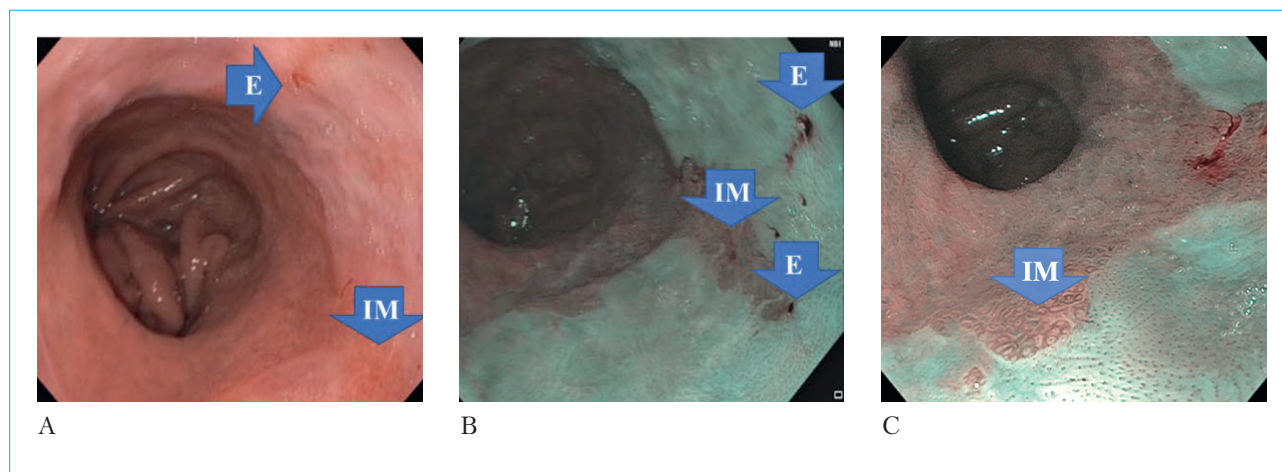


Fig. 1. Esophagogastroduodenoscopy. Barrett's Esophagus [16]: A — inspection in white light with high resolution (WII HD). IM — intestinal metaplasia of the esophageal mucosa and E — erosion; B — inspection in high-resolution narrow-spectrum mode (NBI HD). IM — intestinal metaplasia of the esophageal mucosa and E — erosion; C — inspection in narrow-spectral mode with close focus (NBI Dual Focus). IM — intestinal metaplasia of the esophageal mucosa

Рис. 1. Эзофагогастродуоденоскопия. Пищевод Баррета [16]: А — осмотр в белом свете с высоким разрешением (WLI HD). КМ — кишечная метаплазия слизистой оболочки пищевода и Э — эрозии; В — осмотр в узкоспектральном режиме высокого разрешения (NBI HD). КМ — кишечная метаплазия слизистой оболочки пищевода и Э — эрозии; С — осмотр в узкоспектральном режиме с близким фокусом (NBI Dual Focus). КМ — кишечная метаплазия слизистой оболочки пищевода

According to modern Russian and foreign clinical guidelines, basic therapy of BE, as well as GERD in general, includes taking proton pump inhibitors (PPIs) once a day to control symptoms and heal reflux esophagitis. The appointment of PPIs 2 times a day is recommended only if the control of symptoms is ineffective [18].

Several observational studies have demonstrated that the presence of GERD symptoms is a significant risk factor for the development of EAC, which increases with increasing duration and severity of symptoms. The use of PPIs prevents neoplastic progression in patients with BE, which makes it possible to consider them as chemoprophylactic agents [3, 19, 20].

A meta-analysis conducted with the inclusion of 2813 patients with BE, 317 patients with EAC or with BE with a high degree of dysplasia, 84.4 % of whom received PPIs, showed that taking PPIs by 71 % reduced the risk of developing EAC or high degree of dysplasia in patients with BE (OR 0.29; 95 % CI 0.12–0.79) [21].

A recent meta-analysis by Y. Chen et al. (2021), conducted on the basis of the results of 12 studies ($n = 155\,769$), also showed that the use of PPIs by patients with BE leads to a significant reduction in the risk of developing high-grade dysplasia and EAC (OR 0.47, 95 % CI: 0.32–0.71) [22].

However, the question of the role of PPIs in reducing the risk of neoplastic changes remains under discussion. Thus, a meta-analysis of 9 observational studies (5 cohort and 4 case-control studies), which included 5712 patients with BE, showed that taking PPIs does not affect the risk of developing EAC and/or high-grade dysplasia in patients with BE (OR 0.43, 95 % CI 0.17–1.08). The analysis of the duration of PPIs use and response revealed no significant tendency to closure from EAC or high-stage dysplasia: an example of PPIs > 2–3 years compared to < 2–3 years: OR 0.91 (95 % CI 0.25–3.31) compared to 0.91 (0.40–2.07) [23].

In addition, the approaches proposed by international recommendations to the management of patients who are not bothered by GERD symptoms and without PPIs also differ. Only the American College of Gastroenterologists recommends the routine use of PPIs in asymptomatic patients, while other guidelines recommend the appointment of PPIs only for the control of GERD symptoms [18].

The management of patients with BE requires a personalized therapeutic approach based not only on the dynamic assessment of clinical, endoscopic and histological data, but also on the use of modern functional diagnostic methods that allow assessing a number of pathogenetic aspects of BE, such as daily pH impedance and high-resolution esophageal

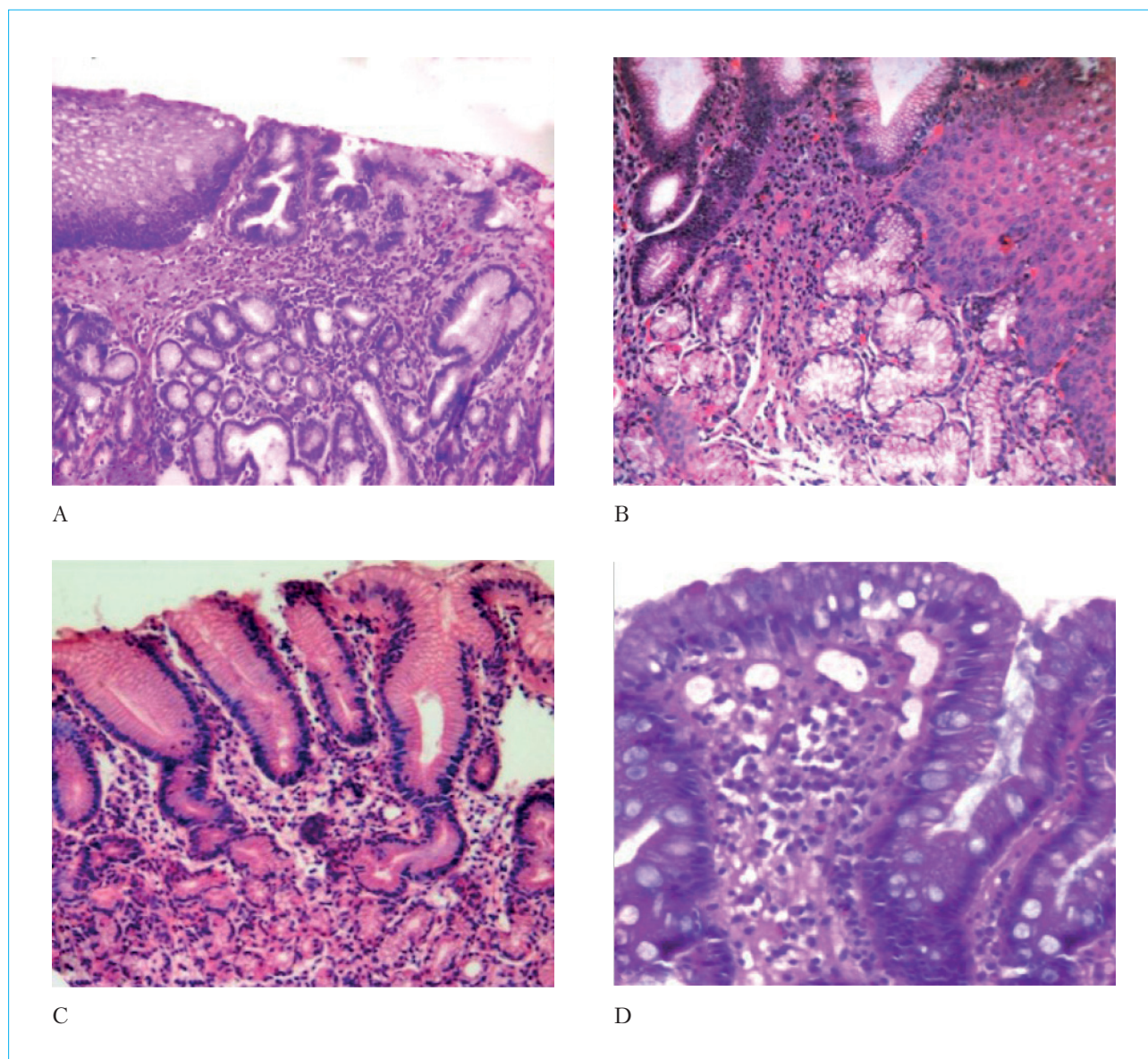


Fig. 2. Histological types of metaplastic cylindrical cell (glandular) mucosa of the distal esophagus [17]: A — cardiac, B — cardiac acid-producing, C — fundal types and D — intestinal metaplasia. Staining with hematoxylin and eosin, A — $\times 60$, B, C — $\times 120$, D — $\times 200$

Рис. 2. Гистологические типы метаплазированной цилиндрической (железистой) слизистой оболочки дистального отдела пищевода [17]: А — кардиального; В — кардиального кислотопродуцирующего; С — фундального типов и D — кишечная метаплазия. Окраска гематоксилином и эозином, А — $\times 60$, В, С — $\times 120$, D — $\times 200$

manometry [24–27]. And despite the fact that there are currently no recommendations on their routine use, they occupy a significant place in the management of patients with BE.

The pathogenetic basis of GERD is gastroesophageal reflux and not only acidic, but also non-acidic. It is known that both acidic and duodenal components are present in most of the stomach contents thrown into the esophagus, and bile reflux can play a synergistic role in the damaging effect on the esophageal mucosa. The daily pH-impedance is a combination of traditional pH-metry, which

registers acid reflux by episodes of $\text{pH} < 4$, and the impedance, which allows detecting casts by their physical properties (liquid, gas, mixed) regardless of pH values (including at $\text{pH} > 4$). Currently, pH-impedance measurement is the “gold standard” for the diagnosis of GERD, especially in the absence of convincing endoscopic data [28, 29]. In addition, with the help of pH-impedance, it is possible to assess the presence or absence of a connection between the patient’s symptoms and reflux, as well as to analyze the effectiveness of antisecretory therapy, which is especially important for patients with BE.

At the same time, as is known, the evaluation of the effect of PPIs is necessary in cases where it is not possible to stop the symptoms of GERD. However, in 40–45 % of patients, typical complaints may be absent due to hypersensitivity of the esophagus to reflux. Thus, clinically, it is not always possible to judge the effectiveness of PPI therapy, therefore, the question arises about the need to perform a daily study in asymptomatic patients for an objective assessment of the adequacy of acid suppression [4, 30, 31].

It is worth noting that the results of clinical studies conducted to date indicate the importance of not only esophageal acidification, but also motor disorders in the genesis of BE and its subsequent transformation into EAC [32, 33]. According to domestic and international recommendations, the examination plan for patients with GERD includes esophageal manometry [3, 34, 35].

Manometry is not a direct method of diagnosing GERD, however, it provides valuable information about the state of the motility of the esophagus and its sphincter apparatus. First of all, high-resolution esophageal manometry becomes relevant in the refractory course of GERD, when PPI therapy does not give sufficient effect or turns out to be ineffective at all. With persistent symptoms of GERD, manometry can detect various motor disorders of the esophagus, as well as violations of the structure and/or function of the esophago-gastric junction – ineffective of esophageal motility, absent contractility, decreased tone of the lower esophageal sphincter (LES), the presence of a hiatal hernia (HH). Also, the manometric method allows to exclude other esophageal diseases accompanied by symptoms similar to GERD (eosinophilic esophagitis, achalasia, distal esophagospasm), and helps in the dynamic evaluation of the effectiveness of therapy aimed at correcting motor disorders [26]. Esophageal manometry is of particular importance in the case of solving the issue of antireflux surgical treatment of patients with GERD [2, 24, 26]. In this case, the method makes it possible to differentiate GERD and similar motility disorders in clinical manifestations, as well as to assess the motor function of the esophagus, including the reserve of contractility of the esophagus using functional tests, which is necessary when assessing the risks of surgical intervention and choosing a particular surgical method [36].

In the laboratory of functional research methods in gastroenterology of the A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, a study was performed to analyze the parameters of daily pH-impedance and high-resolution esophageal manometry in patients with BE while taking antisecretory drugs. The first stage of the study was published in 2021 [27].

The aim of the study – to identify predictors of insufficient efficacy of PPIs in patients with BE, based on the results of the parameters of daily pH-impedance and high-resolution esophageal manometry.

Materials and methods

Research design

A prospective single-center study on the background of drug intervention.

The study involved male or female patients aged 27 to 72 years with histologically verified intestinal metaplasia, taking PPIs as basic therapy for 3 months to 1.5 years. The length of the BE segment, according to endoscopic data, exceeded 1 cm. Patients with dysplasia of varying degrees were not included in the study.

Conditions of the event

The study was conducted on the basis of the Laboratory of functional research methods in gastroenterology of the A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry in the Department of Gastroenterology and Palliative Therapy of the private healthcare institution Central Clinical Hospital RZD-Medicine and in the Moscow Clinical Scientific and Practical Center named after A. S. Loginov.

Description of medical intervention

All patients signed an informed consent form for daily pH-impedance and high-resolution esophageal manometry. To perform the daily pH-impedance, an outpatient pH-recorder Ohmega (Medical Measurement Systems, The Netherlands) and disposable pH-impedance catheters for adults with 6 impedance channels and 2 pH channels (MMS-6Z2P-A02) were used, one of which was positioned in the stomach, the second 5 cm above the LES. High-resolution esophageal manometry was performed using a solid-state 36-channel catheter, and the data obtained were analyzed using specialized software Medical Measurement Systems, The Netherlands. The manometric study was conducted against the background of the exclusion of drugs that can affect the motility of the esophagus. The standard method of manometry was used with 10 swallows of water of 5 ml in the patient's supine position.

The main outcome of the study

The features of acidification and motility of the esophagus were studied in patients with BE on the background of taking PPIs. In the final analysis, patients were divided into 2 groups depending on the effect of antisecretory therapy, determined both by clinical data and by the percentage of time with pH <4 in the esophagus per day (acid exposure time, AET).

Methods of registering outcomes

According to the purpose of the study, in the presented groups of patients, such indicators of daily pH-impedance as AET, the total number of refluxes, as well as the number of acidic (with pH <4) and non-acidic (with pH > 4) refluxes were evaluated comparatively.

One of the main indicators of pH-impedance is AET. According to the Lyon Consensus, at a value of < 4 %, this indicator is considered reliably normal, and at a value of > 6 %, it is reliably pathological. All values in the range of 4–6 % belong to the so-called “gray zone”, that is, they are considered insufficiently convincing [34]. When evaluating this parameter in patients with BE, we tended to take values in the range of 4–6 %, rather as a pathological AET due to the greater risk of progression of changes in the esophageal mucosa in BE than in other forms of GERD.

The total number of refluxes per day was also estimated. This parameter is not a key one, but it plays an additional role in diagnostics. The Lyon Consensus defines as a significantly increased daily number of reflux > 80 episodes, and if they are < 40 per day, it regards as a physiological number [34]. Acidic and non-acid reflux was also quantified. Acid reflux is characterized by throwing stomach contents into the esophagus with a pH < 4, non-acid reflux — with a pH > 4.

The study included high-resolution esophageal manometry with an assessment of the structure (presence or absence of HH) and the function of the esophago-gastric junction (EGJ) (presence or absence of hypotension of the LES), as well as the motility of the thoracic esophagus (presence or absence of peristalsis disorders). The manometric data were interpreted according to the criteria of the Chicago Classification of Motor Disorders 3.0 (2015) [37].

To assess the presence or absence of HH, the structure of the EGJ was evaluated. High-resolution manometry makes it possible to visualize both components of EGJ, namely the LES and the crura diaphragm (CD), which form the resting pressure of EGJ and act as a single locking mechanism preventing gastroesophageal reflux (Fig. 3A). In the case when a single pressure zone of the LES and CD (I morphological type of EGJ) is visualized, the HH is missing. When there is a separation of the pressure zones of the LES and CD in the area of EGJ, we can talk about the presence of HH (II and III morphological types of EGJ) [38] (Fig. 3B).

In order to assess the tone of the LES, the resting pressure of the LES is measured in a 30-second time interval when the patient does not swallow. The normal values of the resting pressure of the LES are 10–45 mmHg. The resting pressure of the LES < 10 mmHg. corresponds to hypotension of the LES [38] (Fig. 3C).

The peristaltic activity of the thoracic esophagus was manometrically assessed for the presence or absence of ineffective motility or complete absent contractility.

Ineffective motility of the esophagus is diagnosed when more than 50 % of swallows are ineffective. This is estimated primarily on the basis of such an indicator as the distal contractile integral (DCI). DCI is a pressure (mmHg), which is created by the wall of the thoracic esophagus distal to the transition zone in 1s of time on a section of 1 cm long. The pressure from 20 mmHg is taken into account on the pressure scale up to the maximum. Normal DCI values are 450–8000 mmHg×cm×s. In the case when 50 % of swallows are represented by either failed peristalsis (DCI < 100 mmHg×cm×s), or weak (DCI 100–450 mmHg×cm×s) the presence of ineffective motility skills is ascertained [38] (Fig. 4B).

In patients whose manometric data show no signs of esophageal contractions in 100 % of swallows (DCI < 100 mmHg×cm×s) with normal relaxation of the LES, the absent contractility is noted [38] (Fig. 4C).

Ethical expertise

The study was conducted in accordance with the principles of the Helsinki Declaration of the World Medical Association. The protocol of this study was approved by the Interuniversity Ethics Committee (Protocol No. 04-19). Each patient received detailed information about the study and signed an informed consent to participate in the study.

Statistical analysis

Statistical processing was carried out using specialized software MedCalc 20.014 (Belgium) in the Microsoft Windows 11 environment (USA). The data is presented in the form of an arithmetic mean or median and a 95 % confidence interval (CI). Statistical hypotheses were tested using the nonparametric Mann – Whitney U-test and the parametric Fisher test. The results obtained were regarded as reliable at $p < 0.05$.

Results

The main results of the study and their discussion

The study included 52 patients with verified BE without dysplasia, including 34 men and 18 women. The average age of the patients included in the final analysis was 48.0 years (95 % CI 41.5–52.0) (Table 1). All examined patients received PPIs as basic therapy.

It is worth noting that according to anamnestic data, 8 (15 %) of 52 patients have never experienced symptoms of GERD, and the diagnosis of BE was established when performing a planned endoscopic

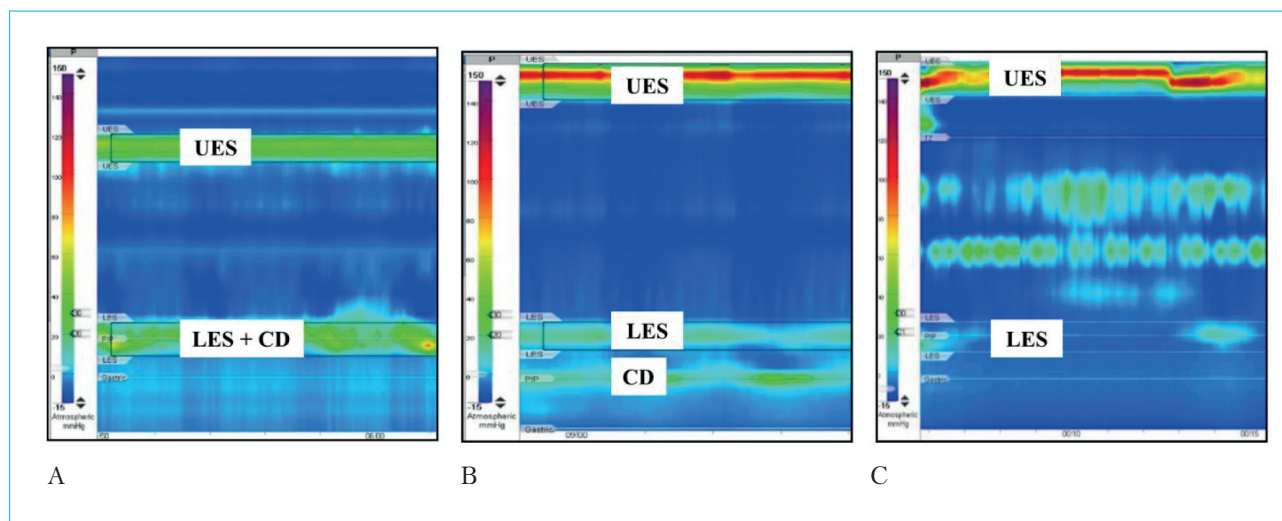


Fig. 3. High-resolution manometry. Esophago-gastric junction (EGJ). UES — upper esophageal sphincter; LES — lower esophageal sphincter; CD — crura diaphragm. A — normal structure of EGJ. The EGJ is represented by a single pressure zone, including the LES and CD; B — violation of the structure of EGJ. EGJ is represented by two pressure zones: the upper one is the pressure of the LES, the lower one is the pressure of the CD, which corresponds to a hiatal hernia; C — hypotension of LES. The LES resting pressure is 4 mmHg (norm 10–45 mmHg).

Own data of the Laboratory of functional research methods in gastroenterology.

Рис. 3. Манометрия высокого разрешения. Пищеводно-желудочный переход (ПЖП). UES — верхний пищеводный сфинктер; LES — нижний пищеводный сфинктер; CD — ножки диафрагмы. А — нормальная структура ПЖП. ПЖП представлен единой зоной давления, включающей LES и CD; В — нарушение структуры ПЖП. ПЖП представлен двумя зонами давления: верхняя — давление LES, нижняя — давление CD, что соответствует грыже пищеводного отверстия диафрагмы; С — гипотония LES. Давление покоя LES 4 мм рт.ст. (норма 10–45 мм рт.ст.)

Собственные данные Лаборатории функциональных методов исследования в гастроэнтерологии МГМСУ им. А.И. Евдокимова.

examination either as part of a medical examination or for other reasons.

Based on the results of daily pH-impedance patients were differentiated into two groups depending on the adequacy of the acid-suppressive effect of PPIs. AET was used as an instrumental criterion for evaluating the effectiveness of PPIs: up to 4 % — adequate antisecretory response (group 1), above 4 % — insufficient antisecretory response (group 2) (Fig. 5).

According to the results of daily pH-impedance, AET was 0.5297 % (95 % CI 0.2210–0.8384) in patients of group 1 and 7.84 % (95 % CI 5.2634–10.4166) in group 2 (Fig. 6).

Group 1 included 37 patients with an adequate response to PPI therapy, group 2 consisted of 15 patients with insufficient effect of antisecretory therapy, which required its correction. It should be noted that out of 52 patients, 10 people (19 %) noted the presence of complaints, despite taking antisecretory drugs. At the same time, in group 1, where PPIs were effective out of 37 patients, symptoms were present in 6, in group 2 with insufficient acid suppression in 4 patients (Table 2). Thus, it was found that the absence of clinical manifestations does not always indicate sufficient acid suppression, and at

the same time, with adequate antisecretory the effect of PPIs in patients may persist complaints.

The total number of reflux averaged 55 in the group 1 of patients and 106 in the group 2. The average number of acid reflux in group 1 was 5.6757 (95 % CI 2.8827–8.4686), in group 2 patients — 48.5333 (95 % CI 34.8626–62.2041) (Fig. 7). The average number of non-acid reflux was also higher in group 2 patients and averaged 58, then as in group 1, this indicator was 47. Thus, in patients who adequately responded to PPI therapy, compared with patients with insufficient response, there is not only a naturally smaller number of acid reflux, but also non-acid reflux, and consequently, the total number of stomach contents thrown into the esophagus.

It is known that the composition of the reflux may include not only hydrochloric acid, but also duodenal contents, represented by bile acids, trypsin and lysolycetin, which can have a synergistic effect on the mucous membrane of the esophagus, damaging it. With such mixed refluxes, PPIs have a clinical effect not only due to the suppression of acid production itself, but also due to a decrease in the amount of gastric secretions, which reduces the volume of reflux [3, 39].

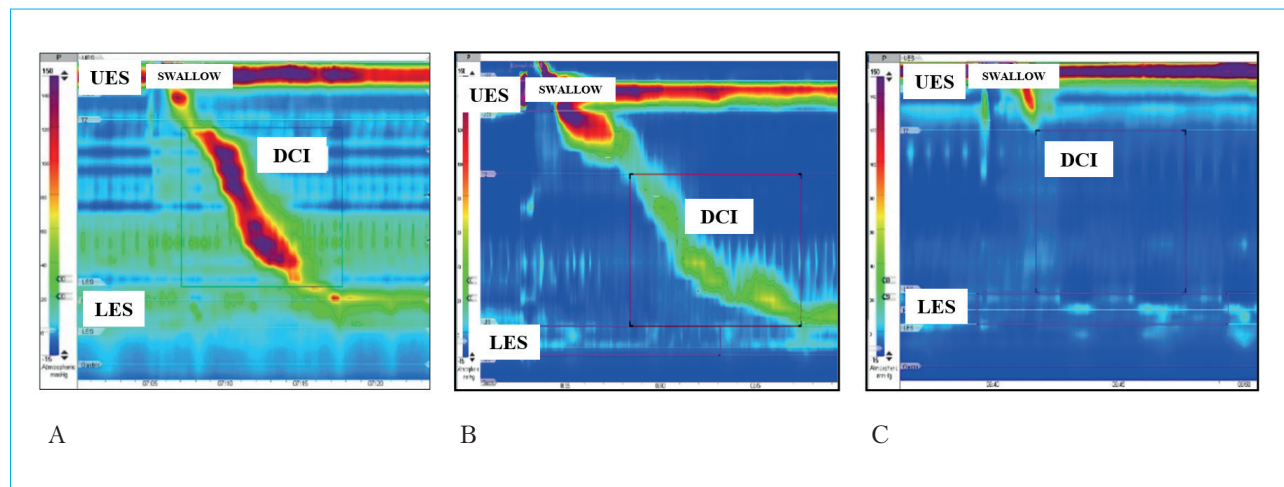


Fig. 4. High-resolution manometry. Motility of the thoracic esophagus. UES — upper esophageal sphincter; LES — lower esophageal sphincter; DCI — distal contractile integral. A — normal motility: DCI — 2769 mmHg×cm×sec (norm 450–8000 mmHg×cm×sec); B — ineffective motility: DCI — 360 mmHg×cm×sec (norm 450–8000 mmHg×cm×sec) — weak peristalsis; C — absent contractility: DCI — 0 mmHg×cm×sec (norm 450–8000 mmHg×cm×sec)

Own data of the Laboratory of functional research methods in gastroenterology.

Рис. 4. Манометрия высокого разрешения. Моторика грудного отдела пищевода. UES — верхний пищеводный сфинктер; LES — нижний пищеводный сфинктер; DCI — интегральная сократимость дистального сегмента. А — нормальная моторика: DCI — 2769 мм рт. ст.×см×сек (норма 450–8000 мм рт. ст.×см×сек); В — Неэффективная моторика: DCI — 360 мм рт. ст.×см×сек — ослабленная перистальтика; С — отсутствие сократимости: DCI — 0 мм рт.ст.×см×сек

Собственные данные Лаборатории функциональных методов исследования в гастроэнтерологии МГМСУ им. А.И. Евдокимова.

Table 1. Distribution of patients by age and gender

Таблица 1. Распределение пациентов по возрасту и полу

Group Группа	Absolute number, <i>n</i> Абсолютное число, <i>n</i>	Men, <i>n</i> (%) Мужчины, <i>n</i> (%)	Women, <i>n</i> (%) Женщины, <i>n</i> (%)	Age (95 % CI), years Возраст (95 % ДИ), лет
BE ПБ	52	34 (65.38)	18 (34.62)	48.0 (41.5–52.0)

Note. BE — Barrett's esophagus; *n* — number of patients; CI — confidence interval.

Примечание. ПБ — пищевод Баррета; *n* — количество пациентов; ДИ — доверительный интервал.

However, in conditions of acid suppression, non-acid reflux can be the reason for the persistence of complaints. Thus, according to pH-impedance, in 6 patients of group 1, symptoms were associated with refluxes with pH > 4, which required the addition of drugs from other groups to the treatment.

In 15 patients with BE, the effect of taking PPIs was insufficient (group 2). One of the main reasons for the insufficient effectiveness of PPI may be the violation of medical recommendations by patients for various reasons. The ineffectiveness of treatment is often associated with improper administration and non-compliance with the dose of PPIs and the timing of therapy [3, 40].

Five patients out of 15 in group 2 were recommended a half dose of PPIs, 6 patients did not follow the medication regimen, explaining this by a decrease in motivation to follow medical recommendations in the absence of symptoms, 4 patients took PPIs of old

generations that did not provide full blocking of hydrochloric acid production (both by prescription of the attending physician, and independently changing the drug from a new one generations for economic reasons). Four patients of group 2 had complaints of burning behind the sternum while taking PPIs. According to the results of daily pH-impedance, a convincing association of symptoms with acid reflux was revealed. Antisecretory therapy was adjusted for all patients of group 2.

Special attention should be paid to patients with BE from group 2 who had no clinical manifestations, despite the insufficient effect of acid-suppressive treatment. Thus, the absence of GERD symptoms against the background of acid-suppressing therapy is not an absolute criterion for the effectiveness of PPIs for patients with BE.

A number of studies show that some patients with BE may have unexpressed GERD symptoms, and

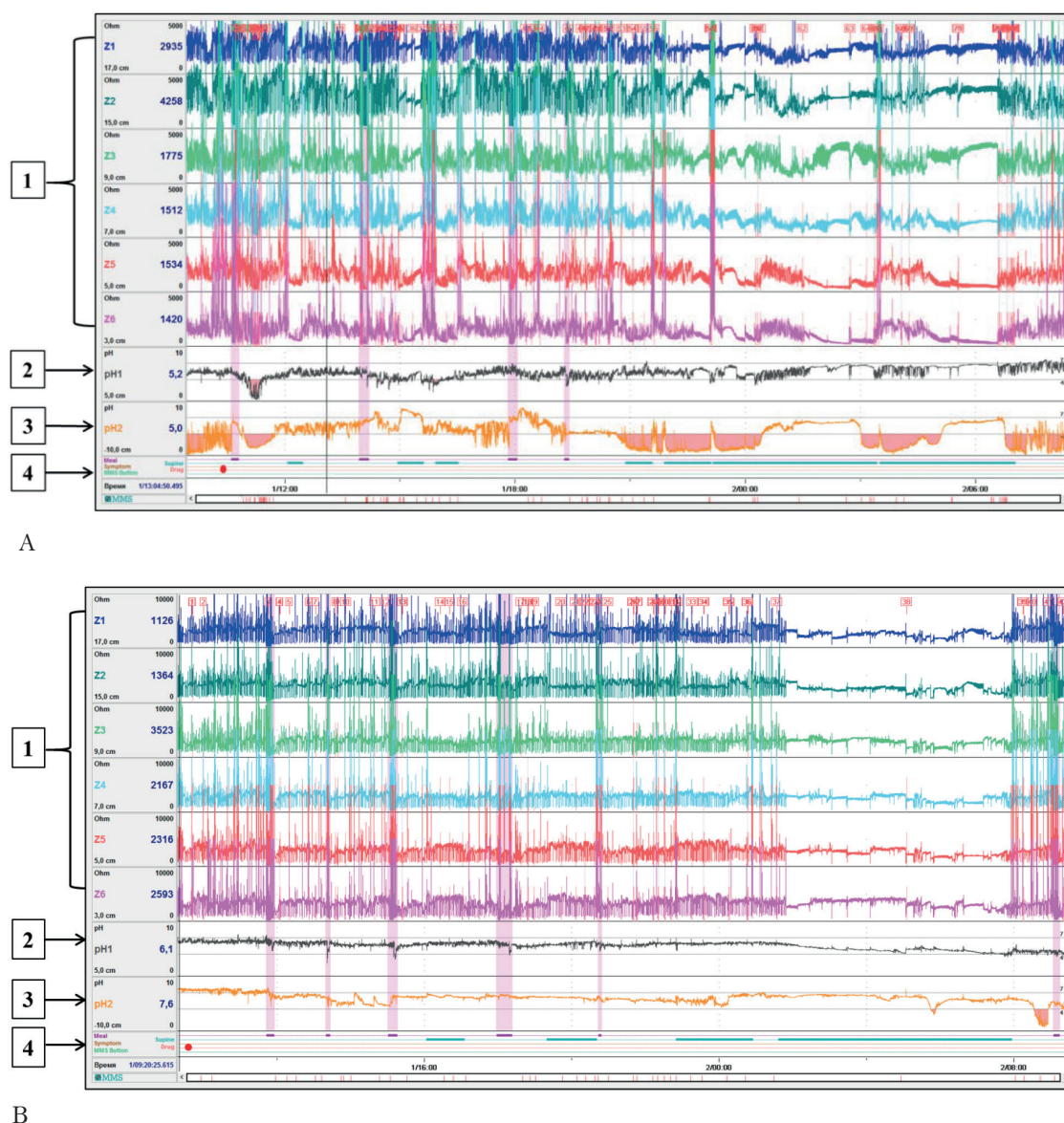


Fig. 5. General view of the daily pH-impedance. A. Inadequate acid suppression: 1 — impedance channels; 2 — pH curve of the esophagus: numerous decreases in pH < 4 (acid reflux), AET is 7.3 %; 3 — pH curve of the stomach: PPIs does not provide adequate acid suppression (time with pH < 4 in the stomach 44 %); 4 — diary panel, where a red circle marks the reception of PPIs; B. Adequate acid suppression: 1 — impedance channels; 2 — pH curve of the esophagus: episodes of pH decrease < 4 (acid reflux) are not observed, AET is 0.1 %; 3 — pH curve of the stomach: PPIs provides adequate acid suppression (time with pH < 4 in stomach 2.5 %); 4 — diary panel, where a red circle marks the reception of PPIs

Own data of the Laboratory of functional research methods in gastroenterology.

Рис. 5. Общий вид суточной рН-импедансграммы: А. Неадекватная кислотосупрессия: 1 — импеданс-каналы; 2 — рН-кривая пищевода: многочисленные снижения уровня рН < 4 (кислые рефлюксы), время с рН в пищеводе < 4 за сутки 7,3 %; 3 — рН-кривая желудка: ИПП не обеспечивает адекватной кислотосупрессии (время с рН < 4 в желудке 44 %); 4 — дневниковая панель, где красным кружком отмечен прием ИПП; Б. Адекватная кислотосупрессия: 1 — импеданс-каналы; 2 — рН-кривая пищевода: эпизодов снижения уровня рН < 4 (кислые рефлюксы) не наблюдается, время с рН в пищеводе < 4 за сутки 0,1 %; 3 — рН-кривая желудка: ИПП обеспечивает адекватную кислотосупрессию (время с рН < 4 в желудке 2,5 %); 4 — дневниковая панель, где красным кружком отмечен прием ИПП.

Собственные данные лаборатории функциональных методов исследования в гастроэнтерологии МГМСУ им. А.И. Евдокимова.

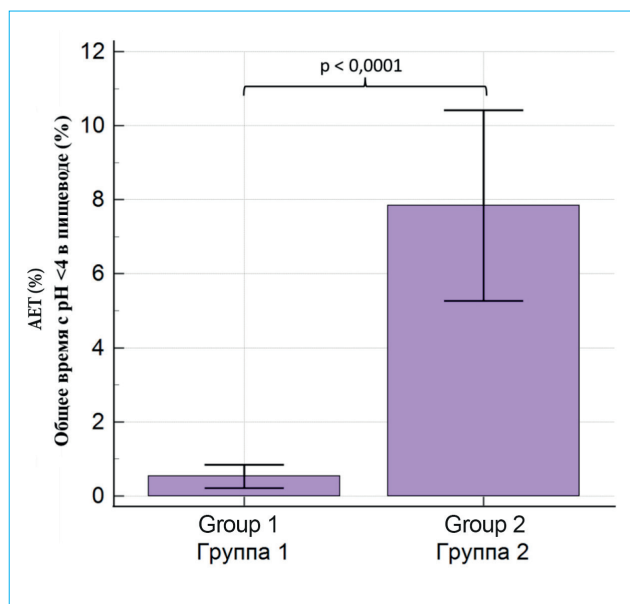


Fig. 6. Comparative data on the assessment of AET
Рис. 6. Сравнительные данные по оценке общего времени с pH < 4 в пищеводе

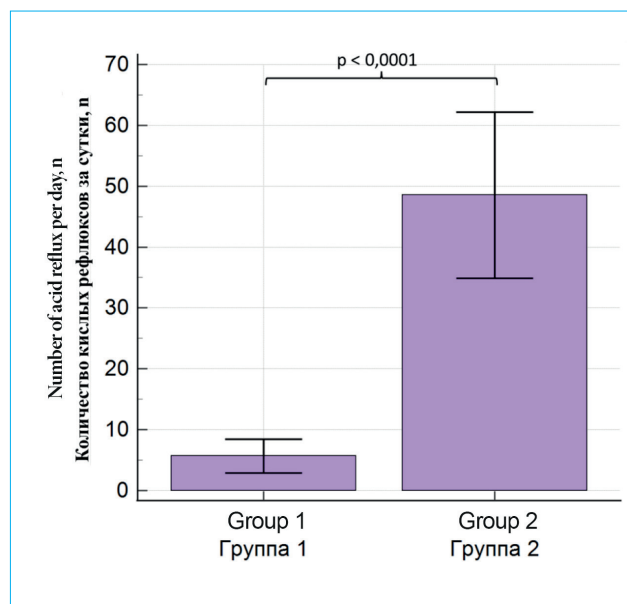


Fig. 7. Comparative data on the assessment of the number of acid reflux per day
Рис. 7. Сравнительные данные по оценке количества кислых рефлюксов за сутки

Table 2. Distribution of patients according to the antisecretory effect of PPIs and the presence of complaints

Таблица 2. Распределение пациентов по антисекреторному действию ИПП и наличию жалоб

Group 1, n = 37 (AET < 4 %)		Group 2, n = 15 (AET > 4 %)	
Группа 1, n = 37 (процент времени с pH < 4 в пищеводе за сутки < 4 %)		Группа 2, n = 15 (процент времени с pH < 4 в пищеводе за сутки > 4 %)	
Symptoms + Симптомы +	Symptoms – Симптомы –	Symptoms + Симптомы +	Symptoms – Симптомы –
6 (16 %)	31 (84 %)	4 (27 %)	11 (73 %)

Note. n – number of patients.

Примечание. n – количество пациентов.

often (40–45 %) there are no complaints at all, even despite a higher AET [30, 41, 42]. Thus, the absence of symptoms in a patient with BE does not indicate the absence of GERD in general, nor of BE, nor of the effectiveness of antisecretory therapy, since about half of patients with BE do not experience symptoms characteristic of GERD even before the appointment of PPIs [1].

These features of the clinic are explained by the reduced sensitivity of the receptors of the esophageal mucosa in patients with BE to reflux. Johnson D.A. et al. in an early study, it was demonstrated that the chemoreceptors of the esophageal mucosa in patients with BE are less sensitive to hydrochloric acid solution compared to those in patients with erosive esophagitis, which was estimated by the time of occurrence and severity of pain in response to a

chemical stimulus. [43]. In another study, it was revealed that patients with BE demonstrated lower sensitivity of the mechanoreceptors of the esophageal mucosa when inflating balloons compared to healthy individuals, patients with other forms of GERD and patients with functional heartburn [44].

Various concepts have been proposed to explain the causes of mucosal hyposensitivity in patients with BE. Thus, M.G. Brandt et al. suggested that it is the replacement of the normal esophageal epithelium with a specialized cylindrical one that leads to the protection of sensitive nerve endings of the esophageal mucosa from sensitization [45]. There have been suggestions that the reduced sensitivity to acid perfusion is due to the lower permeability to hydrogen ions of the altered esophageal mucosa in patients with BE [46]. In a study by P.W. Weijenberg

et al. it has also been shown that patients with BE are less sensitive to acid than other forms of GERD. However, the difference in the integrity of the mucous membrane, as the cause of the different sensitivity of the esophagus to acid perfusion, was not identified [47].

A recent study by C. Lottrup et al. demonstrates the peculiarities of sensitivity to various stimuli of the esophageal mucosa in groups with BE and control persons. The nature of the reaction to mechanical, thermal, electrical and chemical effects was studied. In general, the group with BE showed hyposensitivity to all stimuli, except chemical, compared with healthy individuals. Sensitivity to acidic effects in the group with BE was comparatively higher. It is worth emphasizing that patients with other GERD phenotypes were not included in the study and a comparative assessment of sensitivity was not carried out in them. In addition, in this study, a comparison was made within the group with BE, where 57 % of patients had GERD symptoms and 43 % of patients were asymptomatic. Asymptomatic patients showed reduced sensitivity to all stimuli compared to those who had symptoms. Thus, this work showed that patients with GERD complicated by BE constitute symptomatic and asymptomatic subgroups demonstrating different sensory profiles [42].

The age factor may also cause a relatively lower sensitivity of the esophageal mucosa. In the studies of R. Fass et al., A. Grade et al. it has been shown that in patients aged 65 years and older, sensitivity is lower than in the age group of 50 years and younger [48, 49].

According to high-resolution esophageal manometry, disorders of EGJ and motility of the thoracic esophagus were detected in 35 patients out of 52. When assessing the structure (presence or absence of HH) and function (tone of the LES) EGJ disorders were detected in 21 patients out of 52: 13 had only HH, 2 had hypotension of the LES, 6 patients had both HH and hypotension of the LES (Fig. 3). Disorders of the motor function of the thoracic esophagus were noted in 31 patients out of 52: 21 showed signs of ineffective motility, 10 showed signs of absent contractility (Fig. 4).

In a number of studies, it has been shown that disorders of the structure and function of EGJ and motility of the thoracic esophagus are often found in patients with BE and prevail in them compared to patients suffering from NERD and healthy individuals. Significant differences with the erosive reflux disease (ERD) group were not revealed [25, 32, 33, 38, 50].

Comparative analysis of groups 1 and 2 showed that disorders of the structure and/or function of EGJ were detected in 27 % of patients in group 1 and 73 % of patients in group 2.

The LES tone in group 1 patients was significantly higher (27.75 mmHg, 95 % CI 23.8122–31.7013)

compared with patients in group 2 (14.67 mmHg, 95 % CI 9.1579–20.1754) (Fig. 8).

When comparing the frequency of occurrence of motor disorders from the thoracic esophagus, these are determined in 62 % of patients of group 1 and in 53 % of patients of group 2.

It is worth noting that in group 2 of patients, 5 patients had only HH, 2 patients had a combination of HH and hypotension of the LES, 4 had only disorders of the motility of the thoracic esophagus (ineffective motility in 3 cases and absent contractility in 1 case), 1 patient had a combination of hypotension of the LES and ineffective motility and 3 disorders of the motility of the thoracic esophagus (ineffective motility in 1 case, absent contractility in 2 cases) in combination with HH and hypotension of the LES (Fig. 9). Also, 11 out of 15 patients in this group had no symptoms against the background of inadequate action of PPIs, which could potentially cause a higher risk of progression of BE both due to a combination of factors aggravating the course of the disease (increased acid exposure in the esophagus, disorders of the structure and function of EGJ, disorders of the motility of the thoracic esophagus), and due to the absence of symptoms in conditions of ineffective acid suppression. This may be mistakenly assessed as a satisfactory effect and lead to untimely correction of treatment [51, 52].

Conclusion

GERD is currently one of the most frequent diagnoses in gastroenterological practice. BE is a complication of GERD that increases the risk of a sequential transformation from intestinal metaplasia without dysplasia to low and high degree dysplasia and eventually to EAC. This makes it necessary to conduct adequate diagnostics and improve the effectiveness of drug treatment of GERD in general and patients with BE in particular, which improves the quality and life expectancy of patients.

The main role in determining individual patterns of esophageal acidification and motor characteristics is played by functional research methods such as daily pH-impedance measurement and high-resolution esophageal manometry.

In the framework of this study, predictors of the insufficient effectiveness of PPIs in patients with BE were studied based on the parameters of daily pH-impedance and high-resolution esophageal manometry. It has been shown that a number of patients with BE have insufficient pharmacological efficacy of antisecretory therapy even in the absence of clinical symptoms of GERD. In addition, according to pH-impedance, it was noted that with effective acid suppression, the persistence of complaints may be due to non-acid reflux, which

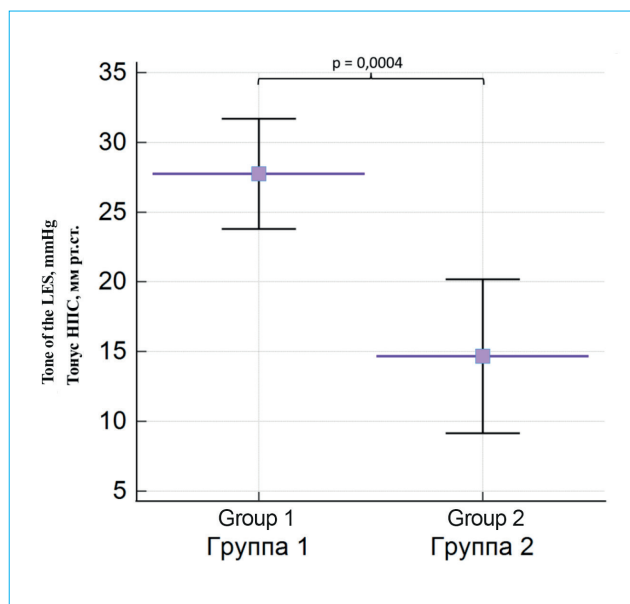


Fig. 8. Comparative data on the tone of the lower esophageal sphincter in the study groups

Рис. 8. Сравнительные данные по тону нижнего пищевого сфинктера в исследуемых группах

may also require correction of treatment by additional prescribing of drugs of other groups or performing fundoplication. When analyzing the data obtained during high-resolution esophageal manometry, it was not possible to identify significant differences in the frequency of motor disorders between groups with the effectiveness of PPIs and with their unsatisfactory effect in our study. However, significantly more frequent registration of violations of the structure and/or function of EGJ was found in the group with insufficient effectiveness of antisecretory therapy. Thus, predictors of insufficiently effective therapy of patients with BE are both insufficient pharmacological action of the PPIs themselves, and motor disorders causing non-acidic gastroesophageal refluxes, reduced esophageal clearance, which in turn can support the patient's symptoms and affect the condition of the esophageal mucosa.

Based on the research work carried out, it was revealed that patients with BE are heterogeneous and, with general principles of management, require a differentiated approach to treatment. A personalized approach, based, among other things, on pH-impedance and esophageal manometry data,

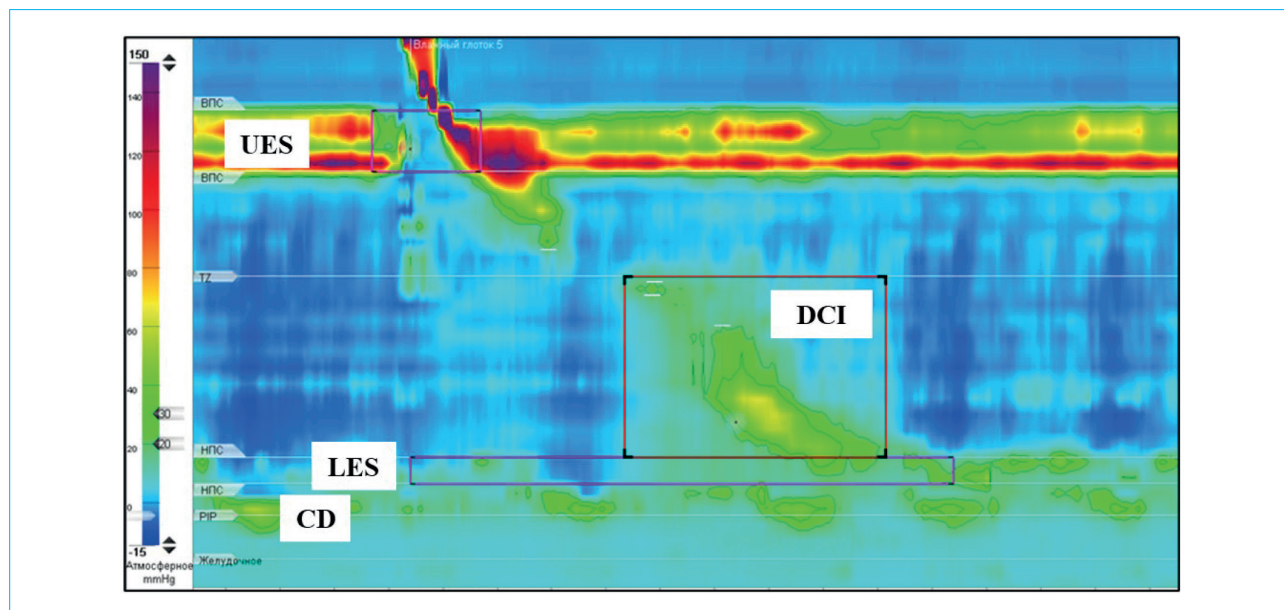


Fig. 9. High-resolution manometry. A combination of hypotension of the LES, the presence of HH and ineffective motility. UES — the upper esophageal sphincter. LES — lower esophageal sphincter — resting pressure 8 mmHg (norm 10–45 mmHg); CD — crura diaphragm. The divergence of the pressure zones created by the LES and CD, which corresponds to a heatal hernia 2.3 cm. DCI — distal contractile integral — 172 mmHg×cm×sec (norm 450–8000 mmHg×cm×sec) — weak peristalsis.

Own data of the Laboratory of functional research methods in gastroenterology.

Рис. 9. Манометрия высокого разрешения. Сочетание гипотонии нижнего пищевого сфинктера, наличия грыжи пищевого отверстия диафрагмы и неэффективной моторики. UES — верхний пищеводный сфинктер. LES — нижний пищеводный сфинктер — давление покоя 8 мм рт. ст. (норма 10–45 мм рт. ст.); CD — ножки диафрагмы. Расхождение зон давления, создаваемых НПС и НД, что соответствует грыже пищевого отверстия диафрагмы 2,3 см. DCI — интегральная сократимость дистального сегмента — 172 мм рт. ст.×см×сек (норма 450–8000 мм рт. ст.×см×сек) — ослабленная перистальтика.

Собственные данные лаборатории функциональных методов исследования в гастроэнтерологии МГМСУ им. А.И. Евдокимова.

References / Литература

1. Cook M.B., Thrift A.P. Epidemiology of Barrett's Esophagus and Esophageal Adenocarcinoma. *Gastrointestinal Endoscopy Clinics of North America*. 2021;31(1):1–26. DOI: 10.1016/j.giec.2020.08.001
2. Кайбышева В.О., Кашин С.В., Карасев А.В., Меркулова А.О., Крайнова Е.А., Федоров Е.Д., Шаповальянц С.Г. Пищевод Баррета: современное состояние проблемы. *Доказательная гастроэнтерология*. 2020;9(4):33–54. [Kaibysheva V.O., Kashin S.V., Karashev A.V., Merkulova A.O., Krainova E.A., Fedorov E.D., Shapovalyants S.G. Update on Barrett's esophagus diagnosis and treatment. *Russian Journal of Evidence-based Gastroenterology = Dokazatel'naya gastroenterologiya*. 2020;9(4):33–54 (In Russ.)]. DOI: 10.17116/dokgastro2020904133
3. Ивашкин В.Т., Маев И.В., Трухманов А.С. Лапина Т.Л., Сторонова О.А., Зайратьянц О.В. и др. Рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению гастроэзофагеальной рефлюксной болезни. *Рос. журн. гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2020;30(4):70–97. [Ivashkin V.T., Maev I.V., Trukhmanov A.S., Lapina T.L., Storonova O.A., Zayratyants 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
4. Ивашкин В.Т., Маев И.В., Каприн А.Д., Аганов М.Ю., Андреев Д.Н., Водолеев А.С. и др. Раннее выявление онкологических заболеваний органов пищеварения (методическое руководство Российской гастроэнтерологической ассоциации и Ассоциации онкологов России для врачей первичного звена здравоохранения). *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2019;29(5):53–74. [Ivashkin V.T., Maev I.V., Kaprin A.D., Agarov M.Yu., Andreev D.N., Vodoleev A.S., et al. Early Detection of Oncological Diseases of the Digestive System (Guidelines of the Russian Gastroenterological Association and the Russian Association of Oncologists for Primary Care Physicians). *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2019;29(5):53–74 (In Russ.)]. DOI: 10.22416/1382-4376-2019-29-5-53-74
5. Mohy-Ud-Din N., Krill T.S., Shah A.R., Chatila A.T., Singh Sh., Bilal M., et al. Barrett's esophagus: What do we need to know? *Dis Mon*. 2019 Feb 23. DOI: 10.1016/j.disamonth.2019.02.003
6. ASGE standards of practice committee, Qumseya B., Sultan S., Bain P., et al; ASGE Standards of Practice Committee Chair. ASGE guideline on screening and surveillance of Barrett's esophagus. *Gastrointest Endosc*. 2019;90(3):335–59.e2. DOI: 10.1016/j.gie.2019.05.012
7. Qumseya B.J., Bukannan A., Gendy S., et al. Systematic review and meta-analysis of prevalence and risk factors for Barrett's esophagus. *Gastrointest Endosc*. 2019;90(5):707–17.e1. DOI: 10.1016/j.gie.2019.05.030
8. Осипенко М.Ф., Казакова Е.А., Бикбулатова Е.А., Шакалите Ю.Д. Взаимосвязь ожирения с заболеваниями верхних отделов органов пищеварения. *Доказательная гастроэнтерология*. 2014;3(2):36–8. [Osipenko M.F., Kazakova E.A., Bikbulatova E.A., Shakalite Yu.D. The relationship between obesity and upper digestive tract diseases. *Russian Journal of Evidence-Based Gastroenterology*. 2014;3(2):36–8 (In Russ.)].
9. Маев И.В., Андреев Д.Н., Кучерявый Ю.А., Щегланова М.П. Аденокарцинома пищевода: факторы риска и современные стратегии скрининга. *Рос. журн. гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2017;27(2):4–12. [Maev I.V., Andreev D.N., Kucheryavyy Yu.A., Scheglanova M.P. Esophageal adenocarcinoma: risk factors and modern screening strategy. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2017;27(2):4–12 (In Russ.)]. DOI: 10.22416/1382-4376-2017-27-2-4-12
10. Solaymani-Dodaran M., Logan R.F., West J., Card T., Coupland C. Risk of oesophageal cancer in Barrett's oesophagus and gastro-oesophageal reflux. *Gut*. 2004 Aug;53(8):1070–4. DOI: 10.1136/gut.2003.028076
11. Tanjau M., Laszlo M., Tanjau A. Barrett's Esophagus – State of the Art. *Chirurgia (Bucur)*. 2018;113(1):46–60. DOI: 10.21614/chirurgia.113.1.46
12. Krishnamoorthi R., Mohan B.P., Jayaraj M., et al. Risk of progression in Barrett's esophagus indefinite for dysplasia: a systematic review and meta-analysis. *Gastrointest Endosc*. 2020;91(1):3–10.e3. DOI: 10.1016/j.gie.2019.07.037
13. Kara M.A., Peters F.P., Rosmolen W.D., Krishnadh K.K., Kate ten F.J., Fockens P., et al. High-resolution endoscopy plus chromoendoscopy or narrow-band imaging in Barrett's esophagus: a prospective randomized crossover study. *Endoscopy*. 2005;37(10):929–36. DOI: 10.1055/s-2005-870433
14. Bertani H., Frazzoni M., Dabizzi E., Pigò F., Losi L., Manno M., et al. Improved detection of incident dysplasia by probe-based confocal laser endomicroscopy in a Barrett's esophagus surveillance program. *Dig Dis Sci*. 2013 Jan;58(1):188–93. DOI: 10.1007/s10620-012-2332-z
15. Зайратьянц О.В., Маев И.В., Смольяникова В.А., Мовтаева П.Р. Патологическая анатомия пищевода Баррета. *Архив патологии*. 2011;73(3):21–6. [Zairat'yants O.V., Maev I.V., Smol'yannikova V.A., Movtaeva P.R. Pathologic anatomy of Barrett's esophagus. *Arkhiv patologii*. 2011;73(3):21–6 (In Russ.)].
16. Баркалова Е.В., Пирогов С.С., Андреев Д.Н., Овсепян М.А., Маев И.В., Каприн А.Д. Асимптомное течение гастроэзофагеальной рефлюксной болезни, осложненной пищеводом Баррета, на фоне неэффективной антисекреторной терапии. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2021;31(2):46–53. [Barkalova E.V., Pirogov S.S., Andreev D.N., Ovsepyan M.A., Maev I.V., Kaprin A.D. Asymptomatic Barrett's Oesophagus-Complicated Gastroesophageal Reflux Disease at Ineffective Antisecretory Therapy. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2021;31(2):46–53 (In Russ.)]. DOI: 10.22416/1382-4376-2021-31-2-46-53
17. Маев И.В., Зайратьянц О.В., Кучерявый Ю.А., Баркалова Е.В., Андреев Д.Н., Мовтаева П.Р. и др. Клиническое значение функциональных методов исследования у пациентов с пищеводом Баррета. *Доказательная гастроэнтерология*. 2020;1:41–9. [Maev I.V., Zairat'yants O.V., Kucheryavyy Yu.A., Barkalova E.V., Andreev D.N., Movtaeva P.R., et al. The importance of esophageal function tests in patients with Barrett's esophagus. *Russian Journal of Evidence-Based Gastroenterology*. 2020;9(1):41–9 (In Russ.)]. DOI: 10.17116/dokgastro2020901141
18. Clermont M., Falk G.W. Clinical Guidelines Update on the Diagnosis and Management of Barrett's Esophagus. *Dig Dis Sci*. 2018 Aug;63(8):2122–8. DOI: 10.1007/s10620-018-5070-z. PMID: 29671159.
19. Fitzgerald R.C., di Pietro M., Ragunath K., et al; British Society of Gastroenterology. British Society of Gastroenterology guidelines on the diagnosis and management of Barrett's oesophagus. *Gut*. 2014;63(1):7–42. DOI: 10.1136/gutjnl-2013-305372
20. Shaheen N.J., Falk G.W., Iyer P.G., Souza R.F., Yadlapati R.H., Sauer B.G., Wani S. Diagnosis and Management of Barrett's Esophagus: An Updated ACG Guideline. *Am J Gastroenterol*. 2022 Apr 1;117(4):559–87. DOI: 10.14309/ajg.0000000000001680. PMID: 35354777.
21. Singh S., Garg S.K., Singh P.P., Iyer P.G., El-Serag H.B. Acid-suppressive medications and risk of oesophageal adenocarcinoma in patients with Barrett's oesophagus: a systematic review and meta-analysis. *Gut*. 2014 Aug;63(8):1229–37. DOI: 10.1136/gutjnl-2013-305997

22. Chen Y., Sun C., Wu Y., et al. Do proton pump inhibitors prevent Barrett's esophagus progression to high-grade dysplasia and esophageal adenocarcinoma? An updated meta-analysis. *J Cancer Res Clin Oncol*. 2021 Feb 11. DOI: 10.1007/s00432-021-03544-3
23. Hu Q., Sun T.T., Hong J., Fang J.Y., Xiong H., Meltzer S.J. Proton Pump Inhibitors Do Not Reduce the Risk of Esophageal Adenocarcinoma in Patients with Barrett's Esophagus: A Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS One*. 2017 Jan 10;12(1):e0169691. DOI: 10.1371/journal.pone.0169691
24. Сторонова О.А., Трухманов А.С., Макушина А.А., Параскевова А.В., Ивашкин В.Т. Новые параметры рН-импедансометрии в постановке диагноза гастроэзофагеальной рефлюксной болезни и прогнозе тяжести течения заболевания. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2019;29(2):35–44. [Storonova O.A., Trukhmanov A.S., Makushina A.A., Paraskevova A.V., Ivashkin V.T. New Parameters for Impedance-pH Monitoring in Diagnosing Gastroesophageal Reflux Disease and Predicting its Severity. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2019;29(2):35–44 (In Russ.)]. DOI: 10.22416/1382-4376-2019-29-2-35-44
25. Маев И.В., Баркалова Е.В., Кучерявый Ю.А. и др. Паттерны эзофагеальной ацидификации и нарушений моторики при заболеваниях пищевода. *Вестник Российской академии медицинских наук*. 2020;75(2):96–105. [Maev I.V., Barkalova E.V., Kucheryavyy Yu.A., et al. Patterns of esophageal acidification and impairment of esophageal motility in gastroesophageal reflux disease and Barrett's esophagus. *Annals of the Russian academy of medical sciences*. 2020;75(2):96–105 (In Russ.)]. DOI: 10.15690/vramn1211
26. Маев И.В., Баркалова Е.В., Овсепян М.А., Кучерявый Ю.А., Андреев Д.Н. Возможности рН-импедансометрии и манометрии высокого разрешения при ведении пациентов с рефрактерной гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью. *Терапевтический архив*. 2017;89(2):76–83. [Maev I.V., Barkalova E.V., Ovsepyan M.A., Kucheryavyy Yu.A., Andreev D.N. Possibilities of pH impedance and high-resolution manometry in managing patients with refractory gastroesophageal reflux disease. *Terapevticheskiy Arkhiv*. 2017;89(2):76–83 (In Russ.)]. DOI: 10.17116/terarkh201789276-83
27. Маев И.В., Баркалова Е.В., Андреев Д.Н., Овсепян М.А., Мовтаева П.Р., Зайратьянц О.В. Комплексная оценка характера эзофагеальной ацидификации и моторной функции у пациентов с пищеводом Баррета на фоне применения антисекреторной терапии. *Терапевтический архив*. 2021;93(12):1463–9. [Maev I.V., Barkalova E.V., Andreev D.N., Ovsepyan M.A., Movtaeva P.R., Zayratyants O.V. Complex assessment of esophageal acidification and motor function in patients with Barrett's esophagus on antisecretory therapy. *Terapevticheskiy Arkhiv*. 2021;93(12):1463–9 (In Russ.)]. DOI: 10.26442/00403660.2021.12.201278
28. Колодзейский Я.А., Шишко В.И., Карпович О.А., Шелкович Ю.Я., Якубчик Т.Н. Суточная многоканальная рН-импедансометрия пищевода в диагностике гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (клинические случаи). *Гепатология и гастроэнтерология*. 2021;5(2):197–204. [Kolodzeyskiy Ya.A., Shishko V.I., Karpovich A.A., Shelkovich Yu.Ya., Yakubchik T.N. Daily multichannel pH-impedance measurement of the esophagus in diagnostics of gastroesophageal reflux disease (clinical cases). *Hepatology and Gastroenterology*. 2021;5(2):197–204 (In Russ.)]. DOI: 10.25298/2616-5546-2021-5-2-197-204
29. Roman S., Gyawali C.P., Savarino E., et al. Ambulatory reflux monitoring for diagnosis of gastro-esophageal reflux disease: update of the Porto consensus and recommendations from an international consensus group. *Neurogastroenterol Motil*. 2017;29:1–15. DOI: 10.1111/nmo.13067
30. Fass R., Teramoto O., Kurin M., Khalessi A., Kitayama Y., Shibli F. Esophageal Function Abnormalities in Patients With Barrett's Esophagus. *J Clin Gastroenterol*. 2020 Jul;54(6):485–92. DOI: 10.1097/MCG.0000000000001358
31. Saito M., Koike T., Nakagawa K., Abe Y., Norita K., Kikuchi H., et al. Strong Intra-Esophageal Reflux May Contribute to the Development of Barrett's Adenocarcinoma and Affect the Localization. *Digestion*. 2020;101(6):752–60. DOI: 10.1159/000502377
32. Bazin C., Benezech A., Alessandrini M., Grimaud J.C., Vitton V. Esophageal Motor Disorders Are a Strong and Independent Associated Factor of Barrett's Esophagus. *J Neurogastroenterol Motil*. 2018;24(2):216–25. DOI: 10.5056/jnm17090
33. Sanagapalli S., Emmanuel A., Leong R., Kerr S., Lovat L., Haidry R., et al. Impaired motility in Barrett's esophagus: A study using high-resolution manometry with physiologic challenge. *Neurogastroenterol Motil*. 2018 Mar 15. DOI: 10.1111/nmo.13330
34. Katzka D.A., Pandolfino J.E., Kahrilas P.J. Phenotypes of Gastroesophageal Reflux Disease: Where Rome, Lyon, and Montreal Meet. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2019 Jul 15. DOI: 10.1016/j.cgh.2019.07.015
35. Ивашкин В.Т., Маев И.В., Трухманов А.С., Сторонова О.А., Абдулхаков С.Р., Андреев Д.Н. и др. Рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по клиническому применению манометрии высокого разрешения при заболеваниях пищевода. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2020;30(3):61–88. [Ivashkin V.T., Maev I.V., Trukhmanov A.S., Storonova O.A., Abdulkhakov S.R., Andreev D.N., et al. Recommendations of the Russian Gastroenterological Association on Clinical Use of High-Resolution Manometry in Diagnosis of Esophageal Disorders. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2020;30(3):61–88 (In Russ.)]. DOI: 10.22416/1382-4376-2020-30-3-61-88
36. Андреев Д.Н., Кучерявый Ю.А. Перспективы лечения гастроэзофагеальной рефлюксной болезни. *Consilium Medicum. Гастроэнтерология*. 2013;2:9–14. [Andreev D.N., Kucheryavyy Yu.A. Prospects of treatment of gastroesophageal reflux disease. *Consilium Medicum. Gastroenterology*. 2013;2:9–14 (In Russ.)].
37. Kahrilas P., Bredenoord A., Fox M., et al. The Chicago classification of esophageal motility disorders, v3.0. *Neurogastroenterol Motil*. 2015;27:160–74. DOI: 10.1111/nmo.12477
38. Ивашкин В.Т., Маев И.В., Трухманов А.С. и др. Манометрия высокого разрешения и новая классификация нарушений моторики пищевода. *Терапевтический архив*. 2018;90(5):93–100. [Ivashkin V.T., Maev I.V., Trukhmanov A.S., et al. High resolution manometry and new classification of esophageal motility disorders. *Terapevticheskiy arkhiv*. 2018;90(5):93–100 (In Russ.)]. DOI: 10.26442/terarkh201890593-100
39. Кайбышева В.О., Сторонова О.А., Трухманов А.С., Ивашкин В.Т. Внутринеодовая рН-импедансометрия в диагностике ГЭРБ. *Рос журн гастроэнтерол гепатол колопроктол*. 2013;2:4–12. [Kaybysheva V.O., Storonova O.A., Trukhmanov A.S., Ivashkin V.T. Intraesophageal pH-impedance measurement in diagnosis of GERD. *Rus J Gastroenterol Hepatol Coloproctol*. 2013;2:4–12 (In Russ.)].
40. Евсютина Ю.В., Трухманов А.С. Алгоритм ведения пациентов с рефрактерной формой ГЭРБ. *РМЖ*. 2015;28:1682–3. [Yevsyutina Yu.V., Trukhmanov A.S. Management of refractory GERD patients. *RMJ*. 2015;28:1682–3 (In Russ.)].
41. Маев И.В., 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., Kucheryavyy Yu.A., Shaburov R.I. Current advances in the treatment of gastroesophageal reflux disease: a focus on esophageal protection. *Terapevticheskiy arkhiv*. 2019;91(8):4–11 (In Russ.)]. DOI: 10.26442/00403660.2019.08.000387

42. Lottrup C., Krarup A.L., Gregersen H., Ejstrup P., Drewes A.M. Patients with Barrett's esophagus are hypersensitive to acid but hyposensitive to other stimuli compared with healthy controls. *Neurogastroenterol Motil.* 2017; Apr;29(4). DOI: 10.1111/nmo.12992
43. Johnson D.A., Winters C., Spurling T.J., Chobanian S.J., Cattau Jr. E.L. Esophageal acid sensitivity in Barrett's esophagus. *J Clin Gastroenterol.* 1987;9:23–27. DOI: 10.1097/00004836-198702000-00006
44. Trimble K.C., Pryde A., Heading R.C. Lowered oesophageal sensory thresholds in patients with symptomatic but not excess gastro-oesophageal reflux: evidence for a spectrum of visceral sensitivity in GORD. *Gut.* 1995;37:7–12. DOI: 10.1136/gut.37.1.7
45. Brandt M.G., Darling G.E., Miller L. Symptoms, acid exposure and motility in patients with Barrett's esophagus. *Can J Surg.* 2004;47:47–51.
46. Fletcher J., Gillen D., Wirz A., McColl Kenneth E.L. Barrett's esophagus evokes a quantitatively and qualitatively altered response to both acid and hypertonic solutions. *Am J Gastroenterol.* 2003;98:1480–6. DOI: 10.1111/j.1572-0241.2003.07543.x
47. Weijenborg P.W., Smout A., Krishnadath K.K., Bergman J.G.H.M., Verheij J., Bredenoord A.J. Esophageal sensitivity to acid in patients with Barrett's esophagus is not related to preserved esophageal mucosal integrity. *Neurogastroenterol Motil.* 2017;29(7). DOI: 10.1111/nmo.13066
48. Fass R., Pulliam G., Johnson C., Garewal H.S., Sampliner R.E. Symptom severity and oesophageal chemosensitivity to acid in older and young patients with gastro-oesophageal reflux. *Age Ageing.* 2000;29:125–30. DOI: 10.1093/ageing/29.2.125
49. Grade A., Pulliam G., Johnson C., Garewal H., Sampliner R.E., et al. Reduced chemoreceptor sensitivity in patients with Barrett's esophagus may be related to age and not to the presence of Barrett's epithelium. *Am J Gastroenterol.* 1997;92:2040–3.
50. Savarino E., Gemignani L., Pohl D., et al. Oesophageal motility and bolus transit abnormalities increase in parallel with the severity of gastro-oesophageal reflux disease. *Aliment Pharmacol Ther.* 2011;34:476–86. DOI: 10.1111/j.1365-2036.2011.04742.x
51. Маев И.В., Андреев Д.Н., Гончаренко А.Ю., Дичева Д.Т. Ингибиторы протонной помпы как основа лечения кислотозависимых заболеваний. Справ. поликлин. врача. 2013;7–8:42–4. [Maev I.V., Andreev D.N., Goncharenko A.Yu., Dicheva D.T. Proton pump inhibitors as the basis for the treatment of acid-related diseases. *SPV.* 2013;7–8:42–4 (In Russ.)].
52. Маев И.В., Дичева Д.Т., Андреев Д.Н. Подходы к индивидуализации лечения гастроэзофагеальной рефлюксной болезни. Эффективная фармакотерапия. *Гастроэнтерология.* 2012;4:18–22. [Maev I.V., Dicheva D.T., Andreev D.N. Approaches to individualization of gastroesophageal reflux disease treatment. Effective pharmacotherapy. *Gastroenterology.* 2012;4:18–22 (In Russ.)].

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: igormae@rambler.ru;

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

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6114-564X>

Dmitry S. Bordin — Dr. Sci. (Med.), Head of the Department of Pancreatic, Bile and Upper Gastrointestinal Pathology, Loginov Moscow Clinical Scientific Center; Prof., Department of Internal Medicine Propaedeutics and Gastroenterology, Moscow State University of Medicine and Dentistry; Prof., Department of general medical practice and family medicine, Tver State Medical University.

Contact information: d.bordin@mknc.ru;

111123, Moscow, Entuziastov highway, 86, bld. 6.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2815-3992>

Elena V. Barkalova* — assistant of the department of propaedeutics of internal diseases and gastroenterology, A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, head of the Laboratory of functional research methods in gastroenterology.

Contact information: maslovaalena@mail.ru;

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

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5882-9397>

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 имени А.И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, заслуженный врач РФ, заслуженный деятель науки РФ.

Контактная информация: igormae@rambler.ru;

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

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6114-564X>

Бордин Дмитрий Станиславович — доктор медицинских наук, профессор кафедры пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; заведующий отделом патологии поджелудочной железы, желчных путей и верхних отделов пищеварительного тракта ГБУЗ «Московский клинический научно-практический центр имени А.С. Логинова Департамента здравоохранения города Москвы»; профессор кафедры общей врачебной практики и семейной медицины ФГБОУ ВО «Тверской государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Контактная информация: d.bordin@mknc.ru;

111123, Москва, шоссе Энтузиастов, д. 86, стр. 6.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2815-3992>

Баркалова Елена Вячеславовна* — ассистент кафедры пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, руководитель лаборатории функциональных методов исследования в гастроэнтерологии.

Контактная информация: maslovaalena@mail.ru;

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

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5882-9397>

* Corresponding author/ Автор, ответственный за переписку

Mariia A. Ovsepyan — assistant of the department of propaedeutics of internal diseases and gastroenterology, A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, research associate of the Laboratory of functional research methods in gastroenterology.

Contact information: solnwshko_@mail.ru;
127473, Moscow, Delegatskaya str., 20, bld. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4511-6704>

Elena R. Valitova — Cand. Sci. (Med.), head of the Laboratory of functional diagnostics of diseases of the esophagus and stomach, Moscow Clinical Scientific and Practical Center named after A. S. Loginov.

Contact information: e.valitova@mknc.ru;
111123, Moscow, Entuziastov highway, 86, bld. 6.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3397-9748>

Natalia G. Kalashnikova — gastroenterologist of the clinical and diagnostic department, Moscow Clinical Scientific and Practical Center named after A. S. Loginov.

Contact information: n.kalashnikova@mknc.ru;
111123, Moscow, Entuziastov highway, 86, bld. 6.

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>

Овсепян Мария Александровна — старший лаборант кафедры пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, научный сотрудник лаборатории функциональных методов исследования в гастроэнтерологии.

Контактная информация: solnwshko_@mail.ru;
127473, г. Москва, ул. Делегатская, д. 20, стр. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4511-6704>

Валитова Элен Робертовна — кандидат медицинских наук, заведующая лабораторией функциональной диагностики заболеваний пищевода и желудка ГБУЗ «Московский клинический научно-практический центр имени А.С. Логинова Департамента здравоохранения города Москвы».

Контактная информация: e.valitova@mknc.ru;
111123, Москва, шоссе Энтузиастов, д. 86, стр. 6.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3397-9748>

Калашникова Наталья Геннадьевна — врач-гастроэнтеролог клинко-диагностического отделения ГБУЗ «Московский клинический научно-практический центр имени А.С. Логинова Департамента здравоохранения города Москвы».

Контактная информация: n.kalashnikova@mknc.ru;
111123, Москва, шоссе Энтузиастов, д. 86, стр. 6.

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, научный сотрудник лаборатории функциональных методов исследования в гастроэнтерологии.

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

Submitted: 14.08.2022 Accepted: 05.10.2022 Published: 27.02.2023
Поступила: 14.08.2022 Принята: 05.10.2022 Опубликовано: 27.02.2023



Изменения структурных и функциональных свойств альбумина у пациентов с декомпенсированным 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: провести сравнительный анализ структуры и функциональных свойств сывороточного альбумина у пациентов с декомпенсированным циррозом печени методом спектроскопии спинного зонда с применением электронного парамагнитного резонанса (ЭПР-спектроскопии).

Материалы и методы. В основную группу исследования вошли 70 пациентов с декомпенсированным циррозом печени (ЦП) и асцитом. Контрольную группу составили 12 здоровых добровольцев, сопоставимых по полу и возрасту, не имеющих заболеваний печени. Для оценки структурной и функциональной способности альбумина проводили анализ сывороточного альбумина методом ЭПР-спектроскопии.

Результаты. Уровень альбумина в пределах референсных интервалов обнаружен у 37 пациентов (59,8 %). При ЦП показатели нативного альбумина снижаются по мере прогрессирования заболевания с наименьшими значениями в группе ЦП класса С по шкале Чайлда – Пью ($p < 0,001$). Связывающая эффективность альбумина также снижалась в соответствии с тяжестью ЦП ($p < 0,001$) с минимальными показателями в группе пациентов с ЦП класса С (Me = 25,43 %; $n = 30$; $p < 0,001$). Транспортная активность альбумина снижалась у пациентов с декомпенсацией цирроза с минимальным показателем при ЦП класса С (Me = 26,09 %). У пациентов с декомпенсированным заболеванием детоксикационная эффективность альбумина значительно снижена (ЦП класса В Me = 44,03; ЦП класса С Me = 17,16). Несмотря на нормальные значения сывороточного альбумина у 72,5 % пациентов с ЦП класса В и у 26,7 % с ЦП класса С его нормальная функция была сохранена лишь у 12,3 % при ЦП класса В, а при ЦП класса С шкале Чайлда – Пью не соответствовала норме ни у одного пациента.

Выводы. У пациентов с циррозом печени не только снижается уровень сывороточного альбумина, но и нарушаются его физиологические неонкотические свойства. Выраженность данных нарушений возрастает по мере прогрессирования цирроза. Полученные нами данные позволяют ставить вопрос о необходимости использования ЭПР-теста для определения показаний к заместительной терапии альбумином у пациентов с ЦП и асцитом даже при нормальных значениях его сывороточной концентрации.

Ключевые слова: альбумин, ЭПР-спектроскопия, цирроз печени, нативная конформация (DR), свойства альбумина

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования: Туркина А.А., Маевская М.В., Жаркова М.С., Ивашкин В.Т. Изменения структурных и функциональных свойств альбумина у пациентов с декомпенсированным циррозом печени. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2023;33(1):40–50. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2023-33-1-40-50>

Changes in the Structural and Functional Albumin Properties in Patients with Decompensated Liver Cirrhosis

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

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

Aim: to conduct a comparative analysis of serum albumin's structural and functional properties in decompensated cirrhotic patients by means of spin prob EPR spectroscopy.

Materials and methods. The main study group included 70 patients with decompensated liver cirrhosis and ascites. The control group consisted of 12 healthy volunteers, comparable in gender and age, without liver diseases. To assess the structural and functional ability, serum albumin was analyzed by EPR spectroscopy.

Results. Albumin levels within reference intervals were found in 37 patients (59.8 %). The native albumin index decrease in cirrhotic patients as the disease progressed with the lowest values in the Child – Pugh C group ($p < 0.001$). The binding efficiency of albumin decreased in accordance with the severity of cirrhosis with minimal albumin binding capacity in the Child – Pugh C (Me = 25.43 %; $n = 30$; $p < 0.001$). The transport activity of RTQ albumin decreased in patients with decompensated cirrhosis, the lowest transport ability was observed in the Child – Pugh C group

($Me = 26.09\%$). In patients with decompensated disease the detoxification potential was significantly reduced: Child – Pugh B — $Me = 44.03\%$; Child – Pugh C — $Me = 17.16\%$. Despite the normal values of serum albumin in 72.5% of patients with cirrhosis B and in 26.7% in the cirrhosis C group, only 12.3% in the cirrhosis B group had normal albumin function and in cirrhosis C no patients had normal albumin function.

Conclusion. There were not only serum concentration depletion in cirrhotic patients, but also albumin physiological non-oncotic properties were violated. The severity of these changes increased with the progression of cirrhosis. Our data allow us to raise the question of the need to use the EPR test to determine indications for albumin replacement therapy in patients with cirrhosis and the presence of ascites, even at normal values of its serum concentration

Keywords: albumin, EPR spectroscopy, liver cirrhosis, native conformation (DR), properties of albumin

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

For citation: Turkina A.A., Maevskaya M.V., Zharkova M.S., Ivashkin V.T. Changes in the Structural and Functional Albumin Properties in Patients with Decompensated Liver Cirrhosis. Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology. 2023;33(1):40–50. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2023-33-1-40-50>

Введение

Наиболее распространенным белком в сосудистом русле является альбумин, составляя более половины всех белков плазмы [1]. Альбумин — молекула в форме сердца с периодом полураспада около 19 дней [2]. За счет отрицательного заряда и большой молекулярной массы альбумин является основным модулятором распределения внутрисосудистой и межклеточной жидкостей и участвует в поддержании онкотического давления [3].

В последнее время все большее внимание уделяется неонкотическим свойствам альбумина. Он связывает и транспортирует различные биологические субстанции, участвует в детоксикации эндогенных и экзогенных соединений, выполняет антиоксидантную, иммуномодулирующую и эндотелиопротективную функции [4, 5].

Неонкотические свойства альбумина зависят от его молекулярной структуры, меняющейся под воздействием физиологических и патологических процессов [6]. Молекула альбумина состоит из 35 остатков цистеина; 34 цистеиновых остатка участвуют в образовании дисульфидных связей [7]. Однако единственный цистеиновый остаток в положении 34 (Cys34) остается свободным [8]. Альбумин может находиться в трех состояниях, в зависимости от статуса Cys34: меркаптальбумин с восстановленным Cys34, обратимо окисленный немеркаптальбумин-1; необратимо окисленный немеркаптальбумин-2 [9, 10]. Обратимое и необратимое окисление Cys34, основного антиоксидантного сайта молекулы, а также неокислительные изменения (гликирование, цистеинилирование, сульфенилирование, усечение C- и N-концевой части молекулы) увеличиваются при декомпенсированном циррозе, коррелируют с тяжестью заболевания и прогнозом пациента [11, 12]. У госпитализированных пациентов окисленные и усеченные по N-концу изоформы были независимо связаны с асцитом, почечной недостаточностью и бактериальной инфекцией [12]. Полученные данные легли в основу концепции «эффективной концентрации альбумина» (eAlb), которая подразумевает, что глобальная функция альбумина связана не только

с его концентрацией в сыворотке, но и с сохранением его структурной целостности [13]. Так, в небольшом числе современных работ показано, что при декомпенсированном циррозе печени, наряду с количественным дефицитом циркулирующего альбумина, происходит повреждение его молекулярной структуры. Это связано с системным воспалением и окислительным стрессом [12, 13]. Вместе с тем единичность подобных работ создает предпосылки для дальнейших исследований в данной области.

Материалы и методы

Пациенты с декомпенсированным ЦП и наличием асцита ($n = 70$) составили основную группу, разделенную на две подгруппы в зависимости от тяжести цирроза по шкале Чайлда — Пью (В и С классы). В контрольную группу вошли 12 здоровых добровольцев, сопоставимых по полу и возрасту, не имеющих лабораторных и инструментальных признаков заболеваний печени и иных заболеваний, способных влиять на свойства альбумина. Исследование проводилось с декабря 2020 по октябрь 2022 г.

Критериями включения служили: информированное согласие пациента на участие в клиническом исследовании, установленный диагноз декомпенсированного цирроза печени на основании клинического, инструментального и лабораторного обследования; наличие отечно-асцитического синдрома.

К критериям исключения отнесены следующие состояния: возраст менее 18 лет, гепатоцеллюлярная карцинома (ГЦК) и другие онкологические состояния, обострение хронических заболеваний, перенесенная инфекция COVID-19 в течение 14 недель, иммунодефицит (ВИЧ, СПИД), декомпенсация сопутствующей патологии, послеоперационный период (до 14 суток), сепсис, септический шок.

Протокол исследования был одобрен локальным этическим комитетом, № 31-20 от 11.11.2020.

Всем пациентам, включенным в исследование, были выполнены стандартные медицинские

исследования. Оценка тяжести заболевания оценена по шкале Чайлда — Пью.

Для оценки структурных и функциональных свойств альбумина использовали метод спектроскопии спинного зонда с применением электронного парамагнитного резонанса (ЭПР-спектроскопии).

Измерения производили на анализаторе «ESR-Analysator MMS 01-08» производителя «MedInnovation GmbH», Германия. Использовали набор реагентов для определения *in vitro* функциональности альбумина в сыворотке крови методом спинного зонда «MMS-kit-SA01», производителя «MedInnovation GmbH», Германия.

В ходе исследования оценивали следующие показатели:

— Determination Ratio (DR) — параметр, характеризующий молекулу альбумина, степень конформационной подвижности, гибкость сывороточного альбумина;

— Binding Efficiency (BE) — связывающая эффективность, физико-химическая характеристика сайтов связывания жирных кислот;

— Real Transport Quality (RTQ) — транспортная эффективность;

— Detoxification Efficiency (DTE) — детоксикационная способность, характеризующая эффективность связывания и эвакуации эндотоксинов альбумином.

Величины показателей функциональности альбумина выражаются в процентах, показатель нативности конформации — в условных единицах.

Описание методов статистического анализа

Статистический анализ проводился с использованием программы StatTech v. 2.8.8 (разработчик — ООО «Статтех», Россия).

Количественные показатели оценивали на предмет соответствия нормальному распределению с помощью критерия Шапиро — Уилка (при числе исследуемых менее 50) или критерия Колмогорова — Смирнова (при числе исследуемых более 50).

Количественные показатели, имеющие нормальное распределение, описывались с помощью средних арифметических величин (M) и стандартных отклонений (SD), границ 95 % доверительного интервала (95 % ДИ).

В случае отсутствия нормального распределения количественные данные описывались с помощью медианы (Me) и нижнего и верхнего квартилей (Q1–Q3).

Категориальные данные описывались с указанием абсолютных значений и процентных долей.

Сравнение двух групп по количественному показателю, имеющему нормальное распределение, при условии равенства дисперсий выполнялось с помощью *t*-критерия Стьюдента.

Сравнение трех и более групп по количественному показателю, имеющему нормальное распределение, выполнялось с помощью однофакторного дисперсионного анализа, апостериорные сравнения проводились с помощью критерия Тьюки (при условии равенства дисперсий), критерия Геймса — Хауэлла (при неравных дисперсиях).

Сравнение двух групп по количественному показателю, распределение которого отличалось от нормального, выполнялось с помощью *U*-критерия Манна — Уитни.

Сравнение трех и более групп по количественному показателю, распределение которого отличалось от нормального, выполнялось с помощью критерия Краскела — Уоллиса, апостериорные сравнения — с помощью критерия Данна с поправкой Холма.

Сравнение процентных долей при анализе четырехпольных таблиц сопряженности выполнялось с помощью критерия хи-квадрат Пирсона (при значениях ожидаемого явления более 10).

Характеристика пациентов, включенных в исследование

При анализе полученных нами данных выяснилось, что группы были сопоставимы по полу, возрасту. Группы преимущественно составляли женщины ($p = 0,090$) (используемый метод: *Хи-квадрат Пирсона*). Средний возраст пациентов с ЦП составлял 53 ± 13 года, здоровых лиц — 42 ± 16 года. Статистически значимых различий выявлено не было ($p = 0,082$) (используемый метод: *F-критерий Фишера*).

Распределение по полу и возрасту участников исследования представлено в таблицах 1 и 2, соответственно.

Таблица 1. Распределение участников исследования по полу

Table 1. Distribution by sex depending on the groups being studied

Показатель Index	Категории Categories	Исследуемые группы Study Groups		<i>p</i>
		Группа ЦП <i>n</i> (%) Liver cirrhosis group <i>n</i> (%)	Группа контроля <i>n</i> (%) Control group <i>n</i> (%)	
Пол Sex	Женщины Women	45 (64,6)	8 (66,7)	0,090
	Мужчины Men	25 (35,4)	4 (33,3)	

Таблица 2. Распределение участников исследования по возрасту

Table 2. Age distribution depending on the groups under study

Показатель Index	Категории Categories	Возраст Age			<i>p</i>
		M ± SD	95% ДИ 95% CI	<i>n</i>	
Исследуемые группы Groups being studied	ЦП класса В по шкале Чайлда – Пью Child – Pugh B	53 ± 13	48–57	40	0,082
	ЦП класса С по шкале Чайлда – Пью Child – Pugh C	51 ± 9	48–55	30	
	Группа здоровых добровольцев Healthy volunteers	42 ± 16	32–53	12	

Преобладающей причиной цирроза печени была алкогольная этиология (69,5 %), реже встречались вирусный и смешанный генез заболевания (7,3 и 6,1 % соответственно). Этиология ЦП не влияла на тяжесть заболевания по шкале Чайлда – Пью. Статистически значимых различий выявлено не было ($p = 0,299$) (используемый метод: Хи-квадрат Пирсона).

Асцит I степени по IAC регистрировался у 28 обследованных (34,1 %), II степени у – 26 (31,7 %): III степени – у 16 (19,5 %). В группе ЦП класса В по Чайлда – Пью асцит I степени наблюдался у 25 (62,5 %) пациентов, II степени – у 9 (22,5 %) и III степени – у 6 (15,0 %). В группе ЦП

С класса: I степени – 3 (10,0 %), II степени – 17 (56,7 %), III степени – 10 (33,3 %).

Уровень альбумина в пределах референсных интервалов обнаружен у 37 пациентов (59,8 %). ЦП класса В по шкале Чайлда – Пью диагностирован у 29 пациентов (72,5 %), ЦП класса С – у 8 больных (26,7 %), $p < 0,001$.

В ходе проведения ЭПР теста нами были получены следующие результаты.

Нативная конформация сывороточного альбумина (DR)

В группе добровольцев показатель DR был выше, чем в группах пациентов с циррозом печени

Таблица 3. Нативная конформация альбумина (DR) у пациентов с декомпенсированным циррозом печени и здоровых добровольцев

Table 3. Native conformation of albumin (DR) in patients with decompensated liver cirrhosis and healthy volunteers

Показатель Index	Категории Categories	DR (нативность конформации альбумина) DR (native albumin conformation)			<i>p</i>
		Me	Q1–Q3	<i>n</i>	
Исследуемые группы Groups being studied	ЦП класса В по шкале Чайлда – Пью Child – Pugh B	-0,89	-1,74 ÷ -0,19	40	$<0,001^*$ p ЦП С – ЦП В $< 0,001$ p Child – Pugh C – Child – Pugh B $< 0,001$ p здоровые – ЦП В $< 0,001$ p healthy – Child – Pugh B $< 0,001$ p здоровые – ЦП С $< 0,001$ p healthy – Child – Pugh C $< 0,001$
	ЦП класса С по шкале Чайлда – Пью Child – Pugh C	-2,42	-2,54 ÷ -2,26	30	
	Группа здоровых добровольцев Healthy volunteers	3,31	2,19–3,80	12	

Примечание. * различия показателей статистически значимы ($p < 0,05$).

Note. * differences are statistically significant ($p < 0.05$).

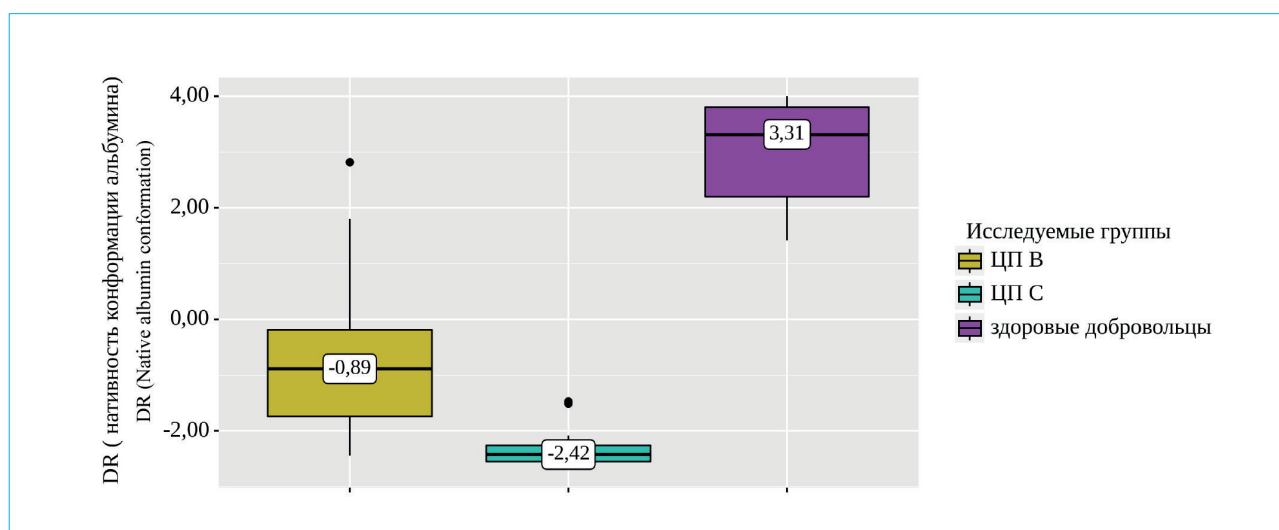


Рис. 1. Нативная конформация альбумина (DR) у пациентов с декомпенсированным циррозом печени и у здоровых добровольцев.

Fig. 1. Native albumin conformation (DR) in patients with decompensated liver cirrhosis and healthy controls

(Me = 3,31). При анализе данных пациентов с ЦП обращало на себя внимание снижение показателя нативного альбумина по мере прогрессирования заболевания. Так, наименьшие значения регистрировались в группе ЦП класса С по шкале Чайлда – Пью. Медиана показателя DR в группе ЦП В класса составляла -0,89 ($p < 0,001$), а в группе ЦП С класса – -2,42 ($p < 0,001$).

Результаты анализа представлены в таблице 3 и на рисунке 1.

Выявленные различия между исследованными группами в нативной конформации альбумина были статистически значимы ($p < 0,001$) (используемый метод: критерий Краскела – Уоллиса).

По нашему мнению, данный факт, как и высокая степень достоверности различий, могут убедительно

Таблица 4. Анализ связывающей эффективности альбумина (BE) у исследуемых групп

Table 4. Analysis of the binding efficacy of albumin (BE) in the studied groups

Показатель Index	Категории Categories	BE (связывающая эффективность) (%) DR (native albumin conformation)			p
		Me	Q1–Q3	n	
Исследуемые группы Groups being studied	ЦП класса В по шкале Чайлда – Пью Child – Pugh B	51,08	40,27–61,68	40	$p < 0,001^*$ p ЦП С – ЦП В $p < 0,001$ p Child – Pugh C – Child – Pugh B $p < 0,001$ p здоровые – ЦП В $p < 0,001$ p healthy – Child – Pugh B $p < 0,001$ p здоровые – ЦП С $p < 0,001$ p healthy – Child – Pugh C $p < 0,001$
	ЦП класса С по шкале Чайлда – Пью Child – Pugh C	25,43	20,40–32,18	30	
	Группа здоровых добровольцев Healthy volunteers	107,05	86,91–125,87	12	

Примечание. * различия показателей статистически значимы ($p < 0,05$).

Note. * differences are statistically significant ($p < 0.05$).

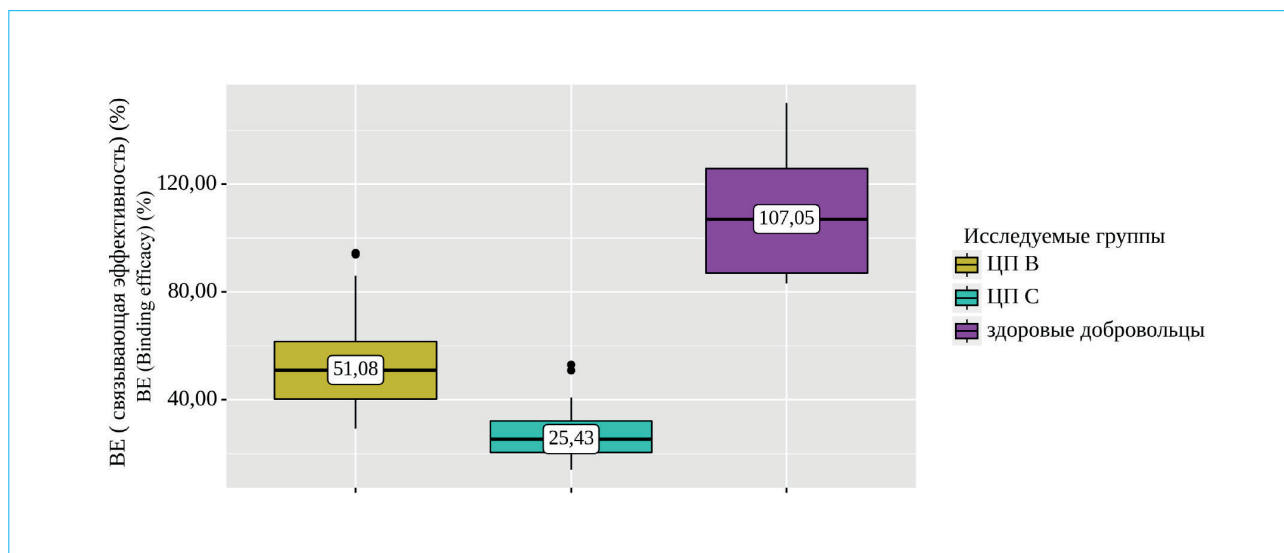


Рис. 2. Анализ связывающей эффективности альбумина (BE) у исследуемых групп

Fig. 2. Albumin binding efficacy (BE) in the groups under study

свидетельствовать в пользу концепции нарушения нормальной конформации и функциональной полноценности молекулы альбумина у пациентов с ЦП. Аналогичные данные получены в работе итальянских авторов, в которой было проанализировано меньшее число параметров [13].

Связывающая способность сывороточного альбумина (BE)

По полученным нами данным связывающая эффективность альбумина снижалась в соответствии с тяжестью ЦП ($p < 0,001$). Минимальная связывающая способность альбумина была

Таблица 5. Анализ транспортной активности альбумина (RTQ) у пациентов с декомпенсированным циррозом печени и у здоровых лиц

Table 5. Analysis of albumin transport quality (RTQ) in patients with decompensated liver cirrhosis and in healthy individuals

Показатель Index	Категории Categories	RTQ (транспортная активность) (%) RTQ (transport activity) (%)			p
		Me	Q1–Q3	n	
Исследуемые группы Groups being studied	ЦП класса В по шкале Чайлда – Пью Child – Pugh B	52,30	40,94–64,50	40	p ЦП С – ЦП В $< 0,001$ p Child – Pugh C – Child – Pugh B $< 0,001$ p здоровые – ЦП В = 0,005 p healthy – Child – Pugh B = 0,005 p здоровые – ЦП С $< 0,001$ p healthy – Child – Pugh C $< 0,001$
	ЦП класса С по шкале Чайлда – Пью Child – Pugh C	26,09	21,20–33,45	30	
	Группа здоровых добровольцев Healthy volunteers	82,17	72,73–87,09	12	

Примечание. * различия показателей статистически значимы ($p < 0,05$).

Note. * differences are statistically significant ($p < 0.05$).

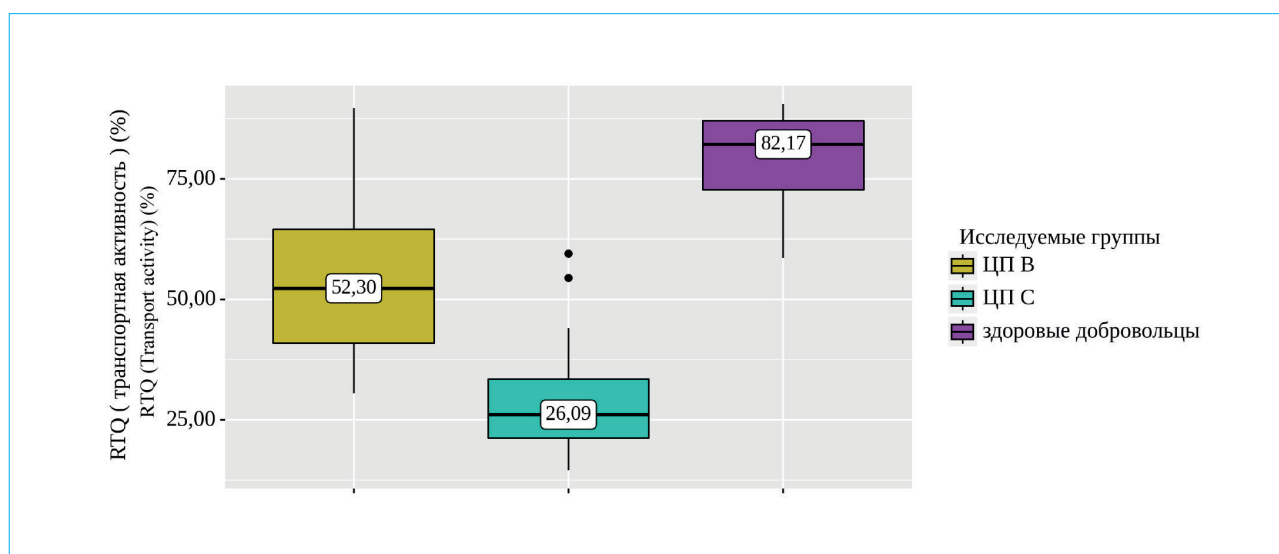


Рис. 3. Анализ транспортной активности альбумина (RTQ) у пациентов с декомпенсированным циррозом печени и у здоровых лиц.

Fig. 3. Albumin transport quality (RTQ) in patients with decompensated liver cirrhosis and healthy volunteers

обнаружена в группе пациентов с ЦП класса С по шкале Чайлда — Пью (Me = 25,43 %; $n = 30$; $p < 0,001$). В группе ЦП В связывающая способность альбумина также была существенно снижена (Me = 51,08 %) по сравнению с группой здоровых лиц ($p < 0,05$). В группе здоровых добровольцев связывающая способность ВЕ находилась в пределах нормальных значений.

Анализ связывающей активности альбумина ВЕ у исследуемых групп представлен в таблице 4 и на рисунке 2.

При оценке различий в связывающей способности альбумина нами также были получены статистически значимые различия ($p < 0,001$) между исследуемыми группами (*используемый метод: критерий Краскела — Уоллиса*). Данный результат полностью соотносится с нашими находками относительно других неонкотических свойств альбумина и говорит о комплексном характере нарушения его свойств. По-видимому, данный феномен может клинически проявляться снижением связывания альбумина с рядом лекарственных препаратов и билирубином.

Транспортная активность альбумина (RTQ)

Транспортная активность альбумина RTQ также существенно зависела от тяжести основного заболевания. RTQ не изменялась в контрольной группе (Me = 82,17 %). При этом существенное снижение данного показателя регистрировалось у пациентов с декомпенсацией цирроза, а наименьшая транспортная способность наблюдалась в группе ЦП класса С (Me = 26,09 %).

Анализ транспортной активности альбумина RTQ представлен в таблице 5 и на рисунке 3.

Различия в транспортной функции между группами также были статистически достоверными ($p < 0,001$) (*используемый метод: критерий Краскела — Уоллиса*).

Выявленные нарушения транспортной функции могут объяснять снижение возможности альбумина транспортировать неконъюгированный билирубин, а также ряд токсинов, что сочетается со снижением детоксикационной эффективности альбумина, о чем будет сказано ниже.

Детоксикационная эффективность альбумина (DTE)

Способность к детоксикации альбумина не изменялась в группе здоровых лиц (Me = 92,50). У пациентов с декомпенсированным заболеванием детоксикационный потенциал был значительно снижен: ЦП В класса Me = 44,03; ЦП С Me = 17,16. Результаты анализа представлены в таблице 6 и на рисунке 4.

Выявленные различия между группами были существенными и достоверными ($p < 0,001$) (*используемый метод: критерий Краскела — Уоллиса*). Подобная динамика выраженного снижения детоксикационной способности альбумина четко отражает тяжесть процессов системной интоксикации у больных с декомпенсированным циррозом печени.

С учетом выявленных существенных изменений функциональных свойств альбумина у пациентов с ЦП нами было принято решение также проанализировать, на сколько эти сдвиги являются следствием гипоальбуминемии или же они связаны с основным заболеванием. Для этой цели мы соотнесли распространенность этих явлений в исследуемых группах и получили следующие результаты.

Таблица 6. Анализ детоксикационной эффективности (DTE) у пациентов с декомпенсированным циррозом печени и у здоровых лиц

Table 6. Analysis of detoxification efficacy (DTE) in patients with decompensated liver cirrhosis and in healthy individuals

Показатель Index	Категории Categories	DTE (детоксикационная эффективность) (%) DTE (Detoxification Efficiency) (%)			<i>p</i>
		Me	Q1–Q3	<i>n</i>	
Исследуемые группы Groups being studied	ЦП класса В по шкале Чайлда – Пью Child – Pugh B	44,03	25,94–62,07	40	$<0,001^*$ p ЦП С – ЦП В $< 0,001$ p Child – Pugh C – Child – Pugh B $< 0,001$ p здоровые – ЦП В = 0,001 p healthy – Child – Pugh B = 0.001 p здоровые – ЦП С $< 0,001$ p healthy – Child – Pugh C $< 0,001$
	ЦП класса С по шкале Чайлда – Пью Child – Pugh C	17,16	10,35–25,00	30	
	Группа здоровых добровольцев Healthy volunteers	92,50	81,86–156,59	12	

Примечание. * различия показателей статистически значимы ($p < 0,05$).

Note. * differences are statistically significant ($p < 0.05$).

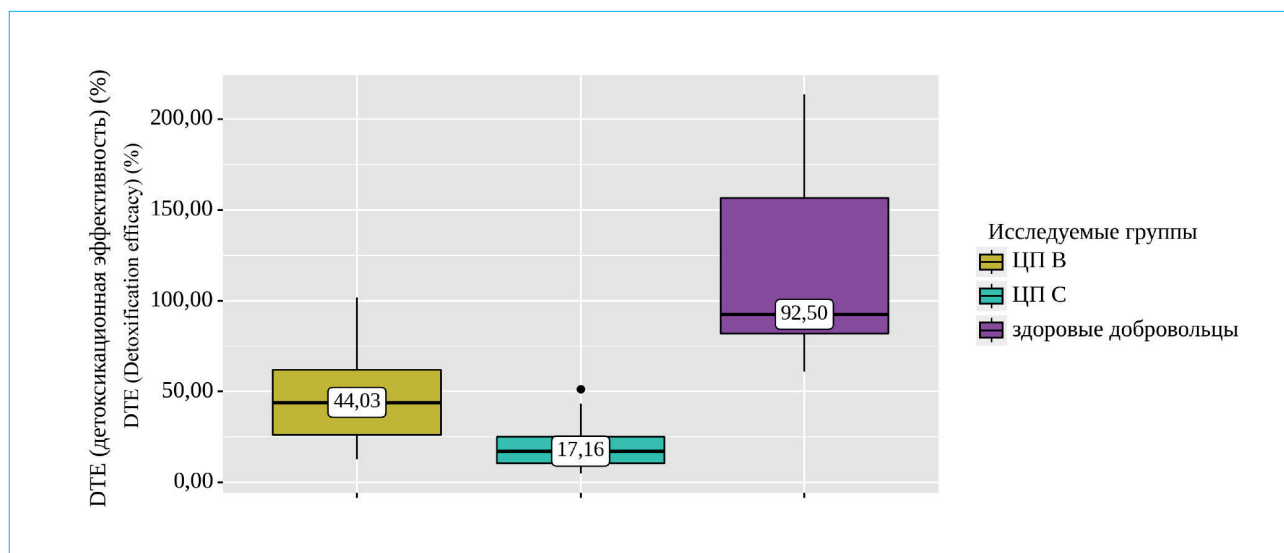


Рис. 4. Анализ детоксикационной активности альбумина (DTE) у пациентов с декомпенсированным циррозом печени и у здоровых лиц.

Fig. 4. Detoxification efficacy (DTE) in decompensated cirrhotic patients and in healthy controls

Анализ уровня сывороточного альбумина у декомпенсированных пациентов с асцитом и в здоровой популяции представлен в таблице 7 и на рисунке 5.

Выявленные нами различия между группами были статистически значимы ($p < 0,001$) (используемый метод: Хи-квадрат Пирсона).

Анализ показателя нативной конформации альбумина (DR) у исследуемых групп представлен в таблице 3 и на рисунке 6.

Было обнаружено, что, несмотря на сохранение нормальных значений сывороточного альбумина у 72,5 % пациентов с ЦП класса В и у 26,7 % с ЦП класса С, его нормальная функция была сохранной

Таблица 7. Уровень сывороточного альбумина у декомпенсированных пациентов с асцитом и у здоровых добровольцев

Table 7. Serum albumin levels in decompensated patients with ascites and in healthy volunteers

Показатель Index	Категории Categories	Исследуемые группы Study Groups			<i>p</i>
		ЦП В	ЦП С	Здоровые добровольцы	
Уровень сывороточного альбумина (г/л) Serum albumin level (g/l)	Норма Normal	29 (72,5)	8 (26,7)	12 (100,0)	$<0,001^*$ p ЦП С — ЦП В $< 0,001$ p Child-Pugh C — Child — Pugh B $< 0,001$ p здоровые — ЦП В = 0,041 p healthy — Child — Pugh B = 0,041 p здоровые — ЦП С $< 0,001$ p healthy — Child — Pugh C $< 0,001$
	Гипоальбуминемия Hypoalbuminemia	11 (27,5)	22 (73,3)	0 (0,0)	

Примечание. * различия показателей статистически значимы ($p < 0,05$).

Note. * differences are statistically significant ($p < 0.05$).

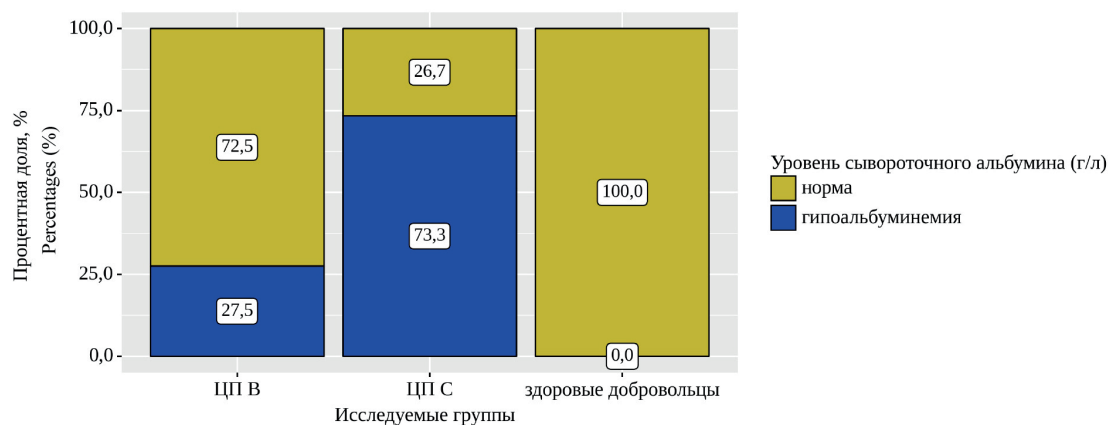


Рис. 5. Уровень сывороточного альбумина в зависимости от исследуемых групп.

Fig. 5. Serum albumin levels depending on the study groups (Liver cirrhosis Child — Pugh C and B classes and healthy volunteers)

лишь у 12,3 % при ЦП класса В, а при ЦП С не соответствовала норме ни у одного пациента (см. рис. 5, 6).

Наши результаты убедительно показали, что, помимо снижения концентрации альбумина, у пациентов с циррозом печени развивается значимая функциональная неполноценность самого

циркулирующего альбумина. Это, безусловно, усугубляет течение болезни, нарушая транспортную, детоксикационную и иные функции данной молекулы. Полученные в ходе исследования результаты являются уникальными и, по нашим данным, в литературе у исследованной категории пациентов ранее не описаны.

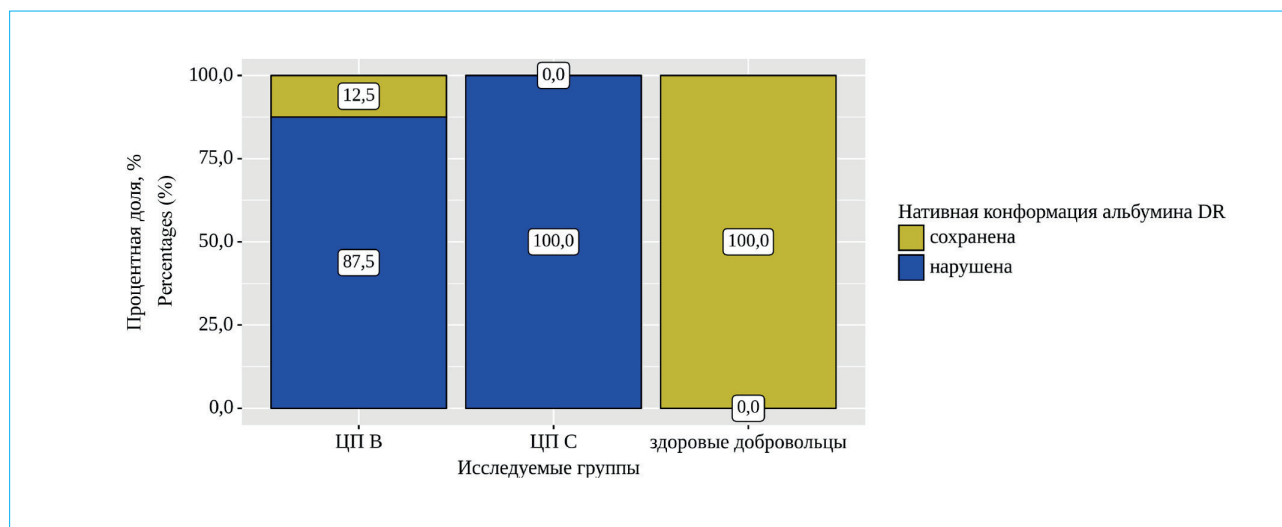


Рис. 6. Доля испытуемых в группах пациентов и здоровых добровольцев с нарушением молекулярной структуры альбумина.

Fig. 6. The proportion of subjects in groups of patients and healthy volunteers with an impaired molecular structure of albumin

Среди обсуждаемых причин повреждения белков при циррозе в ряде работ указываются такие посттрансляционные изменения, как окисление, нитрование, гликозилирование, ацетилирование и убиквитинирование. Модифицированные белки с измененной функцией способствуют дальнейшему прогрессированию патологии печени [14].

При циррозе печени к наиболее часто встречающимся изменениям альбумина на уровне посттрансляционных изменений относят обратимое и необратимое окисление остатка цистеина-34 (Cys-34), основного антиоксидантного сайта молекулы, а также неокислительные изменения, включая усечение C- и N-концевой части молекулы или гликирование — данные изменения усиливаются при прогрессировании цирроза печени и коррелируют с тяжестью заболевания [12].

Полученные нами данные подтверждают единичными работами, в которых также описаны изменения свойств альбумина у больных с циррозом печени [13, 14]. Однако в выше упомянутых работах не проводился анализ всех четырех показателей и интерпретация влияния ЦП на изменения свойств альбумина. Этот пробел в данных восполнен в нашей работе.

Заключение

Цирроз печени приводит не только к снижению концентрации альбумина, но и к значимому нарушению его функциональных свойств. Распространенность функциональных нарушений альбумина встречается достоверно чаще гипоальбуминемии *per se* у больных с ЦП: при ЦП класса В может достигать практически 90 %, при ЦП в классе С встречается у 100 % больных. Наличие нормальной концентрации сывороточного альбумина может создать эффект ложного благополучия, не отражающего функциональной неполноценности циркулирующей молекулы с позиций детоксикационной, транспортной способности и иных критически важных свойств. У пациентов с декомпенсированным циррозом печени и асцитом нарушаются структурная конфигурация молекулы альбумина и ее физиологические функции. Полученные нами данные позволяют ставить вопрос о необходимости использования ЭПР-теста для определения показаний к заместительной терапии альбумином у пациентов с ЦП и асцитом даже при нормальных значениях его сывороточной концентрации. Также большой интерес представляет использование данного теста для более прецизионной оценки тяжести ЦП.

Литература / References

1. 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
2. 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
3. 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

4. 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
5. 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
6. Naldi M., Baldassarre M., Domenicali M., Bartolini M., Caraceni P. Structural and functional integrity of human serum albumin: analytical approaches and clinical relevance in patients with liver cirrhosis. *J Pharm Biomed Anal*. 2017;144:138–53. DOI: 10.1016/j.jpba.2017.04.023
7. 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
8. 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
9. 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
10. Lotosh N.Y., Savelyev S.V., Selishcheva A.A. Glycation of albumin in vitro at normal and elevated glucose concentrations. *Pathogenesis*. 2015;13(2):42–6
11. Baldassarre M., Domenicali M., Naldi M., Laggetta M., Giannone F.A., Biselli M., et al. Albumin homodimers in patients with cirrhosis: clinical and prognostic relevance of a novel identified structural alteration of the molecule. *Sci Rep*. 2016;6:35987. DOI: 10.1038/srep35987
12. Domenicali M., Baldassarre M., Giannone F.A., Naldi M., Mastroberoberto 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
13. Baldassarre M., Naldi M., Zaccherini G., Bartoletti M., Antognoli A., Laggetta M., et al. Determination of Effective Albumin in Patients With Decompensated Cirrhosis: Clinical and Prognostic Implications. *Hepatology*. 2021;74(4):2058–73. DOI: 10.1002/hep.31798
14. Gligorijević N., Minić S., Nedić O. Structural changes of proteins in liver cirrhosis and consequential changes in their function. *World J Gastroenterol*. 2022;28(29):3780–92. DOI: 10.3748/wjg.v28.i29.3780

Сведения об авторах

Туркина Анастасия Андреевна* — аспирант кафедры пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии, 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) Министерства здравоохранения Российской Федерации. 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>

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: 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 лечебного факультета 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. Turkina* — PhD student, Department of Propaedeutics of Internal Diseases, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). Contact information: turkina_a_a@student.sechenov.ru; 119435, Moscow, Pogodinskaya str., 1, bld. 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, 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: 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 Department, Department of Propaedeutics of Internal Diseases, 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: 22.11.2022 Принята: 10.02.2023 Опубликовано: 27.02.2023
Submitted: 22.11.2022 Accepted: 10.02.2023 Published: 27.02.2023

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author



Changes in the Structural and Functional Albumin Properties in Patients with Decompensated Liver Cirrhosis

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

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

Aim: to conduct a comparative analysis of serum albumin's structural and functional properties in decompensated cirrhotic patients by means of spin prob EPR spectroscopy.

Materials and methods. The main study group included 70 patients with decompensated liver cirrhosis and ascites. The control group consisted of 12 healthy volunteers, comparable in gender and age, without liver diseases. To assess the structural and functional ability, serum albumin was analyzed by EPR spectroscopy.

Results. Albumin levels within reference intervals were found in 37 patients (59.8 %). The native albumin index decrease in cirrhotic patients as the disease progressed with the lowest values in the Child – Pugh C group ($p < 0.001$). The binding efficiency of albumin decreased in accordance with the severity of cirrhosis with minimal albumin binding capacity in the Child – Pugh C (Me = 25.43 %; $n = 30$; $p < 0.001$). The transport activity of RTQ albumin decreased in patients with decompensated cirrhosis, the lowest transport ability was observed in the Child – Pugh C group (Me = 26.09 %). In patients with decompensated disease the detoxification potential was significantly reduced: Child – Pugh B — Me = 44.03 %; Child – Pugh C — Me = 17.16 %. Despite the normal values of serum albumin in 72.5% of patients with cirrhosis B and in 26.7% in the cirrhosis C group, only 12.3% in the cirrhosis B group had normal albumin function and in cirrhosis C no patients had normal albumin function.

Conclusion. There were not only serum concentration depletion in cirrhotic patients, but also albumin physiological non-oncotic properties were violated. The severity of these changes increased with the progression of cirrhosis. Our data allow us to raise the question of the need to use the EPR test to determine indications for albumin replacement therapy in patients with cirrhosis and the presence of ascites, even at normal values of its serum concentration

Keywords: albumin, EPR spectroscopy, liver cirrhosis, native conformation (DR), properties of albumin

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

For citation: Turkina A.A., Maevskaya M.V., Zharkova M.S., Ivashkin V.T. Changes in the Structural and Functional Albumin Properties in Patients with Decompensated Liver Cirrhosis. Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology. 2023;33(1):40–50. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2023-33-1-40-50>

Изменения структурных и функциональных свойств альбумина у пациентов с декомпенсированным циррозом печени

A.A. 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: провести сравнительный анализ структуры и функциональных свойств сывороточного альбумина у пациентов с декомпенсированным циррозом печени методом спектроскопии спинного зонда с применением электронного парамагнитного резонанса (ЭПР-спектроскопии).

Материалы и методы. В основную группу исследования вошли 70 пациентов с декомпенсированным циррозом печени (ЦП) и асцитом. Контрольную группу составили 12 здоровых добровольцев, сопоставимых по полу и возрасту, не имеющих заболеваний печени. Для оценки структурной и функциональной способности альбумина проводили анализ сывороточного альбумина методом ЭПР-спектроскопии.

Результаты. Уровень альбумина в пределах референсных интервалов обнаружен у 37 пациентов (59,8 %). При ЦП показатели нативного альбумина снижаются по мере прогрессирования заболевания с наименьшими значениями в группе ЦП класса С по шкале Чайлда – Пью ($p < 0,001$). Связывающая эффективность альбумина также снижалась в соответствии с тяжестью ЦП ($p < 0,001$) с минимальными показателями в группе пациентов с ЦП класса С (Me = 25,43 %; $n = 30$; $p < 0,001$). Транспортная активность альбумина снижалась у пациентов с декомпенсацией цирроза с минимальным показателем при ЦП класса С (Me = 26,09 %). У пациентов с декомпенсированным заболеванием детоксикационная эффективность альбумина значительно снижена (ЦП класса В Me = 44,03; ЦП класса С Me = 17,16). Несмотря на нормальные значения сывороточ-

ного альбумина у 72,5 % пациентов с ЦП класса В и у 26,7 % с ЦП класса С его нормальная функция была сохраненной лишь у 12,3 % при ЦП класса В, а при ЦП класса С шкале Чайлда – Пью не соответствовала норме ни у одного пациента.

Выводы. У пациентов с циррозом печени не только снижается уровень сывороточного альбумина, но и нарушаются его физиологические неонкотические свойства. Выраженность данных нарушений возрастает по мере прогрессирования цирроза. Полученные нами данные позволяют ставить вопрос о необходимости использования ЭПР-теста для определения показаний к заместительной терапии альбумином у пациентов с ЦП и асцитом даже при нормальных значениях его сывороточной концентрации.

Ключевые слова: альбумин, ЭПР-спектроскопия, цирроз печени, нативная конформация (DR), свойства альбумина

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования: Туркина А.А., Маевская М.В., Жаркова М.С., Ивашкин В.Т. Изменения структурных и функциональных свойств альбумина у пациентов с декомпенсированным циррозом печени. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2023;33(1):40–50. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2023-33-1-40-50>

Introduction

Albumin is the most abundant protein in the vascular bed, accounting for more than half of all plasma proteins [1]. Albumin is a heart-shaped molecule with a half-life of about 19 days [2]. Due to the negative charge and high molecular weight, albumin is the main modulator of the distribution of fluids between the intravascular and intercellular space and is involved in the maintenance of oncotic pressure [3].

Recently, more and more attention has been paid to its non-oncotic properties. It binds and transports various biological substances, participates in the detoxification of endogenous and exogenous compounds, and performs antioxidant, immunomodulatory, and endothelioprotective functions [4, 5].

However, the non-oncotic properties of albumin depend on its molecular structure, which changes under the influence of physiological and pathological processes [6]. The albumin molecule consists of thirty-five cysteine residues. They are involved in the formation of disulfide bonds [7]. However, the only cysteine residue at position 34 (Cys34) remained free [8]. Albumin can exist in three states, depending on Cys34 status: mercaptalbumin with reduced Cys34, reversibly oxidized non-mercaptalbumin-1; irreversibly oxidized non-mercaptalbumin-2 [9, 10]. Reversible and irreversible oxidation of Cys34, the main antioxidant site of the molecule, as well as non-oxidative changes (glycation, cysteinylolation, sulfinylation, truncation of the C- and N-terminal part of the molecule) increase in decompensated cirrhosis and correlate with the severity of the disease and the patient's prognosis [11, 12]. In hospitalized patients, oxidized and N-terminally truncated isoforms have been independently associated with ascites, renal failure, and bacterial infection [12]. The data obtained formed the basis of the concept of "effective albumin concentration" (eAlb), which implies that the global function of albumin is associated not only with its serum concentration but also with the preservation of its structural integrity [13]. Therefore, in few modern works, it has been shown

that in decompensated liver cirrhosis, along with a quantitative deficiency of circulating albumin, damage to its molecular structure occurs. It is associated with systemic inflammation and oxidative stress [12, 13]. Simultaneously, the singularity of such works creates prerequisites for further research in this area.

Materials and methods

The research is based on data from a survey of 82 participants hospitalized at the University Clinical Hospital N 2, Moscow, the Russian Federation. All patients who have decompensated cirrhosis and ascites ($n = 70$) made up the main group, divided into two subgroups according to the severity of cirrhosis (Child – Pugh B or C classes).

The control group included 12 healthy volunteers, comparable in sex and age, without laboratory and instrumental signs of liver disease and other pathologies that could affect the properties of albumin. The study was conducted from December 2020 to October 2022.

The inclusion criteria were: the patient's informed consent to participate in the clinical trial, the established diagnosis of decompensated liver cirrhosis based on clinical, instrumental and laboratory examinations; the presence of edematous-ascitic syndrome.

The exclusion criteria include the following conditions: age less than 18 years, hepatocellular cancer and other oncological conditions, exacerbation of chronic diseases, COVID-19 infection within the last 14 days, immunodeficiency (HIV, AIDS), decompensation of concomitant pathology, postoperative period (up to 14 days), sepsis, and septic shock.

The study protocol was approved by the local ethics committee, No. 31-20 of 11/11/2020.

All included patients underwent standard medical examinations. Disease severity was assessed using the Child – Pugh severity scale.

To assess the structural and functional properties of albumin, the method of spin probe spectroscopy using electron paramagnetic resonance (EPR spectroscopy) was used.

Measurements were made on an ESR-Analysator MMS 01-08 analyzer manufactured by MedInnovation GmbH, Germany. A set of reagents for *in vitro* determination of the functionality of albumin in blood serum using the MMS-kit-SA01 spin probe, manufactured by MedInnovation GmbH, Germany.

During the study, the following indicators were evaluated:

Determination Ratio (DR) — a parameter characterizing the albumin molecule, its conformational mobility, and the flexibility;

Binding Efficiency (BE) — physicochemical characteristics of fatty acid binding sites;

Real Transport Quality (RTQ) — transport efficiency;

Detoxification Efficiency (DTE) is a detoxification ability that characterizes the efficiency of binding and evacuation of endotoxins by albumin.

The values of albumin functionality are expressed as a percentage, and the indicator of native conformation is expressed in arbitrary units.

Description of statistical analysis methods

Statistical analysis was carried out using the StatTech v. 2.8.8 (developer — Stattech LLC, Russia).

Quantitative indicators were assessed for compliance with the normal distribution using the Shapiro — Wilk test (with the number of subjects less than 50) or the Kolmogorov — Smirnov criterion (with the number of subjects more than 50).

Quantitative indicators having a normal distribution were described using arithmetic means (M) and standard deviations (SD), boundaries of the 95 % confidence interval (95 % CI).

In the absence of a normal distribution, quantitative data were described using the median (Me) and the lower and upper quartiles (Q1–Q3).

Categorical data were described with absolute values and percentages.

A comparison of two groups in terms of a quantitative indicator having a normal distribution, provided that the variances were equal, was performed using Student's t-test.

A comparison of three or more groups in terms of a quantitative indicator having a normal distribution was performed using one-way analysis of variance,

and post hoc comparisons were carried out using Tukey's test (under the condition of equality of variances), and the Games — Howell test (with unequal variances).

A comparison of two groups in terms of a quantitative indicator, the distribution of which differed from the normal one, was performed using the Mann — Whitney U-test.

A comparison of three or more groups in terms of a quantitative indicator, the distribution of which differed from the normal one, was performed using the Kruskal — Wallis test, and post hoc comparisons were performed using Dunn's test with Holm's correction.

Comparison of percentages in the analysis of four-field contingency tables was carried out using Pearson's chi-square test (with values of the expected phenomenon more than 10)

Comparison of percentages in the analysis of multifield contingency tables was performed using Pearson's chi-square test.

Characteristics of the patients included in the study

When analyzing the data we received, the groups were comparable in terms of gender and age. The groups were predominantly women ($p = 0.090$) (*method used: Pearson's chi-square*). The mean age of patients with cirrhosis was 53 ± 13 years, of healthy individuals — 42 ± 16 years. There were no statistically significant differences ($p = 0.082$) (*method used: Fisher F-test*).

The distribution by sex and age of the study participants are presented in Table 1 and 2, respectively.

The predominant cause of liver cirrhosis was alcoholic etiology (69.5 %), viral and mixed genesis of the disease were less common (7.3 % and 6.1 %, respectively). The etiology of cirrhosis did not affect the severity of the disease according to the Child — Pugh scale. There were no statistically significant differences ($p = 0.299$) (*method used: Pearson's chi-square*).

IAC grade I ascites was recorded in 28 patients (34.1 %), grade II in 26 (31.7 %), and grade III in 16 (19.5 %). In the group of Child—Pugh B, grade I ascites was observed in 25 (62.5 %) patients, grade II — in 9 (22.5 %), and grade III — in 6 (15.0 %) patients.

Table 1. Distribution by sex depending on the groups being studied

Таблица 1. Распределение участников исследования по полу

Index Показатель	Categories Категории	Исследуемые группы Study Groups		<i>p</i>
		Liver cirrhosis group <i>n</i> (%) Группа ЦП <i>n</i> (%)	Control group <i>n</i> (%) Группа контроля <i>n</i> (%)	
Sex Пол	Women Женщины	45 (64.6)	8 (66.7)	0.090
	Men Мужчины	25 (35.4)	4 (33.3)	

Table 2. Age distribution depending on the groups under study

Таблица 2. Распределение участников исследования по возрасту

Index Показатель	Categories Категории	Age Возраст			<i>p</i>
		M ± SD	95% CI 95% ДИ	<i>n</i>	
Groups being studied Исследуемые группы	Child – Pugh B ЦП класса В по шкале Чайлда – Пью	53 ± 13	48–57	40	0.082
	Child – Pugh C ЦП класса С по шкале Чайлда – Пью	51 ± 9	48–55	30	
	Healthy volunteers Группа здоровых добровольцев	42 ± 16	32–53	12	

In the Child–Pugh C: I degree – 3 (10.0 %), II degree – 17 (56.7 %), III degree – 10 (33.3 %).

Albumin levels within reference intervals were found in 37 patients (59.8 %). Child – Pugh B was diagnosed in 29 patients (72.5 %), Child – Pugh C in 8 patients (26.7 %), $p < 0.001$.

During the EPR test, we obtained the following results.

Native conformation of serum albumin (DR)

In the group of volunteers, the DR index was higher than that in the groups of patients with liver cirrhosis (Me = 3.31). When analyzing data from patients with cirrhosis, attention was drawn to the decrease in the native albumin index as the disease

progressed. Thus, the lowest values were recorded in the Child – Pugh C group. The median DR in the Child – Pugh B group was -0.89 ($p < 0.001$), and in Child – Pugh C group it was -2.42 ($p < 0.001$). The results of the analysis are presented in Table 3 and Figure 1.

The revealed differences between the groups being studied in the native albumin conformation were statistically significant ($p < 0.001$) (method used: *Kruskal – Wallis test*).

In our opinion, this fact, as well as a high degree of significance of differences, can convincingly testify in favor of the concept of violation of the normal conformation and functional properties of the albumin molecule in patients with cirrhosis. This fact is also

Table 3. Native conformation of albumin (DR) in patients with decompensated liver cirrhosis and healthy volunteers

Таблица 3. Нативная конформация альбумина (DR) у пациентов с декомпенсированным циррозом печени и здоровых добровольцев

Index Показатель	Categories Категории	DR (native albumin conformation) DR (нативность конформации альбумина)			<i>p</i>
		Me	Q1–Q3	<i>n</i>	
Groups being studied Исследуемые группы	Child – Pugh B ЦП класса В по шкале Чайлда – Пью	-0.89	-1.74; -0.19	40	p Child – Pugh C – Child – Pugh B < 0.001 $< 0.001^*$ p ЦП С – ЦП В < 0.001 p healthy – Child – Pugh B < 0.001 p здоровые – ЦП В < 0.001 p healthy – Child – Pugh C < 0.001 p здоровые – ЦП С < 0.001
	Child – Pugh C ЦП класса С по шкале Чайлда – Пью	-2.42	-2.54; -2.26	30	
	Healthy volunteers Группа здоровых добровольцев	3.31	2.19–3.80	12	

Note. * differences are statistically significant ($p < 0.05$).

Примечание. * различия показателей статистически значимы ($p < 0,05$).

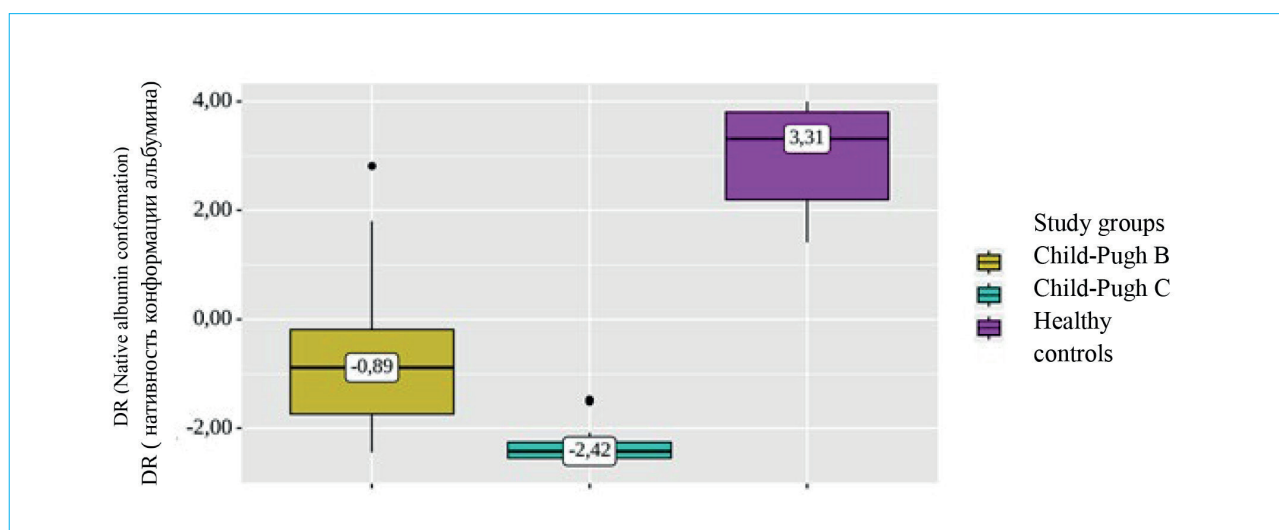


Fig. 1. Native albumin conformation (DR) in patients with decompensated liver cirrhosis and healthy controls

Рис. 1. Нативная конформация альбумина (DR) у пациентов с декомпенсированным циррозом печени и у здоровых добровольцев.

confirmed in the work of Italian authors [13]. However, their study was limited in terms of the number of parameters studied. This gap was filled in our work.

Binding efficiency of serum albumin (BE)

According to our data, the binding efficiency of albumin decreased in accordance with the severity of cirrhosis ($p < 0.001$). Minimal albumin binding capacity was found in the Child – Pugh C group

($Me = 25.43\%$; $n = 30$; $p < 0.001$) In the Child – Pugh B group, the albumin binding capacity was also significantly reduced ($Me = 51.08\%$) compared with the group of healthy individuals ($p < 0.05$). In a group of healthy volunteers, BE was within normal limits.

Analysis of the binding activity of BE albumin in the study groups is presented in Table 4 and Figure 2.

Table 4. Analysis of the binding efficacy of albumin (BE) in the studied groups

Таблица 4. Анализ связывающей эффективности альбумина (BE) у исследуемых групп

Index Показатель	Categories Категории	BE (binding efficacy) (%) BE (связывающая эффективность) (%)			p
		Me	Q1–Q3	n	
Groups being studied Исследуемые группы	Child – Pugh B ЦП класса В по шкале Чайлда – Пью	51.08	40.27–61.68	40	p Child – Pugh C – Child – Pugh B < 0.001 $< 0.001^*$ p ЦП C – ЦП B < 0.001 p healthy – Child – Pugh B < 0.001 p здоровые – ЦП B < 0.001 p healthy – Child – Pugh C < 0.001 p здоровые – ЦП C < 0.001
	Child – Pugh C ЦП класса С по шкале Чайлда – Пью	25.43	20.40–32.18	30	
	Healthy volunteers Группа здоровых добровольцев	107.05	86.91–125.87	12	

Note. * differences are statistically significant ($p < 0.05$).

Примечание. * различия показателей статистически значимы ($p < 0.05$).

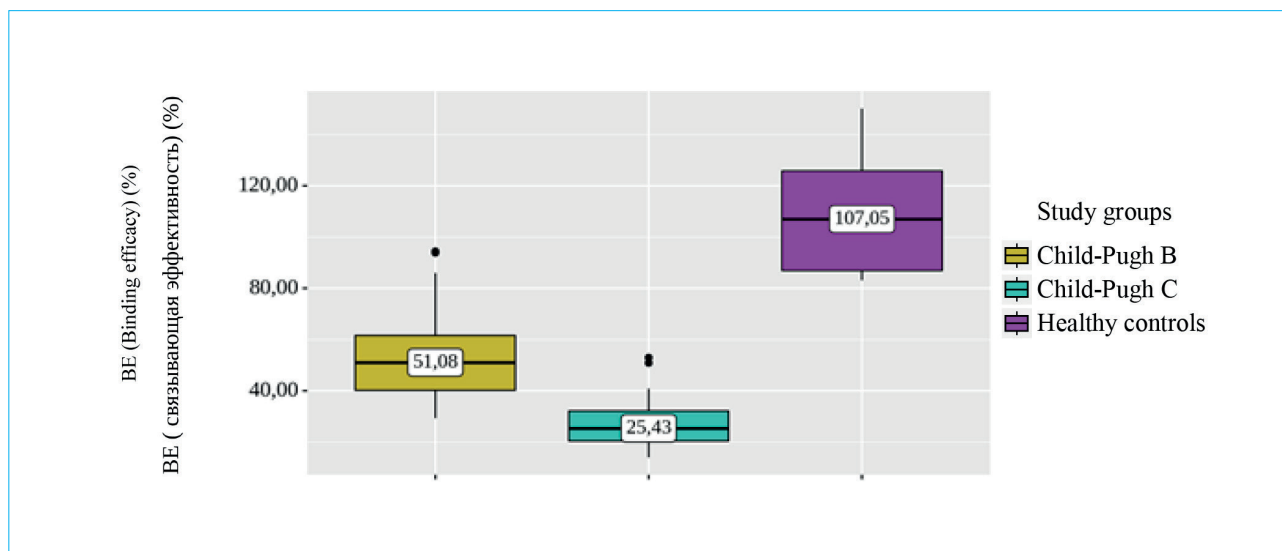


Fig. 2. Albumin binding efficacy (BE) in the groups under study

Рис. 2. Анализ связывающей эффективности альбумина (BE) у исследуемых групп.

When assessing differences in albumin binding capacity, we also obtained statistically significant differences ($p < 0.001$) between the study groups (method used: Kruskal – Wallis test). This result is fully consistent with our findings regarding other non-oncotic properties of albumin and indicates the complex nature of the violation of its properties.

Apparently, this phenomenon can be clinically manifested by a decrease in the binding ability of albumin to a number of drugs and bilirubin.

Albumin transport quality (RTQ)

The transport activity of RTQ albumin also significantly depended on the severity of the underlying

Table 5. Analysis of albumin transport quality (RTQ) in patients with decompensated liver cirrhosis and in healthy individuals

Таблица 5. Анализ транспортной активности альбумина (RTQ) у пациентов с декомпенсированным циррозом печени и у здоровых лиц

Index Показатель	Categories Категории	RTQ (транспортная активность) (%) RTQ (transport activity) (%)			p
		Me	Q1–Q3	n	
Groups being studied Исследуемые группы	Child – Pugh B ЦП класса В по шкале Чайлда – Пью	52.30	40.94–64.50	40	p Child – Pugh C – Child – Pugh B $< 0.001^*$ p ЦП С – ЦП В $< 0.001^*$ p healthy – Child – Pugh B = 0.005 p здоровые – ЦП В = 0.005 p healthy – Child – Pugh C < 0.001 p здоровые – ЦП С < 0.001
	Child – Pugh C ЦП класса С по шкале Чайлда – Пью	26.09	21.20–33.45	30	
	Healthy volunteers Группа здоровых добровольцев	82.17	72.73–87.09	12	

Note.* differences are statistically significant ($p < 0.05$).

Примечание.* различия показателей статистически значимы ($p < 0,05$).

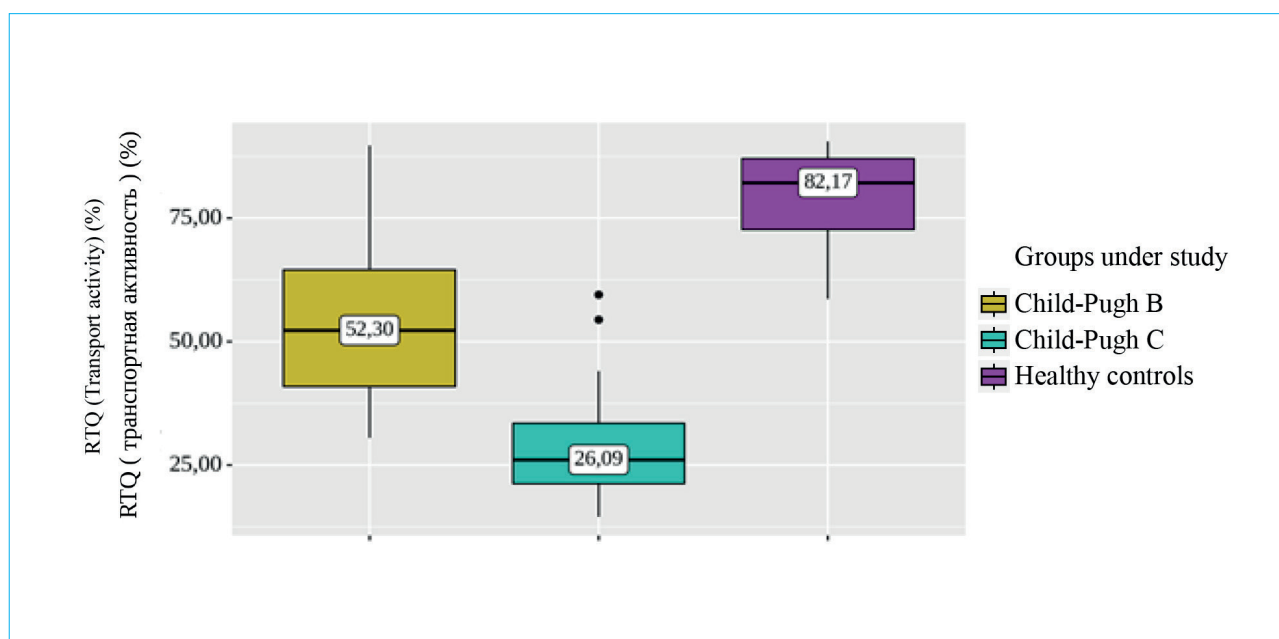


Fig. 3. Albumin transport quality (RTQ) in patients with decompensated liver cirrhosis and healthy volunteers

Рис. 3. Анализ транспортной активности альбумина (RTQ) у пациентов с декомпенсированным циррозом печени и у здоровых лиц.

disease. RTQ did not change in the control group (Me = 82.17 %). At the same time, a significant decrease in this indicator was recorded in patients with decompensated cirrhosis, and the lowest transport ability was observed in the Child – Pugh C group (Me = 26.09 %).

Analysis of the transport activity of albumin RTQ is presented in the table 5 and in figure 3.

Differences in transport function between groups were also statistically significant ($p < 0.001$) (method used: Kruskal – Wallis test).

The identified violations of the transport function can explain the decrease in the ability of albumin to transport unconjugated bilirubin, as well as a number of toxins, which is combined with a decrease in the detoxification efficiency of albumin, which will be discussed below.

Albumin Detoxification Efficiency (DTE)

We analyzed data from patients with cirrhosis and healthy study participants. According to the data obtained, the ability to detoxify did not change in the group of healthy individuals, Me = 92.50 %. In patients with decompensated disease the detoxification potential was significantly reduced: Child – Pugh B, Me = 44.03 %; Child – Pugh C, Me = 17.16 %. The results of the analysis are presented in Table 6 and Figure 4.

The observed differences between the groups were significant and significant ($p < 0.001$) (method used: Kruskal – Wallis test). Such dynamics of a pronounced decrease in the detoxification ability of albumin clearly reflects the severity of systemic

intoxication processes in patients with decompensated liver cirrhosis.

Taking into account the revealed significant changes in the functional properties of albumin in patients with cirrhosis, we also decided to analyze to what extent these changes are a consequence of hypoalbuminemia, or whether they are associated with the underlying disease. For this purpose, we correlated the prevalence of these phenomena in the study groups and obtained the following results.

An analysis of the level of serum albumin in decompensated patients with ascites and in a healthy population is presented in Table 7 and in Figure 5.

It was found that despite the preservation of normal values of serum albumin in 72.5 % of patients with cirrhosis B and in 26.7 % in the cirrhosis C group, only 12.3 % of those examined in the cirrhosis B group had normal function and in cirrhosis C did not correspond to the norm in any patient (see Fig. 5, 6).

Our results convincingly show that, in addition to a decrease in albumin concentration, patients with liver cirrhosis develop a significant functional inferiority of circulating albumin itself. This certainly aggravates the course of the disease, disrupting the transport, detoxification and other functions of this molecule. The results obtained during the study are unique and, according to our data, have not been previously described in the literature in the study category of patients.

Among the discussed causes of protein damage in cirrhosis, a number of studies indicate such

Table 6. Analysis of detoxification efficacy (DTE) in patients with decompensated liver cirrhosis and in healthy individuals

Таблица 6. Анализ детоксикационной эффективности (DTE) у пациентов с декомпенсированным циррозом печени и у здоровых лиц

Index Показатель	Categories Категории	DTE (Detoxification Efficiency) (%) DTE (детоксикационная эффективность) (%)			<i>p</i>
		Me	Q1–Q3	<i>n</i>	
Groups being studied Исследуемые группы	Child – Pugh B ЦП класса В по шкале Чайлда – Пью	44.03	25.94–62.07	40	$< 0.001^*$ p Child – Pugh C – Child – Pugh B < 0.001
	Child – Pugh C ЦП класса С по шкале Чайлда – Пью	17.16	10.35–25.00	30	$< 0.001^*$ p ЦП С – ЦП В < 0.001
	Healthy volunteers Группа здоровых добровольцев	92.50	81.86–156.59	12	p healthy – Child – Pugh B $= 0.001$ p здоровые – ЦП В $= 0.001$ p healthy – Child – Pugh C < 0.001 p здоровые – ЦП С < 0.001

Note.* differences are statistically significant ($p < 0.05$).

Примечание.* различия показателей статистически значимы ($p < 0,05$).

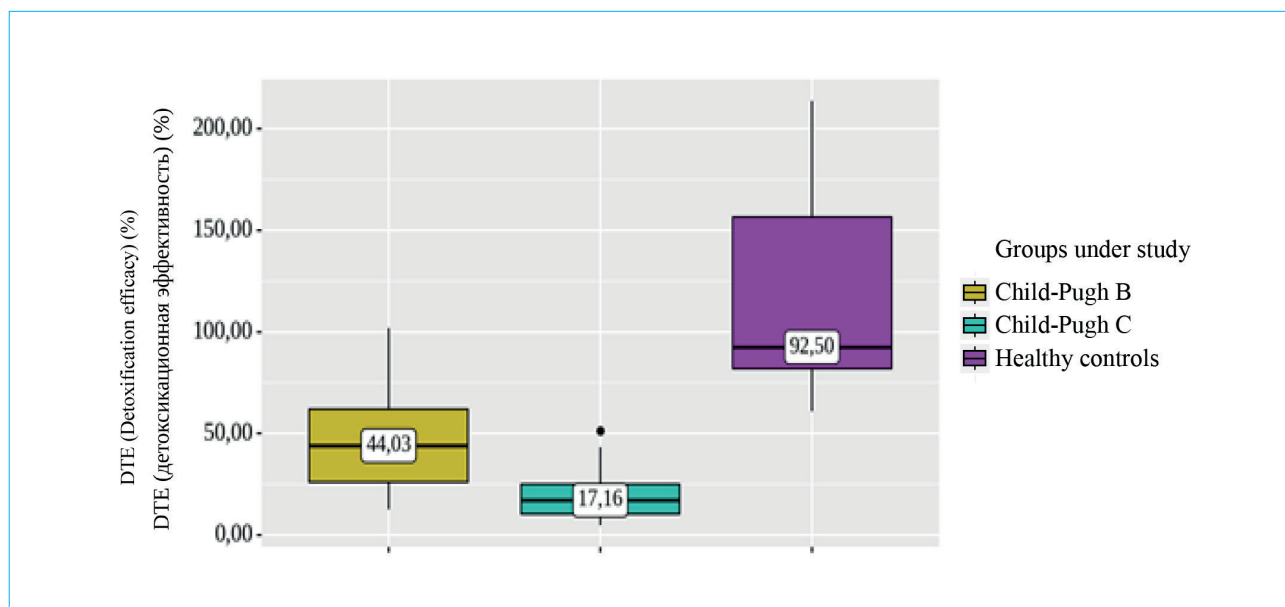


Fig. 4. Detoxification efficacy (DTE) in decompensated cirrhotic patients and in healthy controls

Рис. 4. Анализ детоксикационной активности альбумина (DTE) у пациентов с декомпенсированным циррозом печени и у здоровых лиц.

post-translational changes as oxidation, nitration, glycosylation, acetylation, and ubiquitination. Modified proteins with altered function contribute to the further progression of liver pathology [14].

In liver cirrhosis, the most common post-translational changes in albumin include reversible and

irreversible oxidation of the cysteine-34 residue (Cys-34), the main antioxidant site of the molecule, as well as non-oxidative changes, including C- and N-terminal truncation or glycation. — these changes increase with the progression of

Table 7. Serum albumin levels in decompensated patients with ascites and in healthy volunteers

Таблица 7. Уровень сывороточного альбумина у декомпенсированных пациентов с наличием асцита и у здоровых добровольцев

Index Показатель	Categories Категории	Исследуемые группы Study Groups			<i>p</i>
		Child – Pugh B	Child – Pugh C	Healthy volunteers	
Serum albumin level (g/l) Уровень сывороточного альбумина (г/л)	Normal Норма	29 (72.5)	8 (26.7)	12 (100,0)	p Child – Pugh C – Child – Pugh B < 0.001 p ЦП C – ЦП B < 0.001
	Hypoalbuminemia Гипоальбуминемия	11 (27.5)	22 (73.3)	0 (0,0)	p healthy – Child – Pugh B $= 0.041$ p здоровые – ЦП B $= 0.041$ p healthy – Child – Pugh C < 0.001 p здоровые – ЦП C < 0.001

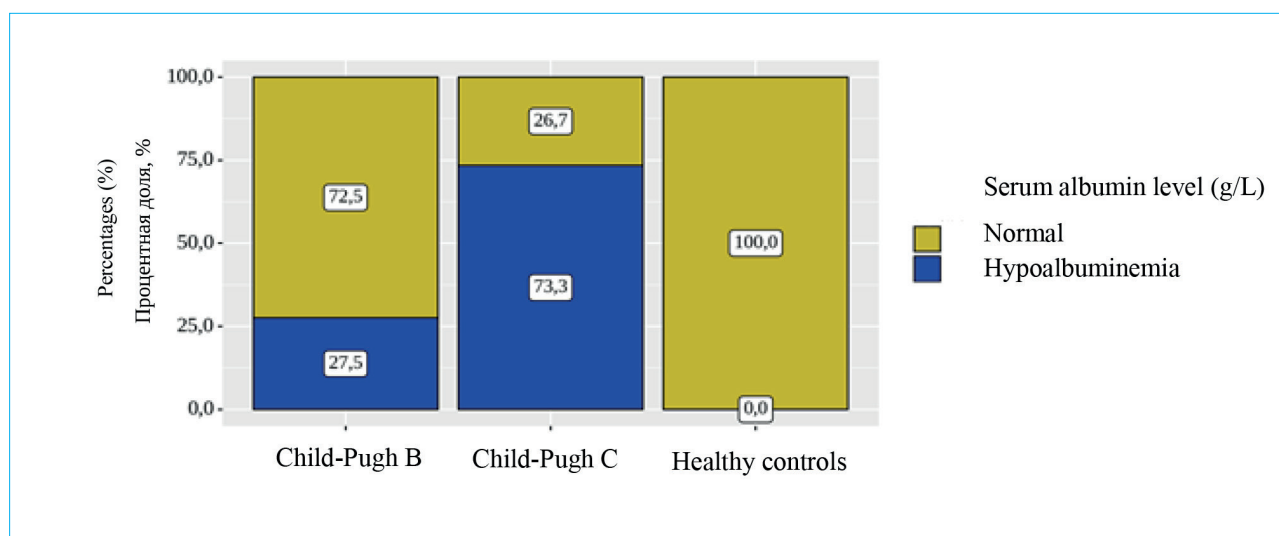
Note.* differences are statistically significant ($p < 0.05$).Примечание. * различия показателей статистически значимы ($p < 0,05$).

Fig. 5. Serum albumin levels depending on the study groups (Liver cirrhosis Child – Pugh C and B classes and healthy volunteers)

Рис. 5. Уровень сывороточного альбумина в зависимости от исследуемых групп.

liver cirrhosis and correlate with the severity of the disease [12].

Our data are confirmed by single work, which also describe changes in the properties of albumin in patients with liver cirrhosis [13, 14]. However,

in the abovementioned works, the analysis of all four indicators and the interpretation of the effect of Child-Pugh on changes in the properties of albumin were not carried out. This data gap is filled in our work.

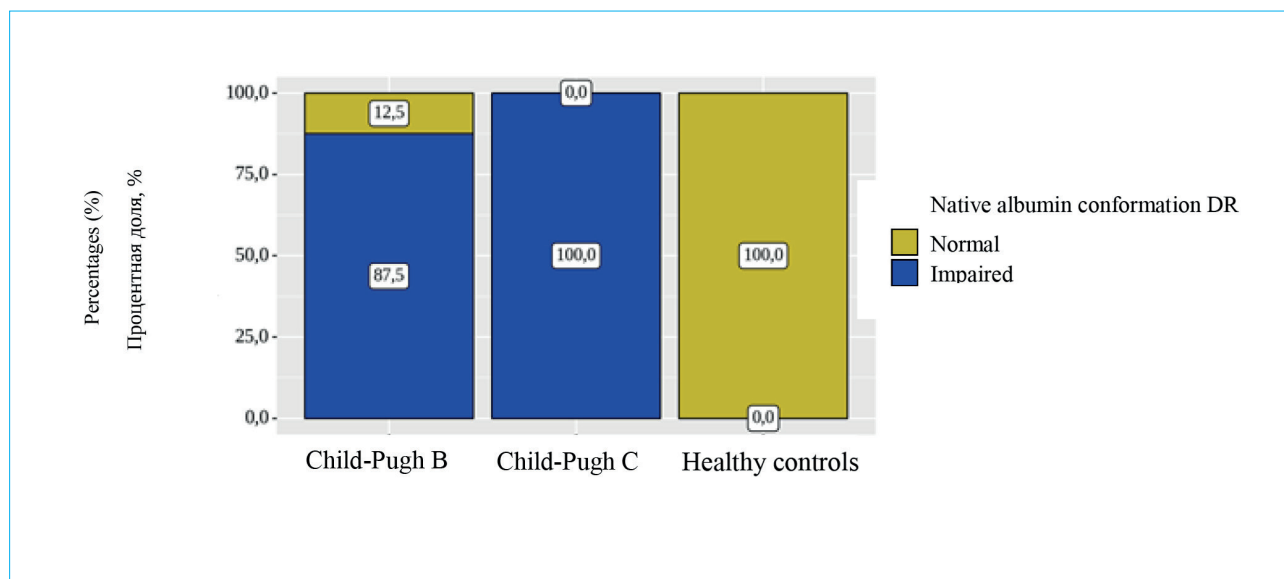


Fig. 6. The proportion of subjects in groups of patients and healthy volunteers with an impaired molecular structure of albumin

Рис. 6. Доля испытуемых в группах пациентов и здоровых добровольцев с нарушением молекулярной структуры альбумина.

Conclusion

In our work, we have shown that liver cirrhosis leads not only to a decrease in the concentration of albumin, but also to a significant violation of its functional properties. The prevalence of functional disorders of albumin occurs significantly more often than hypoalbuminemia per se in patients with cirrhosis. In class B, it can reach almost 90 %, and in class C it occurs in 100 % of patients. The presence of a normal concentration of serum albumin can create the effect of false well-being, which does not reflect the functional inferiority of the

circulating molecule from the standpoint of detoxification, transport ability and other critical properties. In patients with decompensated liver cirrhosis and the presence of ascites, the structural configuration of the albumin molecule and its physiological functions are disturbed. Our data allow us to raise the question of the need to use the EPR test to determine indications for albumin replacement therapy in patients with cirrhosis and the presence of ascites, even at normal values of its serum concentration. Also of great interest is the use of this test for a more precise assessment of the severity of cirrhosis.

References / Литература /

1. 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
2. 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
3. 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
4. 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
5. 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
6. Naldi M., Baldassarre M., Domenicali M., Bartolini M., Caraceni P. Structural and functional integrity of human serum albumin: analytical approaches and clinical relevance in patients with liver cirrhosis. *J Pharm Biomed Anal*. 2017;144:138–53. DOI: 10.1016/j.jpba.2017.04.023
7. 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
8. 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
9. 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
10. Lotosh N.Y., Savelyev S.V., Selishcheva A.A. Glycation of albumin in vitro at normal and elevated glucose concentrations. *Pathogenesis*. 2015;13(2):42–6

11. *Baldassarre M., Domenicali M., Naldi M., Laggetta M., Giannone F.A., Biselli M., et al.* Albumin homodimers in patients with cirrhosis: clinical and prognostic relevance of a novel identified structural alteration of the molecule. *Sci Rep.* 2016;6:35987. DOI: 10.1038/srep35987
12. *Domenicali M., Baldassarre M., Giannone F.A., Naldi M., Mastroberoberto 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
13. *Baldassarre M., Naldi M., Zaccherini G., Bartoletti M., Antognoli A., Laggetta M., et al.* Determination of Effective Albumin in Patients With Decompensated Cirrhosis: Clinical and Prognostic Implications. *Hepatology.* 2021;74(4):2058–73. DOI: 10.1002/hep.31798
14. *Gligorijević N., Minić S., Nedić O.* Structural changes of proteins in liver cirrhosis and consequential changes in their function. *World J Gastroenterol.* 2022;28(29):3780–92. DOI: 10.3748/wjg.v28.i29.3780

Information about the authors

Anastasia A. Turkina* — PhD student, Department of Propaedeutics of Internal Diseases, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).
Contact information: turkina_a_a@student.sechenov.ru;
119435, Moscow, Pogodinskaya str., 1, bld. 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, 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: 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 Department, Department of Propaedeutics of Internal Diseases, 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, 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) Министерства здравоохранения Российской Федерации. 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>

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: 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 лечебного факультета 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: 22.11.2022 Accepted: 10.02.2023 Published: 27.02.2023
Поступила: 22.11.2022 Принята: 10.02.2023 Опубликовано: 27.02.2023

* Corresponding author/ Автор, ответственный за переписку



Оценка тонкокишечной проницаемости у пациентов с синдромом перекреста (аутоиммунный гепатит / первичный билиарный холангит)

Д.Р. Акберова^{1,*}, А.Х. Одинцова², Д.И. Абдулганиева^{1,2}

¹ ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Казань, Российская Федерация

² ГАУЗ «Республиканская клиническая больница Министерства здравоохранения Республики Татарстан», Казань, Российская Федерация

Цель исследования: изучить состояние проницаемости тонкой кишки «двойным сахарным тестом» у пациентов с синдромом перекреста аутоиммунный гепатит / первичный билиарный холангит (АИГ/ПБХ).

Материалы и методы. В проспективное исследование были включены 56 человек. Из них 26 пациентов — с диагнозом АИГ/ПБХ, 30 человек — группа контроля. Диагноз устанавливали в соответствии с актуальными рекомендациями. Средний возраст пациентов составил $49,7 \pm 13,8$ года, у здоровых добровольцев — $48,6 \pm 9,2$ года. Определение проницаемости тонкой кишки проводилось «двойным сахарным тестом» (отношение «лактоза/маннитол» в моче) с использованием метода высокоэффективной жидкостной хроматографии — масс-спектрометрии.

Результаты. У пациентов с АИГ/ПБХ было выявлено повышение тонкокишечной проницаемости — 0,20 [0,09; 0,30] ($p < 0,001$) по сравнению с группой контроля 0,01 [0,01; 0,02]. При разделении пациентов на стадии поражения печени было выявлено повышение тонкокишечной проницаемости как на стадии гепатита — 0,19 [0,13; 0,3] ($p < 0,001$), так и на стадии ЦП — 0,18 [0,09; 0,30] ($p < 0,05$) при сравнении с группой контроля. На ранних стадиях у пациентов с синдромом перекреста (1 месяц от начала заболевания) было выявлено повышение отношения лактоза/маннитол — 0,13 [0,05; 0,26] ($p < 0,001$) по сравнению с группой контроля. Тонкокишечная проницаемость была повышена при активной форме заболевания — 0,205 [0,088; 0,284] ($p < 0,001$), неактивная форма — 0,140 [0,086; 0,316] ($p < 0,001$) по сравнению с группой контроля. При наличии портальной гипертензии тонкокишечная проницаемость была повышена — 0,18 [0,09; 0,30] ($p < 0,001$) по сравнению с группой контроля.

Выводы. У пациентов с синдромом перекреста (АИГ/ПБХ) было выявлено повышение проницаемости тонкой кишки. Вне зависимости от клинических проявлений, длительности, наличия внепеченочных проявлений у всех пациентов была повышена тонкокишечная проницаемость.

Ключевые слова: проницаемость тонкой кишки, «двойной сахарный тест», синдром перекреста, аутоиммунный гепатит / первичный билиарный холангит (АИГ/ПБХ), внепеченочные проявления

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования: Акберова Д.Р., Одинцова А.Х., Абдулганиева Д.И. Оценка тонкокишечной проницаемости у пациентов с синдромом перекреста (аутоиммунный гепатит / первичный билиарный холангит). Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2023;33(1):51–58. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2023-33-1-51-58>

Evaluation of Small Intestinal Permeability in Patients with Overlap Syndrome (Autoimmune Hepatitis/Primary Biliary Cholangitis)

Dilyara Akberova^{1,*}, Alfiya Odintcova², Diana Abdulganieva^{1,2}

¹ Kazan State Medical University, Kazan, Russian Federation

² Republican Clinical Hospital, Kazan, Russian Federation

Aim: to evaluate the state of small intestine permeability by the “double sugar test” in patients with overlap syndrome (autoimmune hepatitis / primary biliary cholangitis (AIH / PBC)).

Materials and methods. Prospectively, 56 people were included in the study. Of these, 26 were diagnosed with AIH/PBC, 30 were in the control group. The diagnosis was made in accordance with the current recommendations. The average age of patients was 49.7 ± 13.8 years, healthy volunteers — 48.6 ± 9.2 years. The determination of the permeability of the small intestine was carried out by a “double sugar test” (the ratio of lactulose/mannitol in urine), using the method of high-performance liquid chromatography — mass spectrometry.

Results. In patients with AIH/PBC, an increase in intestinal permeability was found — 0.20 [0.09; 0.30] ($p < 0.001$) compared with the control group 0.01 [0.01; 0.02]. We divided patients at the stage of liver damage. An increased small intestinal permeability was revealed: hepatitis stage — 0.19 [0.13; 0.30] ($p < 0.001$), liver cirrhosis stage — 0.18 [0.09; 0.30] ($p < 0.05$) compared with the control group. In the early stages of disease (1 month from the onset of the disease) had an increased lactulose/mannitol ratio — 0.13 [0.05; 0.26] ($p < 0.001$) compared to the control group. In the presence of portal hypertension (PH), small intestinal permeability was increased — 0.18 [0.09; 0.30] ($p < 0.001$) compared with the control group.

Conclusions. An increase in small bowel permeability was found in patients with overlapping syndrome. All patients had increased intestinal permeability (regardless of the presence of extrahepatic manifestations).

Keywords: small intestine permeability, “double sugar test”, overlap syndrome, autoimmune hepatitis / primary biliary cholangitis (AIH/PBC), extrahepatic manifestations

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

For citation: Akberova D., Odintcova A., Abdulganieva D. Evaluation of Small Intestinal Permeability in Patients with Overlap Syndrome (Autoimmune Hepatitis/Primary Biliary Cholangitis). Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology. 2023;33(1):51–58. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2023-33-1-51-58>

В настоящее время активно изучается вопрос о пусковых механизмах развития аутоиммунных заболеваний печени (АЗП), особенностях их прогрессирования, возможностях эффективной терапии [1]. Помимо классических АЗП, таких как аутоиммунный гепатит (АИГ), первичный билиарный холангит (ПБХ) и первичный склерозирующий холангит (ПСХ), со своими собственными диагностическими критериями, существует сочетание АИГ и холестатических заболеваний печени (ПСХ, ПБХ) [2–5]. Данное иммунопатологическое состояние называется «синдром перекреста» [2, 6–8]. Синдром перекреста не является отдельной нозологической формой аутоиммунной природы, а представляет собой различные варианты манифестации клинических фенотипов, которые характерны для пациентов с АЗП [2, 9–11].

Хорошо известно, что люди с одним аутоиммунным заболеванием более склонны к развитию других аутоиммунных заболеваний. Считается, что у этих пациентов имеется иммунологическая дисфункция и взаимодействие между генетическими, иммунологическими, экологическими и гормональными факторами играет определенную роль в развитии заболевания [2, 6, 7]. Среди внепеченочных иммунных расстройств при АИГ наиболее распространенными называют аутоиммунные заболевания щитовидной железы: тиреоидит Хашимото, болезнь Грейвса и неутонченный аутоиммунный тиреоидит [12–14]. P.L. Bittencourt et al. [15] показали, что внепеченочные иммуноопосредованные нарушения, обозначаемые как сопутствующие аутоиммунные нарушения, возникают примерно в 22–46 % случаев при АИГ 1-го типа и в 20–34 % случаев при АИГ 2-го типа [16].

Тесная взаимосвязь между печенью и кишечником влияет на развитие и прогрессирование паренхиматозных заболеваний печени. Печень получает около 75 % своих запасов крови из кишечника [17]. Клетки Купфера в печени служат важнейшей защитной системой, которая выводит токсины и патогенные микроорганизмы, попадающие в портальную вену из кишечника [18,

19]. Изменения слизистой оболочки кишечника структурно-функционального характера могут повышать ее проницаемость. Среди структурных нарушений, приводящих к повышению проницаемости тонкой кишки, следует назвать портальную гипертензию и снижение соотношения ворсин/крипт [19]. Одним из наиболее чувствительных методов оценки проницаемости тонкой кишки является «двойной сахарный тест» [20].

Цель исследования состояла в оценке состояния проницаемости тонкой кишки «двойным сахарным тестом» у пациентов с синдромом перекреста АИГ/ПБХ.

Материалы и методы

В проспективное исследование были включены 56 человек, из них 26 с диагнозом АИГ/ПБХ (98 % женщин и 2 % мужчин) и 30 человек — группа контроля. Средний возраст пациентов — $49,7 \pm 13,8$ года, в группе здоровых добровольцев — $48,6 \pm 9,2$ года.

Проведение исследования было одобрено локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО «Казанский ГМУ» Минздрава России (выписка из протокола № 10 от 23 декабря 2020 г.) и ГАУЗ «РКБ МЗ РТ». Все процедуры, выполняемые в исследованиях с участием людей, соответствовали этическим стандартам национального исследовательского комитета, а также Хельсинкской декларации 1964 года и ее более поздним поправкам.

Критериями включения в исследование служили: возраст пациентов старше 18 лет; подписанное информированное согласие об участии в исследовании; достоверные клинико-лабораторные данные, подтверждающие диагноз «синдром перекреста». Критерии исключения из исследования: наличие маркеров вирусных гепатитов; болезнь Вильсона — Коновалова; неалкогольный стеатогепатит; алкогольная болезнь печени; лекарственный гепатит; беременность и период лактации; отказ пациента от участия в исследовании; наличие

активных или хронических инфекций в стадии обострения; нежелательная реакция на маннитол и/или лактулозу.

Контрольная группа была представлена 30 добровольцами, которые не имели заболеваний пищеварительной системы и ближайших родственников с АЗП, а также не принимали каких-либо лекарственных средств.

Пациенты с синдромом перекреста были осмотрены врачами: терапевтом, гастроэнтерологом, эндокринологом, ревматологом. Диагноз устанавливался в соответствии с рекомендациями по АИГ — IAHG (2011) [7], ПБХ — EASL (2017) [21] и AASLD (2019) [22].

Определение тонкокишечной проницаемости методом «двойного сахарного теста» (лактулоза/маннитол) было проведено у пациентов с синдромом перекреста (АИГ/ПБХ) и в группе здоровых добровольцев. Перед началом исследования у пациентов брали мочу. Затем они выпивали раствор смеси, содержащий 5 г лактулозы, 10 г маннитола и 40 г сукралозы, растворенных в 100 мл воды. Пациенты собирали мочу в течение следующих 6 часов. Мочу каждого испытуемого хранили в контейнере, содержащем тимерозал в качестве консерванта. Мочу перемешивали, точно измеряли объем, образец из каждого анализа замораживали и транспортировали на сухом льду в лабораторию. До проведения лабораторного анализа образцы хранились при температуре -20°C . Результаты по проницаемости толстой кишки (уровень сукралозы) (нмоль/л) не отражены в данной статье.

Двойной сахарный тест проводили методом высокоэффективной жидкостной хроматографии — масс-спектрометрией (ВЭЖХ-МС) на хроматографе

Agilent 1260 Infinity (Agilent Technologies, Inc., США), сопряженном с масс-спектрометром ABSciex 5600 (AB Sciex, США).

Статистическая обработка и анализ полученных результатов осуществлялись с помощью программы SPSS версии 28, Statistica версии 12.5 (Statsoft) и Microsoft Excel 2013 г. Распределение изучаемых параметров было отличным от нормального, поэтому описание признаков представлено в виде $Me [Q1; Q3]$, где Me — медиана, $Q1$ и $Q3$ — первый и третий квартиль соответственно. Для парного сравнения был использован критерий Манна — Уитни. Полученные различия считали статистически значимым при $p < 0,05$.

Применялись непараметрические статистические методы. Определяли среднее значение и 95 % доверительный интервал.

Результаты исследования

Из клинических проявлений у пациентов с синдромом перекреста наблюдались желтуха в 57,7 % случаев, дискомфорт в животе в 53,8 %, суставной синдром в 55 %, аутоиммунный тиреодит (АИТ) в 42,3 %. У 30,7 % пациентов доказана стадия цирроза печени.

При изучении тонкокишечной проницаемости у пациентов с синдромом перекреста (АИГ/ПБХ) было обнаружено повышение тонкокишечной проницаемости — отношение лактулоза/маннитол составило 0,2 [0,088; 0,3] ($p < 0,001$), в группе контроля — 0,013 [0,01; 0,025]. При разделении пациентов на стадии поражения печени было выявлено, что на стадии гепатита у 8 (30,7 %) пациентов с синдромом перекреста (АИГ/ПБХ)

Таблица 1. Лабораторные показатели пациентов

Table 1. Laboratory parameters of patients

Показатель Parameter	Дебют In the beginning of disease	
	M $\pm$ SD	95% ДИ 95% CI
Гемоглобин, г/л Hemoglobin, g/l	110,0 $\pm$ 7,4	94,67–125,33
АЛТ, Ед/л ALT, U/L	125,10 $\pm$ 13,72	95,80–153,31
АСТ, Ед/л AST, U/L	118,60 $\pm$ 13,82	90,08–147,13
Щелочная фосфатаза, Ед/л Alkaline phosphatase, U/l	489,85 $\pm$ 67,30	350,62–629,08
ГГТП, Ед/л GGT, U/L	381,70 $\pm$ 58,95	258,31–505,09
Общий билирубин, мкмоль/л Total bilirubin, umol/l	31,17 $\pm$ 5,40	19,98–42,35
Альбумин, г/л Albumin, g/l	46,95 $\pm$ 0,63	45,58–48,33
Общий IgG, мг/мл Total IgG, mg/ml	17,60 $\pm$ 1,22	14,81–19,87
Гамма-глобулин, г/л Gamma globulin, g/l	25,35 $\pm$ 0,91	23,38–27,32

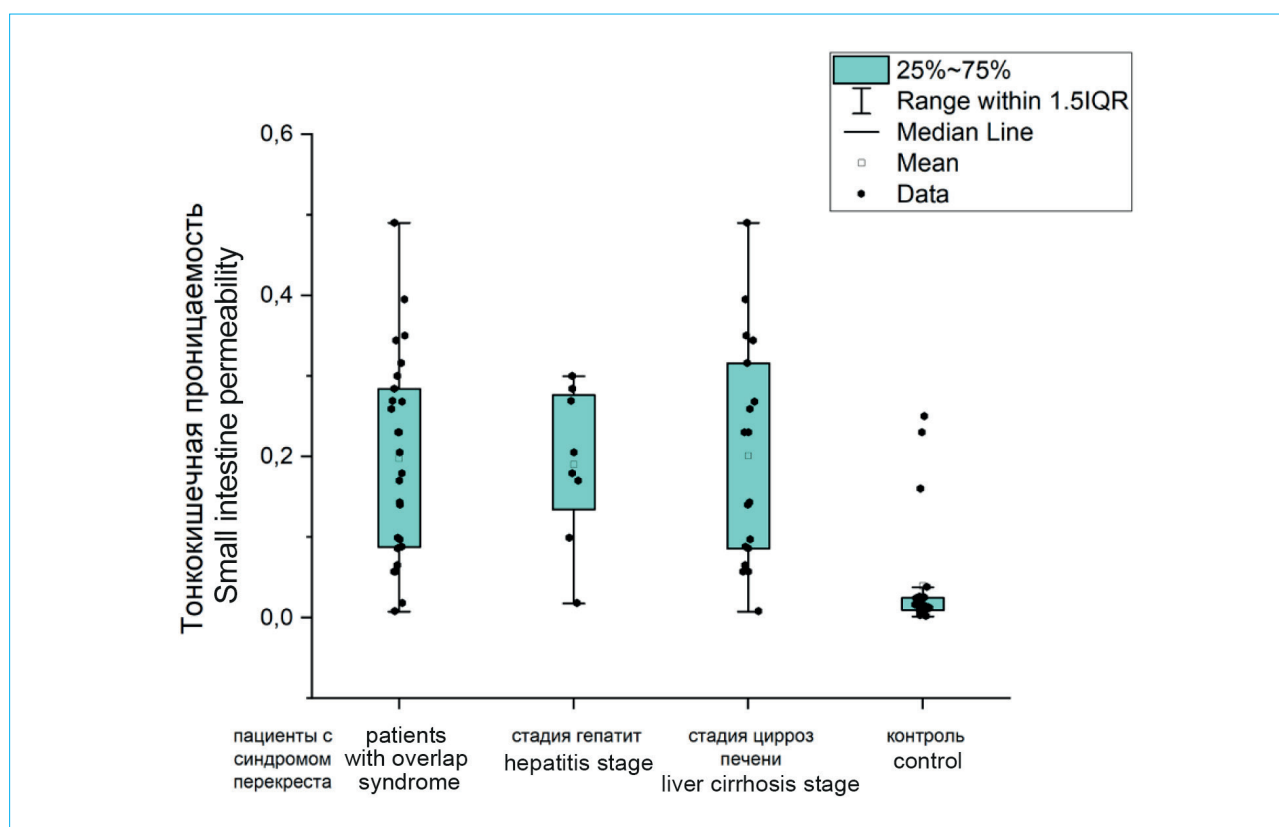


Рис. 1. Отношение лактулоза/маннитол у пациентов с синдромом перекреста АИГ/ПБХ

Fig. 1. Lactulose/mannitol ratio in patients with overlap syndrome (AIG/PBC)

тонкокишечная проницаемость была повышена — 0,19 [0,13; 0,3] ($p < 0,001$) — по сравнению с группой контроля, у 18 (69,3 %) пациентов с ЦП — 0,18 [0,086; 0,3] ($p < 0,05$) — по сравнению с группой контроля также наблюдалось повышение тонкокишечной проницаемости (рис. 1).

Состояние тонкокишечной проницаемости проанализировано в зависимости от длительности течения синдрома перекреста (АИГ/ПБХ). Интересным оказался факт, что уже на ранних стадиях (1 месяц от начала заболевания) у пациентов с синдромом перекреста было повышено отношение лактулоза/маннитол — 0,13 [0,05; 0,261] ($p < 0,001$). При длительности до 6 месяцев — 0,268 [0,097; 0,284] ($p < 0,001$), от 6 месяцев до 1 года — 0,114 [0,072; 0,245] ($p < 0,001$), более 1 года — 0,205 [0,099; 0,3] ($p < 0,001$) по сравнению с группой контроля (рис. 2).

Вне зависимости от класса ЦП по Чайлду — Пью в изучаемой группе пациентов было повышено отношение лактулоза/маннитол (табл. 2).

При оценке активности синдрома перекреста АИГ/ПБХ у пациентов была повышена проницаемость тонкой кишки: с активной формой заболевания в 88,5 % случаев — 0,205 [0,088; 0,284] ($p < 0,001$), у пациентов с неактивной формой заболевания в 11,5 % случаев — 0,14 [0,086; 0,316] ($p < 0,001$) — по сравнению с группой контроля (табл. 2).

В 31 % случаев у пациентов с синдромом перекреста АИГ/ПБХ отмечалась портальная гипертензия (ПГ). Вне зависимости от наличия или отсутствия ПГ тонкокишечная проницаемость была повышена в каждой группе пациентов: 0,18 [0,09; 0,304] ($p < 0,001$) и 0,19 [0,065; 0,28] ($p < 0,001$) соответственно (табл. 2).

У 55 % пациентов с синдромом перекреста АИГ/ПБХ с суставным синдромом была повышена тонкокишечная проницаемость — 0,17 [0,099; 0,27] ($p < 0,05$) — по сравнению с группой контроля. В 42,3 % случаев пациентов с синдромом перекреста АИГ/ПБХ с АИТ также была повышена тонкокишечная проницаемость — 0,17 [0,097; 0,3] ($p < 0,05$) — по сравнению с группой контроля (табл. 2).

Повышение тонкокишечной проницаемости было выявлено независимо от проводимой терапии урсодезоксихолевой кислотой (УДХК) или глюкокортикостероидами (ГКС).

Обсуждение

В нашем исследовании было выявлено повышение тонкокишечной проницаемости у пациентов с синдромом перекреста (0,2 [0,088; 0,3] ($p < 0,001$)) по сравнению с группой контроля (0,013 [0,01; 0,025]). Уже на стадии гепатита отношение лактулоза/маннитол (0,19 [0,13; 0,3] ($p < 0,001$))

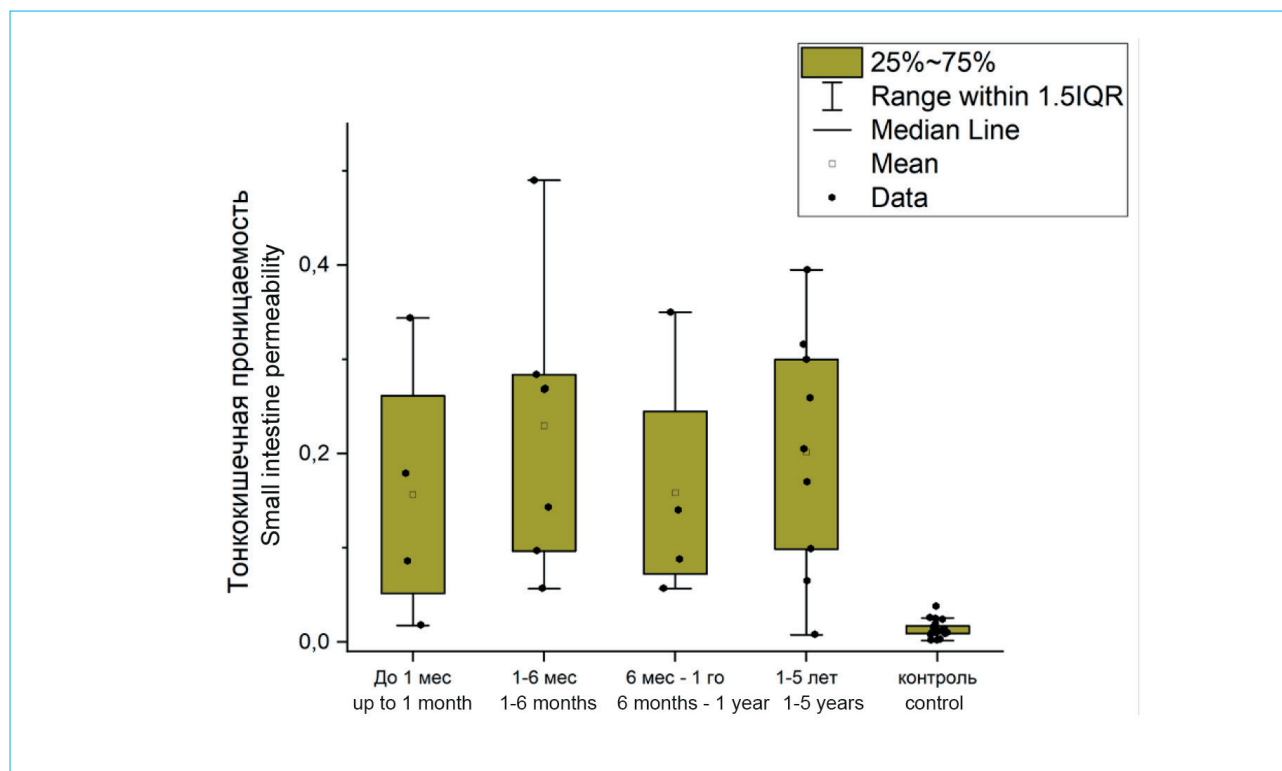


Рис. 2. Отношение лактулоза/маннитол у пациентов с синдромом перекреста в зависимости от длительности заболевания

Fig. 2. The ratio of lactulose / mannitol in patients with overlap syndrome (AIH/PBC) depending on the duration of the disease

было выше, чем в группе контроля. С прогрессированием синдрома перекреста в цирроз также сохранялось повышение проницаемости тонкой кишки (0,18 [0,086; 0,3] ($p < 0,05$)) по сравнению с группой контроля. Повышение кишечной проницаемости не зависело от продолжительности заболевания ($p < 0,001$), активности заболевания ($p < 0,001$), портальной гипертензии ($p < 0,001$). Интересным фактом явилось выявление повышения отношения лактулоза/маннитол у пациентов уже в дебюте заболевания (в течение 1 месяца от момента появления первых признаков синдрома перекреста) по сравнению с группой контроля.

Иммуновоспалительные заболевания тесно ассоциированы с изменением кишечного микробиома [23], с чем связывают изменения кишечной проницаемости.

J. Benjamin et al. [24] при анализе отношения лактулоза/маннитол определили, что экскреция маннитола была увеличена у пациентов с циррозом печени различной этиологии (алкогольной, вирусной). Авторы объяснили данные результаты повреждением плотных контактов и уменьшением высоты ворсинок в результате портальной энтеропатии у пациентов с портальной гипертензией. J. Such et al. [25] описали у пациентов с ЦП и синдромом ПГ структурные и функциональные изменения кишечного барьера (застой, отек слизистой

оболочки) вследствие расширения межклеточных пространств, которые могут быть вторичными вследствие ПГ и приводят к повышению кишечной проницаемости и, вероятно, к бактериальной транслокации. K. Norman et al. [26] показали, что у пациентов с декомпенсированным алкогольным ЦП кишечная проницаемость была повышена за счет изменения плотных контактов и изменения морфологии кишечной стенки. В нашем исследовании также была повышена тонкокишечная проницаемость при портальной гипертензии по сравнению с группой контроля.

Хорошо известно, что у пациентов с АЗП часто выявляются внепеченочные аутоиммунные заболевания. АИТ наиболее часто ассоциирован с АЗП [3, 14]: в 10–23 % случаев [11, 12]. В нашем исследовании была выявлена высокая частота АИТ у пациентов с синдромом перекреста — 42 % случаев. Такая же тенденция наблюдалась и в исследовании Q. Zeng et al. [3] — 34,9 % случаев у пациентов с АЗП. Проницаемость тонкой кишки была повышена при АИТ (составила 0,17 [0,097; 0,3] ($p < 0,05$)) и у пациентов с артралгиями (0,17 [0,099; 0,27] ($p < 0,05$)) по сравнению с группой контроля. Q. Zeng et al. [3] предполагают, что наличие АИТ не изменяло клинического течения или тяжести АЗП. Особенности клинического течения АЗП были практически одинаковыми у пациентов

Таблица 2. Клинические особенности синдрома перекреста и показатели кишечной проницаемости
Table 2. Clinical features of the overlap syndrome (AIH/PBC) and intestinal permeability indicators

Sight Заболевание/признак		N	Лактулоза/маннитол Ratio lactulose/mannitol
ЦП по Чайлду – Пью Child – Pugh	A	3	0,316 [0,068; 0,37]**
	B	6	0,8 [0,14; 0,23]**
	C	9	0,09 [0,08; 0,26]**
Активность Activity	Активный Active	23	0,205 [0,088; 0,284]**
	Неактивный Not active	3	0,14 [0,086; 0,316]**
Портальная гипертензия Portal hypertension	Наличие Yes	8	0,18 [0,09; 0,304]**
	Отсутствие No	18	0,19 [0,065; 0,28]**
Внепеченочные проявления Extrahepatic reveals	С артралгиями With joint syndrome	13	0,17 [0,099; 0,27]*
	Без артралгий Without joint syndrome	13	0,2 [0,088; 0,28]*
	С АИТ With autoimmune thyroid	11	0,17 [0,097; 0,3]*
	Без АИТ Without autoimmune thyroid	15	0,2 [0,086; 0,28]*
Терапия Treatment	УДХК UDCA	11	0,2 [0,97; 0,7]**
	ГКС Steroids	14	0,18 [0,06; 0,28]**
Контроль Control group		30	0,013 [0,01; 0,025]

Примечание. * $p < 0,05$ по сравнению с группой контроля; ** $p < 0,001$ по сравнению с группой контроля.

Note. * $p < 0.05$ compared to the control group; ** $p < 0.001$ compared to the control group.

с АЗП с и без АИТ, о чем свидетельствует отсутствие существенных различий симптомов, биохимических показателей, гистологической стадии у пациентов с АЗП [3]. В нашем исследовании у пациентов с синдромом перекреста без АИТ также была повышена тонкокишечная проницаемость (0,2 [0,086; 0,28] ($p < 0,05$)) по сравнению с группой контроля.

При оценке проводимой терапии у пациентов с синдромом перекреста тонкокишечная проницаемость была изменена при приеме ГКС, что может

быть объяснено наличием двух аутоиммунных заболеваний печени у пациента с синдромом перекреста (АИГ/ПБХ).

Выводы

У пациентов с синдромом перекреста АИГ/ПБХ даже в дебюте заболевания, а также на стадиях гепатита и цирроза печени, вне зависимости от длительности заболевания, активности, наличия внепеченочных проявлений было выявлено повышение тонкокишечной проницаемости.

Литература / References

1. Бугеверов А.О. Серонегативный аутоиммунный гепатит. *Рос журн гастроэнтерол гепатол колопроктол.* 2017;27(2):27–33. [Buyeverov A.O. Seronegative autoimmune hepatitis. *Rus J Gastroenterol Hepatol Coloproctol.* 2017;27(2):27–33 (In Russ.)]. DOI: 10.22416/1382-4376-2017-27-2-27-33
2. Martínez Casas O.Y., Díaz Ramírez G.S., Marín Zuluaga J.I., Santos Ó., Muñoz Maya O., Donado Gómez J.H., et al. Autoimmune hepatitis – primary biliary cholangitis overlap syndrome. Long-term outcomes of a retrospective cohort in a university hospital. *Gastroenterol Hepatol.* 2018;41(9):544–52. DOI: 10.1016/j.gastrohep.2018.05.019
3. Zeng Q., Zhao L., Wang C., Gao M., Han X., Chen C., et al. Relationship between autoimmune liver disease and autoimmune thyroid disease: a cross-sectional study. *Scand J Gastroenterol.* 2020;55(2):216–21. DOI: 10.1080/00365521.2019.1710766
4. Абдулганиева Д.И., Одинцова А.Х., Мухаметова Д.Д., Черемина Н.А. Семейные случаи аутоиммунных заболеваний печени. *Эффективная фармакотерапия.* 2019;15(28):62–5. [Abdulganieva D.I., Odintsova A.Kh.,

- Mukhametova D.D., Cheremina N.A. Family Cases of Autoimmune Liver Disease. Effective pharmacotherapy. 2019; 15(28):62–5 (In Russ.]. DOI: 10.33978/2307-3586-2019-15-28-62-65
5. Liu C., Wang Y.L., Yang Y.Y., Zhang N.P., Niu C., Shen X.Z., Wu J. Novel approaches to intervene gut microbiota in the treatment of chronic liver diseases. *The FASEB Journal*. 2021;35(10):e21871. DOI: 10.1096/fj.202100939R
 6. Castro F.A., Liu X., Försti A., Ji J., Sundquist J., Sundquist K., Hemminki K. Increased risk of hepatobiliary cancers after hospitalization for autoimmune disease. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. 2014;12(6):1038–45. DOI: 10.1016/j.cgh.2013.11.007
 7. Boberg K.M., Chapman R.W., Hirschfield G.M., Lohse A.W., Manns M.P., Schrupf E. Overlap syndromes: the International Autoimmune Hepatitis Group (IAIHG) position statement on a controversial issue. *Journal of hepatology*. 2011;54(2):374–85. DOI: 10.1016/j.jhep.2010.09.002
 8. Lemoine S., Heurque A., Bouzib C., Hanslik B., Gournay J., Nguyen-Khac E., Bourliere M. Non-invasive diagnosis and follow-up of autoimmune hepatitis. *Clinics and Research in Hepatology and Gastroenterology*. 2022;46(1):101772. DOI: 10.1016/j.clinre.2021.101772
 9. Ивашкин В.Т., Маев И.В. Болезни печени и желчевыводящих путей. М.: М-Весту, 2005. [Ivashkin V.T., Mayev I.V. Diseases of the liver and biliary tract. Moscow: M-Vesti, 2005 (In Russ.)].
 10. Ивашкин В.Т. Аутоиммунные заболевания печени в практике клинициста. М.: М-Весту, 2001. [Ivashkin V.T. Autoimmune liver diseases in the practice of a clinician. Moscow: M-Vesti, 2001 (In Russ.)].
 11. Manns M.P., Czaja A.J., Gorham J.D., Krawitt E.L., Mieli-Vergani G., Vergani D., Vierling J.M. Diagnosis and management of autoimmune hepatitis. *Hepatology*. 2010;51(6):2193–213. DOI: 10.1002/hep.23584
 12. Muratori P., Fabbr. A., Lalanne C., Lenzi M., Muratori L. Autoimmune liver disease and concomitant extrahepatic autoimmune disease. *European Journal of Gastroenterology Hepatology*. 2015;27(10):1175–9. DOI: 10.1097/MEG.0000000000000424
 13. Wong G.W., Yeong T., Lawrence D., Yeoman A.D., Verm. S., Heneghan M.A. Concurrent extrahepatic autoimmunity in autoimmune hepatitis: implications for diagnosis, clinical course and long-term outcomes. *Liver International*. 2017;37(3):449–57. DOI: 10.1111/liv.13236
 14. Floreani A., De Martin S., Secchi M. F., Cazzagon N. Extrahepatic autoimmunity in autoimmune liver disease. *European journal of internal medicine*. 2019;59:1–7. DOI: 10.1016/j.ejim.2018.10.014
 15. Bittencourt P.L., Farias A.Q., Porta G., Cancado E.L., Miura I., Pugliese R., Carrilho F.J. Frequency of concurrent autoimmune disorders in patients with autoimmune hepatitis: effect of age, gender, and genetic background. *Journal of clinical gastroenterology*. 2008;42(3):300–5. DOI: 10.1097/MCG.0b013e31802dbdfc
 16. Efe C., Wahlin S., Ozaslan E., Berlot A.H., Purnak T., Murator, L., Muratori P. Autoimmun hepatitis/primary biliary cirrhosis overlap syndrome and associated extrahepatic autoimmune diseases. *European journal of gastroenterology hepatology*. 2012;24(5):531–4. DOI: 10.1097/MEG.0b013e328350f95b
 17. Bilzer M., Rogge F., Gerbes A.L. Role of Kupffer cells in host defense and liver disease. *Liver International*. 2006;26(10):1175–86. DOI: 10.1111/j.1478-3231.2006.01342.x
 18. Odenwald M.A., Turner J.R. The intestinal epithelial barrier: a therapeutic target? *Nature reviews Gastroenterology hepatology*. 2017;14(1):9–21. DOI: 10.1038/nrgastro.2016.169
 19. Pinzone M.R., Celesia B.M., Di Rosa M., Cacopardo B., Nunnari G. Microbial translocation in chronic liver diseases. *International journal of microbiology*. 2012(12):694629. DOI: 10.1155/2012/694629
 20. Dastyk M., Dastyk M., Novotná H., Čihalová J. Lactulose/mannitol test and specificity, sensitivity, and area under curve of intestinal permeability parameters in patients with liver cirrhosis and Crohn's disease. *Digestive diseases and sciences*. 2008;53:2789–92. DOI: 10.1007/s10620-007-0184-8
 21. Hirschfield G.M., Beuers U., Corpechot C., Invernizzi P., Jones D., Marziani M., Schramm C. EASL Clinical Practice Guidelines: The diagnosis and management of patients with primary biliary cholangitis. *Journal of hepatology*. 2017;67(1):145–72. DOI: 10.1016/j.jhep.2017.03.022
 22. Mack C.L., Adams D., Assis D.N., Kerker N., Manns M.P., Mayo M.J., Czaja A.J. Diagnosis and management of autoimmune hepatitis in adults and children: 2019 practice guidance and guidelines from the American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatology*. 2020;72(2):671–722. DOI: 10.1002/hep.31065
 23. Czaja A.J. Factoring the intestinal microbiome into the pathogenesis of autoimmune hepatitis. *World Journal of Gastroenterology*. 2016;22(42):9257. DOI: 10.3748/wjg.v22.i42.9257
 24. Benjamin J., Singla V., Arora I., Sood S., Joshi Y.K. Intestinal permeability and complications in liver cirrhosis: A prospective cohort study. *Hepatology Research*. 2013;43(2):200–7. DOI: 10.1111/j.1872-034X.2012.01054.x
 25. Such J., Guardiola J.V., de Juan J., Casellas J.A., Pascual S., Aparicio J.R., Pérez-Mateo M. Ultrastructural characteristics of distal duodenum mucosa in patients with cirrhosis. *European journal of gastroenterology hepatology*. 2002;14(4):371–6.
 26. Norman K., Pirlich M., Schulzke J.D., Smoliner C., Lochs H., Valentini L., Bühner S. Increased intestinal permeability in malnourished patients with liver cirrhosis. *European journal of clinical nutrition*. 2012;66(10):1116–9. DOI: 10.1038/ejcn.2012.104

Сведения об авторах

Акберова Диляра Рашатовна* — кандидат медицинских наук, ассистент кафедры госпитальной терапии, ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации. Контактная информация: dile4ek@mail.ru; 420012, г. Казань, ул. Бутлерова, д. 49. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0109-0509>

Information about the authors

Dilyara R. Akberova* — Cand. Sci. (Med.), assistant professor, Chair of Hospital Therapy, Kazan State Medical University. Contact information: dile4ek@mail.ru; 420012, Kazan, Butlerova str., 49. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0109-0509>

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

Абдулганиева Диана Ильдаровна — доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой госпитальной терапии ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Контактная информация: diana_s@mail.ru;

420012, г. Казань, ул. Бутлерова, д. 49.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7069-2725>

Одинцова Альфия Харисовна — кандидат медицинских наук, заведующая отделением гастроэнтерологии ГАУЗ «Республиканская клиническая больница Министерства здравоохранения Республики Татарстан».

Контактная информация: odincovaa@yandex.ru;

420064, г. Казань, Оренбургский тракт, д. 138.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1270-5457>

Diana I. Abdulganieva — Dr. Sci. (Med.), Head of the Chair of Hospital Therapy, Kazan State Medical University.

Contact information: diana_s@mail.ru;

420012, Kazan, Butlerova str., 49.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7069-2725>

Alfiya Kh. Odintcova — Cand. Sci. (Med.), Head of the Gastroenterology Department, Republic Clinical Hospital of the Tatarstan.

Contact information: odincovaa@yandex.ru;

420064, Kazan, Orenburg tract, 138.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1270-5457>

Поступила: 27.06.2022 Принята: 25.10.2022 Опубликована: 27.02.2023

Submitted: 27.06.2022 Accepted: 25.10.2022 Published: 27.02.2023



Evaluation of Small Intestinal Permeability in Patients with Overlap Syndrome (Autoimmune Hepatitis/Primary Biliary Cholangitis)

Dilyara R. Akberova^{1,*}, Alfiya I. Odintcova², Diana Kh. Abdulganieva^{1,2}

¹ Kazan State Medical University, Kazan, Russian Federation

² Republican Clinical Hospital, Kazan, Russian Federation

Aim: to evaluate the state of small intestine permeability by the “double sugar test” in patients with overlap syndrome (autoimmune hepatitis / primary biliary cholangitis (AIH / PBC)).

Materials and methods. Prospectively, 56 people were included in the study. Of these, 26 were diagnosed with AIH/PBC, 30 were in the control group. The diagnosis was made in accordance with the current recommendations. The average age of patients was 49.7 ± 13.8 years, healthy volunteers — 48.6 ± 9.2 years. The determination of the permeability of the small intestine was carried out by a “double sugar test” (the ratio of lactulose/mannitol in urine), using the method of high-performance liquid chromatography — mass spectrometry.

Results. In patients with AIH/PBC, an increase in intestinal permeability was found — $0.20 [0.09; 0.30]$ ($p < 0.001$) compared with the control group $0.01 [0.01; 0.02]$. We divided patients at the stage of liver damage. An increased small intestinal permeability was revealed: hepatitis stage — $0.19 [0.13; 0.30]$ ($p < 0.001$), liver cirrhosis stage — $0.18 [0.09; 0.30]$ ($p < 0.05$) compared with the control group. In the early stages of disease (1 month from the onset of the disease) had an increased lactulose/mannitol ratio — $0.13 [0.05; 0.26]$ ($p < 0.001$) compared to the control group. In the presence of portal hypertension (PH), small intestinal permeability was increased — $0.18 [0.09; 0.30]$ ($p < 0.001$) compared with the control group.

Conclusions. An increase in small bowel permeability was found in patients with overlapping syndrome. All patients had increased intestinal permeability (regardless of the presence of extrahepatic manifestations).

Keywords: small intestine permeability, “double sugar test”, overlap syndrome, autoimmune hepatitis / primary biliary cholangitis (AIH/PBC), extrahepatic manifestations

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

For citation: Akberova D., Odintcova A., Abdulganieva D. Evaluation of Small Intestinal Permeability in Patients with Overlap Syndrome (Autoimmune Hepatitis/Primary Biliary Cholangitis). Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology. 2023;33(1):51–58. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2023-33-1-51-58>

Оценка тонкокишечной проницаемости у пациентов с синдромом перекреста (аутоиммунный гепатит / первичный билиарный холангит)

Д.Р. Акберова^{1,*}, А.Х. Одинцова², Д.И. Абдулганиева^{1,2}

¹ ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Казань, Российская Федерация

² ГАУЗ «Республиканская клиническая больница Министерства здравоохранения Республики Татарстан», Казань, Российская Федерация

Цель исследования: изучить состояние проницаемости тонкой кишки «двойным сахарным тестом» у пациентов с синдромом перекреста аутоиммунный гепатит / первичный билиарный холангит (АИГ/ПБХ).

Материалы и методы. В проспективное исследование были включены 56 человек. Из них 26 пациентов — с диагнозом АИГ/ПБХ, 30 человек — группа контроля. Диагноз устанавливали в соответствии с актуальными рекомендациями. Средний возраст пациентов составил $49,7 \pm 13,8$ года, у здоровых добровольцев — $48,6 \pm 9,2$ года. Определение проницаемости тонкой кишки проводилось «двойным сахарным тестом» (отношение «лактuloза/маннитол» в моче) с использованием метода высокоэффективной жидкостной хроматографии — масс-спектрометрии.

Результаты. У пациентов с АИГ/ПБХ было выявлено повышение тонкокишечной проницаемости — $0,20 [0,09; 0,30]$ ($p < 0,001$) по сравнению с группой контроля $0,01 [0,01; 0,02]$. При разделении пациентов на стадии поражения печени было выявлено повышение тонкокишечной проницаемости как на стадии гепатита — $0,19 [0,13; 0,3]$ ($p < 0,001$), так и на стадии ЦП — $0,18 [0,09; 0,30]$ ($p < 0,05$) при сравнении с группой контроля.

На ранних стадиях у пациентов с синдромом перекреста (1 месяц от начала заболевания) было выявлено повышение отношения лактулоза/маннитол — 0,13 [0,05; 0,26] ($p < 0,001$) по сравнению с группой контроля. Тонкокишечная проницаемость была повышена при активной форме заболевания — 0,205 [0,088; 0,284] ($p < 0,001$), неактивная форма — 0,140 [0,086; 0,316] ($p < 0,001$) по сравнению с группой контроля. При наличии портальной гипертензии тонкокишечная проницаемость была повышена — 0,18 [0,09; 0,30] ($p < 0,001$) по сравнению с группой контроля.

Выводы. У пациентов с синдромом перекреста (АИГ/ПБХ) было выявлено повышение проницаемости тонкой кишки. Вне зависимости от клинических проявлений, длительности, наличия внепеченочных проявлений у всех пациентов была повышена тонкокишечная проницаемость.

Ключевые слова: проницаемость тонкой кишки, «двойной сахарный тест», синдром перекреста, аутоиммунный гепатит / первичный билиарный холангит (АИГ/ПБХ), внепеченочные проявления

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования: Акберова Д.Р., Одинцова А.Х., Абдулганиева Д.И. Оценка тонкокишечной проницаемости у пациентов с синдромом перекреста (аутоиммунный гепатит / первичный билиарный холангит). Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2023;33(1):51–58. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2023-33-1-51-58>

Currently, the question of the triggering mechanisms of the development of autoimmune liver diseases (ALD), the features of their progression, and the possibilities of effective therapy are being actively studied [1]. In addition to classical ALD such as autoimmune hepatitis (AIH), primary biliary cholangitis (PBC) and primary sclerosing cholangitis (PSC), with their own diagnostic criteria, there is a combination of AIH and cholestatic liver diseases (PSC, PBC) [2–5]. This immunopathological condition is called overlap syndrome [2, 6–8]. Overlap syndrome is not a separate nosological form of autoimmune nature, it represents various variants of the manifestation of clinical phenotypes that are characteristic of patients with ALD [2, 9–11].

It is well known that people with one autoimmune disease are more likely to develop other autoimmune diseases. These patients have immunological dysfunction, and the interaction between genetic, immunological, environmental and hormonal factors which plays a role in the development of the disease [2, 6, 7]. Among extrahepatic immune disorders in AIH, the most common are autoimmune thyroid diseases (AIT)- Hashimoto's thyroiditis, Graves' disease and unspecified autoimmune thyroiditis [12–14]. P.L. Bittencourt et al. [15] showed that extrahepatic immune-mediated disorders, designated as concomitant autoimmune disorders, occur in approximately 22–46 % of cases with type 1 AIH, and in 20–34 % of cases with type 2 AIH [16].

The close relationship between the liver and intestine affects the development and progression of parenchymal liver diseases. The liver receives about 75 % of its blood reserves from the intestine [17]. Kupfer cells in the liver serve as the most important protective system that removes toxins and pathogenic microorganisms entering the portal vein from the intestine [18, 19]. Changes in

the intestinal mucosa of a structural and functional nature can increase its permeability. Among the structural disorders that lead to an increase in the permeability of the small intestine, portal hypertension and a decrease in the villi/crypt ratio should be mentioned [19]. One of the most sensitive methods for assessing the permeability of the small intestine is the “double sugar test” [20].

The aim of the study was to evaluate the state of permeability of the small intestine by a “double sugar test” in patients with overlap syndrome AIH/PBC.

Material and methods

The prospective study included 56 people, 26 of them with a diagnosis of overlap syndrome AIH/PBC (98 % of women and 2 % of men) and 30 people in the control group. The average age of patients was 49.7 ± 13.8 years, in the group of healthy volunteers — 48.6 ± 9.2 years.

The study was approved by the Local Ethics Committee of the Kazan State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation (extract from Protocol No. 10 of December 23, 2020) and the State Medical Institution “RCH of the Ministry of Health of the Republic of Tatarstan”. All procedures carried out in human studies complied with the ethical standards of the National Research Committee, as well as the Helsinki Declaration of 1964 and its later amendments.

The criteria for inclusion in the study were: the age of patients over 18 years old; signed informed consent to participate in the study; reliable clinical and laboratory data confirming the diagnosis of overlap syndrome. Exclusion criteria from the study: the presence of markers of viral hepatitis; Wilsons disease; non-alcoholic steatohepatitis; alcoholic liver

disease; drug hepatitis; pregnancy and lactation; refusal of the patient to participate in the study; the presence of active or chronic infections in the acute stage; an undesirable reaction to mannitol and / or lactulose.

The control group was represented by 30 volunteers who did not have diseases of the digestive system and closest relatives with ALD, and also did not take any medications.

Patients with overlap syndrome were examined by doctors: internist, gastroenterologist, endocrinologist, rheumatologist. The diagnosis was established in accordance with the recommendations of AIH – IAIHG (2011) [7], PBC – EASL (2017) [21] and AASLD (2019) [22].

The determination of small intestine permeability by the “double sugar test” (lactulose/mannitol) was carried out in patients with overlap syndrome (AIH/PBC) and in a group of healthy volunteers. Before starting the study, urine was taken from patients. Then they drank a mixture solution containing 5 g of lactulose, 10 g of mannitol and 40 g of sucralose dissolved in 100 ml of clean water. The patients collected urine for the next 6 hours. The urine of each subject was stored in a container containing thimerosal as a preservative. The urine was mixed, the volume was accurately measured, each sample was frozen and transported on dry ice to the laboratory. Prior to the laboratory analysis, the samples were stored at a temperature of -20°C . The results on colon permeability (sucralose level) (nmol/L) are not reflected in this article.

The double sugar test was performed by high-performance liquid chromatography – mass spectrometry on an Agilent 1260 Infinity chromatograph (Agilent Technologies, Inc., USA) coupled with an ABSciex 5600 mass spectrometer (AB Sciex, USA).

Statistical processing and analysis of the obtained results was carried out using the program SPSS version 28, Statistica version 12.5 (Statsoft) and Microsoft Excel 2013. The distribution of the studied parameters was different from normal, so the description of the features is presented in the form of Me [Q1; Q3], where Me is the median, Q1 and Q3 are the first and third quartile, respectively. The Mann – Whitney criterion was used for paired comparison. The differences obtained were considered statistically significant at $p < 0.05$. Nonparametric statistical methods were used. The mean value and 95 % confidence interval were determined.

Research results

In clinical manifestations in patients with overlap syndrome jaundice was observed in 57.7 % of cases, abdominal discomfort in 53.8 %, joint syndrome in 55 %, autoimmune thyroiditis (AIT) in 42.3 %. In 30.7 % of patients were at the stage of liver cirrhosis.

In the study of small intestinal permeability in patients with overlap syndrome (AIH/PBC) was found an increase in small intestinal permeability – the lactulose/mannitol ratio was

Table 1. Laboratory parameters of patients

Таблица 1. Лабораторные показатели пациентов

Parameter Показатель	In the beginning of disease Дебют	
	M $\pm$ SD	95% CI 95% ДИ
Hemoglobin, g/L Гемоглобин, г/л	110.0 $\pm$ 7.4	94.67–125.33
ALT, U/L АЛТ, Ед/л	125.10 $\pm$ 13.72	95.80–153.31
AST, U/L АСТ, Ед/л	118.60 $\pm$ 13.82	90.08–147.13
Alkaline phosphatase, U/L Щелочная фосфатаза, Ед/л	489.85 $\pm$ 67.30	350.62–629.08
GGT, U/L ГГТ, Ед/л	381.70 $\pm$ 58.95	258.31–505.09
Total bilirubin, $\mu\text{mol/L}$ Общий билирубин, мкмоль/л	31.17 $\pm$ 5.40	19.98–42.35
Albumin, g/L Альбумин, г/л	46.95 $\pm$ 0.63	45.58–48.33
Total IgG, mg/ml Общий IgG, мг/мл	17.60 $\pm$ 1.22	14.81–19.87
Gamma globulin, g/L Гамма-глобулин, г/л	25.35 $\pm$ 0.91	23.38–27.32

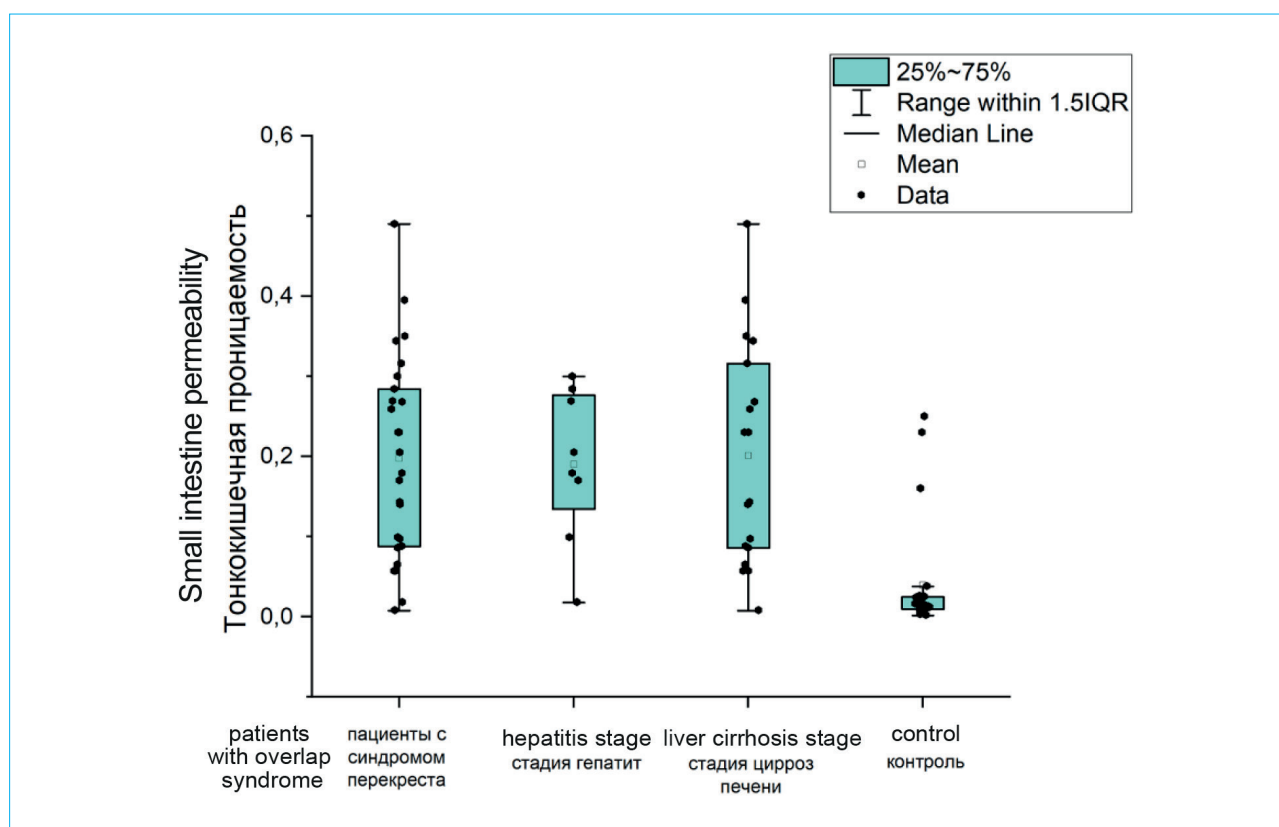


Fig. 1. Lactulose/mannitol ratio in patients with overlap syndrome (AIH/PBC)

Рис. 1. Отношение лактулоза/маннитол у пациентов с синдромом перекреста АИГ/ПБХ

0.2 [0.088; 0.3] ($p < 0.001$), in the control group 0.013 [0.01; 0.025]. When separating patients at the stage of liver damage it was revealed that at the stage of hepatitis was 8 (30.7 %) patients with overlap syndrome (AIH/PBC), the small intestinal permeability was increased — 0.19 [0.13; 0.3] ($p < 0.001$) — compared with the control group, in 18 (69.3 %) patients with liver cirrhosis — 0.18 [0.086; 0.3] ($p < 0.05$) — in comparison with the control group, an increase in small intestine permeability was also observed (Fig. 1).

The state of small intestinal permeability was analyzed depending on the duration of the course of the overlap syndrome (AIH/PBC). An interesting fact turned out to be that already in the early stages (1 month from the onset of the disease), the lactulose/mannitol ratio was increased in patients with overlap syndrome (AIH/PBC) — 0.13 [0.05; 0.261] ($p < 0.001$). With a duration of up to 6 months — 0.268 [0.097; 0.284] ($p < 0.001$), from 6 months to 1 year — 0.114 [0.072; 0.245] ($p < 0.001$), more than 1 year — 0.205 [0.099; 0.3] ($p < 0.001$) compared with the control group (Fig. 2).

Regardless of the Child — Pugh class the lactulose/mannitol ratio was increased in the studied group of patients (Table 2).

When assessing the activity of the overlap syndrome (AIH/PBC) the permeability of the small intestine was increased in patients with an active form of the disease in 88.5 % of cases — 0.205 [0.088; 0.284] ($p < 0.001$), and in patients with an inactive form of the disease in 11.5 % of cases — 0.14 [0.086; 0.316] ($p < 0.001$) compared to the control group (Table 2).

Portal hypertension (PH) was observed in 31 % of cases in patients with overlap syndrome (AIH/PBC). Regardless of the presence or absence of PH the small intestinal permeability was increased in each group of patients — 0.18 [0.09; 0.304] ($p < 0.001$) and 0.19 [0.065; 0.28] ($p < 0.001$) respectively (Table 2).

In 55 % of patients with overlap syndrome (AIH/PBC) with joint syndrome the small intestinal permeability was increased — 0.17 [0.099; 0.27] ($p < 0.05$) compared with the control group. In 42.3 % of cases of patients with overlap syndrome (AIH/PBC) with AIT the small intestinal permeability was also increased — 0.17 [0.097; 0.3] ($p < 0.05$) compared with the control group (Table 2).

An increase in small intestinal permeability was detected regardless of the therapy with ursodeoxycholic acid (UDCA) or glucocorticosteroids (GCS).

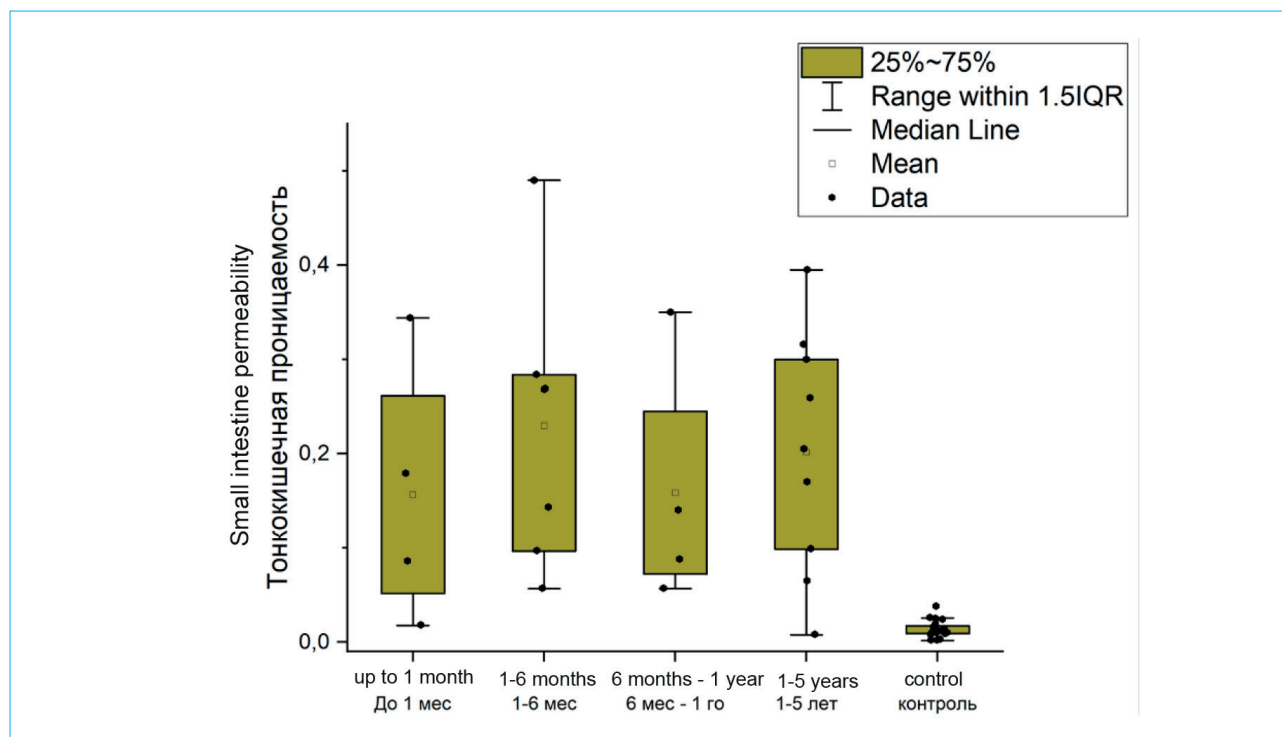


Fig. 2. The ratio of lactulose / mannitol in patients with overlap syndrome (AIH/PBC) depending on the duration of the disease

Рис. 2. Отношение лактулоза/маннитол у пациентов с синдромом перекреста в зависимости от длительности заболевания

Discussion

In our study, an increase in small intestinal permeability was revealed in patients with overlap syndrome (AIH/PBC) (0.2 [0.088; 0.3] ($p < 0.001$)) compared with the control group (0.013 [0.01; 0.025]). Already at the hepatitis stage the ratio lactulose/mannitol (0.19 [0.13; 0.3] ($p < 0.001$)) was higher than in the control group. With the progression of the overlap syndrome (AIH/PBC) into cirrhosis an increase in the permeability of the small intestine also persisted (0.18 [0.086; 0.3] ($p < 0.05$)) compared to the control group. The increase in intestinal permeability did not depend on the duration of the disease ($p < 0.001$), disease activity ($p < 0.001$), portal hypertension ($p < 0.001$). An interesting fact was the detection of an increase in the lactulose/mannitol ratio in patients already at the onset of the disease (within 1 month from the moment of the appearance of the first signs of crossroads syndrome) compared with the control group.

Immune inflammatory diseases are closely associated with changes in the intestinal microbiome [23], which is associated with changes in intestinal permeability.

J. Benjamin et al. [24] were analyzing the lactulose/mannitol ratio at patients with liver cirrhosis various etiologies (alcoholic, viral) and they determined that the excretion of mannitol was increased. They expected that these results because of a damage to tight contacts and a decrease in the height of the villi as a result of portal enteropathy in patients with portal hypertension. J. Such et al. [25] found in patients with liver cirrhosis and PH syndrome structural and functional changes in the intestinal barrier (stagnation, swelling of the mucous membrane) due to the expansion of intercellular spaces. That fact can be secondary due to PH and lead to an increase intestinal permeability and, probably, to a bacterial translocation. K. Norman et al. [26] showed an increased intestinal permeability in patients with decompensated alcoholic liver cirrhosis. They expected that it happened due to the changes in tight contacts and changes in the morphology of the intestinal wall. In our study the small intestinal permeability in PH was also increased compared to the control group.

It is well known that extrahepatic autoimmune diseases are often detected in patients with ALD. AIT is most often associated with ALD [3, 14]: in 10–23 % of cases [11, 12]. In our study, a high

Table 2. Clinical features of the overlap syndrome (AIH/PBC) and intestinal permeability indicators
Таблица 2. Клинические особенности синдрома перекреста и показатели кишечной проницаемости

Sight Заболевание/признак	N	Ratio lactulose/mannitol Лактулоза/маннитол
Child – Pugh ЦП по Уайлду – Пью	A	3
	B	6
	C	9
Activity Активность	Active Активный	23
	Not active Неактивный	3
Portal hypertension Портальная гипертензия	Yes Наличие	8
	No Отсутствие	18
Extrahepatic reveals Внепеченочные проявления	With joint syndrome С артралгиями	13
	Without joint syndrome Без артралгий	13
	With autoimmune thyroid С АИТ	11
	Without autoimmune thyroid Без АИТ	15
Treatment Терапия	UDCA УДХК	11
	Steroids ГКС	14
Control group Контроль	30	

Note. * $p < 0.05$ compared to the control group; ** $p < 0.001$ compared to the control group.

Примечание. * $p < 0,05$ по сравнению с группой контроля; ** $p < 0,001$ по сравнению с группой контроля.

frequency of AIT was revealed in patients with overlap syndrome (AIH/PBC) – 42 % of cases. The same trend was observed in the study Q. Zeng et al. [3] – 34.9 % of cases in patients with ALD. The permeability of the small intestine was increased in AIT (was 0.17 [0.097; 0.3] ($p < 0.05$)) and in patients with joint syndrome (0.17 [0.099; 0.27] ($p < 0.05$)) compared to the control group. Q. Zeng et al. [3] it is assumed that the presence of AIT did not change the clinical course or severity of ALD. The features of the clinical course of ALD were almost the same in patients with ALD with and without AIT as evidenced by the absence of significant differences in symptoms, biochemical parameters, histological stage in patients with ALD [3]. In our study, patients with crossroads syndrome without AIT also had increased

small intestinal permeability (0.2 [0.086; 0.28] ($p < 0.05$)) compared to the control group.

When evaluating the therapy in patients with overlap syndrome the small intestinal permeability was changed when taking GCS which can be explained by the presence of two autoimmune liver diseases in a patient with overlap syndrome (AIH/PBC).

Conclusions

In patients with overlap syndrome (AIH/PBC) was detected an increase in small intestinal permeability even at the onset of the disease as well as at the stages of hepatitis and liver cirrhosis regardless of the duration of the disease, activity, and the presence of extrahepatic manifestations.

References / Литература

1. Бугеев А.О. Серонегативный аутоиммунный гепатит. *Рос журн гастроэнтерол гепатол колопроктол.* 2017;27(2):27–33. [Bugeev A.O. Seronegative autoimmune hepatitis. *Rus J Gastroenterol Hepatol Coloproctol.* 2017;27(2):27–33 (In Russ.)]. DOI: 10.22416/1382-4376-2017-27-2-27-33
2. Martínez Casas O.Y., Díaz Ramírez G.S., Marín Zuñiga J.I., Santos Ó., Muñoz Maya O., Donado Gómez J.H., et al. Autoimmune hepatitis – primary biliary cholangitis overlap syndrome. Long-term outcomes of a retrospective cohort in a university hospital. *Gastroenterol Hepatol.* 2018;41(9):544–52. DOI: 10.1016/j.gastrohep.2018.05.019
3. Zeng Q., Zhao L., Wang C., Gao M., Han X., Chen C., et al. Relationship between autoimmune liver disease and autoimmune thyroid disease: a cross-sectional study. *Scand J Gastroenterol.* 2020;55(2):216–21. DOI: 10.1080/00365521.2019.1710766
4. Абдулганиева Д.И., Одинова А.Х., Мухаметова Д.Д., Черемина Н.А. Семейные случаи аутоиммунных заболеваний печени. *Эффективная фармакотерапия.* 2019;15(28):62–5. [Abdulganieva D.I., Odintsova A.Kh., Mukhametova D.D., Cheremina N.A. Family Cases of Autoimmune Liver Disease. Effective pharmacotherapy. 2019; 15(28):62–5 (In Russ.)]. DOI: 10.33978/2307-3586-2019-15-28-62-65
5. Liu C., Wang Y.L., Yang Y.Y., Zhang N.P., Niu C., Shen X.Z., Wu J. Novel approaches to intervene gut microbiota in the treatment of chronic liver diseases. *The FASEB Journal.* 2021;35(10):e21871. DOI: 10.1096/fj.202100939R
6. Castro F.A., Liu X., Försti A., Ji J., Sundquist J., Sundquist K., Hemminki K. Increased risk of hepatobiliary cancers after hospitalization for autoimmune disease. *Clinical Gastroenterology and Hepatology.* 2014;12(6):1038–45. DOI: 10.1016/j.cgh.2013.11.007
7. Boberg K.M., Chapman R.W., Hirschfield G.M., Lohse A.W., Manns M.P., Schrupf E. Overlap syndromes: the International Autoimmune Hepatitis Group (IAIHG) position statement on a controversial issue. *Journal of hepatology.* 2011;54(2):374–85. DOI: 10.1016/j.jhep.2010.09.002
8. Lemoine S., Heurgue A., Bouzbib C., Hanslik B., Gournay J., Nguyen-Khac E., Bourliere M. Non-invasive diagnosis and follow-up of autoimmune hepatitis. *Clinics and Research in Hepatology and Gastroenterology.* 2022;46(1):101772. DOI: 10.1016/j.clinre.2021.101772
9. Ивашкин В.Т., Маев И.В. Болезни печени и желчевыводящих путей. М.: М-Весту, 2005. [Ivashkin V.T., Maev I.V. Diseases of the liver and biliary tract. Moscow: M-Vesti, 2005 (In Russ.)].
10. Ивашкин В.Т. Аутоиммунные заболевания печени в практике клинициста. М.: М-Весту, 2001. [Ivashkin V.T. Autoimmune liver diseases in the practice of a clinician. Moscow: M-Vesti, 2001 (In Russ.)].
11. Manns M.P., Czaja A.J., Gorham J.D., Krawitt E.L., Mieli-Vergani G., Vergani D., Vierling J.M. Diagnosis and management of autoimmune hepatitis. *Hepatology.* 2010;51(6):2193–213. DOI: 10.1002/hep.23584
12. Muratori P., Fabbr. A., Lalanne C., Lenzi M., Muratori L. Autoimmune liver disease and concomitant extrahepatic autoimmune disease. *European Journal of Gastroenterology Hepatology.* 2015;27(10):1175–9. DOI: 10.1097/MEG.0000000000000424
13. Wong G.W., Yeong T., Lawrence D., Yeoman A.D., Verm, S., Heneghan M.A. Concurrent extrahepatic autoimmunity in autoimmune hepatitis: implications for diagnosis, clinical course and long-term outcomes. *Liver International.* 2017;37(3):449–57. DOI: 10.1111/liv.13236
14. Floreani A., De Martin S., Secchi M. F., Cazzagon N. Extrahepatic autoimmunity in autoimmune liver disease. *European journal of internal medicine.* 2019;59:1–7. DOI: 10.1016/j.ejim.2018.10.014
15. Bittencourt P.L., Farias A.Q., Porta G., Cancado E.L., Miura I., Pugliese R., Carrilho F.J. Frequency of concurrent autoimmune disorders in patients with autoimmune hepatitis: effect of age, gender, and genetic background. *Journal of clinical gastroenterology.* 2008;42(3):300–5. DOI: 10.1097/MCG.0b013e31802dbdfc
16. Efe C., Wahlin S., Ozaslan E., Berlot A.H., Purnak T., Murator, L., Muratori P. Autoimmun hepatitis/primary biliary cirrhosis overlap syndrome and associated extrahepatic autoimmune diseases. *European journal of gastroenterology hepatology.* 2012;24(5):531–4. DOI: 10.1097/MEG.0b013e328350f95b
17. Bilzer M., Rogge F., Gerbes A.L. Role of Kupffer cells in host defense and liver disease. *Liver International.* 2006;26(10):1175–86. DOI: 10.1111/j.1478-3231.2006.01342.x
18. Odenwald M.A., Turner J.R. The intestinal epithelial barrier: a therapeutic target? *Nature reviews Gastroenterology hepatology.* 2017;14(1):9–21. DOI: 10.1038/nrgastro.2016.169
19. Pinzone M.R., Celesia B.M., Di Rosa M., Cacopardo B., Nunnari G. Microbial translocation in chronic liver diseases. *International journal of microbiology.* 2012(12):694629. DOI: 10.1155/2012/694629
20. Dastyk M., Dastyk M., Novotná H., Číhalová J. Lactulose/mannitol test and specificity, sensitivity, and area under curve of intestinal permeability parameters in patients with liver cirrhosis and Crohn's disease. *Digestive diseases and sciences.* 2008;53:2789–92. DOI: 10.1007/s10620-007-0184-8
21. Hirschfield G.M., Beuers U., Corpechot C., Invernizzi P., Jones D., Marziani M., Schramm C. EASL Clinical Practice Guidelines: The diagnosis and management of patients with primary biliary cholangitis. *Journal of hepatology.* 2017;67(1):145–72. DOI: 10.1016/j.jhep.2017.03.022
22. Mack C.L., Adams D., Assis D.N., Kerkar N., Manns M.P., Mayo M.J., Czaja A.J. Diagnosis and management of autoimmune hepatitis in adults and children: 2019 practice guidance and guidelines from the American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatology.* 2020;72(2):671–722. DOI: 10.1002/hep.31065
23. Czaja A.J. Factoring the intestinal microbiome into the pathogenesis of autoimmune hepatitis. *World Journal of Gastroenterology.* 2016;22(42):9257. DOI: 10.3748/wjg.v22.i42.9257
24. Benjamin J., Singla V., Arora I., Sood S., Joshi Y.K. Intestinal permeability and complications in liver cirrhosis: A prospective cohort study. *Hepatology Research.* 2013;43(2):200–7. DOI: 10.1111/j.1872-034X.2012.01054.x
25. Such J., Guardiola J.V., de Juan J., Casellas J.A., Pascual S., Aparicio J.R., Pérez-Mateo M. Ultrastructural characteristics of distal duodenum mucosa in patients with cirrhosis. *European journal of gastroenterology hepatology.* 2002;14(4):371–6.
26. Norman K., Pirlich M., Schulzke J.D., Smoliner C., Lochs H., Valentini L., Bühner S. Increased intestinal permeability in malnourished patients with liver cirrhosis. *European journal of clinical nutrition.* 2012;66(10):1116–9. DOI: 10.1038/ejcn.2012.104

Information about the authors

Dilyara R. Akberova* — Cand. Sci. (Med.), assistant professor, Chair of Hospital Therapy, Kazan State Medical University.

Contact information: dile4ek@mail.ru;

420012, Kazan, Butlerova str., 49.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0109-0509>

Diana I. Abdulganieva — Dr. Sci. (Med.), Head of the Chair of Hospital Therapy, Kazan State Medical University.

Contact information: diana_s@mail.ru;

420012, Kazan, Butlerova str., 49.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7069-2725>

Alfiya Kh. Odincova — Cand. Sci. (Med.), Head of the Gastroenterology Department, Republic Clinical Hospital of the Tatarstan.

Contact information: odincovaa@yandex.ru;

420064, Kazan, Orenburg tract, 138.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1270-5457>

Сведения об авторах

Акберова Диляра Рашатовна* — кандидат медицинских наук, ассистент кафедры госпитальной терапии, ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Контактная информация: dile4ek@mail.ru;

420012, г. Казань, ул. Бутлерова, д. 49.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0109-0509>

Абдуганиева Диана Ильдаровна — доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой госпитальной терапии ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Контактная информация: diana_s@mail.ru;

420012, г. Казань, ул. Бутлерова, д. 49.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7069-2725>

Одинцова Альфия Харисовна — кандидат медицинских наук, заведующая отделением гастроэнтерологии ГАУЗ «Республиканская клиническая больница» Министерства здравоохранения Республики Татарстан.

Контактная информация: odincovaa@yandex.ru;

420064, г. Казань, Оренбургский тракт, д. 138.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1270-5457>

Submitted: 27.06.2022 Accepted: 25.10.2022 Published: 27.02.2023
Поступила: 27.06.2022 Принята: 25.10.2022 Опубликовано: 27.02.2023

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author



Протяженные перестройки в генах, ответственных за развитие семейного аденоматоза толстой кишки, *MUTYH*-ассоциированного полипоза и синдрома Пейтца—Егерса у российских пациентов

А.Н. Логинова*, Ю.А. Шельгин, В.П. Шубин, А.М. Кузьминов, Д.Ю. Пикунов, Т.А. Савельева, А.С. Цуканов

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр колопроктологии имени А.Н. Рыжих» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Российская Федерация

Цель исследования: поиск протяженных перестроек в генах, ответственных за развитие семейного аденоматоза толстой кишки, *MUTYH*-ассоциированного полипоза и синдрома Пейтца—Егерса.

Материалы и методы. Для исследования крупных перестроек использовали метод MLPA. Общее число пациентов составило 135 человек (83 — пациенты с клиническим диагнозом «семейный аденоматоз толстой кишки», 18 — с подозрением на *MUTYH*-ассоциированный полипоз, 34 — с клиническим диагнозом «синдром Пейтца—Егерса»).

Результаты. Среди 83 пациентов с диагнозом классической формы семейного аденоматоза толстой кишки в гене *APC* обнаружено 7 крупных делеций и 1 крупная дупликация, что составило 9,6 % (8/83). У 18 пациентов с подозрением на наличие *MUTYH*-ассоциированного полипоза крупных перестроек в гене *MUTYH* не обнаружено. Среди 34 пациентов, страдающих синдромом Пейтца—Егерса, выявлены 4 крупные делеции, что составило 12 % (4/34).

Выводы. Впервые показана целесообразность включения в рутинную ДНК-диагностику российских пациентов с различными наследственными полипозными синдромами метода детекции крупных перестроек, что позволит поднять суммарную частоту обнаруженных патогенных вариантов в генах *APC* и *STK11* выше 90 %. При этом необходимость поиска протяженных делеций/дупликаций в гене *MUTYH* неоправдана.

Ключевые слова: семейный аденоматоз толстой кишки, *MUTYH*-ассоциированный полипоз, синдром Пейтца—Егерса, крупные генные перестройки, метод MLPA

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования: Логинова А.Н., Шельгин Ю.А., Шубин В.П., Кузьминов А.М., Пикунов Д.Ю., Савельева Т.А., Цуканов А.С. Протяженные перестройки в генах, ответственных за развитие семейного аденоматоза толстой кишки, *MUTYH*-ассоциированного полипоза и синдрома Пейтца—Егерса у российских пациентов. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2023;33(1):59–67. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2023-33-1-59-67>

Large Rearrangements in Genes Responsible for Familial Adenomatous Polyposis, *MUTYH*-Associated Polyposis and Peutz–Jeghers Syndrome in Russian Patients

Anna N. Loginova*, Yuriy A. Shelygin, Vitaly P. Shubin, Alexandr M. Kuzminov, Dmitry Yu. Pikunov, Tatijana A. Saveleva, Alexey S. Tsukanov

Ryzhikh National Medical Research Center of Coloproctology

Aim: to reveal the rate of large rearrangements in the genes responsible for familial adenomatous polyposis, *MUTYH*-associated polyposis and Peutz–Jeghers syndrome.

Materials and methods. The MLPA method was used for identification of large rearrangements. A total number of 135 patients was included in the study: 83 patients with a clinical diagnosis of “familial adenomatous polyposis”, 18 — with suspected *MUTYH*-associated polyposis, and 34 — with a clinical diagnosis of “Peutz–Jeghers syndrome”.

Results. Seven large deletions and one large duplication in the *APC* gene were identified in 83 patients with classic familial adenomatous polyposis, with rate of large rearrangements 9.6 % (8/83). In 18 patients with suspected *MUTYH*-associated polyposis, no large rearrangements were found in the *MUTYH* gene. Four large deletions in the *STK11* gene (12 %, 4/34) were detected in 34 patients with Peutz–Jeghers syndrome.

Conclusion. For the first time, the expediency of including the method of detecting large rearrangements in routine DNA test list for Russian patients with various hereditary polyposis syndromes is demonstrated. Routine use of MLPA method makes it possible to increase the total frequency of detection of pathogenic variants in the *APC* and *STK11* genes above 90 %. At the same time, the need for searching of large rearrangements in the *MUTYH* gene were not justified.

Keywords: familial adenomatous polyposis, *MUTYH*-associated polyposis, Peutz–Jeghers syndrome, large gene rearrangements, MLPA method

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

For citation: Loginova A.N., Shelygin Yu.A., Shubin V.P., Kuzminov A.M., Pikunov D.Yu., Saveleva T.A., Tsukanov A.S. Large Rearrangements in Genes Responsible for Familial Adenomatous Polyposis, *MUTYH*-Associated Polyposis and Peutz–Jeghers Syndrome in Russian Patients. Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology. 2023;33(1):59–67. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2023-33-1-59-67>

Введение

Колоректальный рак (КРР) в настоящее время в мире занимает третье место по распространенности (у мужчин — второе) и второе место по смертности [1, 2]. В последние годы наблюдается значительное «омоложение» КРР, что вызывает обоснованное опасение ученых [3]. Примерно 90 % случаев КРР развивается спорадически, и только небольшая часть (<10 %) генетически обусловлена [4]. К наиболее распространенным наследственным полипозным синдромам относятся семейный аденоматоз толстой кишки, *MUTYH*-ассоциированный полипоз и синдром Пейтца — Егерса.

Семейный аденоматоз толстой кишки — синдром с аутосомно-доминантным типом наследования, характеризующийся развитием большого количества колоректальных полипов (от 100 до нескольких тысяч). Первые признаки заболевания проявляются в возрасте до 20 лет [5]. Распространенность семейного аденоматоза толстой кишки составляет менее 1 % от всех случаев колоректального рака [4]. Полипы возникают по всей толстой кишке, что неизбежно приводит к развитию рака при отсутствии своевременного хирургического лечения. Различают классическую и ослабленную форму семейного аденоматоза толстой кишки. Ослабленная форма заболевания отличается более мягким течением и меньшим количеством полипов (менее 100) [4]. Причиной семейного аденоматоза толстой кишки в большинстве случаев становится наличие герминального патогенного варианта в гене *APC*, который является геном-супрессором опухоли и участвует в регуляции Wnt-пути [6, 7]. К настоящему моменту в базе данных HGMD [8] в гене *APC* описано 2099 различных наследственных вариантов, из которых основную долю составляют небольшие делеции — 799 (38 %), миссенс/нонсенс — 587 (28 %), небольшие вставки/дупликации — 343 (16 %), протяженные делеции — 146 (7 %), варианты сайта сплайсинга — 125 (6 %), протяженные дупликации — 20 (1 %) и др.

***MUTYH*-ассоциированный полипоз** — синдром с аутосомно-рецессивным типом наследования, характеризующийся образованием существенного

количества (от 20 до нескольких сотен) аденоматозных полипов в толстой кишке [9]. Кроме аденоматозных полипов при *MUTYH*-ассоциированном полипозе могут встречаться зубчатые, гиперпластические и смешанные полипы [10]. Также описаны случаи с большим количеством полипов либо их полным отсутствием. Средний возраст диагностирования колоректального рака у пациентов составляет 48 лет, также возможны случаи развития рака двенадцатиперстной кишки, яичников, мочевого пузыря, молочных желез и эндометрия [10–12]. Причиной *MUTYH*-ассоциированного полипоза являются биаллельные патогенные варианты в гене *MUTYH*. Этот ген кодирует ДНК-глицозилазу, участвующую в репарации окислительных повреждений ДНК [13]. В настоящее время описано 220 патогенных вариантов. Из них 145 (66 %) составляют миссенс/нонсенс варианты, 32 (15 %) — мутации сайта сплайсинга, 18 (8 %) — небольшие делеции, 8 (4 %) — протяженные делеции, 5 (2 %) — замены, вызывающие регуляторные нарушения, 5 (2 %) — небольшие вставки/дупликации, 1 (0,5 %) — протяженная вставка/дупликация и др. [8].

Синдром Пейтца — Егерса — синдром с аутосомно-доминантным типом наследования, для которого характерно сочетание полипоза желудочно-кишечного тракта с пигментацией кожи и слизистых оболочек, а также предрасположенность к развитию рака [14, 15]. Гамартомные полипы, которые развиваются при синдроме Пейтца — Егерса, чаще всего встречаются в тонкой кишке, но также могут возникать в желудке, толстой кишке и в других полых органах [14]. Полипы могут вызывать серьезные осложнения, включая инвагинацию, кишечную непроходимость, выпадение прямой кишки, а также тяжелое желудочно-кишечное кровотечение с вторичной анемией. Возраст появления симптомов варьируется, у некоторых детей жалобы появляются уже в течение первых нескольких лет жизни [14, 15]. Диагноз «синдром Пейтца — Егерса» основывается на клинических данных, а выявление гетерозиготного патогенного варианта в гене *STK11* с помощью молекулярно-генетического тестирования подтверждает данный диагноз. Ген *STK11* является геном-супрессором опухоли и кодирует белок серин-треонин киназу 11, который принимает

участие в регуляции клеточной полярности, апоптозе и ангиогенезе [14, 16]. К настоящему моменту в гене *STK11* известно 577 патогенных вариантов. Основную долю составляют миссенс/нонсенс варианты — 245 (42 %), также небольшие делеции — 103 (18 %), протяженные делеции — 98 (17 %), небольшие вставки/дубликации — 60 (10 %), варианты сайта сплайсинга — 45 (8 %), протяженные дубликации — 4 (0,7 %) и др. [8].

На данный момент в России практически отсутствуют научные работы, посвященные поиску протяженных делеций/дубликаций у пациентов с семейным аденоматозом толстой кишки, *MUTYH*-ассоциированным полипозом, а также синдромом Пейтца—Егерса. В связи с этим целью настоящего исследования стала оценка необходимости включения в протокол ДНК-диагностики пациентов с разными полипозными синдромами дополнительного изучения крупных перестроек генов *APC*, *MUTYH* и *STK11*.

Материалы и методы

Пациенты

Общее количество пациентов, вошедших в данное исследование, составило 135 человек (83 — пациенты с клиническим диагнозом «семейный аденоматоз толстой кишки», 18 — с подозрением на *MUTYH*-ассоциированный полипоз, 34 — с клиническим диагнозом «синдром Пейтца—Егерса»).

Пациенты с направительным диагнозом «семейный аденоматоз толстой кишки» проходили лечение с января 2020 по апрель 2022 г. в ФГБУ «НМИЦ колопроктологии имени А.Н. Рыжих» Минздрава России. Критерии отбора для данных пациентов составили: молодой возраст (до 45 лет) и наличие более 100 полипов в толстой кишке [17].

Пациенты с подозрением на *MUTYH*-ассоциированный полипоз и синдром Пейтца—Егерса проходили лечение с января 2013 по апрель 2022 г. в этом же учреждении. Критерии отбора для пациентов с подозрением на *MUTYH*-ассоциированный полипоз составили: количество колоректальных полипов 20 и более [17], а также отсутствие патогенных вариантов в гене *APC*. При этом у 4 пациентов имелась ранее выявленная моноаллельная мутация в гене *MUTYH*.

Критерии отбора для пациентов с синдромом Пейтца—Егерса: наличие гамартонных полипов в ЖКТ в количестве 2 штук и более, наличие семейной истории и/или наличие характерной пигментации [15].

Всем пациентам проведено полное клиническое обследование, которое включало изучение семейного анамнеза и истории заболевания, эзофагогастро-дуоденоскопию, эндоскопическое обследование толстой кишки, УЗИ и компьютерную томографию грудной клетки и брюшной полости, а также

капсульную эндоскопию тонкой кишки для пациентов с синдромом Пейтца—Егерса. От всех пациентов, включенных в исследование, получено информированное согласие (выписка из протокола заседания локального независимого этического комитета при ФГБУ «НЦК» Минздрава России № 4а/14 от 04.04.2014 года).

Выделение ДНК

ДНК была получена из периферической крови пациентов с помощью набора для выделения Promega (Wizard(R) Genomic DNA Purification Kit 500 Isolations), процедура выполнена согласно протоколу производителя. Концентрацию ДНК измеряли с помощью прибора DeNovix QFX (Denovix, США), используя набор для определения концентрации ДНК Qubit dsDNA HS assay Kit (ThermoFisher Scientific, США). Для работы использовали концентрацию ДНК не менее 10 нг/мкл.

Метод MLPA

Крупные делеции/дубликации ДНК не выявляются традиционным методом секвенирования по Сэнгеру. В данной работе мы использовали наиболее распространенный метод для выявления крупных перестроек — MLPA (Multiplex Ligation-dependent Probe Amplification).

Поиск протяженных делеций/дубликаций генов *APC*, *MUTYH*, *STK11* выполняли с использованием смеси зондов MRC-Holland (Netherlands) SALSA MLPA Probemix P043 — *APC*, P378 — *MUTYH* и P101 — *STK11*, соответственно, согласно рекомендациям производителя [18].

Продукты амплификации разделяли с помощью фрагментного анализа на секвенаторе ABI PRISM 3500 (ThermoFisher Scientific, США), используя размерный стандарт GeneScan™ 600 LIZ™ dye Size Standard v2.0 (ThermoFisher Scientific, США). Полученные результаты анализировали с помощью программного обеспечения Coffalyser.Net v.140721.1958 (MRC-Holland, Netherlands).

Статистическую обработку полученных данных проводили с помощью программы Statistica 10.0.

Результаты и обсуждение

Семейный аденоматоз толстой кишки

Первоначально у всех 83 пациентов были исследованы точковые патогенные варианты в гене *APC* методом секвенирования по Сэнгеру. Они были выявлены у 68 (82 %) больных. Далее у оставшихся 15 пациентов методом MLPA осуществлялся поиск крупных перестроек, которые были обнаружены у 8 человек. Таким образом, частота выявления протяженных делеций/дубликаций у российских пациентов, страдающих семейным аденоматозом толстой кишки, составила 9,6 % (8/83). При этом общая частота всех патогенных вариантов в гене *APC* достигла 91,5 % (76/83).

Необходимо отметить, что в сравнении с показателями частоты встречаемости крупных перестроек у пациентов из других стран наши результаты наиболее схожи с данными больных с семейным аденоматозом толстой кишки из Венгрии (10 %) [19], Бразилии (8,7 %) [20], Испании (7,3 %) [21] и Швеции (8,3 %) [22] (табл. 1). Максимальная частота встречаемости крупных перестроек зафиксирована в Китае (14 %) [23], а наиболее низкая описана в Бельгии (4,7 %) [24] и США (2 %) [25]. Более того, в Греции [26] не обнаружено ни одной протяженной делеции/дупликации (табл. 1). При этом важно отметить, что статистически значимая разница наших результатов имела лишь в сравнении с данными, полученными по больным с семейным аденоматозом толстой кишки из США ($p < 0,05$), что обусловлено очень большой выборкой обследованных у них пациентов (1421) [25].

Интересно, что по сравнению с нашей более ранней работой [27] процент выявления крупных перестроек стал выше (9,6 и 4,8 %), что может быть обусловлено как увеличением выборки обследованных пациентов, так и их клинико-генетическими особенностями, однако данные результаты статистически не различались ($p > 0,05$).

Основные характеристики пациентов, у которых обнаружены крупные перестройки, перечислены в таблице 2. Количество полипов у всех пациентов было более 100, а средний возраст возникновения заболевания составил 32 года,

что не отличалось от показателей пациентов с наличием точковых мутаций в гене *APC*. При этом размер протяженной делеции/дупликации также не влиял на тяжесть заболевания. Так, у пациента А855 с делецией только одного экзона возраст диагноза составил 24 года, а у больного А846 с делецией сразу трех экзонов — 36 лет. Таким образом, по клиническим характеристикам у всех пациентов с крупными перестройками картина заболевания соответствует классической форме семейного аденоматоза толстой кишки и не отличается от пациентов, у которых обнаружены точковые мутации.

На рисунке 1 схематически представлены все обнаруженные протяженные перестройки в гене *APC*. Всего было найдено 7 крупных делеций и 1 крупная дупликация. Среди обнаруженных вариантов самым частым оказалась делеция промотора В (del prB), которая выявлена у трех пациентов.

MUTYH-ассоциированный полипоз

Среди обследованной нами выборки пациентов (18 человек) с подозрением на *MUTYH*-ассоциированный полипоз не обнаружено ни одной протяженной делеции/дупликации. В большинстве тех стран, чьи данные мы проанализировали, у пациентов получены аналогичные результаты; при этом только в Бразилии [20] выявлена единственная крупная перестройка (табл. 1).

К настоящему моменту в мире описано всего 9 протяженных делеций/дупликаций, что составляет

Таблица 1. Частота выявления протяженных генных перестроек в различных странах у больных с семейным аденоматозом толстой кишки и *MUTYH*-ассоциированным полипозом

Table 1. Rate of large gene rearrangements detection in different countries in patients with familial adenomatous polyposis and *MUTYH*-associated polyposis

Ссылка Rreference	Страна Country	Протяженные перестройки Large del/dup <i>APC</i>	Протяженные перестройки Large del/dup <i>MUTYH</i>
[19]	Венгрия Hungary	10 % (9/87)	0 %
[20]	Бразилия Brazil	8,7 % (2/23)	4,3 % (1/23)
[21]	Испания Spain	7,3 % (6/82)	0 %
[22]	Швеция Sweden	8,3 % (2/24)	н/д n/d
[24]	Бельгия Belgium	4,7 % (4/85)	н/д n/d
[23]	Китай China	14 % (2/14)	н/д n/d
[28]	Иран Iran	5,8 % (2/34)	н/д n/d
[25]	США USA	2 % (28/1421)	0 %
[26]	Греция Greece	0 % (0/25)	0 % (0/25)

Примечание. н/д — нет данных.

Note. n/d — no data.

Таблица 2. Клинические характеристики пациентов с семейным аденоматозом толстой кишки и крупными перестройками в гене *APC*

Table 2. Clinical characteristics of patients with familial adenomatous polyposis and large alterations in the *APC* gene

№ пациента Patient number	Возраст диагноза Age of diagnosis	Протяженные перестройки Large del/dup
A747	33	del 4, 8–15
A834	41	dup 1–10
A836	36	del prB
A846	36	del 8–10
A853	29	del prB
A855	24	del 14
A875	33	del prB
A903	24	del <i>APC</i>

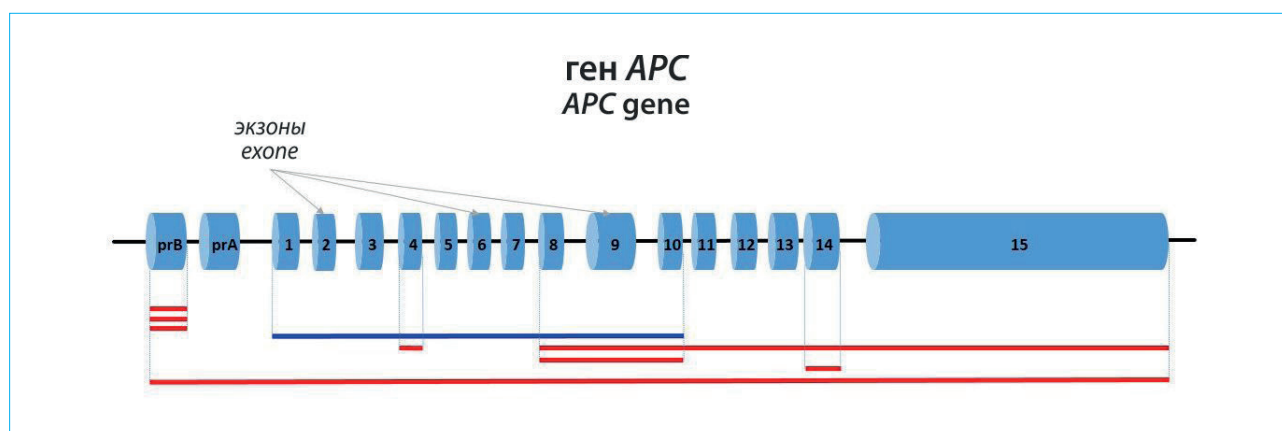


Рис. 1. Схема расположения протяженных делеций/дупликаций в гене *APC*, обнаруженных в исследуемой выборке. Делеции представлены красным цветом, дупликация — синим

Fig. 1. The layout of large deletions/duplications in the *APC* gene found in the study sample. Deletions represented in red, duplication — in blue

Таблица 3. Частота выявления протяженных делеций/дупликаций у пациентов с синдромом Пейтца–Егерса в различных странах

Table 3. Rate of detection of large deletions/duplications in patients with Peutz–Jeghers syndrome in various countries

Ссылка Reference	Страна Country	Протяженные перестройки Large del/dup <i>STK11</i>
[32]	Германия Germany	24 % (17/71)
[33]	Австралия Australia	30 % (10/33)
[29]	Англия England	14 % (11/76)
[31]	Китай China	45 % (5/11)
[34]	Венгрия Hungary	38 % (5/13)
[35]	Чили Chile	31 % (4/13)
[30]	Нидерланды Netherlands	13 % (3/23)

лишь 4 % от полного спектра обнаруженных патогенных вариантов в гене *MUTYH* [8].

Синдром Пейтца–Егерса

Из 34 обследованных нами пациентов у 27 (79 %) были выявлены точковые мутации в гене *STK11*. Среди оставшихся 7 пациентов у 4 обнаружены протяженные делеции данного гена. Таким образом, частота протяженных перестроек у российских пациентов с синдромом Пейтца–Егерса составила 12 % (4/34), а суммарная частота всех патогенных вариантов в гене *STK11* – 91 %.

При анализе данных из других стран видно, что результаты, наиболее близкие к нашим,

получены в Англии (14 %) [29] и Нидерландах (13 %) [30]. Самая высокая частота выявления крупных перестроек, которая статистически значимо отличалась от нашей ($p < 0,05$), описана в Китае (45 %) [31] (табл. 3).

По клинической картине пациенты с синдромом Пейтца–Егерса, у которых обнаружены протяженные делеции/дупликации, не отличались от больных с точковыми мутациями. При этом сам размер делеции также не влиял на тяжесть течения заболевания (табл. 4).

На рисунке 2 представлена схема расположения протяженных делеций/дупликаций, обнаруженных в исследуемой выборке пациентов в гене

Таблица 4. Клинические характеристики пациентов с протяженными делециями/дупликациями в гене *STK11*

Table 4. Clinical characteristics of patients with large deletions/duplications in the *STK11* gene

№ пациента Patient number	Возраст диагноза Age of diagnosis	Клинические особенности Clinical features	Протяженные перестройки Large del/dup
Stk11	6	Тотальный полипоз желудочно-кишечного тракта. Кожа губ пигментирована Total polyposis of the gastrointestinal tract. The skin of the lips is pigmented	del 2–10
Stk16	16	Множественные полипы тощей и толстой кишки. Пигментация до 40 лет Multiple polyps of the jejunum and colon. Pigmentation at the age younger than 40 years	del 2–8
Stk26	5	Тотальный полипоз желудочно-кишечного тракта. Кожа губ пигментирована Total polyposis of the gastrointestinal tract. The skin of the lips is pigmented	del 1
Stk40	28	Тотальный полипоз желудочно-кишечного тракта. Характерная пигментация слизистой оболочки губ, щек и др. Total polyposis of the gastrointestinal tract. Characteristic pigmentation of the mucous membrane of the lips, cheeks, etc.	del 1

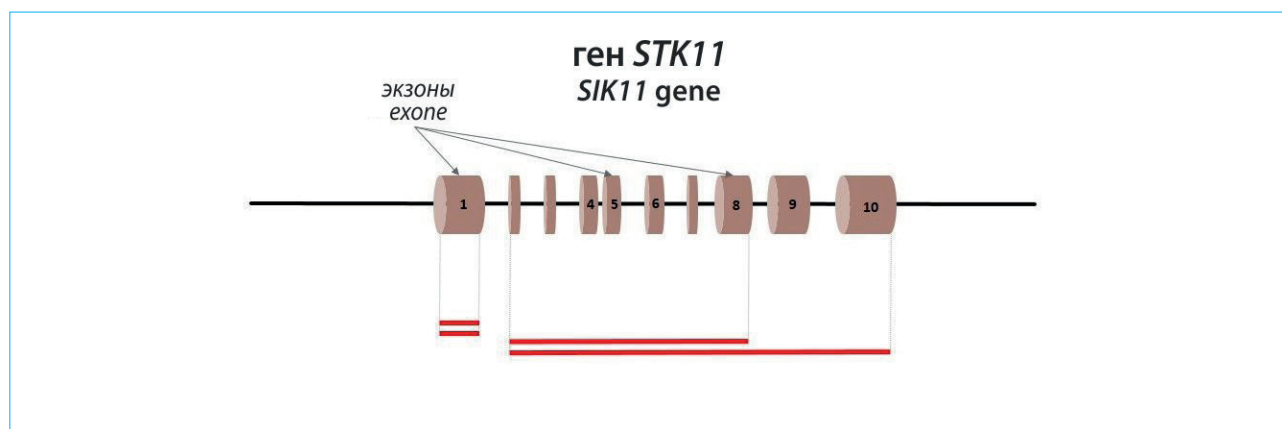


Рис. 2. Схема расположения протяженных делеций/дупликаций в гене *STK11*, обнаруженных в исследуемой выборке

Fig. 2. Layout of large deletions/duplications in the *STK11* gene

STK11. Всего обнаружено 4 протяженные делеции. Из них делеция первого экзона встретила в нашей выборке у 2 пациентов.

Выводы

Проведенное нами исследование продемонстрировало целесообразность включения в рутинную

ДНК-диагностику российских пациентов, страдающих семейным аденоматозом толстой кишки и синдромом Пейтца—Егерса, метода детекции крупных перестроек. Это позволит поднять суммарную частоту обнаруженных патогенных вариантов в генах *APC* и *STK11* выше 90 %. При этом необходимость поиска протяженных делеций/дупликаций в гене *MUTYH* не оправдана.

Литература / References

1. Siegel R.L., Miller K.D., Fedewa S.A., Ahnen D.J., Meester R.G.S., Barzi A., et al. Colorectal cancer statistics, 2017. CA: a Cancer Journal for Clinicians. 2017;67(3):177–93. DOI: 10.3322/caac.21387
2. Sung H., Ferlay J., Siegel R.L., Laversanne M., Soerjomataram I., Jemal A., et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. CA: a Cancer Journal for Clinicians. 2021;71(3):209–49. DOI: 10.3322/caac.21660
3. Stoffel E.M., Murphy C.C. Epidemiology and Mechanisms of the Increasing Incidence of Colon and Rectal Cancers in Young Adults. *Gastroenterology*. 2020;158(2):341–53. DOI: 10.1053/j.gastro.2019.07.055
4. Ma H., Brosens L.A.A., Offerhaus G.J.A., Giardiello F.M., de Leng W.W.J., Montgomery E.A. Pathology and genetics of hereditary colorectal cancer. Review. *Pathology*. 2018;50(1):49–59. DOI: 10.1016/j.pathol.2017.09.004
5. Ghadamyari F., Heidari M.M., Zeinali S., Khatami M., Merat S., Bagherian H., et al. Mutational screening through comprehensive bioinformatics analysis to detect novel germline mutations in the APC gene in patients with familial adenomatous polyposis (FAP). *Journal of Clinical Laboratory Analysis*. 2021;35(5):e23768. DOI: 10.1002/jcla.23768
6. GeneCards. <https://www.genecards.org/cgi-bin/carddisp.pl?gene=APC>
7. OMIM. <https://omim.org/entry/175100>
8. HGMD Professional 2022.2. <https://digitalinsights.qiagen.com/products-overview/clinical-insights-portfolio/human-gene-mutation-database/>
9. Цуканов А.С., Шубин В.П., Кузьминов А.М., Тобоева М.Х., Савельева Т.А., Кашиников В.Н. и др. Дифференциальный диагноз *MUTYH*-ассоциированного полипоза и спорадических полипов толстой кишки. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2018;28(6):51–57. [Tsukanov A.S., Shubin V.P., Kuzminov A.M., Toboeva M.Kh., Savelyeva T.A., Kashnikov V.N., et al. Differential diagnosis of *MUTYH*-associated polyposis from sporadic colon polyps. *Russian journal of gastroenterology, hepatology, coloproctology*. 2018;28(6):51–57 (In Russ.)]. DOI: 10.22416/1382-4376-2018-28-6-51-57
10. Тобоева М.Х., Шелыгин Ю.А., Фролов С.А., Кузьминов А.М., Цуканов А.С. *MUTYH*-ассоциированный полипоз толстой кишки. *Терапевтический архив*. 2019;91(2):97–100. [Toboeva M.Kh., Shelygin Yu.A., Frolov S.A., Kuzminov A.M., Tsukanov A.S. *MUTYH*-associated polyposis. *Therapeutic archive*. 2019;91(2):97–100 (In Russ.)]. DOI: 10.26442/00403660.2019.02.000124
11. OMIM. <https://omim.org/entry/608456>
12. GeneReviews. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK107219/>
13. GeneCards. <https://www.genecards.org/cgi-bin/carddisp.pl?gene=MUTYH>
14. GeneReviews. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1266/>
15. Савельева Т.А., Пикун Д.Ю., Кузьминов А.М., Цуканов А.С. Синдром Пейтца—Егерса: что стало известно за 125 лет изучения? (обзор литературы). *Колопроктология*. 2021;20(2):85–96. [Savelyeva T.A., Pikunov D.Yu., Kuzminov A.M., Tsukanov A.S. Peutz—Jeghers syndrome: what has been known for 125 years of research? (review). *Coloproctology*. 2021;20(2):85–96 (In Russ.)]. DOI: 10.33878/2073-7556-2021-20-2-85-96
16. GeneCards. <https://www.genecards.org/cgi-bin/carddisp.pl?gene=STK11>
17. Цуканов А.С. Стратегия комплексного молекулярно-генетического изучения наследственных форм колоректального рака у российских пациентов: автореф. дис. ... докт. мед. наук. М.: ФГБУ «МГНЦ», 2017. 48 с. [Tsukanov A.S. Strategy for a comprehensive molecular genetic study of hereditary forms of colorectal cancer in Russian patients: abstract of the thesis. dis. doc. honey sciences. Moscow: FGBU “MGNTS”, 2017. 48 p. (In Russ.)].
18. MRC Holland. <https://www.mrcholland.com/>
19. Papp J., Kovacs ME., Matrai Z., Orosz E., Kásler M., Børresen-Dale A.-L., et al. Contribution of APC and *MUTYH* mutations to familial adenomatous polyposis susceptibility in Hungary. *Fam Cancer*. 2016;15(1):85–97. DOI: 10.1007/s10689-015-9845-5
20. Torrezan G.T., da Silva F.C.C., Santos É.M.M., Krepisch A.C.V., Achatz M.I.W., Junior S.A., et al. Mutational spectrum of the APC and *MUTYH* genes and genotype–phenotype correlations in Brazilian FAP, AFAP, and MAP patients. *Orphanet J Rare Dis*. 2013;8:54. DOI: 10.1186/1750-1172-8-54
21. Gómez-Fernández N., Castellvi-Bel S., Fernández-Rozadilla C., Balaguer F., Muñoz J., Madrigal I., et al. Molecular analysis of the APC and *MUTYH* genes in Galician and Catalan FAP families: a different spectrum of mutations? *BMC Med Genet*. 2009;10:57. DOI: 10.1186/1471-2350-10-57
22. Mueller J., Kanter-Smoler G., Nygren A.O.H., Errami A., Grönberg H., Holmberg E., et al. Identification of genomic deletions of the APC gene in familial adenomatous polyposis by two independent quantitative techniques. *Genet Test*. 2004;8(3):248–256. DOI: 10.1089/gte.2004.8.248
23. Sheng J.Q., Cui W.J., Fu L., Jin P., Han Y., Li S.-J., et al. APC gene mutations in Chinese familial adenomatous polyposis patients. *World J Gastroenterol*. 2010;16(12):1522–1526. DOI: 10.3748/wjg.v16.i12.1522
24. Michils G., Tejpar S., Thoenen R., van Cutsem E., Vermeesch J.R., Fryns J.-P., et al. Large deletions of the APC gene in 15 % of mutation-negative patients with classical polyposis (FAP): A Belgian study. *Hum Mutat*. 2005;25(2):125–134. DOI: 10.1002/humu.20122
25. Kerr S.E., Thomas C.B., Thibodeau S.N., Ferber M.J., Halling K.C. APC germline mutations in individuals being evaluated for familial adenomatous polyposis: a review of the Mayo Clinic experience with 1591 consecutive tests. *J Mol Diagn*. 2013;15(1):31–43. DOI: 10.1016/j.jmoldx.2012.07.005
26. Fostira F., Thodi G., Sandaltzopoulos R., Fountzilas G., Yannoukakos D. Mutational spectrum of APC and genotype–phenotype correlations in Greek FAP patients. *BMC Cancer*. 2010;10:389.
27. Tsukanov A.S., Zabnenkova V.V., Shubin V.P., Pikunov D.Y., Savelyeva T.A., Kuzminov A.M., et al. Identification of large deletions in the APC gene in Russian patients with familial adenomatous polyposis.

- sis. *Neoplasma*. 2020;67(6):1343–1348. DOI: 10.4149/neo_2020_191230N1351
28. Farahani R.K., Haghighi M.M., Aghdai H.A., Kes-havarzi F., Taleghani M.Y., Goodarzi F., et al. Adenomatous polyposis coli gene large deletions in Iranian patients with familial adenomatous polyposis. *Indian J Cancer*. 2014;51(3):352–7. DOI: 10.4103/0019-509X.146758
 29. Volikos E., Robinson J., Aittomäki K., Mecklin J.-P., Järvinen H., Westerman A.M., et al. LKB1 exonic and whole gene deletions are a common cause of Peutz – Jeghers syndrome. *J Med Genet*. 2006;43(5):e18. DOI: 10.1136/jmg.2005.039875
 30. De Leng W.W.J., Jansen M., Carvalho R., Polak M., Musler A.R., Milne A.N.A., et al. Genetic defects underlying Peutz-Jeghers syndrome (PJS) and exclusion of the polarity-associated MARK/Par1 gene family as potential PJS candidates. *Clin Genet*. 2007;72(6):568–73. DOI: 10.1111/j.1399-0004.2007.00907.x
 31. Zheng B., Wang C., Jia Z., Liu Z., Li M., Jin Y., et al. A Clinical and Molecular Genetic Study in 11 Chinese Children With Peutz – Jeghers Syndrome. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2017;64(4):559–64. DOI: 10.1097/MPG.0000000000001316
 32. Aretz S., Stienen D., Uhlhaas S., Loff S., Back W., Pagenstecher C., et al. High proportion of large genomic *STK11* deletions in Peutz – Jeghers syndrome. *Hum Mutat*. 2005;26(6):513–9. DOI: 10.1002/humu.20253
 33. Chow E., Meldrum C.J., Crooks R., Macrae F., Spigelman A.D., Scott R.J. An updated mutation spectrum in an Australian series of PJS patients provides further evidence for only one gene locus. *Clin Genet*. 2006;70(5):409–14. DOI: 10.1111/j.1399-0004.2006.00704.x
 34. Papp J., Kovacs M.E., Solyom S., Kasler M., Borresen-Dale A.-L., Olah E. High prevalence of germline *STK11* mutations in Hungarian Peutz – Jeghers Syndrome patients. *BMC Med Genet*. 2010;11:169. DOI: 10.1186/1471-2350-11-169
 35. Orellana P., López-Köstner F., Heine C., Suazo C., Pinto E., Church J., et al. Large deletions and splicing-site mutations in the *STK11* gene in Peutz – Jeghers Chilean families. *Clin Genet*. 2013;83(4):365–9. DOI: 10.1111/j.1399-0004.2012.01928.x

Сведения об авторах

Логина Анна Николаевна* — кандидат медицинских наук, научный сотрудник отдела лабораторной генетики ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр колопроктологии имени А.Н. Рыжих» Министерства здравоохранения Российской Федерации.
Контактная информация: loginova_an@gncr.ru;
123423, г. Москва, ул. Саляма Адия, д. 2.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7248-111X>

Шельгин Юрий Анатольевич — доктор медицинских наук, академик РАН, профессор, научный руководитель ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр колопроктологии имени А.Н. Рыжих» Министерства здравоохранения Российской Федерации.
Контактная информация: info@gncr.ru;
123423, г. Москва, ул. Саляма Адия, д. 2.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8480-9362>

Шубин Виталий Павлович — кандидат биологических наук, старший научный сотрудник отдела лабораторной генетики ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр колопроктологии имени А.Н. Рыжих» Министерства здравоохранения Российской Федерации.
Контактная информация: shwit@mail.ru;
123423, г. Москва, ул. Саляма Адия, д. 2.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3820-7651>

Кузьминов Александр Михайлович — доктор медицинских наук, профессор, руководитель отделения общей колопроктологии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр колопроктологии имени А.Н. Рыжих» Министерства здравоохранения Российской Федерации.
Контактная информация: 9249591@mail.ru;
123423, г. Москва, ул. Саляма Адия, д. 2.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7544-4752>

Пикун Дмитрий Юрьевич — кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник отделения онкопроктологии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр колопроктологии имени А.Н. Рыжих» Министерства здравоохранения Российской Федерации.
Контактная информация: pikunov.gncr@mail.ru;
123423, г. Москва, ул. Саляма Адия, д. 2.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7040-6979>

Information about the authors

Anna N. Loginova* — Cand. Sci. (Med.), researcher in the department of laboratory genetics of the Ryzhikh National Medical Research Center of Coloproctology.
Contact information: loginova_an@gncr.ru;
123423, Moscow, Saliam Adil str., 2.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7248-111X>

Yuriy A. Shelygin — Dr. Sci. (Med.), academician of the RAS, professor, scientific director of the Ryzhikh National Medical Research Center of Coloproctology.
Contact information: info@gncr.ru;
123423, Moscow, Saliam Adil str., 2.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8480-9362>

Vitaliy P. Shubin — Cand. Sci. (Biol.), senior researcher in the department of laboratory genetics of the Ryzhikh National Medical Research Center of Coloproctology.
Contact information: shwit@mail.ru;
123423, Moscow, Saliam Adil str., 2.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3820-7651>

Alexandr M. Kuzminov — Dr. Sci. (Med.), professor, head of the department of general coloproctology of the Ryzhikh National Medical Research Center of Coloproctology.
Contact information: 9249591@mail.ru;
123423, Moscow, Saliam Adil str., 2.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7544-4752>

Dmitry Yu. Pikunov — Cand. Sci. (Med.), senior researcher in the department of coloproctology of the Ryzhikh National Medical Research Center of Coloproctology.
Contact information: pikunov.gncr@mail.ru;
123423, Moscow, Saliam Adil str., 2.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7040-6979>

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

Савельева Татьяна Александровна — врач-колопроктолог ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр колопроктологии имени А.Н. Рыжих» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Контактная информация: saveleva_tatijana@mail.ru;

123423, г. Москва, ул. Саляма Адия, д. 2.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9934-3596>

Цуканов Алексей Сергеевич — доктор медицинских наук, главный научный сотрудник отдела лабораторной генетики ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр колопроктологии имени А.Н. Рыжих» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Контактная информация: tsukanov81@rambler.ru;

123423, г. Москва, ул. Саляма Адия, д. 2.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8571-7462>

Tatijana A. Savelieva — coloproctologist of the Ryzhikh National Medical Research Center of Coloproctology.

Contact information: saveleva_tatijana@mail.ru;

123423, Moscow, Saliy Adil str., 2.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9934-3596>

Alexey S. Tsukanov — Dr. Sci. (Med.), chief researcher of department of laboratory genetics of the Ryzhikh National Medical Research Center of Coloproctology.

Contact information: tsukanov81@rambler.ru;

123423, Moscow, Saliy Adil str., 2.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8571-7462>

Поступила: 03.10.2022 Принята: 15.12.2022 Опубликовано: 27.02.2023

Submitted: 03.10.2022 Accepted: 15.12.2022 Published: 27.02.2023



Large Rearrangements in Genes Responsible for Familial Adenomatous Polyposis, *MUTYH*-Associated Polyposis and Peutz–Jeghers Syndrome in Russian Patients

Anna N. Loginova*, Yuriy A. Shelygin, Vitaliy P. Shubin, Alexandr M. Kuzminov, Dmitry Yu. Pikunov, Tatijana A. Saveleva, Alexey S. Tsukanov

Ryzhikh National Medical Research Center of Coloproctology

Aim: to reveal the rate of large rearrangements in the genes responsible for familial adenomatous polyposis, *MUTYH*-associated polyposis and Peutz–Jeghers syndrome.

Materials and methods. The MLPA method was used for identification of large rearrangements. A total number of 135 patients was included in the study: 83 patients with a clinical diagnosis of “familial adenomatous polyposis”, 18 — with suspected *MUTYH*-associated polyposis, and 34 — with a clinical diagnosis of “Peutz–Jeghers syndrome”.

Results. Seven large deletions and one large duplication in the *APC* gene were identified in 83 patients with classic familial adenomatous polyposis, with rate of large rearrangements 9.6 % (8/83). In 18 patients with suspected *MUTYH*-associated polyposis, no large rearrangements were found in the *MUTYH* gene. Four large deletions in the *STK11* gene (12 %, 4/34) were detected in 34 patients with Peutz–Jeghers syndrome.

Conclusion. For the first time, the expediency of including the method of detecting large rearrangements in routine DNA test list for Russian patients with various hereditary polyposis syndromes is demonstrated. Routine use of MLPA method makes it possible to increase the total frequency of detection of pathogenic variants in the *APC* and *STK11* genes above 90 %. At the same time, the need for searching of large rearrangements in the *MUTYH* gene were not justified.

Keywords: familial adenomatous polyposis, *MUTYH*-associated polyposis, Peutz–Jeghers syndrome, large gene rearrangements, MLPA method

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

For citation: Loginova A.N., Shelygin Yu.A., Shubin V.P., Kuzminov A.M., Pikunov D.Yu., Saveleva T.A., Tsukanov A.S. Large Rearrangements in Genes Responsible for Familial Adenomatous Polyposis, *MUTYH*-Associated Polyposis and Peutz–Jeghers Syndrome in Russian Patients. Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology. 2023;33(1):59–67. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2023-33-1-59-67>

Протяженные перестройки в генах, ответственных за развитие семейного аденоматоза толстой кишки, *MUTYH*-ассоциированного полипоза и синдрома Пейтца–Егерса у российских пациентов

А.Н. Логинова*, Ю.А. Шелыгин, В.П. Шубин, А.М. Кузьминов, Д.Ю. Пикун, Т.А. Савельева, А.С. Цуканов

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр колопроктологии имени А.Н. Рыжих»
Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Российская Федерация

Цель исследования: поиск протяженных перестроек в генах, ответственных за развитие семейного аденоматоза толстой кишки, *MUTYH*-ассоциированного полипоза и синдрома Пейтца–Егерса.

Материалы и методы. Для исследования крупных перестроек использовали метод MLPA. Общее число пациентов составило 135 человек (83 — пациенты с клиническим диагнозом «семейный аденоматоз толстой кишки», 18 — с подозрением на *MUTYH*-ассоциированный полипоз, 34 — с клиническим диагнозом «синдром Пейтца–Егерса»).

Результаты. Среди 83 пациентов с диагнозом классической формы семейного аденоматоза толстой кишки в гене *APC* обнаружено 7 крупных делеций и 1 крупная дупликация, что составило 9,6 % (8/83). У 18 пациентов с подозрением на наличие *MUTYH*-ассоциированного полипоза крупных перестроек в гене *MUTYH* не обнаружено. Среди 34 пациентов, страдающих синдромом Пейтца–Егерса, выявлены 4 крупные делеции, что составило 12 % (4/34).

Выводы. Впервые показана целесообразность включения в рутинную ДНК-диагностику российских пациентов с различными наследственными полипозными синдромами метода детекции крупных перестроек,

что позволит поднять суммарную частоту обнаруженных патогенных вариантов в генах *APC* и *STK11* выше 90 %. При этом необходимость поиска протяженных делеций/дупликаций в гене *MUTYH* неоправдана.

Ключевые слова: семейный аденоматоз толстой кишки, *MUTYH*-ассоциированный полипоз, синдром Пейтца—Егерса, крупные генные перестройки, метод MLPA

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования: Логинова А.Н., Шельгин Ю.А., Шубин В.П., Кузьминов А.М., Пикунов Д.Ю., Савельева Т.А., Цуканов А.С. Протяженные перестройки в генах, ответственных за развитие семейного аденоматоза толстой кишки, *MUTYH*-ассоциированного полипоза и синдрома Пейтца—Егерса у российских пациентов. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2023;33(1):59–67. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2023-33-1-59-67>

Introduction

Colorectal cancer (CRC) is currently the third most common cancer in the world (second in men) and the second largest in terms of mortality [1, 2]. In recent years, a significant younger age of patients at detection of colorectal cancer causes reasonable concern of specialists [3]. Approximately 90 % of CRC cases develop sporadically, and only a small part (< 10 %) is genetically determined [4]. The most common hereditary polyposis syndromes leading to CRC include familial adenomatous polyposis, *MUTYH*-associated polyposis and Peutz–Jeghers syndrome.

Familial adenomatous polyposis is a syndrome with an autosomal dominant inheritance, characterized by a large number of colorectal polyps (from 100 to several thousand). The first manifestations of the disease appear at the age of 20 years [5]. The prevalence of familial adenomatous polyposis is less than 1 % of all cases of colorectal cancer [4]. Polyps occur throughout the large intestine, which inevitably leads to cancer in the absence of timely surgical treatment. There are classical and attenuated forms of familial adenomatous polyposis. The attenuated form characterized by a milder course and fewer number of polyps (less than 100) [4]. The cause of familial adenomatous polyposis in most cases is the presence of a germline pathogenic variant in the *APC* gene, which is a tumor suppressor gene and participates in the regulation of the Wnt-pathway [6, 7]. Recently, the HGMD database [8] includes 2,099 different hereditary variants in the *APC* gene, of which the main share consists of small deletions – 799 (38 %), missense/nonsense – 587 (28 %), small inserts/duplications – 343 (16 %), large deletions – 146 (7 %), variants of the splicing site – 125 (6 %), large duplications – 20 (1 %), etc.

***MUTYH*-associated polyposis syndrome** has an autosomal recessive type of inheritance, characterized by a significant number (from 20 to several hundred) of adenomatous polyps in the large intestine [9]. In addition to adenomatous polyps, serrated, hyperplastic and mixed polyps may occur in *MUTYH*-associated polyposis [10]. Cases with a large number of polyps, or their complete absence, also described. The average age of diagnosis of colorectal cancer in patients with *MUTYH*-associated polyposis is 48 years, while cases of duodenal, ovarian, bladder,

breast and endometrial cancers are possible as well [10–12]. The cause of *MUTYH*-associated polyposis is biallelic pathogenic variants in the *MUTYH* gene. This gene encodes a DNA glycosylase involved in the repair of oxidative DNA damage [13]. Currently, 220 pathogenic variants are described. Of these, 145 (66 %) are missense/nonsense variants, 32 (15 %) are mutations of the splice site variants, 18 (8 %) are small deletions, 8 (4 %) are large deletions, 5 (2 %) are substitutions causing regulatory violations, 5 (2 %) are small inserts/duplications, 1 (0.5 %) – large insertion/duplication, etc. [8].

Peutz–Jeghers syndrome has an autosomal dominant type of inheritance, and is characterized by a combination of polyposis of the gastrointestinal tract with mucocutaneous pigmentation, as well as a predisposition to the cancer [14, 15]. Hamartomatous polyps developing in Peutz–Jeghers syndrome are most often found in the small intestine, but can also occur in the stomach, large intestine and other hollow organs [14]. Polyps can cause serious complications, including intussusception, intestinal obstruction, and rectal prolapse, as well as severe gastrointestinal bleeding with secondary anemia. The age of onset of symptoms varies, so in some children complaints appear already during the first few years of life [14, 15]. The diagnosis of “Peutz–Jeghers syndrome” based on clinical data, and the identification of a heterozygous pathogenic variant in the *STK11* gene using molecular genetic testing confirms this diagnosis. The *STK11* gene is a tumor suppressor gene and encodes the protein serine-threonine kinase 11, which participates in the regulation of cell polarity, apoptosis and angiogenesis [14, 16]. Recently, 577 pathogenic variants in the *STK11* gene were described. They include missense/nonsense variants – 245 (42 %), also small deletions – 103 (18 %), large deletions – 98 (17 %), small inserts/duplications – 60 (10 %), splice site variants – 45 (8 %), large duplications – 4 (0.7 %) and others [8].

At the moment, there are practically no scientific papers in Russia devoted to the search for extended deletions/duplications in patients with familial adenomatous polyposis, *MUTYH*-associated polyposis, as well as Peutz–Jeghers syndrome. In this regard, the aim of our study was to assess the need of inclusion of additional test for identification of large rearrangements in *APC*, *MUTYH* and *STK11* genes in

the routine protocol of DNA tests for patients with different polyposis syndromes.

Materials and methods

Patients

A total number of 135 patients was included in the study: 83 patients with clinical presentation of familial adenomatous polyposis, 18 — suspected for *MUTYH*-associated polyposis, and 34 — with a clinical diagnosis of “Peutz–Jeghers syndrome”.

Patients with familial adenomatous polyposis underwent surgical treatment at the Federal State Budgetary Institution “Ryzhikh National Medical Research Center of Coloproctology” of the Ministry of Health of Russia from January 2020 to April 2022. The selection criteria were young age (up to 45 y.o.) and the presence of more than 100 polyps in the bowel [17].

Patients with suspected *MUTYH*-associated polyposis and Peutz–Jeghers syndrome underwent treatment from January 2013 to April 2022 at the same institution. The selection criteria for patients with suspected *MUTYH*-associated polyposis were 20 or more colorectal polyps [17], as well as the absence of pathogenic variants in the *APC* gene. At the same time, four patients had a previously identified monoallele mutation in the *MUTYH* gene.

The selection criteria for patients with Peutz – Jeghers syndrome were the presence of ≥ 2

hamartomatous polyps in the gastrointestinal tract, the family history and/or the presence of specific mucocutaneous pigmentation [15].

All patients underwent a complete checkup, which included family history and history of the disease, esophagogastroduodenoscopy, colonoscopy, abdominal ultrasound and chest and abdominal CT, as well as capsule endoscopy of the small intestine for patients with Peutz–Jeghers syndrome. Informed consent obtained in all cases (Local Ethical Committee Protocol 4a/14, 04.04.2014).

DNA extraction

DNA was obtained from the peripheral blood of patients using the Promega isolation Kit (Wizard (R) Genomic DNA Purification Kit 500 Isolations), the procedure was performed according to the manufacturer's protocol. The DNA concentration was measured using the DeNovix QFX device (Denovix, USA), using the Qubit dsDNA HS assay Kit (ThermoFisher Scientific, USA) to determine the DNA concentration. A DNA concentration of at least 10 ng/uL used for the work.

MLPA Method

Traditional Sanger sequencing cannot detect large DNA deletions/duplications. In our study, we used the most common method for detecting of large rearrangements — MLPA (Multiplex Ligation-dependent Probe Amplification).

Table 1. Rate of large gene rearrangements detection in different countries in patients with familial adenomatous polyposis and *MUTYH*-associated polyposis

Таблица 1. Частота выявления протяженных генных перестроек в различных странах у больных с семейным аденоматозом толстой кишки и *MUTYH*-ассоциированным полипозом

Reference Ссылка	Country Страна	Large del/dup <i>APC</i> Протяженные перестройки	Large del/dup <i>MUTYH</i> Протяженные перестройки
[19]	Hungary Венгрия	10 % (9/87)	0 %
[20]	Brazil Бразилия	8.7 % (2/23)	4.3 % (1/23)
[21]	Spain Испания	7.3 % (6/82)	0 %
[22]	Sweden Швеция	8.3 % (2/24)	n/d н/д
[24]	Belgium Бельгия	4.7 % (4/85)	n/d н/д
[23]	China Китай	14 % (2/14)	n/d н/д
[28]	Iran Иран	5.8 % (2/34)	n/d н/д
[25]	USA США	2 % (28/1421)	0 %
[26]	Greece Греция	0 % (0/25)	0 % (0/25)

Note. n/d — no data.

Примечание. н/д — нет данных.

Table 2. Clinical characteristics of patients with familial adenomatous polyposis and large alterations in the *APC* gene

Таблица 2. Клинические характеристики пациентов с семейным аденоматозом толстой кишки и крупными перестройками в гене *APC*

Patient number № пациента	Age of diagnosis Возраст диагноза	Large del/dup Протяженные перестройки
A747	33	del 4, 8–15
A834	41	dup 1–10
A836	36	del prB
A846	36	del 8–10
A853	29	del prB
A855	24	del 14
A875	33	del prB
A903	24	del <i>APC</i>

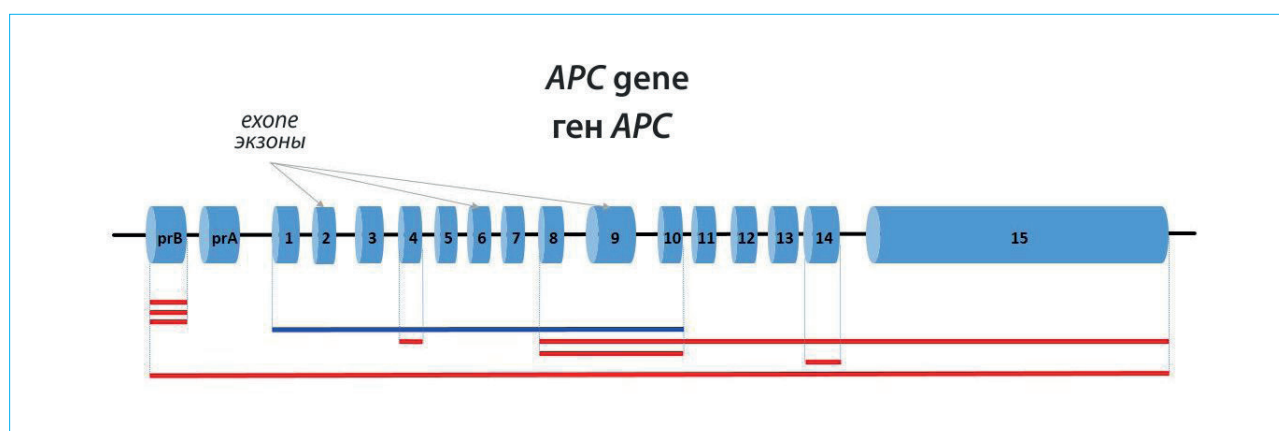


Fig. 1. The layout of large deletions/duplications in the *APC* gene found in the study sample. Deletions represented in red, duplication — in blue

Рис. 1. Схема расположения протяженных делеций/дупликаций в гене *APC*, обнаруженных в исследуемой выборке. Делеции представлены красным цветом, дупликация — синим

Table 3. Rate of detection of large deletions/duplications in patients with Peutz–Jeghers syndrome in various countries

Таблица 3. Частота выявления протяженных делеций/дупликаций у пациентов с синдромом Пейтца — Егерса в различных странах

Reference Ссылка	Country Страна	Large del/dup <i>STK11</i> Протяженные перестройки
[32]	Germany Германия	24 % (17/71)
[33]	Australia Австралия	30 % (10/33)
[29]	England Англия	14 % (11/76)
[31]	China Китай	45 % (5/11)
[34]	Hungary Венгрия	38 % (5/13)
[35]	Chile Чили	31 % (4/13)
[30]	Netherlands Нидерланды	13 % (3/23)

We performed the search for large deletions/duplications of *APC*, *MUTYH*, *STK11* genes using a mixture of MRC-Holland (Netherlands) SALSA MLPA Probemix probes P043 – *APC*, P378 – *MUTYH* and P101 – *STK11*, respectively, according to the manufacturer's instructions [18].

Amplification products were separated using fragment analysis on an ABI PRISM 3500 sequencer (ThermoFisher Scientific, USA) using the GeneScan600 LIZ dye Size Standard v2.0 (ThermoFisher Scientific, USA). The obtained results were analyzed using software Coffalyser.Net v.140721.1958 (MRC-Holland, Netherlands).

Statistical processing of the obtained data was carried out using the Statistica 10.0 program.

Results and discussion

Familial adenomatous polyposis

Initially, the samples from all 83 patients with familial adenomatous polyposis were sequenced by Sanger for searching point pathogenic variants in the *APC* gene, which were revealed in 68 (82 %) patients. Then, we used the MLPA method in the remaining 15 patients for searching large rearrangements, and found them in 8/15 cases. Thus, the detection rate of large deletions/duplications

Table 4. Clinical characteristics of patients with large deletions/duplications in the *STK11* gene

Таблица 4. Клинические характеристики пациентов с протяженными делециями/дупликациями в гене *STK11*

Patient number № пациента	Age of diagnosis Возраст диагноза	Clinical features Клинические особенности	Large del/dup Протяженные
<i>Stk11</i>	6	Total polyposis of the gastrointestinal tract. The skin of the lips is pigmented Тотальный полипоз желудочно-кишечного тракта. Кожа губ пигментирована	del 2–10
<i>Stk16</i>	16	Multiple polyps of the jejunum and colon. Pigmentation at the age younger than 40 years Множественные полипы тощей и толстой кишки. Пигментация до 40 лет	del 2–8
<i>Stk26</i>	5	Total polyposis of the gastrointestinal tract. The skin of the lips is pigmented Тотальный полипоз желудочно-кишечного тракта. Кожа губ пигментирована	del 1
<i>Stk40</i>	28	Total polyposis of the gastrointestinal tract. Characteristic pigmentation of the mucous membrane of the lips, cheeks, etc. Тотальный полипоз желудочно-кишечного тракта. Характерная пигментация слизистой оболочки губ, щеки и др.	del 1

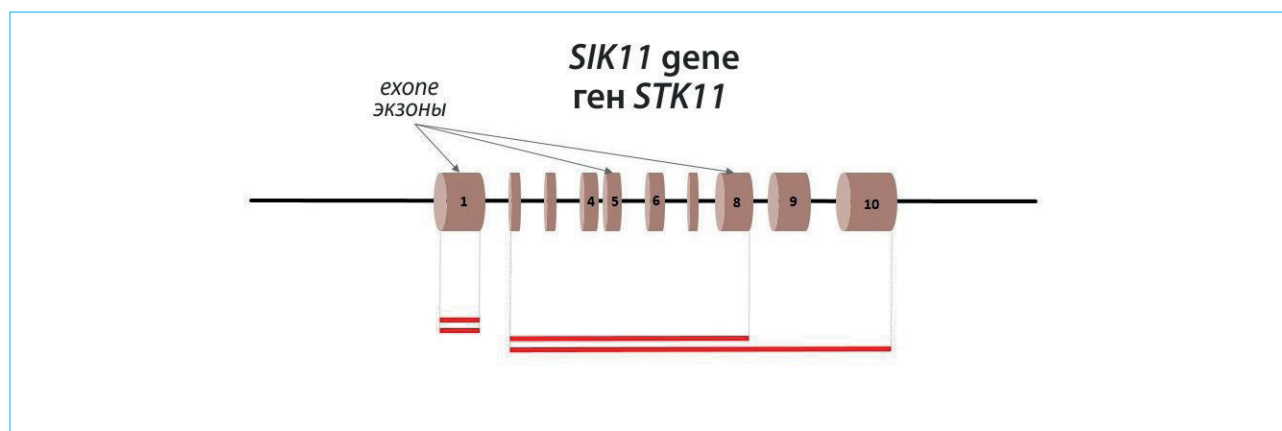


Fig. 2. Layout of large deletions/duplications in the *STK11* gene

Рис. 2. Схема расположения протяженных делеций/дупликаций в гене *STK11*, обнаруженных в исследуемой выборке

in presented group with familial adenomatous polyposis was 9.6 % (8/83). At the same time, the total rate of all pathogenic variants in the *APC* gene reached 91.5 % (76/83).

It should be noted that in comparison with the rate of large rearrangements in patients from other countries, the results obtained in our study are most similar to those of patients with familial adenomatous polyposis from Hungary (10 %) [19], Brazil (8.7 %) [20], Spain (7.3 %) [21] and Sweden (8.3 %) [22] (Table 1). Globally, the maximal rate of large rearrangements was detected in China (14 %) [23], and the lowest – in Belgium (4.7 %) [24] and the USA (2 %) [25]. Moreover, no large deletions/duplications were found in the Greek study [26] (Table 1). At the same time, it is important to note that there was a statistically significant difference in our results only in comparison with the data obtained for patients with familial adenomatous polyposis from the USA ($p < 0.05$), which is due to a very large sample of patients (1421) [25].

Interestingly, in comparison with our earlier paper [27], the percentage of detection of large rearrangements became higher (9.6 % vs. 4.8 %), which may be due to both an increase number of studied patients and their clinical and genetic features, however, these results did not differ statistically ($p > 0.05$).

The main characteristics of patients with large rearrangements are shown in Table 2. The number of polyps in all patients was more than 100, and the average age of onset of the disease was 32 years, which did not differ from the indicator patients with point mutations in the *APC* gene. At the same time, the size of the large deletion/duplication also did not affect the severity of the disease. Thus, patient A855 with deletion of only one exon had the age of diagnosis of 24 years, and patient A846 with deletion of three exons – 36 years. Thus, according to the clinical features of all patients with large rearrangements, the manifestation of the disease corresponded to the classical form of familial adenomatous polyposis and did not differ from patients with point mutations.

Figure 1 schematically shows all the detected large rearrangements in the *APC* gene. In total, seven large deletions and one large duplication revealed. Among the detected variants, the most often was deletion of promoter B (del prB), detected in three patients.

MUTYH-associated polyposis

Among the included 18 patients with suspected *MUTYH*–associated polyposis, no large deletions/duplications revealed. Similar results were obtained in most of the countries whose data we analyzed. However, only in Brazil [20], a single large rearrangement was detected (Table 1).

Recently, only nine large deletions/duplications were described worldwide, which was only 4 % of the whole spectrum of pathogenic variants detected in the *MUTYH* gene [8].

Peutz–Jeghers syndrome

Of the 34 patients included, 27 (79 %) had point mutations in the *STK11* gene. Among the remaining seven patients, four had large deletions of this gene. Thus, the rate of large rearrangements in Russian patients with Peutz–Jeghers syndrome was 12 % (4/34), and the total rate of all pathogenic variants in the *STK11* gene was 91 %.

Analyzing data from other countries, the results obtained in England (14 %) [29] and Netherlands (13 %) [30] were the closest to ours. The highest detection rate of large rearrangements, which significantly differed from ours ($p < 0.05$), was described in China (45 %) [31] (Table 3).

According to the clinical presentation, patients with Peutz–Jeghers syndrome and large deletions/duplications did not differ from patients with point mutations. At the same time, the size of the deletion itself also did not affect the severity of the disease (Table 4).

Figure 2 shows the layout of large deletions/duplications of the *STK11* gene found in the patients with Peutz–Jeghers syndrome. Four large deletions were found. Of these, deletion of the first exon occurred in two patients.

Conclusion

The study demonstrated the feasibility of including the method of detecting large rearrangements in routine DNA diagnostics of Russian patients with familial adenomatous polyposis and Peutz–Jeghers syndrome. Routine use of MLPA method makes it possible to increase the total frequency of detection of pathogenic variants in the *APC* and *STK11* genes above 90 %. At the same time, the need for searching of large rearrangements in the *MUTYH* gene was not justified.

References / Литература

1. Siegel R.L., Miller K.D., Fedewa S.A., Ahnen D.J., Meester R.G.S., Barzi A., et al. Colorectal cancer statistics, 2017. *CA: a Cancer Journal for Clinicians*. 2017;67(3):177–93. DOI: 10.3322/caac.21387
2. Sung H., Ferlay J., Siegel R.L., Laversanne M., Soerjomataram I., Jemal A., et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA: a Cancer Journal for Clinicians*. 2021;71(3):209–49. DOI: 10.3322/caac.21660
3. Stoffel E.M., Murphy C.C. Epidemiology and Mechanisms of the Increasing Incidence of Colon and Rectal Cancers in Young Adults. *Gastroenterology*. 2020;158(2):341–53. DOI: 10.1053/j.gastro.2019.07.055
4. Ma H., Brosens L.A.A., Offerhaus G.J.A., Giardiello F.M., de Leng W.W.J., Montgomery E.A. Pathology and genetics of hereditary colorectal cancer. Review. *Pathology*. 2018;50(1):49–59. DOI: 10.1016/j.pathol.2017.09.004
5. Ghadamyari F., Heidari M.M., Zeinali S., Khatami M., Merat S., Bagherian H., et al. Mutational screening through comprehensive bioinformatics analysis to detect novel germline mutations in the APC gene in patients with familial adenomatous polyposis (FAP). *Journal of Clinical Laboratory Analysis*. 2021;35(5):e23768. DOI: 10.1002/jcla.23768
6. GeneCards. <https://www.genecards.org/cgi-bin/card-disp.pl?gene=APC>
7. OMIM. <https://omim.org/entry/175100>
8. HGMD Professional 2022.2. <https://digitalinsights.qiagen.com/products-overview/clinical-insights-portfolio/human-gene-mutation-database/>
9. Цуканов А.С., Шубин В.П., Кузьминов А.М., Тобоева М.Х., Савельева Т.А., Кашиников В.Н. и др. Дифференциальный диагноз MUTYH-ассоциированного полипоза и спорадических полипов толстой кишки. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2018;28(6):51–57. [Tsukanov A.S., Shubin V.P., Kuzminov A.M., Toboeva M.Kh., Savelyeva T.A., Kashnikov V.N., et al. Differential diagnosis of MUTYH-associated polyposis from sporadic colon polyps. *Russian journal of gastroenterology, hepatology, coloproctology*. 2018;28(6):51–57 (In Russ.)]. DOI: 10.22416/1382-4376-2018-28-6-51-57
10. Тобоева М.Х., Шельгин Ю.А., Фролов С.А., Кузьминов А.М., Цуканов А.С. MUTYH-ассоциированный полипоз толстой кишки. *Терапевтический архив*. 2019;91(2):97–100. [Toboeva M.Kh., Shelygin Yu.A., Frolov S.A., Kuzminov A.M., Tsukanov A.S. MUTYH-associated polyposis. *Therapeutic archive*. 2019;91(2):97–100 (In Russ.)]. DOI: 10.26442/00403660.2019.02.000124
11. OMIM. <https://omim.org/entry/608456>
12. GeneReviews. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK107219/>
13. GeneCards. <https://www.genecards.org/cgi-bin/card-disp.pl?gene=MUTYH>
14. GeneReviews. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1266/>
15. Савельева Т.А., Пикунев Д.Ю., Кузьминов А.М., Цуканов А.С. Синдром Пейтца-Егерса: что стало известно за 125 лет изучения? (обзор литературы). *Колопроктология*. 2021;20(2):85–96. [Savelyeva T.A., Pikunov D.Yu., Kuzminov A.M., Tsukanov A.S. Peutz–Jeghers syndrome: what has been known for 125 years of research? (review). *Coloproctology*. 2021;20(2):85–96 (In Russ.)]. DOI: 10.33878/2073-7556-2021-20-2-85-96
16. GeneCards. <https://www.genecards.org/cgi-bin/card-disp.pl?gene=STK11>
17. Цуканов А.С. Стратегия комплексного молекулярно-генетического изучения наследственных форм колоректального рака у российских пациентов: автореф. дис. ... докт. мед. наук. М.: ФГБУ «МГНЦ», 2017. 48 с. [Tsukanov A.S. Strategy for a comprehensive molecular genetic study of hereditary forms of colorectal cancer in Russian patients: abstract of the thesis. dis. doc. honey sciences. Moscow: FGBU “MGNTS”, 2017. 48 p. (In Russ.)].
18. MRC Holland. <https://www.mrcholland.com/>
19. Papp J., Kovacs M.E., Matrai Z., Orosz E., Kásler M., Borresen-Dale A.-L., et al. Contribution of APC and MUTYH mutations to familial adenomatous polyposis susceptibility in Hungary. *Fam Cancer*. 2016;15(1):85–97. DOI: 10.1007/s10689-015-9845-5
20. Torrezan G.T., da Silva F.C.C., Santos É.M.M., Krepisch A.C.V., Achatz M.I.W., Junior S.A., et al. Mutational spectrum of the APC and MUTYH genes and genotype–phenotype correlations in Brazilian FAP, AFAP, and MAP patients. *Orphanet J Rare Dis*. 2013;8:54. DOI: 10.1186/1750-1172-8-54
21. Gómez-Fernández N., Castellvi-Bel S., Fernández-Rozadilla C., Balaguer F., Muñoz J., Madrigal I., et al. Molecular analysis of the APC and MUTYH genes in Galician and Catalan FAP families: a different spectrum of mutations? *BMC Med Genet*. 2009;10:57. DOI: 10.1186/1471-2350-10-57
22. Mueller J., Kanter-Smoler G., Nygren A.O.H., Errami A., Grönberg H., Holmberg E., et al. Identification of genomic deletions of the APC gene in familial adenomatous polyposis by two independent quantitative techniques. *Genet Test*. 2004;8(3):248–256. DOI: 10.1089/gte.2004.8.248
23. Sheng J.Q., Cui W.J., Fu L., Jin P., Han Y., Li S.-J., et al. APC gene mutations in Chinese familial adenomatous polyposis patients. *World J Gastroenterol*. 2010;16(12):1522–1526. DOI: 10.3748/wjg.v16.i12.1522
24. Michils G., Tejpar S., Thoelen R., van Cutsem E., Vermeesch J.R., Fryns J.-P., et al. Large deletions of the APC gene in 15 % of mutation-negative patients with classical polyposis (FAP): A Belgian study. *Hum Mutat*. 2005;25(2):125–134. DOI: 10.1002/humu.20122
25. Kerr S.E., Thomas C.B., Thibodeau S.N., Ferber M.J., Halling K.C. APC germline mutations in individuals being evaluated for familial adenomatous polyposis: a review of the Mayo Clinic experience with 1591 consecutive tests. *J Mol Diagn*. 2013;15(1):31–43. DOI: 10.1016/j.jmoldx.2012.07.005
26. Fostira F., Thodi G., Sandaltzopoulos R., Fountzilas G., Yannoukakos D. Mutational spectrum of APC and genotype–phenotype correlations in Greek FAP patients. *BMC Cancer*. 2010;10:389.
27. Tsukanov A.S., Zabenkova V.V., Shubin V.P., Prikunov D.Y., Savelyeva T.A., Kuzminov A.M., et al. Identification of large deletions in the APC gene in Russian patients with familial adenomatous polyposis. *Neoplasma*. 2020;67(6):1343–1348. DOI: 10.4149/neo_2020_191230N1351
28. Farahani R.K., Haghighi M.M., Aghdaei H.A., Keshavarzi F., Taleghani M.Y., Goodarzi F., et al. Adenomatous polyposis coli gene large deletions in Iranian patients with familial adenomatous polyposis. *Indian J Cancer*. 2014;51(3):352–7. DOI: 10.4103/0019-509X.146758
29. Volikos E., Robinson J., Aittomäki K., Mecklin J.-P., Järvinen H., Westerman A.M., et al. LKB1 exon-ic and whole gene deletions are a common cause of Peutz–Jeghers syndrome. *J Med Genet*. 2006;43(5):e18. DOI: 10.1136/jmg.2005.039875
30. De Leng W.W.J., Jansen M., Carvalho R., Polak M., Musler A.R., Milne A.N.A., et al. Genetic defects underlying Peutz–Jeghers syndrome (PJS) and exclusion of the polarity-associated MARK/Par1 gene family as potential PJS candidates. *Clin Genet*. 2007;72(6):568–73. DOI: 10.1111/j.1399-0004.2007.00907.x
31. Zheng B., Wang C., Jia Z., Liu Z., Li M., Jin Y., et al. A Clinical and Molecular Genetic Study in 11 Chinese Children With Peutz–Jeghers Syndrome. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2017;64(4):559–64. DOI: 10.1097/MPG.0000000000001316
32. Aretz S., Stienen D., Uhlhaas S., Löff S., Back W., Pa-genstecher C., et al. High proportion of large genomic

- STK11* deletions in Peutz–Jeghers syndrome. *Hum Mutat.* 2005;26(6):513–9. DOI: 10.1002/humu.20253
33. Chow E., Meldrum C.J., Crooks R., Macrae F., Spigelman A.D., Scott R.J. An updated mutation spectrum in an Australian series of PJS patients provides further evidence for only one gene locus. *Clin Genet.* 2006;70(5):409–14. DOI: 10.1111/j.1399-0004.2006.00704.x
34. Papp J., Kovacs M.E., Solyom S., Kasler M., Børresen-Dale A.-L., Olah E. High prevalence of germline *STK11* mutations in Hungarian Peutz–Jeghers Syndrome patients. *BMC Med Genet.* 2010;11:169. DOI: 10.1186/1471-2350-11-169
35. Orellana P., López-Köstner F., Heine C., Suazo C., Pinto E., Church J., et al. Large deletions and splicing-site mutations in the *STK11* gene in Peutz–Jeghers Chilean families. *Clin Genet.* 2013;83(4):365–9. DOI: 10.1111/j.1399-0004.2012.01928.x

Information about the authors

Anna N. Loginova* — Cand. Sci. (Med.), researcher in the department of laboratory genetics of the Ryzhikh National Medical Research Center of Coloproctology.
Contact information: loginova_an@gnck.ru;
123423, Moscow, Saliam Adil str., 2.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7248-111X>

Yuriy A. Shelygin — Dr. Sci. (Med.), academician of the RAS, professor, scientific director of the Ryzhikh National Medical Research Center of Coloproctology.
Contact information: info@gnck.ru;
123423, Moscow, Saliam Adil str., 2.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8480-9362>

Vitaliy P. Shubin — Cand. Sci. (Biol.), senior researcher in the department of laboratory genetics of the Ryzhikh National Medical Research Center of Coloproctology.
Contact information: shwit@mail.ru;
123423, Moscow, Saliam Adil str., 2.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3820-7651>

Alexandr M. Kuzminov — Dr. Sci. (Med.), professor, head of the department of general coloproctology of the Ryzhikh National Medical Research Center of Coloproctology.
Contact information: 9249591@mail.ru;
123423, Moscow, Saliam Adil str., 2.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7544-4752>

Dmitry Yu. Pikunov — Cand. Sci. (Med.), senior researcher in the department of coloproctology of the Ryzhikh National Medical Research Center of Coloproctology.
Contact information: pikunov.gnck@mail.ru;
123423, Moscow, Saliam Adil str., 2.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7040-6979>

Tatijana A. Savelieva — coloproctologist of the Ryzhikh National Medical Research Center of Coloproctology.
Contact information: saveleva_tatijana@mail.ru;
123423, Moscow, Saliam Adil str., 2.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9934-3596>

Сведения об авторах

Логинова Анна Николаевна* — кандидат медицинских наук, научный сотрудник отдела лабораторной генетики ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр колопроктологии имени А.Н. Рыжих» Министерства здравоохранения Российской Федерации.
Контактная информация: loginova_an@gnck.ru;
123423, г. Москва, ул. Саляма Адила, д. 2.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7248-111X>

Шельгин Юрий Анатольевич — доктор медицинских наук, академик РАН, профессор, научный руководитель ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр колопроктологии имени А.Н. Рыжих» Министерства здравоохранения Российской Федерации.
Контактная информация: info@gnck.ru;
123423, г. Москва, ул. Саляма Адила, д. 2.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8480-9362>

Шубин Виталий Павлович — кандидат биологических наук, старший научный сотрудник отдела лабораторной генетики ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр колопроктологии имени А.Н. Рыжих» Министерства здравоохранения Российской Федерации.
Контактная информация: shwit@mail.ru;
123423, г. Москва, ул. Саляма Адила, д. 2.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3820-7651>

Кузьминов Александр Михайлович — доктор медицинских наук, профессор, руководитель отделения общей колопроктологии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр колопроктологии имени А.Н. Рыжих» Министерства здравоохранения Российской Федерации.
Контактная информация: 9249591@mail.ru;
123423, г. Москва, ул. Саляма Адила, д. 2.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7544-4752>

Пикунев Дмитрий Юрьевич — кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник отделения онкопроктологии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр колопроктологии имени А.Н. Рыжих» Министерства здравоохранения Российской Федерации.
Контактная информация: pikunov.gnck@mail.ru;
123423, г. Москва, ул. Саляма Адила, д. 2.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7040-6979>

Савельева Татьяна Александровна — врач-колопроктолог ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр колопроктологии имени А.Н. Рыжих» Министерства здравоохранения Российской Федерации.
Контактная информация: saveleva_tatijana@mail.ru;
123423, г. Москва, ул. Саляма Адила, д. 2.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9934-3596>

* Corresponding author / Автор, ответственный за переписку

Alexey S. Tsukanov — Dr. Sci. (Med.), chief researcher of department of laboratory genetics of the Ryzhikh National Medical Research Center of Coloproctology.
Contact information: tsukanov81@rambler.ru;
123423, Moscow, Saliam Adil str., 2.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8571-7462>

Цуканов Алексей Сергеевич — доктор медицинских наук, главный научный сотрудник отдела лабораторной генетики ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр колопроктологии имени А.Н. Рыжих» Министерства здравоохранения Российской Федерации.
Контактная информация: tsukanov81@rambler.ru;
123423, г. Москва, ул. Салыма Адила, д. 2.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8571-7462>

Поступила: 03.10.2022 Принята: 15.12.2022 Опубликовано: 27.02.2023
Submitted: 03.10.2022 Accepted: 15.12.2022 Published: 27.02.2023



Как безошибочно выбрать ингибитор протонной помпы у пациента с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью?

Ю.В. Евсютина*

Университетский кантональный госпиталь, Лозанна, Швейцария

Цель исследования: провести анализ основных фармакокинетических свойств ингибиторов протонной помпы (ИПП) и их значение в лечении гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (ГЭРБ).

Основные положения. Пантопразол обладает высокой биодоступностью, абсолютная биодоступность пантопразола в дозе 40 мг составляет 77 % начиная с первого приема и не изменяется при повторном применении. Пантопразол демонстрирует более быстрое начало действия в сравнении с омепразолом. Одновременный прием пищи не изменяет биодоступность пантопразола. Подавление продукции соляной кислоты на фоне приема пантопразола сопровождается достижением эндоскопической ремиссии ГЭРБ к 28-му дню у 91 % пациентов с рефлюкс-эзофагитом и к 56-му дню — у всех пациентов в исследованиях «PANSTAR». Пантопразол в сравнении с другими ИПП оказывает незначительное влияние на CYP2C19, что минимизирует риск межлекарственных взаимодействий. Пантопразол — наиболее pH-селективный ИПП, что обуславливает специфичность действия только в париетальных клетках желудка и наибольшую безопасность длительного приема у пациентов с коморбидной патологией.

Заключение. ИПП составляют основу терапии кислотозависимых заболеваний и, в частности, гастроэзофагеальной рефлюксной болезни. От других ИПП пантопразол отличается стойкая высокая биодоступность, продолжительный антисекреторный эффект, очень низкое сродство с цитохромом P450.

Ключевые слова: гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, париетальная клетка, ингибиторы протонной помпы, пантопразол, биодоступность, межлекарственные взаимодействия

Конфликт интересов: опубликована при поддержке КРКА.

Для цитирования: Евсютина Ю.В. Как безошибочно выбрать ингибитор протонной помпы у пациента с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью? Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2023;33(1):68–76. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2023-33-1-68-76>

How to Make the Right Choice of Proton Pump Inhibitor for Patients with Gastroesophageal Reflux Disease?

Yulia V. Evsyutina*

Centre hospitalier universitaire vaudois, Lausanne, Switzerland

Aim: to analyze the main pharmacokinetic properties of proton pump inhibitors (PPIs) and their significance in the treatment of gastroesophageal reflux disease (GERD).

Key points. Pantoprazole has a high bioavailability, the absolute bioavailability of pantoprazole at a dose of 40 mg is 77 % from the first dose and does not change with repeated use. Pantoprazole shows a faster onset of action than omeprazole. Simultaneous food intake does not change the bioavailability of pantoprazole. Suppression of hydrochloric acid production while taking pantoprazole accompanies by the achievement of endoscopic remission of GERD by day 28 in 91 % of patients with reflux esophagitis and by day 56 in all patients in the PANSTAR studies. Pantoprazole has little effect on CYP2C19 compared to other PPIs, minimizing the risk of drug-drug interactions. Pantoprazole is the most pH-selective PPI, which determines the specificity of action only in the parietal cells of the stomach and the greatest safety of long-term use in patients with comorbid pathology.

Conclusion. PPIs form the basis of the therapy of acid-dependent diseases, and, in particular, gastroesophageal reflux disease. Pantoprazole is distinguished from other PPIs by its persistent high bioavailability, long-term antisecretory effect, and very low affinity for cytochrome P450.

Keywords: gastroesophageal reflux disease, parietal cell, proton pump inhibitors, pantoprazole, bioavailability, drug-drug interactions

Conflict of interest: published with the support of Krka.

For citation: Evsyutina Yu.V. How to Make the Right Choice of Proton Pump Inhibitor for Patients with Gastroesophageal Reflux Disease? Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology. 2023;33(1):68–76. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2023-33-1-68-76>

Актуальность проблемы ГЭРБ

Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь (ГЭРБ) представляет собой хроническое рецидивирующее заболевание, обусловленное нарушением моторно-эвакуаторной функции органов гастроэзофагеальной зоны, для которого характерен регулярно повторяющийся заброс в пищевод желудочного и в ряде случаев дуоденального содержимого, что приводит к появлению клинических симптомов (изжога, отрыжка, срыгивание, одинофагия, некардиальная боль в грудной клетке) и повреждению слизистой оболочки дистального отдела пищевода [1].

В 2018 году был выполнен метаанализ, объединивший данные 108 исследований, которые включают более 460 тысяч участников. Согласно его результатам, мировая распространенность ГЭРБ составляет 13,3 %. При этом частота заболевания достигает своего максимума в Греции (51,2 %) и минимума в Китае (2,5 %) [2]. К регионам с низкой распространенностью ГЭРБ относятся страны Азии (10 %), к регионам с высокой распространенностью — европейские страны (17,1 %) и страны Американского континента (Северная Америка 15,4 %, Южная Америка 17,6 % и Центральная Америка 19,6 %) [2].

Важно отметить, что распространенность ГЭРБ выше у пациентов старше 50 лет (на 32 %), с ожирением (на 73 %), курильщиков (на 26 %) и пациентов, принимающих нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) / ацетилсалициловую кислоту (на 44 %), все перечисленные состояния являются факторами риска развития ГЭРБ [3]. Статистика распространенности ГЭРБ в РФ составляет от 11,3 до 23,6 % согласно исследованиям [3, 4]. Обращает на себя внимание неуклонная тенденция к росту заболеваемости ГЭРБ во всех регионах мира, что подтверждено в систематическом анализе, опубликованном в 2020 году, основанном на данных Global Burden of Disease Study 2017. По данным анализа, распространенность заболевания выросла на 18,1 % в период с 1990 по 2017 год: с 7859 до 9283 случаев на 100 000 человек [5].

ГЭРБ ассоциирована со снижением уровня качества жизни, сопоставимым с сахарным диабетом, артритом и сердечной недостаточностью, что объясняется хроническим течением и изнуряющими симптомами [6]. Снижение уровня качества жизни напрямую связано с нарушением сна, симптомами тревоги и депрессии, снижением работоспособности, снижением социальной активности, ухудшением сексуальной жизни и т. д. [6, 7]. Наибольшее влияние на снижение качества жизни оказывают ночные симптомы, встречающиеся у 70–75 % пациентов с клинической симптоматикой ГЭРБ [8, 9]. Следует отметить, что снижение работоспособности у пациентов с ГЭРБ сопоставимо с таковой у пациентов с головной болью или болью в спине [6]. Согласно результатам клинических исследований,

эффективная терапия ГЭРБ оказывает положительное влияние на качество жизни уже после 8 недель лечения [10].

Основы медикаментозной терапии ГЭРБ

В лечении ГЭРБ используют несколько классов препаратов, основными из которых являются ингибиторы протонной помпы (ИПП), H₂-блокаторы, прокинетики и антациды/алгинаты. Однако только ИПП отвечают трем основным целям терапии, а именно устранению симптомов, заживлению эрозий и профилактике рецидивов, а у пациентов с пищеводом Барретта дополнительно способствуют профилактике прогрессирования и развития дисплазии и аденокарциномы пищевода [1]. Именно ИПП позволяют поддерживать внутрижелудочный pH > 4,0 более 18 ч в сутки, необходимый для заживления эрозий слизистой оболочки пищевода, а также pH > 6,0 в течение 18–24 ч в сутки, необходимый для осуществления эффективной эрадикационной терапии, остановки желудочно-кишечных кровотечений и предотвращения развития рецидивов язвенной болезни [11, 12].

ИПП признаны самыми эффективными препаратами в терапии ГЭРБ по результатам как отдельных исследований, так и крупных систематических обзоров и метаанализов. Курс терапии ИПП при единичных эрозиях пищевода (А степень эзофагита по Лос-Анджелесской классификации) составляет 4 недели, при множественных эрозиях пищевода (В–D степень эзофагита по Лос-Анджелесской классификации), а также осложненных форм ГЭРБ — 8 недель. ИПП назначается в стандартной терапевтической дозе, а именно пантопразол 40 мг в день, эзомепразол 40 мг в день, рабепразол 20 мг в день, лансопразол 30 мг в день, декслансопразол 60 мг в день и омепразол 20 мг 2 раза в день [1, 13].

Все ИПП имеют одинаковый механизм действия: подавляют активность фермента H⁺/K⁺ аденозинтрифосфатаза (H⁺/K⁺-АТФ-аза), расположенного на апикальной мембране париетальных клеток и осуществляющего последний этап синтеза соляной кислоты (рис.). H⁺/K⁺-АТФ-аза обеспечивает транспорт протона (H⁺) из цитозоля париетальной клетки в просвет секреторного канала в обмен на ион K⁺. Транспорт осуществляется с затратой энергии АТФ против градиента концентрации, так как pH внутри париетальной клетки составляет 7,4, а в просвете секреторного канала — 0,8. Ионы Cl⁻ проникают из париетальной клетки через специфические хлорные каналы, взаимодействуя с протоном в просвете секреторного канала, в результате чего образуется соляная кислота [14–16]. Гистамин, гастрин и ацетилхолин являются основными веществами, стимулирующими образование соляной кислоты. Они действуют через специфические клеточные рецепторы, расположенные в базолатеральной мембране париетальных

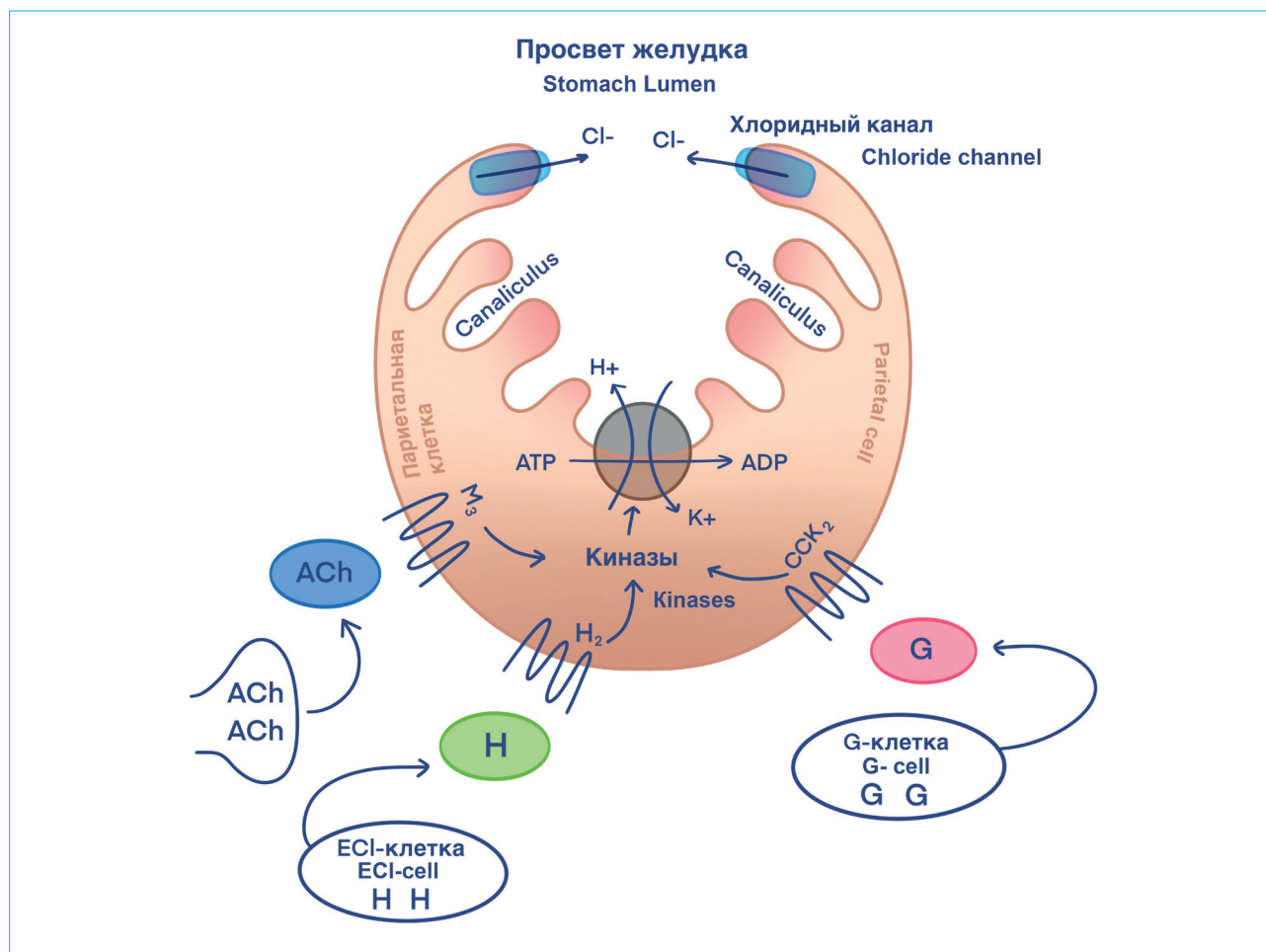


Рис. Строение париетальной клетки и механизм действия ИПП. Canaliculus — секреторный каналец; ACh — ацетилхолин; G — гастрин; H — гистамин; M_3 — M_3 мускариновые рецепторы ацетилхолина; H_2 — гистаминовые H_2 рецепторы; $CCCK_2$ — рецептор холецистокинина; ECL cell — энтерохромаффиноподобные клетки

Fig. Anatomy of a parietal cell and PPI mode of action. Canaliculus — secretory duct; Ach — acetylcholine; G — gastrin; H — histamine; M_3 , M_3 — muscarinic ACh receptors; H_2 — histamine H_2 receptors; $CCCK_2$ — cholecystikinin receptor; ECL cell — enterochromaffin-like cells

клеток, а именно ацетилхолина (M_3), гистамина (H_2) и холецистокинина ($CCCK_2$) [14–16].

Несмотря на одинаковый механизм действия, ИПП различаются по фармакокинетическим свойствам. Эти различия объясняют неодинаковую скорость наступления и продолжительность антисекреторного эффекта и отличия в профиле безопасности, заслуживающие отдельного внимания.

Основными фармакокинетическими параметрами ИПП являются биодоступность, максимальная концентрация лекарственного препарата в крови (Cmax), площадь под фармакокинетической кривой «концентрация — время» (AUC) и период полувыведения ($T_{1/2}$) (табл.) [17–19].

Биодоступность ИПП

Одним из важных фармакологических свойств лекарственных препаратов является биодоступность. Биодоступность отражает, в каком объеме и с какой скоростью активное вещество (исходный

лекарственный препарат или его метаболит) попадает в системный кровоток, достигая тем самым точки приложения. Данные о биодоступности различных ИПП представлены в таблице. Абсолютная биодоступность пантопразола в дозе 40 мг составляет 77 % начиная с первого приема и не изменяется при повторном применении [20]. Что касается других ИПП, то самая низкая биодоступность у омепразола, после первого приема она составляет около 30–40 % и возрастает до 60–65 % к седьмой дозе [21]. Результаты двойного слепого плацебо-контролируемого исследования показали, что после 3 дней терапии пантопразолом в дозе 40 мг продукция соляной кислоты, стимулированная пищей, снизилась на 88 %, тогда как после приема омепразола 20 мг — всего на 70 %. Помимо этого, пантопризол продемонстрировал более быстрое начало действия в сравнении с омепразолом [22].

Возраст, пол, физическая активность, сопутствующая терапия, прием пищи и другие факторы

Таблица. Фармакокинетические свойства ИПП

Table. Pharmacokinetics of PPIs

Показатель Parameter	Омепразол 20 мг Omeprazole 20 mg	Пантопразол 40 мг Pantoprazole 40 mg	Лансопразол 30 мг Lansoprazole 30 mg	Рабепразол 20 мг Rabeprazole 20 mg	Эзомепразол 40 мг Esomeprazole 40 mg	Декслансо- празол 60 мг Dexlanso- prazole 60 mg
Биодоступность, % Bioavailability, %	30–65	77	80–85	52	64–89	76
$C_{\max}$, ч $C_{\max}$, h	0,5–1	2,5	1,5–2,2	3,5	1–2	Первый пик: 1–2 Второй пик 4–5* First peak: 1–2 Second peak 4–5*
AUC (мкмоль/Л×Ч) AUC (umol/L×h)	1,11	9,93	5,01	0,86	4,32	6,52
$T_{1/2}$, ч $T_{1/2}$, h	0,5–1,5	1	1,3–1,7	0,7–1,5	1,3	1–2
Зависимость дозы и AUC Relationship between the dose and AUC	Нелинейная Non-linear	Линейная Linear	Линейная Linear	Линейная Linear	Нелинейная Non-linear	Линейная Linear
Константа диссоциации (pKa) Dissociation constant (pKa)	4	3,8	4	5	4	3,9
Выведение с почками, % Renal excretion, %	77	80	14–23	90	80	51

Примечание.* Препарат с двумя фазами высвобождения активного вещества.

Note.* Product with two-phase active ingredient release.

могут повлиять на биодоступность. Но также важно знать, что одновременный прием пищи не изменяет биодоступность пантопразола [23].

Стойкая высокая биодоступность пантопразола, наблюдаемая уже с первого дня, обеспечивает быстрое и выраженное подавление продукции кислоты и, как следствие, купирование симптомов [17].

Как известно, приверженность терапии во многом зависит от скорости разрешения симптомов [24]. В метаанализе, включающем данные 3 мультицентровых проспективных исследований, PANSTAR, проводимых в Российской Федерации, Словении и Польше (252 пациента), продемонстрировано полное разрешение симптомов у большинства пациентов с эрозивным эзофагитом и неэрозивной рефлюксной болезнью (НЭРБ) на фоне терапии пантопразолом (Нольпаза) 40 мг в день [10]. Мощное подавление продукции кислоты на фоне приема пантопразола сопровождалось достижением эндоскопической ремиссии ГЭРБ к 28 дню у 91 % пациентов с рефлюкс-эзофагитом и к 56 дню — у всех пациентов. Отличная переносимость терапии (об отсутствии побочных эффектов заявили 95 % пациентов) в сочетании с быстрым разрешением симптомов и полным заживлением эрозий сопровождалась достоверным повышением качества жизни после завершения курса пантопразола. Стоит обратить внимание,

что прекращение терапии после 4 недель (у пациентов с единичными эрозиями) не сопровождается ухудшением симптомов или негативным влиянием на качество жизни [10].

Выбор ИПП с учетом риска межлекарственных взаимодействий

Для пациентов с ГЭРБ характерна высокая частота коморбидных заболеваний. Среди хронических болезней, сопутствующих ГЭРБ, лидирующие позиции занимают артериальная гипертензия, гиперхолестеринемия, ожирение, сахарный диабет 2-го типа, бронхиальная астма, депрессия и тревожные расстройства [25–30]. При этом более 60 % пациентов имеют более двух сочетанных заболеваний [25]. Важно отметить, что коморбидные заболевания можно чаще встретить у пациентов с НЭРБ и у лиц старшего возраста [25]. Соответственно, коморбидные пациенты принимают одновременно несколько препаратов, что чревато межлекарственными взаимодействиями, приводящими, с одной стороны, к изменению эффекта одного из препаратов, а с другой — к развитию нежелательных явлений. Так, одновременный прием двух препаратов приводит к их нежелательным взаимодействиям у 6 % пациентов, а назначение 5 препаратов повышает частоту до 50 % [29, 30].

Метаболизм ИПП в печени осуществляется с участием изоформ цитохрома P450: CYP3A4, CYP2B6, CYP2C19, CYP2D6, CYP2C8, CYP1A2 и CYP2C19 [31–33]. Наибольшее значение придается воздействию на уровне CYP2C19, так как этот изофермент участвует в метаболизме большого числа препаратов: антидепрессанты (циталопрам, эсциталопрам, сертралин, амитриптилин), антитромботические (клопидогрел, R-варфарин), противогрибковые (вориконазол), противоопухолевые (циклофосфамид), противоэпилептические (карбамазепин, диазепам, фенитоин), а также пропранолол, нифедипин [33–35].

Продemonстрировано, что наиболее мощными ингибиторами CYP2C19 являются лансопразол и эзомепразол, за которыми следуют декслансопразол и омепразол. Рабепразол и пантопразол имеют наименьшее ингибирующее действие [31–35]. Однако не следует забывать, что тиоэфир рабепразола, образующийся в ходе неферментного метаболизма препарата, обладает выраженным ингибирующим эффектом в отношении CYP2C19. По данным исследования *in vitro* в модели с микросомами печени человека и рекомбинантным CYP2C19 было показано, что ингибирующая активность пантопразола в отношении этого изофермента более чем в 3 раза ниже, чем у рабепразола, и почти в 10 раз ниже, чем у омепразола [32]. Таким образом, среди ИПП пантопразол оказывает наименьшее влияние на CYP2C19, что минимизирует риск межлекарственных взаимодействий.

Говоря в общем о системе цитохрома P450, следует отметить, что пантопразол имеет к ней самое низкое сродство. Это объясняется тем фактом, что после исходного метаболизма при помощи CYP2C19 и CYP3A4 дальнейшая биотрансформация происходит при помощи сульфатрансферазы цитозоля [35, 36]. Многочисленные исследования не выявили значимых взаимодействий пантопразола с такими часто используемыми препаратами и веществами, как антациды, варфарин, кофеин, карбамазепин, кларитромицин, клопидогрел, диклофенак, этанол, левоти록син натрия, метопролол, напроксен и оральные контрацептивы [36–47].

Правила приема ИПП с учетом особенностей строения протонной помпы

Период полураспада белка протонной помпы составляет 30–48 часов [48]. То есть не менее 20 % протонных помп синтезируются заново в течение 24 часов, при этом ночью синтез помп может идти активнее, чем в дневное время. Прием ИПП перед сном не будет способствовать ингибированию ночного прорыва кислоты, что связано, с одной стороны, с активным синтезом протонных помп, с другой стороны, с их более глубоким положением в париетальной клетке, которое изменяется в утренние часы, когда протонные помпы

«выходят наружу» и становятся более доступны для ИПП [48]. Учитывая короткий период полувыведения большинства ИПП, препарат исчезнет к тому времени, как ночная продукция кислоты наберет свои обороты. Так как около 70 % протонных насосов активируется к завтраку, чтобы достичь максимального эффекта кислотопродукции, ИПП следует принимать за 30–60 минут до завтрака в стандартной дозе [19].

Можно ли подавить продукцию соляной кислоты на 100 %? Согласно исследованиям, однократный прием препарата в терапевтической дозе позволяет добиться устойчивого подавления кислотопродукции, составляющей около 66 % от максимального значения. Увеличение дозы, то есть превышение терапевтической дозы, практически не оказывает влияния на этот показатель.

S. Müssig et al. оценили средний суточный внутрижелудочный pH на фоне приема пантопразола 40 мг однократно в утренние и вечерние часы [50]. Утренний прием пантопразола сопровождался большим увеличением показателя pH по сравнению с исходным значением, чем вечерний прием пантопразола ($P < 0,05$).

Учитывая вышеуказанные факты, оптимальным с позиции эффективности и безопасности будет однократный прием ИПП в терапевтической дозе утром.

Стабильность подавления секреции соляной кислоты

Восстановление секреции кислоты после ингибирования ИПП может происходить либо путем синтеза *de novo* белка протонной помпы, либо путем разрыва дисульфидной связи между ИПП и белком помпы [17].

В зависимости от химического строения ИПП связываются с различными цистеинами протонных помп. Так, омепразол связывается с цистеином 813 и цистеином 892, лансопразол связывается с цистеином 813 и цистеином 321, рабепразол связывается с цистеином 813, цистеином 892 и цистеином 321. Пантопразол единственный из всех ИПП связывается как с цистеином 813, так и с цистеином 822 [50, 51]. При переносе кислоты с помощью H^+/K^+ -АТФ-азы происходит присоединение второго протона, после чего соединение превращается в сульфеновую кислоту. Если этот метаболический процесс протекает быстро, как в случае омепразола или лансопразола, происходит реакция с цистеином 813 и/или цистеином 321 и ИПП не может получить доступ к цистеину 822, более глубокому в мембранном домене ТМ6. Однако если активация отложена, препарат может получить доступ к цистеину 822 до превращения в сульфеновую кислоту. Дополнительная связь пантопразола с цистеином 822 обуславливает восстановление секреции кислоты только после синтеза нового белка протонной помпы и, как следствие, обеспечивает

наиболее продолжительный эффект препарата [50, 51]. У пантопразола этот период максимальный среди всех ИПП и составляет 46 часов, тогда как у рабепразола 28 часов, а у омепразола 24 часа [52].

рН-селективность

ИПП являются слабыми липофильными основаниями, ионизирующимися и активирующимися при низком уровне рН. Скорость накопления ИПП в канальцах париетальных клеток определяется показателем константы ионизации (диссоциации). Значение константы диссоциации (рКа), варьирующее от 3,8 до 5 у разных ИПП, позволяет препарату избирательно накапливаться в секреторных канальцах париетальных клеток, где рН составляет 0,8. рКа определяет рН, при котором половина препарата протонируется, переходит в активную форму — сульфенамид. Чем выше значение рКа, тем менее стабилен препарат и тем быстрее он протонируется. Для пантопразола рКа составляет 3,8, для омепразола, эзомепразола, лансопразола и декслансопразола — 4, для рабепразола — 5 (табл.). Таким образом, пантопразол рассматривается как наиболее рН-селективный, а рабепразол — как наименее рН-селективный ИПП.

Высокая рН-селективность характеризует низкую вероятность ингибирования протонных помп в тканях с менее кислой рН, т.е. обуславливает специфичность действия только в париетальных клетках желудка и наибольшую безопасность длительного приема у пациентов с коморбидной патологией. Эти данные были подтверждены в исследовании с периодом наблюдения до 15 лет, где 142 пациента с тяжелыми кислотозависимыми заболеваниями (язвенная болезнь и рефлюкс-эзофагит) получали поддерживающую терапию пантопразолом в дозе 40–160 мг/день [53]. За 15 лет не выявлено ни одного серьезного нежелательного явления, отчетливо или потенциально связанного с приемом пантопразола. Умеренное повышение уровня гастрина (следствие подавления кислотопродукции) не сопровождалось клинически значимыми изменениями слизистой на протяжении всего периода наблюдения. Таким образом, длительная терапия пантопразолом не вызывает опасений с точки зрения безопасности.

Площадь под фармакокинетической кривой «концентрация — время»

Важно знать, что Стах и степень подавления кислотообразования слабо коррелируют между собой, тогда как показатель AUC «концентрация — время» коррелирует с мощностью кислотосупрессивного эффекта [19]. Как видно из таблицы, наибольший показатель AUC «концентрация — время» характерен для пантопразола. Мощный кислотоподавляющий эффект в сочетании с продолжительным антисекреторным эффектом обеспечивают победу пантопразола в поединке с кислотозависимыми заболеваниями.

Как было отмечено выше, эффективность заживления эрозий пищевода напрямую зависит от уровня интрагастрального рН. В этой связи интересны результаты плацебо-контролируемого клинического исследования, в котором сравнивалось повышение рН в желудке на фоне применения 40 мг пантопразола и 20 мг омепразола [35]. Анализ показал, что на фоне первого приема пантопразола отмечалось статистически более значимое повышение уровня внутрижелудочного рН — как в среднем за сутки (1,45 против 1,3; $p < 0,05$), так и в дневное время (1,6 против 1,3; $p < 0,01$). Повторный прием пантопразола приводил к более значимому повышению рН в желудке в сравнении с омепразолом (3,15 против 2,05, $p < 0,01$ — при анализе среднего рН за сутки; 3,8 против 2,65; $p < 0,05$ — при анализе среднего рН в дневное время) [35].

Применение ИПП в период пандемии COVID-19

Пандемия коронавирусной инфекции заставила пересмотреть наши взгляды на лечение ряда заболеваний, отдавая предпочтение лекарствам, не предрасполагающим к развитию COVID-19 и имеющим минимальный риск межлекарственных взаимодействий.

Результаты недавнего метаанализа с включением данных более 83 тысяч пациентов с SARS-CoV-2 продемонстрировали отсутствие повышения риска инфицирования и смертности на фоне терапии ИПП [54]. Вероятность инфицирования коронавирусной инфекцией на фоне терапии ИПП была ниже, что подтверждено в систематическом обзоре и метаанализе, включающем 12 исследований с более чем 290 тысяч пациентов [55].

Особенности ведения коморбидных пациентов в период коронавирусной инфекции отражены в Национальном Консенсусе 2020 [56]. Так, для купирования симптомов заболевания, ассоциированных с гиперацидностью, следует использовать ИПП с минимальным риском межлекарственных взаимодействий, а именно пантопразол 40 мг/сутки или рабепразол 20 мг/сутки. У пациентов с COVID-19 для контроля симптомов рефлюкс-эзофагита и при лечении хронического гастрита, а также проявлений поражения желудка на фоне COVID-19 также следует отдать предпочтение пантопразолу или рабепразолу [56].

Заключение

Ингибиторы протонной помпы составляют основу терапии кислотозависимых заболеваний, в частности, гастроэзофагеальной рефлюксной болезни. ИПП, обладая одинаковым механизмом действия, а именно, подавление активности фермента H^+/K^+-ATP -аза, ответственного за последний этап синтеза соляной кислоты, различаются по фармакокинетическим свойствам. Эти различия находят свое отражение в скорости наступления

и продолжительности антисекреторного эффекта и в профиле безопасности.

От других ИПП пантопразол отличается стойкая высокая биодоступность, наблюдаемая уже с первого дня, что обеспечивает быстрое и выраженное подавление кислотопродукции и, как следствие, купирование симптомов. Пантопразол — это ИПП с наиболее продолжительным антисекреторным эффектом, объясняемым связыванием молекулы с глуболежащим цистеином 822, что приводит к восстановлению секреции соляной кислоты только после синтеза нового белка протонной помпы. Безопасность пантопразола связана, с одной

стороны, с высокой рН-селективностью препарата, что обеспечивает специфичность действия только в париетальных клетках желудка, с другой стороны, с низкой аффинностью к цитохрому P450. Очень низкое сродство пантопразола с цитохромом P450 минимизирует риск межлекарственных взаимодействий, что делает обоснованным выбор препарата у коморбидных пациентов, в том числе в период пандемии COVID-19.

Таким образом, пантопразол является безошибочным выбором среди ингибиторов протонной помпы, обеспечивающим быструю и стойкую победу в поединке с кислотозависимыми заболеваниями.

Литература / References

- Ивашкин В.Т., Маев И.В., Трухманов А.С., Лопина Т.Л., Сторонова О.А., Зайратьянц О.В. и др. Рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению гастроэзофагеальной рефлюксной болезни. *Рос журн гастроэнтерол гепатол колопроктол.* 2020;30(4):70–97. [Ivashkin V.T., Maev I.V., Trukhmanov A.S., Lapina T.L., Storonova O.A., Zayratyants O.V., et al. Recommendations of the Russian Gastroenterological Association in Diagnosis and Treatment of Gastroesophageal Reflux Disease. *Rus J Gastroenterol Hepatol Coloproctol.* 2020;30(4):70–97 (In Russ.)]. DOI: 10.22416/1382-4376-2020-30-4-70-97
- Eusebi L.H., Ratnakumaran R., Yuan Y., Solaymani-Dodaran M., Bazzoli F., Ford A.C. Global prevalence of, and risk factors for, gastro-oesophageal reflux symptoms: a meta-analysis. *Gut.* 2018;67(3):430–40. DOI: 10.1136/gutjnl-2016-313589
- Bor S., Lazebnik L.B., Kitapcioglu G., Manannikof I., Vasiliev Y. Prevalence of gastroesophageal reflux disease in Moscow. *Dis Esophagus.* 2016;29(2):159–65. DOI: 10.1111/dote.12310
- Лазебник Л.Б., Машарова А.А., Бордин Д.С., Васильев Ю.В., Ткаченко Е.И., Абдулхаков Р.А. и др. Результаты Многоцентрового исследования «Эпидемиология Гастроэзофагеальной Рефлюксной болезни в России» (МЭГРЕ). *Терапевтический архив.* 2011;83(1):45–50. [Lazebnik L.B., Masharova A.A., Bordin D.S., Vasil'ev Yu.V., Tkachenko E.I., Abdulkhakov R.A., et al. Results of a multicenter trial "Epidemiology of Gastroesophageal Reflux Disease in Russia" (MEGRE) // *Terapevticheskii arkhiv.* 2011 ;83(1):45–50.
- GBD 2017 Oesophageal Cancer Collaborators. The global, regional, and national burden of oesophageal cancer and its attributable risk factors in 195 countries and territories, 1990–2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet Gastroenterol Hepatol.* 2020;5(6):582–97. DOI: 10.1016/S2468-1253(20)30007-8
- Wiklund I. Review of the quality of life and burden of illness in gastroesophageal reflux disease. *Dig Dis.* 2004;22(2):108–14. doi: 10.1159/000080308.
- Zhang L., Tu L., Chen J., Song J., Bai T., Xiang X.L., et al. Health-related quality of life in gastroesophageal reflux patients with noncardiac chest pain: Emphasis on the role of psychological distress. *World J Gastroenterol.* 2017;23(1):127–34. DOI: 10.3748/wjg.v23.i1.127
- Farup C., Kleinman L., Sloan S., Ganoczy D., Chee E., Lee C., Revicki D. The impact of nocturnal symptoms associated with gastroesophageal reflux disease on health-related quality of life. *Arch Intern Med.* 2001;161(1):45–52. DOI: 10.1001/archinte.161.1.45
- Shaker R., Castell D.O., Schoenfeld P.S., Spechler S.J. Nighttime heartburn is an under-appreciated clinical problem that impacts sleep and daytime function: the results of a Gallup survey conducted on behalf of the American Gastroenterological Association. *Am J Gastroenterol.* 2003;98(7):1487–93. DOI: 10.1111/j.1572-0241.2003.07531.x
- Dabrowski A., Stabuc B., Lazebnik L. Meta-analysis of the efficacy and safety of pantoprazole in the treatment and symptom relief of patients with gastroesophageal reflux disease — PAN-STAR. *Prz Gastroenterol.* 2018;13(1):6–15. DOI: 10.5114/pg.2018.7455
- Belt N.J.V., Burgef D., Howdenb C.W., Wilkinson J., Hun R.H. Appropriate acid suppression for the management of gastro-esophageal reflux disease. *Digestion.* 1992;51(1):59–67. DOI: 10.1159/000200917
- Simadibrata D.M., Syam A.F., Lee Y.Y. A comparison of efficacy and safety of potassium-competitive acid blocker and proton pump inhibitor in gastric acid-related diseases: A systematic review and meta-analysis. *J Gastroenterol Hepatol.* 2022;37(12):2217–28. DOI: 10.1111/jgh.16017
- 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
- Lee M.W. Design and use of a proton pump inhibitor case to integrate physiology, pharmacology, and biochemistry. *Adv Physiol Educ.* 2014;38(1):104–7. DOI: 10.1152/advan.00104.2013
- Prinz C., Kajimura M., Scott D., Helander H., Shin J., Besancon M., Bamberg K., Hersey S., Sachs G. Acid secretion and the H,K ATPase of stomach. *Yale J Biol Med.* 1992;65(6):577–96.
- Лопина О.Д. Механизм действия ингибиторов протонного насоса. *Рос журн гастроэнтерол гепатол колопроктол.* 2002;12(2):38–43. [Lopina O.D. Mechanism of proton pump inhibitors action. *Rus J Gastroenterol Hepatol Coloproctol.* 2002;12(2):38–43 (In Russ.)].
- Shin J.M., Kim N. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of the proton pump inhibitors. *J Neurogastroenterol Motil.* 2013;19(1):25–35. DOI: 10.5056/jnm.2013.19.1.25
- Strand D.S., Kim D., Peura D.A. 25 Years of Proton Pump Inhibitors: A Comprehensive Review. *Gut Liver.* 2017;11(1):27–37. DOI: 10.5009/gnl15502
- Shin J.M., Sachs G. Pharmacology of proton pump inhibitors. *Curr Gastroenterol Rep.* 2008;10(6):528–34. DOI: 10.1007/s11894-008-0098-4
- Huber R., Hartmann M., Bliesath H., Lühmann R., Steinijans V.W., Zech K. Pharmacokinetics of pantoprazole in man. *Int J Clin Pharmacol Ther.* 1996;34(5):185–94.
- Andersson T., Andrén K., Cederberg C., Lagerström P.O., Lundborg P., Skånberg I. Pharmacokinetics and bioavailability of omeprazole after single and repeated oral administration in healthy subjects. *Br J Clin Pharmacol.* 1990;29(5):557–63. DOI: 10.1111/j.1365-2125.1990.tb03679.x
- Dammann H.G., Burkhardt F. Pantoprazole versus omeprazole: influence on meal-stimulated gastric acid secretion. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 1999;11(11):1277–82.

23. Wedemeyer R.S., Blume H. Pharmacokinetic drug interaction profiles of proton pump inhibitors: an update. *Drug Saf.* 2014;37(4):201–11. DOI: 10.1007/s40264-014-0144-0
24. Dal-Paz K., Moraes-Filho J.P., Navarro-Rodriguez T., Eisig J.N., Barbuti R., Quigley E.M. Low levels of adherence with proton pump inhibitor therapy contribute to therapeutic failure in gastroesophageal reflux disease. *Dis Esophagus.* 2012;25(2):107–13. DOI: 10.1111/j.1442-2050.2011.01227.x
25. Moraes-Filho J.P.P., Navarro-Rodriguez T., J.N.Eisig, Barbuti R.C., Chinzon D., et al. Comorbidities are frequent in patients with gastroesophageal reflux disease in a tertiary health care hospital. *Clinics (Sao Paulo, Brazil).* 2009;64(8):785–90. DOI: 10.1590/S1807-59322009000800013
26. Paoletti G., Melone G., Ferri S., Puggioni F., Baiardini I., Racca F., Canonica G.W., Heffler E., Malpiero G. Gastroesophageal reflux and asthma: when, how, and why. *Curr Opin Allergy Clin Immunol.* 2021;21(1):52–8. DOI: 10.1097/ACI.0000000000000705
27. Chen C.H., Lin C.L., Kao C.H. Association between gastroesophageal reflux disease and coronary heart disease: A nationwide population-based analysis. *Medicine (Baltimore).* 2016;95(27):e4089. DOI: 10.1097/MD.00000000000004089
28. Sun X.M., Tan J.C., Zhu Y., Lin L. Association between diabetes mellitus and gastroesophageal reflux disease: A meta-analysis. *World J Gastroenterol.* 2015;21(10):3085–92. DOI: 10.3748/wjg.v21.i10.3085
29. Marengoni A., Onder G. Guidelines, polypharmacy, and drug-drug interactions in patients with multimorbidity. *BMJ.* 2015;350:h1059. DOI: 10.1136/bmj.h1059
30. Salazar J.A., Poon I., Nair M. Clinical consequences of polypharmacy in elderly: expect the unexpected, think the unthinkable. *Expert Opin Drug Saf.* 2007;6(6):695–704. DOI: 10.1517/14740338.6.6.695
31. Li X.Q., Andersson T.B., Ahlström M., Weidolf L. Comparison of inhibitory effects of the proton pump-inhibiting drugs omeprazole, esomeprazole, lansoprazole, pantoprazole, and rabeprazole on human cytochrome P450 activities. *Drug Metab Dispos.* 2004;32(8):821–7. DOI: 10.1124/dmd.32.8.821
32. Zvyaga T., Chang S.Y., Chen C., Yang Z., Vuppugala R., Hurley J., et al. Evaluation of six proton pump inhibitors as inhibitors of various human cytochromes P450: focus on cytochrome P450 2C19. *Drug Metab Dispos.* 2012;40(9):1698–711. DOI: 10.1124/dmd.112.045575
33. Tornio A., Backman J.T. Cytochrome P450 in Pharmacogenetics: An Update. *Adv Pharmacol.* 2018;83:3–32. DOI: 10.1016/bs.apha.2018.04.007
34. Wedemeyer R.S., Blume H. Pharmacokinetic drug interaction profiles of proton pump inhibitors: an update. *Drug Saf.* 2014;37(4):201–11. DOI: 10.1007/s40264-014-0144-0
35. Cheer S.M., Prakash A., Faulds D., Lamb H.M. Pantoprazole: an update of its pharmacological properties and therapeutic use in the management of acid-related disorders. *Drugs.* 2003;63(1):101–33.
36. Hartmann M., Bliesath H., Huber R., et al. Simultaneous intake of antacids has no influence on the pharmacokinetics of the gastric H⁺/K⁺-ATPase inhibitor pantoprazole. *Gut.* 1994;35(4):A76.
37. Duursema L., Müller F.O., Schall R., Middle M.V., Hundt H.K., Groenewoud G., Steinijans V.W., Bliesath H. Lack of effect of pantoprazole on the pharmacodynamics and pharmacokinetics of warfarin. *Br J Clin Pharmacol.* 1995;39(6):700–3. DOI: 10.1111/j.1365-2125.1995.tb05732.x
38. Hartmann M., Zech K., Bliesath H., Steinijans V.W., Koch H., Wurst W., Mascher H. Pantoprazole lacks induction of CYP1A2 activity in man. *Int J Clin Pharmacol Ther.* 1999;37(4):159–64.
39. Huber R., Bliesath H., Hartmann M., Steinijans V.W., Koch H., Mascher H., Wurst W. Pantoprazole does not interact with the pharmacokinetics of carbamazepine. *Int J Clin Pharmacol Ther.* 1998;36(10):521–4.
40. Calabresi L., Pazzucconi F., Ferrara S., Di Paolo A., Tacca M.D., Sirtori C. Pharmacokinetic interactions between omeprazole/pantoprazole and clarithromycin in health volunteers. *Pharmacol Res.* 2004;49(5):493–9. DOI: 10.1016/j.phrs.2003.10.010
41. Angiolillo D.J., Gibson C.M., Cheng S., Ollier C., Nicolas O., Bergougnan L., Perrin L., LaCreta F.P., Hurbin F., Dubar M. Differential effects of omeprazole and pantoprazole on the pharmacodynamics and pharmacokinetics of clopidogrel in healthy subjects: randomized, placebo-controlled, crossover comparison studies. *Clin Pharmacol Ther.* 2011;89(1):65–74. DOI: 10.1038/clpt.2010.219
42. Bliesath H., Huber R., Steinijans V.W., Koch H.J., Wurst W., Mascher H. Lack of pharmacokinetic interaction between pantoprazole and diclofenac. *Int J Clin Pharmacol Ther.* 1996;34(4):152–6.
43. Heinze H., Fischer R., Pfitzer R., Teyssen S., Singer M.V. Lack of interaction between pantoprazole and ethanol. *Clin Drug Invest.* 2001;21:345–51. DOI: 10.2165/00044011-200121050-00004
44. Dietrich J.W., Gieselbrecht K., Holl R.W., Boehm B.O. Absorption kinetics of levothyroxine is not altered by proton-pump inhibitor therapy. *Horm Metab Res.* 2006;38(1):57–9. DOI: 10.1055/s-2006-924980
45. Koch H.J., Hartmann M., Bliesath H., Huber R., Steinijans V.W., Mascher H., Wurst W. Pantoprazole has no influence on steady state pharmacokinetics and pharmacodynamics of metoprolol in healthy volunteers. *Int J Clin Pharmacol Ther.* 1996;34(10):420–3.
46. Hartmann M., Schulz H.U., Krupp S. Pantoprazole lacks interaction with the NSAID naproxen in man. *Gut.* 2000;47:A85.
47. Middle M.V., Muller F.O., Schall R., Hundt H.K.L., Mogilnicka E.M., Beneke P.C. Effect of pantoprazole on ovulation suppression by a low-dose hormonal contraceptive. *Clin Drug Invest.* 1995;9:54–6.
48. Modlin I.M., Sachs G. Acid related diseases. Biology and treatment. Schnetztor-Verlag GmbH Konstanz. 1998;368.
49. Müssig S., Witzel L., Lühmann R., Schneider A. Morning and evening administration of pantoprazole: a study to compare the effect on 24-hour intragastric pH. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 1997;9(6):599–602. DOI: 10.1097/00042737-199706000-00009
50. Sachs G., Shin J.M., Besancon M., Prinz C. The continuing development of gastric acid pump inhibitors. *Aliment Pharmacol Ther.* 1993;7(1):4–12, 29–31. DOI: 10.1111/j.1365-2036.1993.tb00582.x
51. Shin J.M., Sachs G. Differences in binding properties of two proton pump inhibitors on the gastric H⁺/K⁺-ATPase *in vivo*. *Biochem Pharmacol.* 2004;68(11):2117–27. DOI: 10.1016/j.bcp.2004.07.035. Erratum in: *Biochem Pharmacol.* 2005;70(4):648.
52. Ferron G.M., McKeand W., Mayer P.R. Pharmacodynamic modeling of pantoprazole's irreversible effect on gastric acid secretion in humans and rats. *J Clin Pharmacol.* 2001;41(2):149–56. DOI: 10.1177/00912700122009953
53. Brunner G., Athmann C., Schneider A. Long-term, open-label trial: safety and efficacy of continuous maintenance treatment with pantoprazole for up to 15 years in severe acid-peptic disease. *Aliment Pharmacol Ther.* 2012;36(1):37–47. DOI: 10.1111/j.1365-2036.2012.05106.x
54. Israelsen S.B., Ernst M.T., Lundh A., Lundbo L.F., Sandholdt H., Hallas J., Benfield T. Proton Pump Inhibitor Use Is Not Strongly Associated With SARS-CoV-2 Related Outcomes: A Nationwide Study and Meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2021;19(9):1845–54.e6. DOI: 10.1016/j.cgh.2021.05.011
55. Pranata R., Huang I., Lawrensia S., Henrina J., Lim M.A., Lukito A.A., Kuswardhani R.A.T., Wibawa I.D.N. Proton pump inhibitor on susceptibility to COVID-19 and its severity: a systematic review and meta-analysis. *Pharmacol Rep.* 2021;73(6):1642–9. DOI: 10.1007/s43440-021-00263-x

56. Гриневиц В.Б., Губонина И.В., Дошчичин В.Л., Котовская Ю.В., Кравчук Ю.А., Педь В.И. и др. Особенности ведения коморбидных пациентов в период пандемии новой коронавирусной инфекции (COVID-19). *Национальный Консенсус* 2020. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2020;19(4):2630. [Grinevich V.B.,

Gubonina I.V., Doshchitsin V.L., Kotovskaya Yu.V., Kravchuk Yu.A., Ped V.I., et al. Management of patients with comorbidity during novel coronavirus (COVID-19) pandemic. *National Consensus Statement* 2020. Cardiovascular Therapy and Prevention. 2020;19(4):2630 (In Russ.)). DOI : 0.15829/1728-8800-2020-2630

Сведения об авторе

Евсютина Юлия Викторовна* — кандидат медицинских наук, магистр медицины, врач Университетского кантонального госпиталя, Лозанна, Швейцария
Контактная информация: evsyutina.yulia@gmail.com;
ул. Буньон 46, 1011, Швейцария, Лозанна.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0139-9773>

Information about the author

Yulia V. Evsyutina* — Cand. Sci. (Med), master of medicine, physician of Centre hospitalier universitaire vaudois (CHUV).
Contact information: evsyutina.yulia@gmail.com;
Rue du Bugnon 46, 1011, Lausanne, Switzerland
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0139-9773>

Поступила: 22.11.2022 Принята: 15.01.2023 Опубликовано: 27.02.2023
Submitted: 22.11.2022 Accepted: 15.01.2023 Published: 27.02.2023

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author



How to Make the Right Choice of Proton Pump Inhibitor for Patients with Gastroesophageal Reflux Disease?

Yulia V. Evsyutina*

Centre hospitalier universitaire vaudois, Lausanne, Switzerland

Aim: to analyze the main pharmacokinetic properties of proton pump inhibitors (PPIs) and their significance in the treatment of gastroesophageal reflux disease (GERD).

Key points. Pantoprazole has a high bioavailability, the absolute bioavailability of pantoprazole at a dose of 40 mg is 77 % from the first dose and does not change with repeated use. Pantoprazole shows a faster onset of action than omeprazole. Simultaneous food intake does not change the bioavailability of pantoprazole. Suppression of hydrochloric acid production while taking pantoprazole accompanies by the achievement of endoscopic remission of GERD by day 28 in 91 % of patients with reflux esophagitis and by day 56 in all patients in the PANSTAR studies. Pantoprazole has little effect on CYP2C19 compared to other PPIs, minimizing the risk of drug-drug interactions. Pantoprazole is the most pH-selective PPI, which determines the specificity of action only in the parietal cells of the stomach and the greatest safety of long-term use in patients with comorbid pathology.

Conclusion. PPIs form the basis of the therapy of acid-dependent diseases, and, in particular, gastroesophageal reflux disease. Pantoprazole is distinguished from other PPIs by its persistent high bioavailability, long-term antisecretory effect, and very low affinity for cytochrome P450.

Keywords: gastroesophageal reflux disease, parietal cell, proton pump inhibitors, pantoprazole, bioavailability, drug-drug interactions

Conflict of interest: published with the support of Krka.

For citation: Evsyutina Yu.V. How to Make the Right Choice of Proton Pump Inhibitor for Patients with Gastroesophageal Reflux Disease? Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology. 2023;33(1):68–76. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2023-33-1-68-76>

Как безошибочно выбрать ингибитор протонной помпы у пациента с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью?

Ю.В. Евсютина*

Университетский кантональный госпиталь, Лозанна, Швейцария

Цель обзора: провести анализ основных фармакокинетических свойств ингибиторов протонной помпы (ИПП) и их значение в лечении гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (ГЭРБ).

Основные положения. Пантопразол обладает высокой биодоступностью, абсолютная биодоступность пантопразола в дозе 40 мг составляет 77 % начиная с первого приема и не изменяется при повторном применении. Пантопразол демонстрирует более быстрое начало действия в сравнении с омепразолом. Одновременный прием пищи не изменяет биодоступность пантопразола. Подавление продукции соляной кислоты на фоне приема пантопразола сопровождается достижением эндоскопической ремиссии ГЭРБ к 28-му дню у 91 % пациентов с рефлюкс-эзофагитом и к 56-му дню — у всех пациентов в исследованиях «PANSTAR». Пантопразол в сравнении с другими ИПП оказывает незначительное влияние на CYP2C19, что минимизирует риск межлекарственных взаимодействий. Пантопразол — наиболее pH-селективный ИПП, что обуславливает специфичность действия только в париетальных клетках желудка и наибольшую безопасность длительного приема у пациентов с коморбидной патологией.

Заключение. ИПП составляют основу терапии кислотозависимых заболеваний и, в частности, гастроэзофагеальной рефлюксной болезни. От других ИПП пантопразол отличает стойкая высокая биодоступность, продолжительный антисекреторный эффект, очень низкое сродство с цитохромом P450.

Ключевые слова: гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, париетальная клетка, ингибиторы протонной помпы, пантопразол, биодоступность, межлекарственные взаимодействия

Конфликт интересов: опубликована при поддержке КРКА.

Для цитирования: Евсютина Ю.В. Как безошибочно выбрать ингибитор протонной помпы у пациента с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью? Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2023;33(1):68–76. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2023-33-1-68-76>

The relevance of the problem of GERD

Gastroesophageal reflux disease (GERD) is a chronic relapsing disease caused by impaired motor-evacuation function of gastroesophageal organs, with relapsing gastroesophageal reflux or sometimes duodenogastric reflux, which leads to clinical manifestations (heartburn, eructation, regurgitation, odynophagia, and non-cardiac chest pain) and lesions of distal esophageal segment [1].

In 2018, a meta-analysis was performed, which combined data from 108 studies with over 460,000 participants. According to the meta-analysis, GERD global prevalence is 13.3 %. Prevalence is highest in Greece (51.2 %) and lowest in China (2.5 %) [2]. The lowest prevalence of GERD is observed in Asia (10 %), while the highest prevalence of the disease is recorded in European countries (17.1 %) and on the American continent (North America – 15.4 %, South America – 17.6 %, and Central America – 19.6 %) [2].

It should be noted that GERD prevalence is higher in patients over 50 years of age (by 32 %), in obese patients (by 73 %), in smokers (by 26 %), and in patients taking non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) / acetylsalicylic acid (by 44 %); all the conditions listed above are risk factors for GERD [3]. Studies show GERD prevalence in Russia of 11.3 to 23.6 % [3, 4]. We observe a global trend of continuous increase in GERD incidence, as confirmed by a systematic analysis published in 2020 and based on Global Burden of Disease Study 2017. The systematic analysis shows that the disease prevalence increased by 18.1 % from 1990 to 2017: from 7,859 to 9,283 cases per 100,000 people [5].

GERD is associated with quality of life impairment comparable to that observed in diabetes mellitus, arthritis or heart failure, which results from its chronicity and devastating symptoms [6]. Impaired quality of life is directly associated with disturbed sleep, anxiety and depression, reduced productivity, impaired sexual life, etc. [6, 7]. Nocturnal symptoms reported in 70–75 % of patients with clinical manifestations of GERD have the greatest impact on quality of life [8, 9]. It should be noted that the reduction of productivity is comparable to that caused by headache or back pain [6]. Clinical studies demonstrate that effective treatment of GERD can have a positive impact on quality of life as soon as after 8 weeks of therapy [10].

Basis of GERD pharmacological therapy

Several drug classes are used to treat GERD, with the main of which being proton pump inhibitors (PPIs), H₂-blockers, prokinetic agents, and

antacids/alginates. Only PPIs can achieve the three main goals of treatment: relieve symptoms, heal erosions, and prevent relapses. Additionally, in patients with Barrett esophagus PPIs can prevent progression and development of esophageal dysplasia and adenocarcinoma [1]. PPIs maintain intragastric pH > 4.0 for more than 18 hours a day, which is required to heal esophageal mucosa erosions, and pH > 6.0 for 18–24 hours a day, which is necessary to provide effective eradication therapy, suppress gastrointestinal bleeding, and prevent ulcerative disease relapses [11, 12].

Individual studies, as well as large-scale systematic reviews and meta-analyses have demonstrated that PPIs are the most effective agents used in GERD. Cases of one or several esophageal erosions (esophagitis grade A according to the Los Angeles classification) should be treated with PPIs for 4 weeks, while patients with multiple erosions (esophagitis grades B–D according to the Los Angeles classification) or complicated GERD should receive 8 weeks of PPIs. PPIs are prescribed at the standard therapeutic dose, i.e., 40 mg pantoprazole daily, 40 mg esomeprazole daily, 20 mg rabeprazole daily, 30 mg lansoprazole daily, 60 mg dexlansoprazole daily, and 20 mg omeprazole twice daily [1, 13].

All PPIs share the same mechanism of action: they inhibit the activity of H⁺/K⁺-adenosine triphosphatase (H⁺/K⁺-ATPase) located on the apical membrane of parietal cells and responsible for the final stage of hydrochloric acid synthesis (Figure). H⁺/K⁺-ATPase transports protons (H⁺) from the cytosol of the parietal cell into the secretory duct lumen in exchange for K⁺. For the transport, ATP energy is used against concentration gradient, as pH inside the parietal cell is 7.4, while in the secretory duct lumen it is as low as 0.8. Cl⁻ ions are released from parietal cells via specific chloride channels, coupling with the proton in the secretory duct lumen, which results in hydrochloric acid secretion [14–16]. Histamine, gastrin and acetylcholine are the primary agents stimulating hydrochloric acid secretion. They act via specific cell receptors located in the basolateral membrane of parietal cells, i.e., acetylcholine (M₃), histamine (H₂), and cholecystokinin (CCK₂) [14–16].

Even though they have an identical mechanism of action, pharmacological characteristics of PPIs are different. These differences can explain varying onset times and duration of antisecretory effect and differences in the safety profile which should be given special attention.

Bioavailability, maximum plasma concentration of a medicinal product (C_{max}), area under

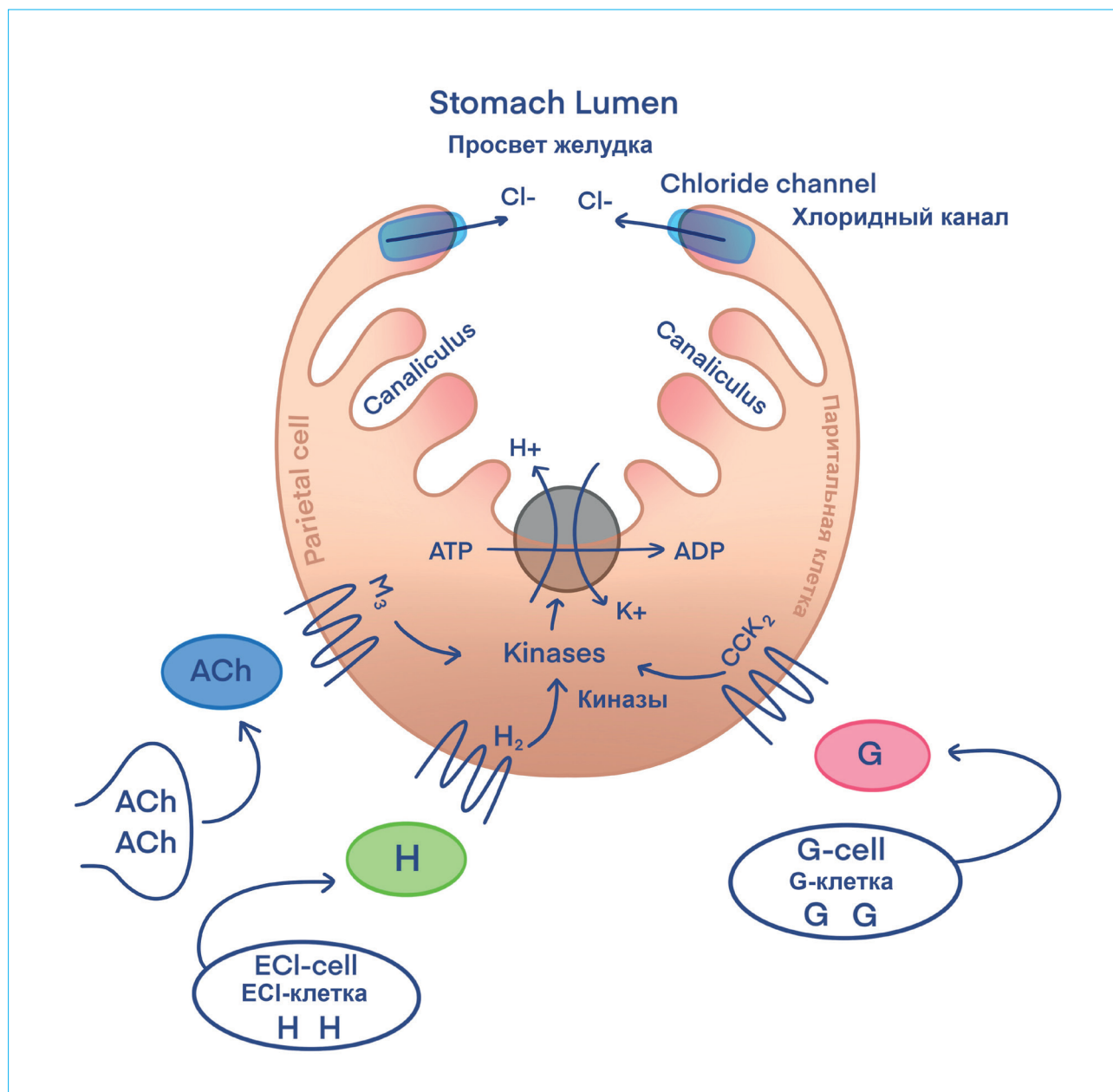


Fig. Anatomy of a parietal cell and PPI mode of action. Canaliculus — secretory duct; Ach — acetylcholine; G — gastrin; H — histamine; M_3 , M_3 — muscarinic ACh receptors; H_2 — histamine H_2 receptors; CCK_2 — cholecystikinin receptor; ECL cell — enterochromaffin-like cells

Рис. Строение париетальной клетки и механизм действия ИПП. Canaliculus — секреторный каналец; ACh — ацетилхолин; G — гастрин; H — гистамин; M_3 — M_3 мускариновые рецепторы ацетилхолина; H_2 — гистаминовые H_2 рецепторы; CCK_2 — рецептор холецистокинина; ECL cell — энтерохромаффиноподобные клетки

concentration-time curve (AUC) and half-life ($T_{1/2}$) are the main pharmacokinetic parameters of PPIs (Table) [17–19].

Bioavailability of PPIs

Bioavailability is one of the most important characteristics of medicinal products. Bioavailability reflects the extent and rate to which the active ingredient (the initial medicinal

product or its metabolite) is absorbed to the system circulation, thus becoming available at the site of drug action. The table shows bioavailability of various PPIs. Pantoprazole 40 mg has absolute bioavailability of 77 %, starting from the first dose, without any changes for repeated doses [20]. Among other PPIs, omeprazole has the lowest bioavailability, it is about 30–40 % after the Dose 1 and increases to 60–65 % by Dose

Table. Pharmacokinetics of PPIs

Таблица. Фармакокинетические свойства ИПП

Parameter Показатель	Omeprazole 20 mg Омепразол 20 мг	Pantoprazole 40 mg Пантопразол 40 мг	Lansoprazole 30 mg Лансопразол 30 мг	Rabeprazole 20 mg Рабепразол 20 мг	Esomeprazole 40 mg Эзомепразол 40 мг	Dexlansoprazole 60 mg Декслансопразол 60 мг
Bioavailability, % Биодоступность, %	30–65	77	80–85	52	64–89	76
$C_{\max}$, h $C_{\max}$, ч	0.5–1	2.5	1.5–2.2	3.5	1–2	First peak: 1–2 Second peak 4–5* Первый пик: 1–2 Второй пик 4–5*
AUC (umol/L×h) AUC (мкмоль/л×ч)	1.11	9.93	5.01	0.86	4.32	6.52
$T_{1/2}$, h $T_{1/2}$, ч	0.5–1.5	1	1.3–1.7	0.7–1.5	1.3	1–2
Relationship between the dose and AUC Зависимость дозы и AUC	Non-linear Нелинейная	Linear Линейная	Linear Линейная	Linear Линейная	Non-linear Нелинейная	Linear Линейная
Dissociation constant (pKa) Константа диссоциации (pKa)	4	3.8	4	5	4	3.9
Renal excretion, % Выведение с почками, %	77	80	14–23	90	80	51

Note.* Product with two-phase active ingredient release.

Примечание.* Препарат с двумя фазами высвобождения активного вещества.

7 [21]. A double-blind, placebo-controlled clinical study demonstrated that after 3 days of pantoprazole 40 mg, meal-stimulated hydrochloric acid secretion decreased by 88 %, while omeprazole 20 mg decreased the parameter by 70 % only. Additionally, pantoprazole demonstrated a more rapid onset of action vs. omeprazole [22].

Bioavailability may be influenced by age, sex, physical activity, concomitant therapy, meals and other factors. However, it's important to note that co-administration with meals does not change pantoprazole bioavailability [23].

Continuously high bioavailability of pantoprazole from Day 1 onwards ensures rapid and marked inhibition of acid secretion and, as a result, symptom relief [17].

Adherence is known to largely depend on the rate of symptom relief [24]. PAN-STAR, a meta-analysis based on three multicenter, prospective trials conducted in Slovenia, Poland, and the Russian Federation (252 subjects), demonstrated complete relief of symptoms in the majority of patients with erosive reflux disease and non-erosive reflux disease treated with pantoprazole (Nolpaza) 40 mg once daily [10]. Powerful inhibition of acid secretion associated with pantoprazole lead to

endoscopic cure of GERD in 91 % of reflux-esophagitis patients by Day 28 and in all patients by Day 56. A very favourable tolerability profile of pantoprazole (95 % of patients reported no adverse events) combined with rapid symptom relief and complete healing of erosions was associated with significantly improved quality of life after pantoprazole treatment completion. It should be mentioned that treatment discontinuation after 4 weeks (in patients with very few erosive lesions) is not associated with any significant increase in the severity of symptoms or any significant decrease in the quality of life [10].

Choice of PPIs considering the risks of drug-to-drug interactions

Comorbidities are frequent in patients with GERD. The most common GERD comorbidities include arterial hypertension, hypercholesterolemia, obesity, type II diabetes mellitus, asthma, depression, and anxiety disorders [25–30]. Two or more comorbidities are present in over 60 % of patients [25]. It should be noted that the occurrence of comorbidities increases with age and is higher in patients with non-erosive reflux disease (NERD) [25]. Thus, patients with comorbidities

take several products concomitantly; and as a consequence, the resulting drug-to-drug interactions may lead to changes in effect of one of the products and to undesirable effects. So, the concomitant use of two products causes adverse effects in 6 % of patients, while 5 products increase the rate to 50 % [29, 30].

PPIs are metabolized in the liver by the following P450 cytochrome isoforms: CYP3A4, CYP2B6, CYP2C19, CYP2D6, CYP2C8, CYP1A2, and CYP2C19 [31–33]. Activity of CYP2C19 is considered the most relevant, as this isoenzyme takes part in metabolism of many medicinal products: antidepressants (citalopram, escitalopram, sertraline, amitriptyline), antithrombotic agents (clopidogrel, Rwarfarin), antifungal agents (voriconazole), antitumor agents (cyclophosphamide), antiepileptic agents (carbamazepine, diazepam, phenytoin), propranolol, and nifedipine [33–35].

Lansoprazole and esomeprazole have been demonstrated to be the most potent CYP2C19 inhibitors, followed by dexlansoprazole and omeprazole. Rabeprazole and pantoprazole have the lowest inhibitory potency [31–35]. However, a nonenzymatically formed product of rabeprazole, rabeprazole thioether, has a potent inhibitory effect on CYP2C19. In vitro study using human liver microsomal preparations and recombinant CYP2C19 demonstrated that the inhibitory potency of pantoprazole on CYP2C19 was almost 3 times as low as that of rabeprazole and 10 times as low as that of omeprazole [32]. Therefore, the inhibitory effect of pantoprazole on CYP2C19 was lower than that of the other PPIs, which minimizes the risk of drug-to-drug interactions.

As to the system of cytochrome P450, pantoprazole has the lowest affinity to it. This can be explained by the fact that after initial metabolism by CYP2C19 and CYP3A4, further biotransformation is mediated by cytosolic sulfotransferase [35, 36]. Numerous studies have not demonstrated any significant interactions of pantoprazole with such commonly used products and substances as antacids, warfarin, caffeine, carbamazepine, clarithromycin, clopidogrel, diclofenac, ethanol, levothyroxine sodium, metoprolol, naproxen, and oral contraceptives [36–47].

Rules of PPIs use based on proton pump structural characteristics

Half-life of the proton pump protein is 30 to 48 hours [48]. It means that at least 20 % of proton pumps are newly synthesized within 24 hours, with more active pump synthesis at night vs. daytime. Administration of PPIs before bedtime does not inhibit nocturnal gastric acid breakthrough, due to active proton pumps synthesis and their

position in deeper regions of the parietal cell, which changes in the morning when proton pumps are released and become more available for PPIs [48]. Considering the short half-life of most PPIs, the product is cleared by the start of active nocturnal acid secretion. As 70 % of proton pumps are activated by breakfast, for the maximum effect of acid secretion, PPIs should be taken 30 to 60 minutes before breakfast at a standard dose [19].

Is it possible to completely inhibit hydrochloric acid secretion? Studies have demonstrated that a single therapeutic dose of a PPI provides stable inhibition of gastric acid secretion, down to 66 % of the maximum levels. Increased dose, i.e., a dose exceeding the therapeutic one, has almost no effect on the parameter.

S. Müssig et al. looked at 24-h median intragastric pH values in subjects taking a morning or evening dose of pantoprazole 40 mg once daily [50]. There was a greater increase from baseline in pH values following morning administration of pantoprazole as compared with evening administration ($P < 0.05$).

Taking this into account, once-daily therapeutic dose of PPI is more effective and safe when administered in the morning.

Stability of hydrochloric acid secretion inhibition

Hydrochloric acid secretion can be restored after inhibition by PPIs either via *de novo* synthesis of new pump enzyme, or by breakage of the disulphide bond between the PPI and the pump protein [17].

Depending on PPI structure, they can bind to different proton pump cysteines. Omeprazole binds to cysteine 813 and cysteine 892, lansoprazole binds to cysteine 813 and cysteine 321, rabeprazole binds to cysteine 813, cysteine 892, and cysteine 321. Pantoprazole is the only PPI that binds both to cysteine 813 and cysteine 822 [50, 51]. When acid is transported by H^+/K^+ -ATPase, the second proton is added, turning the compound into sulfenic acid. If this metabolic process is fast, as with omeprazole and lansoprazole, PPI reacts with cysteine 813 and/or cysteine 321 and cannot reach cysteine 822 located deeper within the membrane domain of TM6. However, if activation is postponed, the product can bind to cysteine 822 before turning into sulfenic acid. Due to additional binding of pantoprazole with cysteine 822, restoration of acid secretion is possible only after the new proton pump protein is synthesized, which results in longer effect of the product [50, 51]. Of all PPIs, pantoprazole has the longest effect, which lasts for 46 hours vs. 28 hours for rabeprazole and 24 hours for omeprazole [52].

pH selectivity

PPIs are lipophilic weak bases that are ionised and activated at low pH levels. The rate of PPIs accumulation in parietal cell canaliculi depends on the value of ionisation (dissociation) constant. The value of dissociation constant (pK_a), which can be within the range of 3.8 to 5 for different PPIs, allows for selective accumulation of the product in secretory ducts of parietal cells, where pH is 0.8. pK_a determines the pH value at which half of the product is protonated, turning into the active form — sulfenamide. Higher pK_a values lead to a less stable product and faster protonation. Pantoprazole has pK_a of 3.8, omeprazole, esomeprazole, lansoprazole, and dexlansoprazole — 4, and rabeprazole — 5 (Table). Thus, pantoprazole is the most pH-selective PPI, while rabeprazole is the least pH-selective PPI.

High pH-selectivity is associated with low probability of proton pumps inhibition in tissues with higher pH values, i.e. it ensures specificity of activity in gastric parietal cells only and greater safety of long-term administration in comorbid patients. These results were supported by a study with up to 15 years of follow-up, where 142 subjects with severe acid-dependent diseases (peptic ulcer or reflux esophagitis) received maintenance therapy with 40–160 mg pantoprazole daily [53]. 15 years of follow-up did not reveal any serious undesirable effects with confirmed or suspected relation to pantoprazole. Moderate increases in gastrine levels (resulting from inhibition of acid secretion) were not associated with any clinically relevant changes of gastric mucosa throughout the entire follow-up period. Thus, long-term pantoprazole therapy is not associated with any safety concerns.

Area under concentration-time curve

Importantly, there is a poor correlation between C_{max} and the degree of acid suppression; however, the area under the plasma concentration–time curve (AUC) does correlate well with acid suppression [19]. As shown in the Table, pantoprazole has the highest AUC concentration-time value. Due to its potent acid-inhibitory effect and long-term anti-secretory effect, pantoprazole can relieve symptoms of acid-dependent diseases.

As has been stated above, the efficacy of healing esophageal erosions is directly related to intragastric pH levels. This was confirmed by a placebo-controlled clinical trial which compared an increase in gastric pH levels in patients receiving 40 mg pantoprazole and 20 mg omeprazole [35]. The study demonstrated that the first dose

of pantoprazole was associated with significantly greater increase in intragastric pH, both 24-hour (1.45 vs. 1.3, $p < 0.05$), and daytime (1.6 vs. 1.3; $p < 0.01$). Repeated pantoprazole dosing was associated with a greater increase in pH vs. omeprazole (3.15 vs. 2.05, $p < 0.01$, when average 24-hour pH is calculated; 3.8 vs. 2.65; $p < 0.05$, when average daytime pH is calculated) [35].

PPI use during the COVID-19 pandemic

The coronavirus infection pandemic makes us reconsider our approaches to management of many diseases, as now we have to choose medicinal products that are not associated with COVID-19 and have minimum risks of drug-to-drug interactions.

A recent meta-analysis that included over 83,000 cases of SARS-CoV-2 didn't find any increased risk of SARS-CoV-2 infection or mortality associated with PPIs [54]. Therapy with PPIs was associated with lower rates of coronavirus infection, as demonstrated in a systematic review and meta-analysis that included 12 studies with over 290,000 subjects [55].

Management of patients with comorbidity during coronavirus pandemic is characterized in National Consensus Statement 2020 [56]. To relieve hyperacidity-related symptoms, PPIs with the minimum risk of drug-to-drug interactions should be used, specifically, pantoprazole 40 mg/day or rabeprazole 20 mg/day. To control reflux esophagitis symptoms, manage chronic gastritis, and relieve gastric symptoms associated with COVID-19, pantoprazole or rabeprazole are also therapies of choice [56].

Conclusion

Proton pump inhibitors are the basic agents for acid-dependent diseases and, specifically, for gastroesophageal reflux disease. Even though PPIs share a mechanism of action, i.e., they inhibit the activity of H^+/K^+ -ATPase responsible for the final stage of hydrochloric acid synthesis, they differ in pharmacokinetic properties. These differences are reflected in time to onset and duration of the anti-secretory effect, and in the safety profile.

Unlike other PPIs, pantoprazole is characterised by continuously high bioavailability observed as early as on Day 1, which ensures fast and significant acid suppression leading to symptom relief. Pantoprazole has the longest-lasting anti-secretory effect of all PPIs, which can be explained by molecule binding with cysteine 822 that is buried deep within the membrane domain, leading to recovery of hydrochloric acid secretion only after *de novo* synthesis of pump protein. Pantoprazole

safety is based on high pH-selectivity of the product, which ensures specificity of its action only in gastric parietal cells, as well as on its low affinity to cytochrome P450. Very low affinity of pantoprazole to cytochrome P450 minimizes the risk of drug-to-drug interactions, which makes it the

product of choice in comorbid patients, including during COVID-19 pandemic.

Therefore, pantoprazole is the first-choice proton pump inhibitor that ensures a rapid and lasting effect in relieving acid-dependent disease symptoms.

References / Литература

1. Ивашкин В.Т., Маев И.В., Трухманов А.С., Лапина Т.Л., Сторонова О.А., Зайратьянц О.В. и др. Рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению гастроэзофагеальной рефлюксной болезни. *Рос журн гастроэнтерол гепатол колопроктол.* 2020;30(4):70–97. [Ivashkin V.T., Maev I.V., Trukhmanov A.S., Lapina T.L., Storonova O.A., Zayratyants O.V., et al. Recommendations of the Russian Gastroenterological Association in Diagnosis and Treatment of Gastroesophageal Reflux Disease. *Rus J Gastroenterol Hepatol Coloproctol.* 2020;30(4):70–97 (In Russ.)]. DOI: 10.22416/1382-4376-2020-30-4-70-97
2. Eusebi L.H., Ratnakumaran R., Yuan Y., Solaymani-Dodaran M., Bazzoli F., Ford A.C. Global prevalence of, and risk factors for, gastro-oesophageal reflux symptoms: a meta-analysis. *Gut.* 2018;67(3):430–40. DOI: 10.1136/gutjnl-2016-313589
3. Bor S., Lazebnik L.B., Kitapcioglu G., Manannikof I., Vasiliev Y. Prevalence of gastroesophageal reflux disease in Moscow. *Dis Esophagus.* 2016;29(2):159–65. DOI: 10.1111/dote.12310
4. Лазебник Л.Б., Машарова А.А., Бордин Д.С., Васильев Ю.В., Ткаченко Е.И., Абдулхаков Р.А. и др. Результаты Многоцентрового исследования «Эпидемиология Гастроэзофагеальной Рефлюксной болезни в России» (МЭГРЕ). *Терапевтический архив.* 2011;83(1):45–50. [Lazebnik L.B., Masharova A.A., Bordin D.S., Vasil'ev Yu.V., Tkachenko E.I., Abdulkhakov R.A., et al. Results of a multicenter trial "Epidemiology of Gastroesophageal Reflux Disease in Russia" (MEGRE) // *Terapevticheskii arkhiv.* 2011 ;83(1):45–50.
5. GBD 2017 Oesophageal Cancer Collaborators. The global, regional, and national burden of oesophageal cancer and its attributable risk factors in 195 countries and territories, 1990–2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet Gastroenterol Hepatol.* 2020;5(6):582–97. DOI: 10.1016/S2468-1253(20)30007-8
6. Wiklund I. Review of the quality of life and burden of illness in gastroesophageal reflux disease. *Dig Dis.* 2004;22(2):108–14. doi: 10.1159/000080308.
7. Zhang L., Tu L., Chen J., Song J., Bai T., Xiang X.L., et al. Health-related quality of life in gastroesophageal reflux patients with noncardiac chest pain: Emphasis on the role of psychological distress. *World J Gastroenterol.* 2017;23(1):127–34. DOI: 10.3748/wjg.v23.i1.127
8. Farup C., Kleinman L., Sloan S., Ganoczy D., Chee E., Lee C., Revicki D. The impact of nocturnal symptoms associated with gastroesophageal reflux disease on health-related quality of life. *Arch Intern Med.* 2001;161(1):45–52. DOI: 10.1001/archinte.161.1.45
9. Shaker R., Castell D.O., Schoenfeld P.S., Spechler S.J. Nighttime heartburn is an under-appreciated clinical problem that impacts sleep and daytime function: the results of a Gallup survey conducted on behalf of the American Gastroenterological Association. *Am J Gastroenterol.* 2003;98(7):1487–93. DOI: 10.1111/j.1572-0241.2003.07531.x
10. Dabrowski A., Stabuc B., Lazebnik L. Meta-analysis of the efficacy and safety of pantoprazole in the treatment and symptom relief of patients with gastroesophageal reflux disease – PAN-STAR. *Prz Gastroenterol.* 2018;13(1): 6–15. DOI: 10.5114/pg.2018.7455
11. Belt N.J.V., Burgef D., Howdenb C.W., Wilkinson J., Hun R.H. Appropriate acid suppression for the management of gastro-esophageal reflux disease. *Digestion* 1992;51(1):59–67. DOI: 10.1159/000200917
12. Simadibrata D.M., Syam A.F., Lee Y.Y. A comparison of efficacy and safety of potassium-competitive acid blocker and proton pump inhibitor in gastric acid-related diseases: A systematic review and meta-analysis. *J Gastroenterol Hepatol.* 2022;37(12):2217–28. DOI: 10.1111/jgh.16017
13. 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
14. Lee M.W. Design and use of a proton pump inhibitor case to integrate physiology, pharmacology, and biochemistry. *Adv Physiol Educ.* 2014;38(1):104–7. DOI: 10.1152/advan.00104.2013
15. Prinz C., Kajimura M., Scott D., Helander H., Shin J., Besancon M., Bamberg K., Hersey S., Sachs G. Acid secretion and the H,K ATPase of stomach. *Yale J Biol Med.* 1992;65(6):577–96.
16. Лопина О.Д. Механизм действия ингибиторов протонного насоса. *Рос журн гастроэнтерол гепатол колопроктол.* 2002;12(2):38–43. [Lopina O.D. Mechanism of proton pump inhibitors action. *Rus J Gastroenterol Hepatol Coloproctol.* 2002;12(2):38–43 (In Russ.)].
17. Shin J.M., Kim N. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of the proton pump inhibitors. *J Neurogastroenterol Motil.* 2013;19(1):25–35. DOI: 10.5056/jnm.2013.19.1.25
18. Strand D.S., Kim D., Peura D.A. 25 Years of Proton Pump Inhibitors: A Comprehensive Review. *Gut Liver.* 2017;11(1):27–37. DOI: 10.5009/gnl15502
19. Shin J.M., Sachs G. Pharmacology of proton pump inhibitors. *Curr Gastroenterol Rep.* 2008;10(6):528–34. DOI: 10.1007/s11894-008-0098-4
20. Huber R., Hartmann M., Bliesath H., Lühmann R., Steinijans V.W., Zech K. Pharmacokinetics of pantoprazole in man. *Int J Clin Pharmacol Ther.* 1996;34(5):185–94.
21. Andersson T., Andrén K., Cederberg C., Lagerström P.O., Lundborg P., Skånberg I. Pharmacokinetics and bioavailability of omeprazole after single and repeated oral administration in healthy subjects. *Br J Clin Pharmacol.* 1990;29(5):557–63. DOI: 10.1111/j.1365-2125.1990.tb03679.x
22. Dammann H.G., Burkhardt F. Pantoprazole versus omeprazole: influence on meal-stimulated gastric acid secretion. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 1999;11(11):1277–82.
23. Wedemeyer R.S., Blume H. Pharmacokinetic drug interaction profiles of proton pump inhibitors: an update. *Drug Saf.* 2014;37(4):201–11. DOI: 10.1007/s40264-014-0144-0
24. Dal-Paz K., Moraes-Filho J.P., Navarro-Rodriguez T., Eisig J.N., Barbuti R., Quigley E.M. Low levels of adherence with proton pump inhibitor therapy contribute to therapeutic failure in gastroesophageal reflux disease. *Dis Esophagus.* 2012;25(2):107–13. DOI: 10.1111/j.1442-2050.2011.01227.x
25. Moraes-Filho J.P.P., Navarro-Rodriguez T., J.N.Eisig, Barbuti R.C., Chinzon D., et al. Comorbidities are frequent in patients with gastroesophageal reflux disease in a tertiary health care hospital. *Clinics (Sao Paulo, Brazil).* 2009;64(8):785–90. DOI: 10.1590/S1807-59322009000800013
26. Paoletti G., Melone G., Ferri S., Puggioni F., Baiardini I., Racca F., Canonica G.W., Heffler E., Malpie-

- ro G. Gastroesophageal reflux and asthma: when, how, and why. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2021;21(1):52–8. DOI: 10.1097/ACI.0000000000000705
27. Chen C.H., Lin C.L., Kao C.H. Association between gastroesophageal reflux disease and coronary heart disease: A nationwide population-based analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2016;95(27):e4089. DOI: 10.1097/MD.00000000000004089
 28. Sun X.M., Tan J.C., Zhu Y., Lin L. Association between diabetes mellitus and gastroesophageal reflux disease: A meta-analysis. *World J Gastroenterol*. 2015;21(10):3085–92. DOI: 10.3748/wjg.v21.i10.3085
 29. Marengoni A., Onder G. Guidelines, polypharmacy, and drug-drug interactions in patients with multimorbidity. *BMJ*. 2015;350:h1059. DOI: 10.1136/bmj.h1059
 30. Salazar J.A., Poon I., Nair M. Clinical consequences of polypharmacy in elderly: expect the unexpected, think the unthinkable. *Expert Opin Drug Saf*. 2007;6(6):695–704. DOI: 10.1517/14740338.6.6.695
 31. Li X.Q., Andersson T.B., Ahlström M., Weidolf L. Comparison of inhibitory effects of the proton pump-inhibiting drugs omeprazole, esomeprazole, lansoprazole, pantoprazole, and rabeprazole on human cytochrome P450 activities. *Drug Metab Dispos*. 2004;32(8):821–7. DOI: 10.1124/dmd.32.8.821
 32. Zvyaga T., Chang S.Y., Chen C., Yang Z., Vuppugala R., Hurley J., et al. Evaluation of six proton pump inhibitors as inhibitors of various human cytochromes P450: focus on cytochrome P450 2C19. *Drug Metab Dispos*. 2012;40(9):1698–711. DOI: 10.1124/dmd.112.045575
 33. Tornio A., Backman J.T. Cytochrome P450 in Pharmacogenetics: An Update. *Adv Pharmacol*. 2018;83:3–32. DOI: 10.1016/bs.apha.2018.04.007
 34. Wedemeyer R.S., Blume H. Pharmacokinetic drug interaction profiles of proton pump inhibitors: an update. *Drug Saf*. 2014;37(4):201–11. DOI: 10.1007/s40264-014-0144-0
 35. Cheer S.M., Prakash A., Faulds D., Lamb H.M. Pantoprazole: an update of its pharmacological properties and therapeutic use in the management of acid-related disorders. *Drugs*. 2003;63(1):101–33.
 36. Hartmann M., Bliesath H., Huber R., et al. Simultaneous intake of antacids has no influence on the pharmacokinetics of the gastric H⁺/K⁺-ATPase inhibitor pantoprazole. *Gut*. 1994;35(4):A76.
 37. Duursema L., Müller F.O., Schall R., Middle M.V., Hundt H.K., Groenewoud G., Steinijans V.W., Bliesath H. Lack of effect of pantoprazole on the pharmacodynamics and pharmacokinetics of warfarin. *Br J Clin Pharmacol*. 1995;39(6):700–3. DOI: 10.1111/j.1365-2125.1995.tb05732.x
 38. Hartmann M., Zech K., Bliesath H., Steinijans V.W., Koch H., Wurst W., Mascher H. Pantoprazole lacks induction of CYP1A2 activity in man. *Int J Clin Pharmacol Ther*. 1999;37(4):159–64.
 39. Huber R., Bliesath H., Hartmann M., Steinijans V.W., Koch H., Mascher H., Wurst W. Pantoprazole does not interact with the pharmacokinetics of carbamazepine. *Int J Clin Pharmacol Ther*. 1998;36(10):521–4.
 40. Calabresi L., Pazzucconi F., Ferrara S., Di Paolo A., Tacca M.D., Sirtori C. Pharmacokinetic interactions between omeprazole/pantoprazole and clarithromycin in health volunteers. *Pharmacol Res*. 2004;49(5):493–9. DOI: 10.1016/j.phrs.2003.10.010
 41. Angiolillo D.J., Gibson C.M., Cheng S., Ollier C., Nicolas O., Bergougnan L., Perrin L., LaCreta F.P., Hurbin F., Dubar M. Differential effects of omeprazole and pantoprazole on the pharmacodynamics and pharmacokinetics of clopidogrel in healthy subjects: randomized, placebo-controlled, crossover comparison studies. *Clin Pharmacol Ther*. 2011;89(1):65–74. DOI: 10.1038/clpt.2010.219
 42. Bliesath H., Huber R., Steinijans V.W., Koch H.J., Wurst W., Mascher H. Lack of pharmacokinetic interaction between pantoprazole and diclofenac. *Int J Clin Pharmacol Ther*. 1996;34(4):152–6.
 43. Heinze H., Fischer R., Pfitzer R., Teyssen S., Singer M.V. Lack of interaction between pantoprazole and ethanol. *Clin Drug Invest*. 2001;21:345–51. DOI: 10.2165/00044011-200121050-00004
 44. Dietrich J.W., Gieselbrecht K., Holl R.W., Boehm B.O. Absorption kinetics of levothyroxine is not altered by proton-pump inhibitor therapy. *Horm Metab Res*. 2006;38(1):57–9. DOI: 10.1055/s-2006-924980
 45. Koch H.J., Hartmann M., Bliesath H., Huber R., Steinijans V.W., Mascher H., Wurst W. Pantoprazole has no influence on steady state pharmacokinetics and pharmacodynamics of metoprolol in healthy volunteers. *Int J Clin Pharmacol Ther*. 1996;34(10):420–3.
 46. Hartmann M., Schulz H.U., Krupp S. Pantoprazole lacks interaction with the NSAID naproxen in man. *Gut*. 2000;47:A85.
 47. Middle M.V., Muller F.O., Schall R., Hundt H.K.L., Mogilnicka E.M., Beneke P.C. Effect of pantoprazole on ovulation suppression by a low-dose hormonal contraceptive. *Clin Drug Invest*. 1995;9:54–6.
 48. Modlin I.M., Sachs G. Acid related diseases. Biology and treatment. Schnetztor-Verlag GmbH Konstanz. 1998;368.
 49. Müsigg S., Witzel L., Lühmann R., Schneider A. Morning and evening administration of pantoprazole: a study to compare the effect on 24-hour intragastric pH. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 1997;9(6):599–602. DOI: 10.1097/00042737-199706000-00009
 50. Sachs G., Shin J.M., Besancon M., Prinz C. The continuing development of gastric acid pump inhibitors. *Aliment Pharmacol Ther*. 1993;7(1):4–12, 29–31. DOI: 10.1111/j.1365-2036.1993.tb00582.x
 51. Shin J.M., Sachs G. Differences in binding properties of two proton pump inhibitors on the gastric H⁺,K⁺-ATPase *in vivo*. *Biochem Pharmacol*. 2004;68(11):2117–27. DOI: 10.1016/j.bcp.2004.07.035. Erratum in: *Biochem Pharmacol*. 2005;70(4):648.
 52. Ferron G.M., McKeand W., Mayer P.R. Pharmacodynamic modeling of pantoprazole's irreversible effect on gastric acid secretion in humans and rats. *J Clin Pharmacol*. 2001;41(2):149–56. DOI: 10.1177/00912700122009953
 53. Brunner G., Athmann C., Schneider A. Long-term, open-label trial: safety and efficacy of continuous maintenance treatment with pantoprazole for up to 15 years in severe acid-peptic disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 2012;36(1):37–47. DOI: 10.1111/j.1365-2036.2012.05106.x
 54. Israelsen S.B., Ernst M.T., Lundh A., Lundbo L.F., Sandholdt H., Hallas J., Benfield T. Proton Pump Inhibitor Use Is Not Strongly Associated With SARS-CoV-2 Related Outcomes: A Nationwide Study and Meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2021;19(9):1845–54.e6. DOI: 10.1016/j.cgh.2021.05.011
 55. Pranata R., Huang I., Lawrensia S., Henrina J., Lim M.A., Lukito A.A., Kuswardhani R.A.T., Wibawa I.D.N. Proton pump inhibitor on susceptibility to COVID-19 and its severity: a systematic review and meta-analysis. *Pharmacol Rep*. 2021;73(6):1642–9. DOI: 10.1007/s43440-021-00263-x
 56. Гриневич В.Б., Губонина И.В., Дошечин В.Л., Котовская Ю.В., Кравчук Ю.А., Педь В.И. и др. Особенности ведения коморбидных пациентов в период пандемии новой коронавирусной инфекции (COVID-19). *Национальный Консенсус* 2020. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2020;19(4):2630. [Grinevich V.B., Gubonina I.V., Doshchitsin V.L., Kotovskaya Yu.V., Kravchuk Yu.A., Ped V.I., et al. Management of patients with comorbidity during novel coronavirus (COVID-19) pandemic. *National Consensus Statement* 2020. Cardiovascular Therapy and Prevention. 2020;19(4):2630 (In Russ.)]. DOI : 0.15829/1728-8800-2020-2630

Information about the author

Yulia V. Evsyutina* — Cand. Sci. (Med), master of medicine, physician of Centre hospitalier universitaire vaudois (CHUV).
Contact information: evsyutina.yulia@gmail.com;
Rue du Bugnon 46, 1011, Lausanne, Switzerland
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0139-9773>

Сведения об авторе

Евсютина Юлия Викторовна* — кандидат медицинских наук, магистр медицины, врач Университетского кантонального госпиталя, Лозанна, Швейцария
Контактная информация: evsyutina.yulia@gmail.com;
ул. Буньон 46, 1011, Швейцария, Лозанна.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0139-9773>

Submitted: 22.11.2022 Accepted: 15.01.2023 Published: 27.02.2023
Поступила: 22.11.2022 Принята: 15.01.2023 Опубликовано: 27.02.2023

* Corresponding author / Автор, ответственный за переписку



Болезнь Вильсона – Коновалова в практике педиатра: клинические наблюдения с разными вариантами течения и исхода

О.В. Самодова, Г.П. Смирнова, Е.А. Кригер*

ФГБОУ ВО «Северный государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Архангельск, Российская Федерация

Цель исследования: представить клинические наблюдения болезни Вильсона – Коновалова в педиатрической практике.

Основные положения. В первом клиническом случае поражение печени зарегистрировано впервые в возрасте 6 лет в виде незначительного повышения аминотрансфераз в сыворотке крови. Несмотря на сохраняющуюся гиперферментемию, дополнительное обследование не было проведено. В возрасте 10 лет отмечено появление признаков печеночной недостаточности и неврологической симптоматики. Проведенное лабораторно-инструментальное обследование позволило установить диагноз болезни Вильсона – Коновалова на стадии цирроза печени. Болезнь Вильсона – Коновалова была диагностирована через 4 года от момента впервые выявленной гиперферментемии. Регресс клинических симптомов наблюдался после проведения ортотопической трансплантации правой доли печени от живого родственного донора. Наблюдение после трансплантации печени составило 10 лет.

Второй клинический случай демонстрирует другой вариант течения болезни Вильсона – Коновалова с манифестацией в виде острого гепатита, для уточнения этиологии которого пациент был госпитализирован в стационар. Через 2 недели появились симптомы острой печеночной недостаточности, прогрессирующий геморрагический синдром, острая печеночная энцефалопатия. Летальный исход фульминантного гепатита отмечен через 3 недели от момента появления первых симптомов болезни.

Заключение. Практикующим врачам необходимо проявлять настороженность в отношении болезни Вильсона – Коновалова, которая должна быть включена в дифференциальный диагноз у детей с необъяснимым повышением трансаминаз, проявлениями острой печеночной недостаточности, хронического гепатита и цирроза печени.

Ключевые слова: болезнь Вильсона – Коновалова, дети, острая печеночная недостаточность, повышение активности трансаминаз

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования: Самодова О.В., Смирнова Г.П., Кригер Е.А. Болезнь Вильсона – Коновалова в практике педиатра: клинические наблюдения с разными вариантами течения и исхода. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2023;33(1):77–83. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2023-33-1-77-83>

Wilson – Konovalov Disease: Clinical Cases with Different Manifestations and Outcomes

Olga V. Samodova, Galina P. Smirnova, Ekaterina A. Krieger*

Northern State Medical University, Arkhangelsk, Russia

Aim: to describe clinical cases of Wilson – Konovalov disease in pediatric patients.

Key points. The first clinical case demonstrates the manifestation of Wilson – Konovalov disease with unexplained mild elevation of aminotransferases at the age of 6 years. Despite the persistent hyperenzymemia, no additional laboratory tests were prescribed. At the age of 10, the patient showed signs of liver failure and neurological symptoms. Laboratory and instrumental examination enabled to diagnose Wilson – Konovalov disease at the stage of liver cirrhosis. The diagnosis was confirmed at the Federal medical center. The diagnosis was delayed and made 4 years after the hyperenzymemia was first revealed. The relief of clinical signs was observed after the orthotopic transplantation of the right lobe of the liver from a living related donor. The patient was under surveillance for 10 years after the transplantation.

The second clinical case shows another variant of the course of the Wilson – Konovalov disease manifested as an acute hepatitis. To clarify the etiology of the disease, the patient was hospitalized. In 2 weeks, the patient developed

symptoms of acute liver failure, progressive hemorrhagic syndrome, acute hepatic encephalopathy. Death from fulminant hepatitis occurred in 3 weeks after the disease onset after the disease onset.

Conclusion. Healthcare workers should be aware of clinical signs of Wilson – Konovalov disease. Screening for the disease is recommended for children with an unexplained increase of liver transaminases, acute liver failure, chronic hepatitis and liver cirrhosis.

Keywords: Wilson – Konovalov disease, children, acute liver failure, hyperenzymemia

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

For citation: Samodova O.V., Smirnova G.P., Krieger E.A. Wilson – Konovalov Disease: Clinical Cases with Different Manifestations and Outcomes. Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology. 2023;33(1):77–83. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2023-33-1-77-83>

Болезнь Вильсона — Коновалова (БВК) (гепатолентикулярная дегенерация, гепатоцеребральная дистрофия) — редкое тяжелое наследственное мультисистемное заболевание, проявляющееся преимущественно печеночными, неврологическими и психиатрическими нарушениями вследствие чрезмерного отложения меди в органах и тканях [1].

Свое название болезнь получила по имени английского невролога Сэмюэля Вильсона, который в 1912 году опубликовал работу с описанием клинической и патологоанатомической картины нового заболевания, характеризующегося поражением нервной системы и развитием цирроза печени. В дальнейшем многолетним изучением клиники, патоморфологии и патофизиологии БВК занимался Н.В. Коновалов [2].

БВК — наследственная патология с аутосомно-рецессивным типом наследования, имеющая высокую аллельную гетерогенность. В основе БВК — мутация гена *ATP7B* на 13 хромосоме, который кодирует трансмембранный белок АТФазу-7В, ответственный за выведение меди в желчные протоки и встраивание ее в церулоплазмин [3, 4]. Нарушение образования медь-транспортной АТФазы приводит к уменьшению связывания меди с церулоплазмином и снижению уровня циркулирующего церулоплазмينا, так как апоцерулоплазмин (церулоплазмин, не связанный с медью) имеет более короткий период полувыведения в сравнении со связанным с медью церулоплазмином.

В раннем возрасте при введении в рацион ребенка медьсодержащих продуктов начинается прогрессирующее накопление меди в печени, а затем в головном мозге, почках, роговице глаза. Накопление меди приводит к окислительному повреждению тканей и клеточному апоптозу. Так, БВК из первоначального заболевания печени становится мультисистемным заболеванием с повреждением различных органов [5, 6].

Важной, но чрезвычайно сложной задачей для практикующих врачей является диагностика БВК. По данным клинических наблюдений, диагноз БВК обычно запаздывает как минимум на 4–15 лет, диагноз ставится на этапе неврологической симптоматики и/или цирроза печени [2, 7]. С одной стороны, поздняя диагностика БВК связана с многолетним отсутствием симптомов.

До 5-летнего возраста развернутая симптоматика появляется редко. Возраст манифестации может быть от 3 до 74 лет (средний возраст 13,2 года). С другой стороны, диагностика затруднена из-за неспецифичности и полиморфизма симптоматики, широкого спектра фенотипических проявлений, многообразия клинических форм, тяжести клинических проявлений. Все вышесказанное свидетельствует о необходимости исключения заболевания (БВК) у каждого пациента с признаками поражения печени [1, 2, 8]. Так в одной из публикаций представлен клинический случай несвоевременной диагностики печеночной формы БВК, у пациента с длительно протекающей изолированной тромбоцитопенией. Другой клинический случай показывает БВК, протекавшую под клинической маской аменореи и незначительного повышения аланина-минотрансферазы [7, 9].

Недавние исследования расширили представления о клиническом фенотипе БВК, которая представляется как мультисистемное заболевание с поражением не только печени, но и центральной нервной системы, костно-мышечной системы [10]. Из-за психических нарушений многие пациенты с БВК имеют поведенческие проблемы, которые значимо ухудшают приверженность к лечению.

Чаще всего первым лабораторным проявлением БВК является периодическое умеренное повышение активности трансаминаз в сыворотке крови, а клиническим — небольшое увеличение размеров печени [7].

Диагностика БВК включает оценку клинических симптомов, результатов инструментального обследования, лабораторных данных и результатов молекулярно-генетического тестирования. Балльная оценочная шкала (Лейпцигская шкала), разработанная на 8-й Международной конференции, посвященной болезни Вильсона, позволяет стандартизировать диагностику и объективно оценивать пациентов с БВК [1, 8, 11]. Лейпцигская шкала включает специфические характеристики заболевания, такие как наличие или отсутствие колец Кайзера — Флейшера, Кумбс-отрицательной гемолитической анемии, неврологические и психиатрические симптомы и/или изменения на МРТ, уровень церулоплазмينا в сыворотке, количественный анализ меди в печени, экскрецию меди

с мочой в течение 24 часов (спонтанную или после введения пенициллина) и анализ мутаций гена АТР7В [1, 8]. Определение «свободной» меди также имеет высокую диагностическую ценность [12].

Лейпцигская оценка подразумевает комплексную оценку всех параметров, в то время как Европейское общество детских гастроэнтерологов, гепатологов и нутрициологов (ESPGHAN) предполагает более широкий, поэтапный подход к диагностике БВК, который может быть использован в повседневной клинической практике [13]. На первом этапе дается клиническая оценка (гепатоспленомегалия, асцит и кольца Кайзера — Флейшера), оцениваются биохимические печеночные пробы, показатели метаболизма меди (церулоплазмин, 24-часовая экскреция меди в моче). На втором этапе проводится молекулярно-генетическое тестирование. Считается, что достаточно одной мутации гена АТР7В для диагностики БВК при наличии клинических признаков, тогда как у бессимптомного пациента требуется выявление 2-х мутаций. Биопсия печени для количественного определения содержания меди — третий и последний этап диагностики [13]. В настоящее время для верификации БВК стало возможным полногеномное секвенирование [6].

Лечение пациентов с БВК подбирается индивидуально с учетом тяжести органических нарушений и включает диетотерапию, медикаментозную и немедикаментозную терапию. Рекомендуются ограничить продукты с высоким содержанием меди. Препараты, способствующие выведению меди (D-пеницилламин, который остается стандартом лечения БВК, триентин), а также препараты цинка, ингибирующие кишечную абсорбцию меди, назначаются пожизненно и в адекватных дозах. При условии высокого compliance пациентов лечение дает положительный эффект уже через 6–12 месяцев [2, 5].

Соли цинка (предпочтительнее — ацетат цинка), учитывая профиль их безопасности, можно назначать детям, диагноз БВК которым установлен при проведении семейного скрининга, а также в качестве поддерживающей терапии после выведения меди энтеросорбентами до тех пор, пока уровень трансаминаз в сыворотке остается нормальным. Детей с признаками значительного поражения печени необходимо лечить препаратами, способствующими выведению меди [5].

Есть мнение о том, что ограничение меди в питании и избыток цинка при назначении препаратов могут оказать неблагоприятное влияние на развитие ребенка, поэтому при бессимптомном течении БВК у детей раннего возраста возможно сохранение нормального питания по возрасту и отсроченное начало терапии с 18 месяцев [10].

Прогрессирование заболевания может быть очень быстрым. При наличии декомпенсированного цирроза или острой печеночной недостаточности (ОПН) возникает необходимость трансплантации печени (ТП) [8].

Клиническое наблюдение 1

Клинический случай представлен с целью повышения настороженности медицинских работников в отношении БВК у пациентов с гепатомегалией и умеренной гиперферментемией.

Пациент С., 10 лет, госпитализирован в областную детскую клиническую больницу с отечным синдромом, увеличением печени и умеренным повышением уровня аминотрансфераз в крови. Наследственный анамнез не отягощен. Впервые повышение аминотрансфераз (АЛТ 306 Ед/л, АСТ 122 Ед/л) выявлено в возрасте 6 лет при обследовании по поводу тубулоинтерстициального нефрита. В течение последующих четырех лет при лабораторном контроле трансаминазы находились в пределах 40–100 Ед/л. Дополнительное обследование и лечение не проводилось.

При осмотре выявлены отеки нижних конечностей и мошонки, асцит, увеличение печени (+2 см из-под края реберной дуги). Лабораторно зарегистрирована анемия (Hb 93 г/л), тромбоцитопения ($108 \times 10^9/\text{л}$), гипопроотеинемия (56 г/л), гипоальбуминемия (26 г/л), снижение протромбинового индекса (39,5%), умеренное повышение уровня аминотрансфераз (АЛТ 61 Ед/л, АСТ 129 Ед/л) и билирубина (22 мкмоль/л), повышение содержания меди в моче — 0,163 мкг/г (норма 0,007–0,100). Заподозрена БВК.

На фоне введения альбумина и верошпирона уменьшились проявления асцита, окружность живота сократилась с 86 см до 70 см. Несмотря на это, в течение месяца состояние пациента ухудшилось, появился печеночный запах, сосудистые звездочки на нижних конечностях, тремор кистей, анизокория. При осмотре глаз с помощью щелевой лампы кольца Кайзера — Флейшера не обнаружены. Уровень билирубина повысился до 43 мкмоль/л (прямой 13,5 мкмоль/л). Эластометрия печени показала: 23,4 кПа, что соответствовало стадии фиброза F4. На основании клинических, лабораторных данных и результатов инструментального исследования установлен вероятный клинический диагноз «БВК, цирроз печени». Ребенок был переведен в федеральный медицинский центр, где диагноз БВК был подтвержден. Пациент внесен в лист ожидания трансплантации печени и обследован по программе родственной пересадки печени.

ФГБУ «Российский научный центр хирургии им. акад. Б.В. Петровского» РАМН выполнена ортотопическая трансплантация правой доли печени от родственного донора. В раннем послеоперационном периоде наблюдался эпизод острого отторжения печеночного трансплантата. Пациенту подобран индивидуальный трехкомпонентный протокол иммуносупрессии (такролимус, микофенолата мофетил, кортикостероиды).

В настоящее время пациенту 21 год, учится на автомеханика, водит автомобиль. Сохраняется хорошее самочувствие. Неврологический статус

без особенностей. Постоянно получает такролимус 7 мг.

Таким образом, клинический случай демонстрирует типичное для БВК начало в виде умеренного повышения активности трансаминаз в возрасте 6 лет, которое было обнаружено случайно. Дальнейшее обследование для установления причины гиперферментемии не проведено. Следует отметить, что согласно рекомендациям ESPGHAN БВК следует исключать у всех детей старше 1 года с любыми признаками заболевания печени, даже при бессимптомном повышении сывороточных трансаминаз [5].

Интервал между первыми проявлениями болезни и ее диагностикой обычно составляет от 6 месяцев до 3 лет [12, 14], в представленном случае этот интервал оказался достаточно продолжительным и составил 4 года с момента первого эпизода гиперферментемии. Симптомы болезни у пациента появились в возрасте 10 лет уже на стадии цирроза печени. А. Poujois и F. Woimant проанализировали истории болезни 107 пациентов гепатологического центра, получавших лечение по поводу БВК, и выяснили, что на момент установления диагноза две трети имели цирроз печени [12].

Обращает на себя внимание наличие тубулоинтерстициального нефрита в анамнезе у пациента, который был зарегистрирован в возрасте 6 лет. Дисфункция почечных канальцев могла быть внепеченочным проявлением БВК, что упоминается в работах P. Socha et al. [5]. Внепеченочные проявления БВК у детей могут включать нефролитиаз, нефрокальциноз, вторичную IgA-нефропатию, кардиомиопатию, аритмию, гипопаратиреоз, панкреатит, липомы кожи, остеопороз, артропатию [15].

Печеночная энцефалопатия у детей с декомпенсированным циррозом печени и печеночной недостаточностью на фоне БВК не корректируется препаратами, способствующими выведению меди, эти пациенты нуждаются в трансплантации печени [5], которая и была выполнена пациенту. Цель трансплантации печени при БВК — купирование печеночной недостаточности и метаболического дефекта.

Следует отметить, что после трансплантации печени у пациента отмечен регресс неврологических симптомов. На уменьшение психоневрологических симптомов у пациентов с БВК, перенесших трансплантацию печени, указывают и другие авторы [10], хотя показания к трансплантации печени у пациентов с выраженными неврологическими проявлениями до сих пор обсуждаются [5].

Ортотопическая трансплантация печени является стандартом лечения тяжелой печеночной недостаточности и цирроза печени при БВК, демонстрирует хорошие результаты с выживаемостью пациентов при проведении трансплантации на фоне декомпенсированного цирроза — 83 % через 5 лет, 80 % через 10 лет [1]. Трансплантация печени способствует восстановлению функции гена

АТР7В, приводит к нормализации трансаминаз и содержания меди [10].

В представленном клиническом случае трансплантация печени была выполнена пациенту в возрасте 11 лет. Авторы систематического обзора, посвященного трансплантации печени у детей с БВК, указывают, что средний возраст трансплантации печени у пациентов с БВК составил 12,6 года [16]. Поскольку трансплантация печени устраняет метаболический дефект, после трансплантации не требуется назначения препаратов, способствующих выведению меди или ингибирующих кишечную абсорбцию меди [16].

Клиническое наблюдение 2

Второй клинический случай демонстрирует неблагоприятный вариант течения БВК. Клинические проявления поражения печени при БВК могут включать широкий спектр — от бессимптомных случаев до цирроза печени и ОПН. Природа разнообразия вариантов течения БВК не ясна. Сочетание генетических, эпигенетических, гормональных и средовых факторов может играть важную роль [14, 17].

Больной Л., 8 лет, третий ребенок в семье, из двойни. Заболевание началось остро с появления боли в верхней половине живота, вялости, снижения аппетита. На второй день болезни родители заметили темную окраску мочи. На четвертый день отмечена желтушность склер, появилась повторная рвота. Впервые родители обратились за медицинской помощью на шестой день болезни. Осмотрен участковым педиатром, назначено лабораторное обследование. На седьмой день болезни больной был экстренно госпитализирован в инфекционное отделение городской больницы с жалобами на слабость, тошноту, боли в правом подреберье.

При поступлении в стационар отмечались симптомы интоксикации, иктеричность кожи и склер, сознание ясное. Лабораторно выявлена гипербилирубинемия (310 мкмоль/л), прямой билирубин — 217 мкмоль/л, гиперферментемия (АЛТ 224 Ед/л, АСТ 473 ЕД/л). Назначена инфузионная терапия с целью дезинтоксикации (кристаллоиды), урсодезоксихолевая кислота и лактулоза. Несмотря на это, в динамике состояние пациента ухудшилось, отмечено нарастание интоксикации, появился геморрагический синдром в виде кожной сыпи.

На 10-й день болезни переведен в отделение реанимации, тяжесть состояния была обусловлена симптомами интоксикации (вялый, адинамичный, аппетит снижен) без гемодинамических и дыхательных нарушений. Уровень сознания по шкале комы Глазго — 15 баллов. При поступлении в отделение реанимации сохранялась желтушность кожи, иктеричность склер, экхимозы в месте инъекций, гепатомегалия (+4 см из-под края реберной дуги), край печени при пальпации мягкий. Лабораторно: гиперлактатемия 7,15 ммоль/л; рН 7,456.

В течение нескольких дней — ухудшение состояния, нарастание желтухи, (билирубин общий — 440 мкмоль/л, прямой — 216 мкмоль/л), гиперферментемия (АЛТ 607 ЕД/л, АСТ 479 ЕД/л), гипокоагуляции (протромбин по Квику — менее 3 %, МНО — 19,2 (0,97–1,3), антитромбин III — 16 % (96–126 %), появление признаков печеночной энцефалопатии — сопор, уровень сознания по шкале комы Глазго 9–10 баллов, сокращение размеров печени. Продолжена дезинтоксикационная и патогенетическая терапия, в том числе аминокислоты для парентерального питания, протромплекс и антитромбин III.

На 15-й день болезни состояние ухудшилось до крайне тяжелого, угнетение сознания до комы 1 ст. (шкала комы Глазго 8–9 баллов). Выполнена интубация трахеи, начата искусственная вентиляция легких (ИВЛ). Отмечено нарушение микроциркуляции — симптом белого пятна 4 с, падение артериального давления до 90 и 33 мм рт. ст., что потребовало инфузии дофамина. Усилился геморрагический синдром.

Была проведена телемедицинская консультация с НМИЦ трансплантологии и искусственных органов им. академика В.И. Шумакова. Отмечено, что в настоящее время транспортировка пациента представляется крайне рискованной. Рекомендован в кратчайшие сроки подбор потенциальных родственных доноров фрагмента печени.

Для уточнения генеза fulminантного гепатита с ОПН обследован на наличие серологических маркеров вирусных гепатитов А, В, С и других гепатотропных вирусов (цитомегаловирус, вирус Эпштейна — Барр, вирусы герпеса 1, 2, 6 типа). Маркеры вирусов не обнаружены. Аутоиммунный гепатит и дефицит альфа1-антитрипсина — исключены (уровень альфа-1-антитрипсина нормальный). Данных за острое отравление тяжелыми металлами и лекарственными препаратами не было (анамнестически и лабораторно). Содержание церулоплазмينا в сыворотке крови было снижено — 19,5 мг/дл (20–60 мг/дл), содержание меди в суточной моче повышено — 97 мкг/сут. (3–50 мкг/сут.), что позволило предположить вероятный диагноз БВК.

На 20-й день болезни по результатам ультразвукового обследования в брюшной полости выявлено 3070 мл асцитической жидкости. Выполнен лапароцентез, получено 600 мл транссудата, установлен дренаж. Отмечено снижение функции почек — СКФ 55,7 мл/мин., нарастание геморрагического синдрома в виде распространенных экхимозов, кровоточивости слизистой оболочки ротовой полости, транзиторной макрогематурии. На 22-й день болезни — асистолия, проведенные реанимационные мероприятия эффекта не дали, была зафиксирована смерть пациента.

Особенностью данного клинического случая были острая манифестация и быстрое прогрессирование с fulminантным течением. По данным метаанализа S.M. Vandriel et al., ОПН может

быть первым проявлением БВК. Удельный вес БВК в этиологии ОПН составляет 3 %. В случае манифестации БВК с развитием ОПН требуется проведение экстренной трансплантации печени. Благоприятный исход в представленном метаанализе составил лишь 11 % [18].

Расшифровка этиологии ОПН представляет значительные трудности. ОПН при БВК клинически не отличима от других случаев ОПН. Лабораторные маркеры, свидетельствующие о нарушении обмена меди, могут иметь как ложноположительный, так и ложноотрицательный характер, чувствительность коэффициентов, полученных при расчете соотношения биохимических показателей у детей, невысока. Так, чувствительность соотношения щелочной фосфатазы к общему билирубину при БВК менее 4,0 (в нашем наблюдении составила 2,4) и АСТ/АЛТ более 2,2 (в нашем наблюдении — 2,1) составляет только 71 % [18]. Тем не менее практически двухкратное повышение уровня меди в суточной моче позволяет предполагать БВК как причину ОПН у пациента.

По данным метаанализа, в который была включена большая когорта детей (256 человек, 52 исследования), медиана возраста манифестации ОПН при БВК составляет 13,4 года. Доля девочек была больше, чем мальчиков, в большинстве случаев, 60 % мальчиков были постпубертатного возраста, тогда как в нашем клиническом случае мальчик был препубертатного возраста.

Основными предикторами неблагоприятного исхода ОПН при БВК являются сочетание печеночной энцефалопатии с коагулопатией, маркером которой является Международное нормализованное отношение (МНО) [18]. В представленном клиническом случае обращала на себя внимание прогрессирующая коагулопатия с высоким уровнем МНО (19,2, реф.: 0,97–1,3). Пациенты с МНО > 2,0 при ОПН на фоне БВК имели более чем в 7 раз более высокую вероятность смерти [18].

Признаки печеночной энцефалопатии в представленном клиническом случае были отмечены уже на 14-й день болезни в виде нарушения сознания (9–10 баллов по шкале комы Глазго). Пациенты с печеночной энцефалопатией вследствие БВК обычно имеют 100 % летальность [18]. Терапевтические стратегии при благоприятном исходе включают использование экстракорпоральных методов лечения, в том числе плазмафереза в сочетании с D-пеницилламином, а также систему рециркуляции молекулярного адсорбента (MARS). Выживаемость пациентов с ОПН на фоне БВК после трансплантации печени составляет от 80 до 90 %, что значительно выше, чем на фоне консервативной терапии [18].

В нашем случае быстрое прогрессирование заболевания, fulminантный характер ОПН, невозможность транспортировки пациента в крайне тяжелом состоянии в центр трансплантологии не позволили выполнить трансплантацию печени для предотвращения неблагоприятного исхода.

Заключение

Ранняя диагностика и терапия БВК увеличивают шансы благоприятного исхода заболевания. Без сомнения, повышение настороженности врачей в отношении БВК необходимо для предотвращения тяжелых органических поражений и летального исхода у детей.

Учитывая постепенное начало болезни, отсутствие специфических симптомов, относительную редкость заболевания, своевременность диагностики БВК представляет трудность, что ведет к выявлению БВК уже на стадии цирроза печени и выраженных неврологических нарушений и значимо ухудшает прогноз заболевания.

Разбор клинических случаев пациентов с БВК может представлять интерес для практикующих врачей с целью актуализации знаний по данной проблеме.

Литература / References

1. Нарушения обмена меди (болезнь Вильсона): клинические рекомендации. 2021. [Copper Metabolism Disorders (Wilson's Disease): Clinical Guidelines. 2021 (In Russ.)]. https://cr.minzdrav.gov.ru/recommend/376_2
2. Рейзис А.Р. Болезнь Вильсона — Коновалова у детей. Доктор.Ру. 2020;19(10):52–6. [Reizis A.R. Wilson-Konovalov disease in children. *Doctor.Ru*. 2020;19(10):52–6 (In Russ.)]. DOI: 10.31550/1727-2378-2020-19-10-52-56
3. Базилевич С.Н., Прокудин М.Ю., Дыскин Д.Е. Болезнь Вильсона — Коновалова и эпилепсия. *Вестник Российской Военно-медицинской академии*. 2018;3:13–8. [Bazilevich S.N., Prokudin M.Yu., Dyskin D.E. Wilson-Konovalov disease and epilepsy. *Bulletin of the Russian Military Medical Academy*. 2018;3:13–8 (In Russ.)].
4. European Association for Study of Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: Wilson's disease. *J Hepatol*. 2012 Mar;56(3):671–85. DOI: 10.1016/j.jhep.2011.11.007
5. Socha P., Janczyk W., Dhawan A., Baumann U., D'Antiga L., Tanner S., et al. Wilson's Disease in Children: A Position Paper by the Hepatology Committee of the European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2018;66(2):334–44. DOI: 10.1097/MPG.0000000000001787
6. Хавкин А.И., Волынец Г.В., Панфилова В.Н., Комарова О.Н., Скворцова Т.А., Филин А.В., Туманова Е.Л. Нарушение структуры и функции печени при болезни Вильсона у детей: современное состояние проблемы. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2017;7(143):192–9. [Khavkin A.I., Volynets G.V., Panfilova V.N., Komarova O.N., Skvortsova T.A., Filin A.V., Tumanova E.L. Experimental and clinical gastroenterology. 2017;7(143):192–9 (In Russ.)].
7. Рыжкова О.В., Козлова Н.М., Филатова И.А., Синицына Т.А. Поздняя диагностика болезней Вильсона — Коновалова (клинический случай). *Дневник казанской медицинской школы*. 2020;4(30):30–3. [Ryzhkova O.V., Kozlova N.M., Filatova I.A., Sinitsyna T.A. Late diagnosis of Wilson-Konovalov disease (clinical case). *Diary of the Kazan Medical School*. 2020;4(30):30–3 (In Russ.)].
8. Saroli Palumbo C., Schilsky M.L. Clinical practice guidelines in Wilson disease. *Ann Transl Med*. 2019;7(2):65. DOI: 10.21037/atm.2018.12.53
9. Воложанина Л.Г., Петухова И.В., Щербинина Е.А., Шилева Н.А. Тромбоцитопеническая «маска» болезни Вильсона — Коновалова. *Гастроэнтерология* Санкт-Петербурга. 2018;4:31–5. [Vologzhanina L.G., Petukhova I.V., Shcherbinina E.A., Shilyaeva N.A. Thrombocytopenic “mask” of Wilson-Konovalov disease. *Gastroenterology of St. Petersburg*. 2018;4:31–5 (In Russ.)].
10. Aggarwal A., Bhatt M. Wilson disease. *Curr Opin Neurol*. 2020;33(4):534–42. DOI: 10.1097/WCO.0000000000000837
11. Тулузановская И.Г., Жученко Н.А., Балашова М.С., Филимонов М.И., Розина Т.П., Гловов О.С., Асанов А.Ю. Болезнь Вильсона — Коновалова: внутрисемейный клинический полиморфизм Педиатрия. *Журнал им. Г.Н. Сперанского*. 2017;96(6):215–6. [Tuluzanovskaya I.G., Zhuchenko N.A., Balashova M.S., Filimonov M.I., Rozina T.P., Glotov O.S., Asanov A.Yu. Wilson — Konovalov disease: familial clinical polymorphism Pediatrics. *Journal them. G.N. Speransky*. 2017;96(6):215–6 (In Russ.)]. DOI: 10.24110/0031-403X-2017-96-6-215-216
12. Poujois A., Woimant F. Wilson's disease: A 2017 update. *Clin Res Hepatol Gastroenterol*. 2018;42(6):512–20. DOI: 10.1016/j.clinre.2018.03.007
13. Saroli Palumbo C., Schilsky M.L. Clinical practice guidelines in Wilson disease. *Ann Transl Med*. 2019;7(2):65. DOI: 10.21037/atm.2018.12.53
14. Balijepalli C., Yan K., Gullapalli L., Barakat S., Chevrone-Severac H., Druyts E. Quality of Life in Wilson's Disease: A Systematic Literature Review. *J Health Econ Outcomes Res*. 2021;8(2):105–13. DOI: 10.36469/jheor.2021.29987
15. Shimamura Y., Maeda T., Gocho Y., Ogawa Y., Tsuji K., Takizawa H. Immunoglobulin A nephropathy secondary to Wilson's disease: a case report and literature review. *CEN Case Rep*. 2019;8(1):61–66. DOI: 10.1007/s13730-018-0365-7.
16. Garoufalia Z., Prodromidou A., Machairas N., Kostakis I.D., Stamopoulos P., Zavras N., et al. Liver Transplantation for Wilson's Disease in Non-adult Patients: A Systematic Review. *Transplant Proc*. 2019;51(2):443–5. DOI: 10.1016/j.transproceed.2019.01.017
17. Czlonkowska A., Litwin T., Dusek P., Ferenci P., Lutsenko S., Medici V., et al. Wilson disease. *Nat Rev Dis Primers*. 2018;4(1):21. DOI: 10.1038/s41572-018-0018-3
18. Vandriel S.M., Ayoub M.D., Ricciuto A., Hansen B.E., Ling S.C., Ng V.L., et al. Pediatric Wilson Disease Presenting as Acute Liver Failure: An Individual Patient Data Meta-analysis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2020;71(3):90–6. DOI: 10.1097/mpg.0000000000002777

Сведения об авторах

Самодова Ольга Викторовна — доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой инфекционных болезней ФГБОУ ВО «Северный государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Контактная информация: ovsamodova@mail.ru; 163000; 163000, г. Архангельск, пр. Троицкий, д. 51
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6730-6843>

Смирнова Галина Павловна — кандидат медицинских наук, доцент, доцент кафедры педиатрии ФГБОУ ВО «Северный государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Контактная информация: sovas2008@mail.ru; 163000, Архангельск, пр. Троицкий, д. 51
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2018-0438>

Кригер Екатерина Анатольевна* — кандидат медицинских наук, доцент, доцент кафедры инфекционных болезней ФГБОУ ВО «Северный государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Контактная информация: kate-krieger@mail.ru; 163000, Архангельск, пр. Троицкий, д. 51
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5179-5737>

Information about the authors

Olga V. Samodova — Dr. Sci. (Med.), professor, Head of Infectious Diseases Department, Northern State Medical University.

Contact information: ovsamodova@mail.ru; 163000, Arkhangelsk, Troitzkiy ave., 51
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6730-6843>

Galina P. Smirnova — Cand. Sci. (Med.), associate professor, Pediatric Department, Northern State Medical University.

Contact information: sovas2008@mail.ru; 163000, Arkhangelsk, Troitzkiy ave., 51
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2018-0438>

Ekaterina A. Krieger* — Cand. Sci. (Med.), associate professor, Infectious Diseases Department, Northern State Medical University.

Contact information: kate-krieger@mail.ru; 163000, Arkhangelsk, Troitzkiy ave., 51
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5179-5737>

Поступила: 09.04.2022 Принята: 15.11.2022 Опубликовано: 27.02.2023
Submitted: 09.04.2022 Accepted: 15.11.2022 Published: 27.02.2023

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author



Wilson – Konovalov Disease: Clinical Cases with Different Manifestations and Outcomes

Olga V. Samodova, Galina P. Smirnova, Ekaterina A. Krieger*

Northern State Medical University, Arkhangelsk, Russia

Aim: to describe clinical cases of Wilson – Konovalov disease in pediatric patients.

Key points. The first clinical case demonstrates the manifestation of Wilson – Konovalov disease with unexplained mild elevation of aminotransferases at the age of 6 years. Despite the persistent hyperenzymemia, no additional laboratory tests were prescribed. At the age of 10, the patient showed signs of liver failure and neurological symptoms. Laboratory and instrumental examination enabled to diagnose Wilson – Konovalov disease at the stage of liver cirrhosis. The diagnosis was confirmed at the Federal medical center. The diagnosis was delayed and made 4 years after the hyperenzymemia was first revealed. The relief of clinical signs was observed after the orthotopic transplantation of the right lobe of the liver from a living related donor. The patient was under surveillance for 10 years after the transplantation.

The second clinical case shows another variant of the course of the Wilson – Konovalov disease manifested as an acute hepatitis. To clarify the etiology of the disease, the patient was hospitalized. In 2 weeks, the patient developed symptoms of acute liver failure, progressive hemorrhagic syndrome, acute hepatic encephalopathy. Death from fulminant hepatitis occurred in 3 weeks after the disease onset after the disease onset.

Conclusion. Healthcare workers should be aware of clinical signs of Wilson – Konovalov disease. Screening for the disease is recommended for children with an unexplained increase of liver transaminases, acute liver failure, chronic hepatitis and liver cirrhosis.

Keywords: Wilson – Konovalov disease, children, acute liver failure, hyperenzymemia

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

For citation: Samodova O.V., Smirnova G.P., Krieger E.A. Wilson – Konovalov Disease: Clinical Cases with Different Manifestations and Outcomes. Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology. 2023;33(1):77–83 <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2023-33-1-77-83>

Болезнь Вильсона – Коновалова в практике педиатра: клинические наблюдения с разными вариантами течения и исхода

О.В. Самодова, Г.П. Смирнова, Е.А. Кригер*

ФГБОУ ВО «Северный государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Архангельск, Российская Федерация

Цель исследования: представить клинические наблюдения болезни Вильсона – Коновалова в педиатрической практике.

Основные положения. В первом клиническом случае поражение печени зарегистрировано впервые в возрасте 6 лет в виде незначительного повышения аминотрансфераз в сыворотке крови. Несмотря на сохраняющуюся гиперферментемию, дополнительное обследование не было проведено. В возрасте 10 лет отмечено появление признаков печеночной недостаточности и неврологической симптоматики. Проведенное лабораторно-инструментальное обследование позволило установить диагноз болезни Вильсона – Коновалова на стадии цирроза печени. Болезнь Вильсона – Коновалова была диагностирована через 4 года от момента впервые выявленной гиперферментемии. Регресс клинических симптомов наблюдался после проведения ортотопической трансплантации правой доли печени от живого родственного донора. Наблюдение после трансплантации печени составило 10 лет.

Второй клинический случай демонстрирует другой вариант течения болезни Вильсона – Коновалова с манифестацией в виде острого гепатита, для уточнения этиологии которого пациент был госпитализирован в стационар. Через 2 недели появились симптомы острой печеночной недостаточности, прогрессирующий геморрагический синдром, острая печеночная энцефалопатия. Летальный исход фульминантного гепатита отмечен через 3 недели от момента появления первых симптомов болезни.

Заключение. Практикующим врачам необходимо проявлять настороженность в отношении болезни Вильсона – Коновалова, которая должна быть включена в дифференциальный диагноз у детей с необъяснимым повышением трансаминаз, проявлениями острой печеночной недостаточности, хронического гепатита и цирроза печени.

Ключевые слова: болезнь Вильсона – Коновалова, дети, острая печеночная недостаточность, повышение активности трансаминаз

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования: Самодова О.В., Смирнова Г.П., Кригер Е.А. Болезнь Вильсона – Коновалова в практике педиатра: клинические наблюдения с разными вариантами течения и исхода. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2023;33(1):77–83. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2023-33-1-77-83>

Wilson – Konovalov disease (WKD) (hepatolenticular degeneration, hepatocerebral dystrophy) is a rare severe inherited multisystem disease manifesting mainly as hepatic, neurological and psychiatric disorders resulting from excessive copper deposition in organs and tissues [1].

The disease was named after English neurologist Samuel Wilson. In 1912, he published a paper describing the clinical and pathoanatomical description of a new disease characterized by nervous system disorders and liver cirrhosis. N.V. Konovalov investigated the clinical course, pathomorphology and pathophysiology of WKD for many years [2].

WKD is a hereditary pathology with an autosomal recessive mode of inheritance and high allelic heterogeneity. The basis of the WKD is a mutation of *ATP7B* gene on chromosome 13, which encodes the transmembrane protein ATPase-7B, which is responsible for excretion of copper into bile ducts and its incorporation into ceruloplasmin [3, 4]. Abnormalities in copper ATPase trafficking result in decrease of copper binding to ceruloplasmin and decrease of circulating ceruloplasmin level, since apoceruloplasmin (ceruloplasmin lacking copper) has a shorter elimination half-life compared to copper-containing ceruloplasmin.

At an early age, introduction of copper-containing food into child's diet leads to progressive accumulation of copper in the liver, and then in the brain, kidneys and cornea. Copper accumulation leads to oxidative tissue damage and cell apoptosis. Thus, WKD, initially a liver disease, becomes a multisystem disease with damage of various organs [5, 6].

The diagnosis of WKD is an important, but extremely difficult task for practitioners. According to clinical observations, the diagnosis of WKD is usually delayed by at least 4–15 years to the stage of neurological symptoms and/or liver cirrhosis [2, 7]. On the one hand, the late diagnosis of WKD is associated with the absence of symptoms for many years. The patients under 5 years rarely show any symptoms. The age of the disease manifestation usually varies from 3 to 74 years (mean age is 13.2 years). On the other hand, the diagnosis is complicated by nonspecific and polymorphistic symptoms, a wide range of phenotypic manifestations,

a variety of clinical forms, and the severity of clinical signs. All of the above suggests the need to exclude the disease (WKD) in every patient with signs of liver damage [1, 2, 8]. One of the clinical cases described in the article demonstrates untimely diagnosis of hepatic form of WKD in a patient with long-term isolated thrombocytopenia. Another clinical case shows WKD occurring under the clinical mask of amenorrhea and a mild increase of alanine aminotransferase [7, 9].

Recent studies have expanded the understanding of the WKD clinical phenotype, which appears as a multisystem disease involving not only the liver, but also the central nervous system and the musculoskeletal system [10]. Due to mental disorders, many patients with WKD have behavioral problems, which significantly worsen their adherence to treatment.

Most often, a periodic moderate increase of serum transaminase activity is the first laboratory manifestation of WKD, and a mild increase in liver size is the first clinical manifestation [7]. The diagnosis of WKD includes assessment of clinical symptoms, instrumental examination, laboratory data and the results of molecular genetic testing. Scoring system (the Leipzig score) developed at the 8th International Meeting on Wilson's disease enables to standardize diagnosis and objectively assess the patients with WKD [1, 8, 11]. The Leipzig score includes specific clinical features such as the presence or absence of Kayser – Fleischer rings, Coombs-negative hemolytic anemia, neuropsychiatric manifestation and/or MRI abnormalities, serum ceruloplasmin levels, staining for copper on liver tissue, 24-hour urinary copper excretion (spontaneous or after penicillamine challenge) and genetic analysis for *ATP7B* mutations [1, 8]. Serum copper assessment also has a high diagnostic value [12].

The Leipzig score implies a comprehensive assessment of all the parameters, while the European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition (ESPGHAN) guidelines incorporate the Leipzig score into a broader, stepwise approach to diagnosis of WKD, which can be used in daily clinical practice [13]. The first step consists of clinical evaluation (hepatosplenomegaly, ascites and Kayser – Fleischer rings), liver

function tests and assessment of copper metabolism (ceruloplasmin, 24-hour urinary copper). The second step includes molecular genetic testing. One mutation is considered sufficient to diagnose WKD in the presence of clinical signs, whereas 2 mutations are required in an asymptomatic patient. Liver biopsy for copper quantification is the third and final diagnostic step [13]. Whole genome sequencing is now available for verification of the WKD [6].

Treatment of patients with WKD is selected individually, taking into account the severity of organ disorders and includes diet, pharmacological and non-pharmacological therapy. It is recommended to avoid copper-rich foods. Medications promoting copper excretion (d-penicillamine, which remains the standard treatment of WKD, trientine), as well as zinc, which inhibits copper absorption in the intestine, are prescribed lifelong in adequate doses. With high patient compliance, a positive effect of the treatment is observed in 6 to 12 months [2, 5].

Zinc salts (preferably zinc acetate), given their safety profile, can be administered to children with WKD diagnosed by family screening, and also as maintenance therapy after initial decoppering by enterosorbents, as long as serum transaminase levels remain normal. Children with severe liver injury should be preferably treated with the medications promoting copper excretion [5].

There is a concern that low-copper diet and zinc excess from zinc treatment could interfere with the child's development. Therefore, in asymptomatic young children it would be reasonable to maintain a normal diet and defer treatment till the child is 18 months old [10].

The disease can progress quickly. Liver transplantation (LT) is indicated in cases of decompensated cirrhosis or acute liver failure (ALF) [8].

Clinical case 1

A clinical case presented to raise awareness among health-care workers on the diagnosis of WKD in patients with hepatomegaly and mild hyperenzymemia.

Patient S., 10 years old, was hospitalized to the Regional Pediatric Hospital with edema syndrome, liver enlargement and hyperenzymemia. A hereditary history is not burdened. The increased aminotransferase levels (ALT 306 U/l, AST 122 U/l) were first revealed at the age of 6 years during examination for tubulointerstitial nephritis. During the subsequent four years, transaminases remained within the range of

40–100 U/l. No additional laboratory tests were prescribed.

On admission, a physical examination showed edema of the bilateral lower extremities, scrotal swelling, signs of ascites and liver enlargement (+2 cm below the right costal margin). Laboratory findings: anemia (Hb 93 g/l), thrombocytopenia ($108 \times 10^9/l$), hypoproteinemia (56 g/l), hypoalbuminemia (26 g/l), low prothrombin index (39.5 %), mildly increased aminotransferase levels (ALT 61 U/l, AST 129 U/l) and bilirubin level (22 $\mu\text{mol/l}$), increased urine copper — 0.163 $\mu\text{g/ml}$ (reference range: 0.007–0.100 $\mu\text{g/ml}$). WKD was suspected.

Administration of albumin and veroshpiron reduces the severity of ascites, the abdominal circumference decreased from 86 to 70 cm. Despite this, the patient's condition deteriorated with development of fetor hepaticus, spider veins on the lower extremities, tremor and anisocoria over the course of a month. Slit lamp examination of eye did not reveal Kayser — Fleischer rings. Serum bilirubin level increased to 43 $\mu\text{mol/l}$ (direct bilirubin — 13.5 $\mu\text{mol/l}$). Liver elastometry showed fibrosis stage F4 (23.4 kPa). Based on clinical, laboratory, and instrumental findings, a clinical diagnosis of WKD with liver cirrhosis was suspected. The patient was transferred to a Federal medical center, where the diagnosis was confirmed. The patient was placed on the liver transplant waiting list and examined according to the related liver transplantation program.

An orthotopic transplantation of the right lobe of the liver from a living related donor was performed in the Russian Research Center of Surgery named after B.V. Petrovsky. A three-component protocol of immunosuppression therapy was individually selected for the patient (tacrolimus, mycophenolate mofetil, corticosteroids).

At present, the patient is 21 years old, he is studying to be an auto mechanic, and he drives a car. Good well-being is preserved. The patient has no neurological disorders. He is constantly receiving tacrolimus, 7 mg.

Thus, the clinical case demonstrates a typical onset of WKD as a mild increase of transaminase levels, which was revealed by chance at the age of 6 years. No further examination to investigate the cause of the hyperenzymemia was performed. It should be noted that according to ESPGHAN guidelines, the diagnosis of WKD should be excluded in children under 1 year of age with any signs of liver disease or asymptomatic elevation of serum transaminases [5].

The interval between the first manifestations of the disease and the diagnosis is usually varying from 6 months to 3 years [12, 14], in the

presented case the interval was longer and constituted 4 years from the first episode of hyperfermentemia. The symptoms of the disease appeared at the age of 10 years at the stage of liver cirrhosis. A. Poujois and F. Woimant analysed medical records of 107 patients with WKD in a hepatology center and revealed that two thirds of them had cirrhosis at the time of diagnosis [12].

Noteworthy, the patient had tubulointerstitial nephritis, which was diagnosed at the age of 6 years. Renal tubular dysfunction could be an extrahepatic manifestation of WKD, as mentioned by P. Socha et al. [5]. Extrahepatic manifestations of WKD in children may include nephrolithiasis, nephrocalcinosis, secondary IgA nephropathy, cardiomyopathy, arrhythmia, hypoparathyroidism, pancreatitis, skin lipomas, osteoporosis, and arthropathy [15].

Hepatic encephalopathy in children with WKD, decompensated cirrhosis and liver failure, could not be quickly treated by medications that promote copper excretion, these patients require liver transplantation [5], which was performed in the case presented above. The liver transplantation in patients with WKD is aimed to relieve the liver failure and metabolic defect.

Orthotopic liver transplantation is the standard treatment of severe WKD with liver failure and decompensated cirrhosis showing good results with the patients' survival rate of 83 % in 5 years, 80 % in 10 years after the procedure [1]. Liver transplantation promotes restoration of *ATP7B* gene function and leads to normalization of transaminase and copper levels [10].

In presented clinical case, liver transplantation was performed at the age 11 years. The authors of a systematic review on liver transplantation in children with WKD indicated that the average age of liver transplantation in these patients was 12.6 years [16]. Since liver transplantation eliminates the metabolic defect, no medications promoting copper excretion or inhibiting intestinal absorption of copper are required after transplantation [16].

Clinical case 2

The second clinical case demonstrates an unfavorable course of WKD. Clinical manifestations of liver damage in WKD can range from asymptomatic cases to liver cirrhosis and ALF. The nature of the WKD diversity is not entirely clear. A combination of genetic, epigenetic, hormonal and environmental factors can probably play an important role [14, 17].

Patient L., 8 years old, the third child in the family, one of the twins. The disease started acutely with upper abdominal pain, weakness,

loss appetite. On the second day of the illness, the parents noticed dark color of the urine. On fourth day, the patients' eyes became yellow and he developed repeated vomiting. The parents first sought health care for their child on the sixth day of illness. He was examined by a pediatrician, who prescribed laboratory testing. On the seventh day, the patient was urgently admitted to the infectious disease department of the City Hospital with complaints on weakness, nausea, and pain in the right subcostal area.

On admission, the patient appeared toxic but alert, the skin and eyes were yellow. Laboratory findings: hyperbilirubinemia (310 $\mu\text{mol/l}$), direct bilirubin — 217 $\mu\text{mol/l}$, hyperenzymemia (ALT 224 U/l, AST 473 U/l). Infusion therapy for detoxification (crystalloids), ursodeoxycholic acid and lactulose were prescribed. Despite this, the patient's condition deteriorated with development of severe intoxication, hemorrhagic rash. On the 10th day of illness, he was transferred to the intensive care unit, the severity depended on symptoms of intoxication (lethargy, adynamia, loss of appetite) without hemodynamic and respiratory disorders. The level of consciousness based on the Glasgow coma scale was 15 points. On admission to the intensive care unit, skin and eyes were yellow, ecchymosis were revealed in the injection site, liver was enlarged (+4 cm below the right costal margin), the texture of the liver on palpation was soft. Laboratory findings: hyperlactatemia (7.15 mmol/l); pH 7.456.

In several days, the patient's condition worsened: jaundice increased (total bilirubin — 440 $\mu\text{mol/l}$, direct — 216 $\mu\text{mol/l}$), hyperenzymemia (ALT 607 units/l, AST 479 units/l), hypocoagulation (Quick prothrombin — less than 3 %, INR — 19.20 (0.97–1.30), antithrombin III 16 % (96–126%), signs of hepatic encephalopathy, sopor, Glasgow coma scale consciousness level 9–10 points, liver size decreased.

Detoxification and pathogenetic therapy, including amino acids formulations for parenteral nutrition, prothromplex and antithrombin III, were continued. On the 15th day of the disease, the patient's condition became extremely severe, consciousness level oppressed to coma stage 1 (Glasgow Coma Scale of 8–9 points). Tracheal intubation was performed and artificial lung ventilation (ALV) was started. Microcirculation disorders were observed (capillary refill time — 4 sec), blood pressure dropped to 90/33 mmHg. Dopamine infusion was given. Hemorrhagic syndrome became more severe.

A telemedical consultation with the Shumakov Scientific Research Center of Transplantology and Artificial Organs was conducted. It was noted that

the patient was non-transportable. Urgent search for related donors of the liver fragment was recommended.

To clarify the nature of fulminant hepatitis with ALF, the patient was examined for serological markers of viral hepatitis A, B, C and other hepatotropic viruses (cytomegalovirus, Epstein – Barr virus, herpes viruses type 1, 2, 6). No serological markers were found. Autoimmune hepatitis and alpha-1 antitrypsin deficiency were excluded (alpha-1 antitrypsin level was normal). There was no evidence of acute poisoning with heavy metals or medications (based on anamnesis and laboratory tests results). Serum ceruloplasmin level was decreased – 19.5 mg/dl (20–60 mg/dl), daily copper excretion with urine was elevated – 97 mcg/day (3–50 mcg/day). The diagnosis of WKD was suspected.

On the 20th day of the disease, abdominal ultrasound revealed ascitic fluid up to 3070 ml. Laparocentesis was performed, removing 600 ml of the transudate, drainage was placed in the peritoneal cavity. The renal function decreased – GFR 55.7 ml/min, hemorrhagic syndrome progressed to widespread ecchymoses, oral mucosal bleeding, transient microhematuria. On the 22nd day of the disease, the patient developed asystole, resuscitation measures had no effect, the patient died.

The clinical case is characterized by an acute onset, rapid progression and fulminant course. According to the meta-analysis performed by S.M. Vandriel et al. ALF could be the first manifestation of WKD. The WKD was diagnosed in 3 % of all ALF cases. WKD manifested as ARF is usually fatal requires emergency liver transplantation. The favorable outcome was observed in only 11 % presented in the meta-analysis [18].

Understanding of the ARF nature is challenging. It is hardly possible to distinguish WKD with ARF from ARF of other causes. Laboratory markers indicating impaired copper metabolism can be both false-positive and false-negative, the sensitivity of biochemical diagnostic ratios in children is low. Thus, the sensitivity of the ratio of alkaline phosphatase to total bilirubin (in WKD is less than 4.0, in our observation it was 2.4) and AST/ALT (in WKD is more than 2.2, in our observation – 2.1) is only 71 % [18]. Nevertheless, an almost twofold increase in daily copper excretion with urine is suggestive of WKD with ARF in a patient.

According to a meta-analysis that included a large cohort of children (256 individuals, 52 studies), the median age of manifestation of ARF in WKD was 13.4 years. The percentage of girls was higher than boys in most of cases, 60 % of boys were postpubertal, whereas in our

clinical case the patient was prepubertal. The main predictors of fatal outcome in WKD with ALF are the combination of hepatic encephalopathy with coagulopathy. The international normalized ratio (INR) is a marker of this condition [18]. In the presented clinical case we noticed a progressing coagulopathy with high INR level (19.20, ref.: 0.97–1.30). Patients with WKD and ALF with INR > 2.0 had more than 7 times higher odds of death [18].

Signs of hepatic encephalopathy in the presented clinical case were present on the 14th day of illness as an impaired consciousness (9–10 points according to Glasgow coma scale). The patients with WKD accompanied by hepatic encephalopathy are usually 100 % fatal [18]. Therapeutic strategies in favorable outcomes include the use of extracorporeal treatment methods, including plasmapheresis combined with D-penicillamine, and the molecular adsorbent recirculating system (MARS). Survival of patients with WKB and ARF after the liver transplantation ranges from 80 to 90 %, which is significantly higher compared to conservative therapy [18].

In our case, the rapid progression of the disease, the fulminant course of ARF, the impossibility of transporting a patient in an extremely severe condition to the transplantation center did not allow performing a liver transplantation to prevent an unfavorable outcome.

Conclusion

Early diagnosis and therapy of WKD generally increases the chances for favorable outcome. Undoubtedly, raise of healthcare workers' awareness on WKD is required to prevent severe organ damage and lethal outcomes in children. Early diagnosis of WKD is the key to timely therapy and a favorable prognosis.

Taking into account the gradual onset of the disease, the absence of specific symptoms, and the relative rarity of the disease, the timely diagnosis of WKD is challenging. This leads to the diagnosis of WKD at the stage of liver cirrhosis and marked neurological disorders, which significantly worsens the prognosis of the disease. The analysis of WKD clinical cases can be of interest to practitioners willing to update their knowledge on this problem. The clinical cases with confirmed and probable diagnosis WKD presented in the article demonstrate variability of the clinical course and outcomes of the disease.

Early diagnosis and treatment are crucial to prevent disease progression and the development

of cirrhosis or liver failure. Practitioners need to consider the peculiarities of the manifestation and the course of the disease. Thus, screening for WKD should be performed in children over

1-year-old with unexplained increase of serum transaminases, signs of ALF, chronic hepatitis, liver cirrhosis, neurological disorders of unknown etiology, Coombs-negative hemolytic anemia [1].

References / Литература

1. Нарушения обмена меди (болезнь Вильсона): клинические рекомендации. 2021. [Copper Metabolism Disorders (Wilson's Disease): Clinical Guidelines. 2021 (In Russ.)]. https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/376_2
2. Рейзис А.Р. Болезнь Вильсона — Коновалова у детей. Доктор.Ру. 2020;19(10):52–6. [Reizis A.R. Wilson-Konovalov disease in children. *Doctor.Ru*. 2020;19(10):52–6 (In Russ.)]. DOI: 10.31550/1727-2378-2020-19-10-52-56
3. Базилевич С.Н., Прокудин М.Ю., Дыскин Д.Е. Болезнь Вильсона — Коновалова и эпилепсия. *Вестник Российской Военно-медицинской академии*. 2018;3:13–8. [Bazilevich S.N., Prokudin M.Yu., Dyskin D.E. Wilson-Konovalov disease and epilepsy. *Bulletin of the Russian Military Medical Academy*. 2018;3:13–8 (In Russ.)].
4. European Association for Study of Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: Wilson's disease. *J Hepatol*. 2012 Mar;56(3):671–85. DOI: 10.1016/j.jhep.2011.11.007
5. Socha P., Janczyk W., Dhawan A., Baumann U., D'Antiga L., Tanner S., et al. Wilson's Disease in Children: A Position Paper by the Hepatology Committee of the European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2018;66(2):334–44. DOI: 10.1097/MPG.0000000000001787
6. Хавкин А.И., Вольнец Г.В., Панфилова В.Н., Комарова О.Н., Скворцова Т.А., Филин А.В., Туманова Е.Л. Нарушение структуры и функции печени при болезни Вильсона у детей: современное состояние проблемы. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2017;7(143):192–9. [Khavkin A.I., Volynets G.V., Panfilova V.N., Komarova O.N., Skvortsova T.A., Filin A.V., Tumanova E.L. Experimental and clinical gastroenterology. 2017;7(143):192–9 (In Russ.)].
7. Рыжкова О.В., Козлова Н.М., Филатова И.А., Синицына Т.А. Поздняя диагностика болезни Вильсона — Коновалова (клинический случай). *Дневник казанской медицинской школы*. 2020;4(30):30–3. [Ryzhkova O.V., Kozlova N.M., Filatova I.A., Sinitsyna T.A. Late diagnosis of Wilson-Konovalov disease (clinical case). *Diary of the Kazan Medical School*. 2020;4(30):30–3 (In Russ.)].
8. Saroli Palumbo C., Schilsky M.L. Clinical practice guidelines in Wilson disease. *Ann Transl Med*. 2019;7(2):65. DOI: 10.21037/atm.2018.12.53
9. Вологжанина Л.Г., Петухова И.В., Щербинина Е.А., Шиляева Н.А. Тромбоцитопеническая «маска» болезни Вильсона — Коновалова. *Гастроэнтерология Санкт-Петербурга*. 2018;4:31–5. [Vologzhanina L.G., Petukhova I.V., Shcherbinina E.A., Shilyaeva N.A. Thrombocytopenic “mask” of Wilson-Konovalov disease. *Gastroenterology of St. Petersburg*. 2018;4:31–5 (In Russ.)].
10. Aggarwal A., Bhatt M. Wilson disease. *Curr Opin Neurol*. 2020;33(4):534–42. DOI: 10.1097/WCO.0000000000000837
11. Тулузановская И.Г., Жученко Н.А., Балашова М.С., Филимонов М.И., Розина Т.П., Глозов О.С., Асанов А.Ю. Болезнь Вильсона — Коновалова: внутрисемейный клинический полиморфизм Педиатрия. *Журнал им. Г.Н. Сперанского*. 2017;96(6):215–6. [Tuluzanovskaya I.G., Zhuchenko N.A., Balashova M.S., Filimonov M.I., Rozina T.P., Glotov O.S., Asanov A.Yu. Wilson — Konovalov disease: familial clinical polymorphism Pediatrics. *Journal them. G.N. Speransky*. 2017;96(6):215–6 (In Russ.)]. DOI: 10.24110/0031-403X-2017-96-6-215-216
12. Poujois A., Woimant F. Wilson's disease: A 2017 update. *Clin Res Hepatol Gastroenterol*. 2018;42(6):512–20. DOI: 10.1016/j.clinre.2018.03.007
13. Saroli Palumbo C., Schilsky M.L. Clinical practice guidelines in Wilson disease. *Ann Transl Med*. 2019;7(2):65. DOI: 10.21037/atm.2018.12.53
14. Balijepalli C., Yan K., Gullapalli L., Barakat S., Chevrou-Severac H., Druyts E. Quality of Life in Wilson's Disease: A Systematic Literature Review. *J Health Econ Outcomes Res*. 2021;8(2):105–13. DOI: 10.36469/jheor.2021.29987
15. Shimamura Y., Maeda T., Gocho Y., Ogawa Y., Tsuji K., Takizawa H. Immunoglobulin A nephropathy secondary to Wilson's disease: a case report and literature review. *CEN Case Rep*. 2019;8(1):61–66. DOI: 10.1007/s13730-018-0365-7.
16. Garoufalia Z., Prodromidou A., Machairas N., Kostakis I.D., Stamopoulos P., Zavras N., et al. Liver Transplantation for Wilson's Disease in Non-adult Patients: A Systematic Review. *Transplant Proc*. 2019;51(2):443–5. DOI: 10.1016/j.transproceed.2019.01.017
17. Czlonkowska A., Litwin T., Dusek P., Ferenci P., Lutsenko S., Medici V., et al. Wilson disease. *Nat Rev Dis Primers*. 2018;4(1):21. DOI: 10.1038/s41572-018-0018-3
18. Vandriel S.M., Ayoub M.D., Ricciuto A., Hansen B.E., Ling S.C., Ng V.L., et al. Pediatric Wilson Disease Presenting as Acute Liver Failure: An Individual Patient Data Meta-analysis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2020;71(3):90–6. DOI: 10.1097/mpg.0000000000002777

Information about the authors

Olga V. Samodova — Dr. Sci. (Med.), professor, Head of Infectious Diseases Department, Northern State Medical University.

Contact information: ovsamodova@mail.ru;

163000, Arkhangelsk, Troitzkiy ave., 51

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6730-6843>

Galina P. Smirnova — Cand. Sci. (Med.), associate professor, Pediatric Department, Northern State Medical University.

Contact information: sovas2008@mail.ru;

163000, Arkhangelsk, Troitzkiy ave., 51

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2018-0438>

Ekaterina A. Krieger* — Cand. Sci. (Med.), associate professor, Infectious Diseases Department, Northern State Medical University.

Contact information: kate-krieger@mail.ru;

163000, Arkhangelsk, Troitzkiy ave., 51

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5179-5737>

Сведения об авторах

Самодова Ольга Викторовна — доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой инфекционных болезней ФГБОУ ВО «Северный государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Контактная информация: ovsamodova@mail.ru; 163000;

163000, г. Архангельск, пр. Троицкий, д. 51

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6730-6843>

Смирнова Галина Павловна — кандидат медицинских наук, доцент, доцент кафедры педиатрии ФГБОУ ВО «Северный государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Контактная информация: sovas2008@mail.ru;

163000, Архангельск, пр. Троицкий, д. 51

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2018-0438>

Кригер Екатерина Анатольевна* — кандидат медицинских наук, доцент, доцент кафедры инфекционных болезней ФГБОУ ВО «Северный государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Контактная информация: kate-krieger@mail.ru;

163000, Архангельск, пр. Троицкий, д. 51

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5179-5737>

Submitted: 09.04.2022 Accepted: 15.11.2022 Published: 27.02.2023
Поступила: 09.04.2022 Принята: 15.11.2022 Опубликовано: 27.02.2023

* Corresponding author / Автор, ответственный за переписку



Клинические рекомендации Российского общества по изучению печени, Российской гастроэнтерологической ассоциации, Национального научного общества инфекционистов по диагностике и лечению хронического вирусного гепатита С

В.Т. Ивашкин¹, В.П. Чуланов², Н.А. Мамонова², М.В. Маевская¹, М.С. Жаркова¹,
И.Н. Тихонов^{1,*}, П.О. Богомолов³, Е.В. Волчкова¹, А.С. Дмитриев¹, О.О. Знойко⁴,
Е.А. Климова⁴, К.В. Козлов⁵, И.Э. Кравченко⁶, Е.Ю. Малинникова⁷, Р.В. Масленников¹,
М.И. Михайлов⁸, К.Е. Новак⁹, И.Г. Никитин¹⁰, В.Е. Сюткин^{11,12}, Е.В. Эсауленко⁹,
А.А. Шептулин¹, Е.Н. Широкова¹, Е.Д. Ющук⁴

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

² ФГБУ «Национальный исследовательский медицинский центр фтизиопульмонологии и инфекционных заболеваний» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Российская Федерация

³ ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Российская Федерация

⁴ ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Российская Федерация

⁵ ФГБВОУ ВПО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» Министерства обороны России, Санкт-Петербург, Российская Федерация

⁶ ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Казань, Российская Федерация

⁷ ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Российская Федерация

⁸ ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Российская Федерация

⁹ ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Российская Федерация

¹⁰ ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский университет им. Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Российская Федерация

¹¹ ГБУЗ «Научно-исследовательский институт скорой помощи им. Н.В. Склифосовского Департамента здравоохранения города Москвы» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Российская Федерация

¹² ФГБУ «Государственный научный центр Российской Федерации — Федеральный медицинский биофизический центр им. А.И. Бурназяна» Федерального медико-биологического агентства, Москва, Российская Федерация

Цель исследования: в клинических рекомендациях, предназначенных для врачей-терапевтов, врачей общей практики, гастроэнтерологов, инфекционистов, представлены современные положения по диагностике и лечению хронического гепатита С.

Основное содержание. Хронический вирусный гепатит С — социально значимая инфекция, заболеваемость которой в Российской Федерации остается высокой. За последние 10 лет достигнуты большие успехи в лечении гепатита С — появились препараты с прямым противовирусным действием. Спектр их эффективности позволяет достичь устойчивого вирусологического ответа более чем в 90 % случаев, даже в группах, которые ранее не рассматривались как кандидаты на терапию или были трудными для излечения: пациенты, получающие заместительную почечную терапию, после трансплантации печени и других органов, на стадии декомпенсированного цирроза печени, с коинфекцией ВИЧ и др. Из рекомендаций исключены препараты интерферонов ввиду их низкой эффективности и широкого спектра нежелательных явлений. Расширены показания к назначению лечения, а именно — факт подтверждения репликации вируса. Сокращены сроки диспансерного наблюдения пациентов без цирроза печени (до 12 недель после окончания терапии). Также в данных рекомендациях представлены подходы к активному скринингу гепатита в группах риска, профилактике

тические и реабилитационные мероприятия после окончания лечения.

Заключение. Достигнуты большие успехи в лечении хронического вирусного гепатита С. В большинстве случаев эрадикация вирусной HCV-инфекции — реальная задача даже у пациентов на стадии цирроза печени, с нарушением функции почек, коинфекцией ВИЧ, после трансплантации печени и других органов.

Ключевые слова: гепатит С, вирус, HCV-инфекция, цирроз печени, трансплантация печени, коинфекция, рак печени, препараты с прямым противовирусным действием, рибавирин

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования: Ивашкин В.Т., Чуланов В.П., Мамонова Н.А., Маевская М.В., Жаркова М.С., Тихонов И.Н., Богомолов П.О., Волчкова Е.В., Дмитриев А.С., Знойко О.О., Климова Е.А., Козлов К.В., Кравченко И.Э., Малинникова Е.Ю., Масленников Р.В., Михайлов М.И., Новак К.Е., Никитин И.Г., Сюткин В.Е., Эсауленко Е.В., Шептулин А.А., Широкова Е.Н., Ющук Е.Д. Клинические рекомендации Российского общества по изучению печени, Российской гастроэнтерологической ассоциации, Национального научного общества инфекционистов по диагностике и лечению хронического вирусного гепатита С. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2023;33(1):84–124. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2023-33-1-84-124>

Clinical Practice Guidelines of the Russian Society for the Study of the Liver, the Russian Gastroenterological Association, the National Scientific Society of Infectious Disease Specialists for the Diagnosis and Treatment of Chronic Hepatitis C

Vladimir T. Ivashkin¹, Vladimir P. Chulanov², Nina A. Mamonova², Marina V. Maevskaya¹, Maria S. Zharkova¹, Igor N. Tikhonov^{1,*}, Pavel O. Bogomolov³, Elena V. Volchkova¹, Alexander S. Dmitriev¹, Olga O. Znojko⁴, Elena A. Klimova⁴, Konstantin V. Kozlov⁵, Irina E. Kravchenko⁶, Elena Yu. Malinnikova⁷, Roman V. Maslennikov¹, Mikhail I. Mikhailov⁸, Ksenia E. Novak⁹, Igor G. Nikitin¹⁰, Vladimir E. Syutkin^{11,12}, Elena V. Esaulenko⁹, Arkady A. Sheptulin¹, Elena N. Shirokova¹, Pyotr Y. Tkachenko¹, Nikolay D. Yushchuk⁴

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

² Center for Epidemiologically Significant Infectious Diseases, National Medical Research Center for Phthisiopulmonology and Infectious Diseases, Moscow, Russian Federation

³ M.F. Vladimirovsky Moscow Regional Research Clinical Institute, Moscow, Russian Federation

⁴ Moscow State University of Medicine and Dentistry, Moscow, Russian Federation

⁵ Kirov Military Medical Academy, Saint Petersburg, Russian Federation

⁶ Kazan State Medical University, Kazan, Russian Federation

⁷ Department of Virology, Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Moscow, Russian Federation

⁸ North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, Saint Petersburg, Russian Federation

⁹ Saint-Petersburg State University, Saint Petersburg, Russian Federation

¹⁰ Pirogov Russian National Research University, Moscow, Russian Federation

¹¹ Sklifosovsky Clinical and Research Institute for Emergency Medicine, Moscow, Russian Federation

¹² Russian State Research Center — Burnazyan Federal Medical Biophysical Center, Moscow, Russian Federation

Aim: diagnosis and treatment algorithms in the clinical recommendations intended for general practitioners, gastroenterologists, infectious disease specialists, hepatologists on the of chronic hepatitis C are presented.

Summary. Chronic viral hepatitis C is a socially significant infection, the incidence of which in the Russian Federation remains significantly high. Over the past 10 years, great progress has been made in the treatment of hepatitis C — direct acting antiviral drugs have appeared. The spectrum of their effectiveness allows to achieve a sustained virological response in more than 90 % of cases, even in groups that were not previously considered even as candidates for therapy or were difficult to treat — patients receiving renal replacement therapy, after liver transplantation (or other organs), at the stage of decompensated liver cirrhosis, HIV co-infected, etc. Interferons are excluded from the recommendations due to their low effectiveness and a wide range of adverse events. The indications for the treatment have been expanded, namely, the fact of confirmation of viral replication. The terms of dispensary observation of patients without cirrhosis of the liver have been reduced (up to 12 weeks after the end of therapy). Also, these recommendations present approaches to active screening of hepatitis in risk groups, preventive and rehabilitation measures after the end of treatment.

Conclusion. Great success has been achieved in the treatment of chronic hepatitis C. In most cases, eradication of viral HCV infection is a real task even in patients at the stage of cirrhosis of the liver, with impaired renal function, HIV co-infection, after solid organs transplantation.

Keywords: hepatitis C, virus, HCV infection, liver cirrhosis, liver transplantation, co-infection, liver cancer, drugs with direct antiviral action, ribavirin

Conflict of Interest: the authors declare no conflicts of interest.

For citation: Ivashkin V.T., Chulanov V.P., Mamonova N.A., Maevskaya M.V., Zharkova M.S., Tikhonov I.N., Bogomolov P.O., Volchkova E.V., Dmitriev A.S., Znojko O.O., Klimova E.A., Kozlov K.V., Kravchenko I.E., Malinnikova E.Yu. 7, Maslennikov R.Vy., Mikhailov M.I., Novak K.E., Nikitin I.G., Syutkin V.E., Esaulenko E.V., Sheptulin A.A., Shirokova E.N., Tkachenko P.Ye., Yushchuk N.D. Clinical Practice Guidelines of the Russian Society for the Study of the Liver, the Russian Gastroenterological Association, the National Scientific Society of Infectious Disease Specialists for the Diagnosis and Treatment of Chronic Hepatitis C. Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology. 2023;33(1):84–124. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2023-33-1-84-124>

Список сокращений

****** — указывается в конце названия лекарственного препарата или комбинации лекарственных препаратов, означает их принадлежность к списку ЖНЛВП

— указывается в начале названия лекарственного препарата или схемы лекарственных препаратов, применяющихся не по медицинской инструкции (off-label)

Anti-HCV — антитела к вирусу гепатита С

Anti-HBc — антитела к ядерному антигену вируса гепатита В

HBcAg — hepatitis B core antigen, ядерный антиген вируса гепатита В

HBsAg — hepatitis B surface antigen, поверхностный антиген вируса гепатита В

HBV — hepatitis B virus, вирус гепатита В.

HCVcAg — hepatitis C virus core antigen, ядерный антиген вируса гепатита С

HCV hepatitis C virus, вирус гепатита С

HIV — human immunogenicity virus, вирус иммунодефицита человека

MELD — model of end liver disease, расчетный индекс, характеристика тяжести терминальной стадии болезни печени

NS3/4A ингибиторы — противовирусные средства для лечения гепатита С, блокируют неструктурные белки NS3 и NS4A вируса гепатита С (J05AE ингибиторы протеаз)

NS5A ингибиторы — противовирусные средства для лечения гепатита С, блокируют неструктурный белок NS5A вируса гепатита С (J05AX прочие противовирусные препараты)

АЛТ — аланиновая аминотрансфераза

АСТ — аспарагиновая аминотрансфераза

АФП — альфа-фетопроtein

ВГВ — вирус гепатита В

ВГС — вирус гепатита С

ВЕЛ+СОФ** — велпатасвир + софосбувир**

ВН — вирусная нагрузка

ВИЧ — вирус иммунодефицита человека

ВРВ — варикозно расширенные вены

ГГТ — гамма-глутамилтрансфераза

ГЛЕ+ПИВ** — глекапревир + пибрентасвир**

ГРА+ЭЛБ** — гразопревир + элбасвир**

ГТ — генотип

ГЦК — гепатоцеллюлярная карцинома

ДАК** — даклатасвир**

ДСВ; ОБВ+ПТВ/р** — дасабувир; омбитасвир + паритапревир + ритонавир**

ДНК — дезоксирибонуклеиновая кислота

ЖНЛВП — жизненно необходимые и важнейшие лекарственные препараты

ЛЕД+СОФ — ледипасвир + софосбувир

МЕ — международная единица

МКБ 10 — Международная классификация болезней 10-го пересмотра

НРВ** — нарлапревир**

НРВ/р**** — нарлапревир**, бустированный ритонавиром**

ОТП — ортотопическая трансплантация печени

ПегИФН** — Пэгинтерферон альфа-2а (40 кДа)** или Пэгинтерферон альфа 2b**

ПППД — противовирусные препараты прямого действия

ПТИ — протромбиновый индекс

РБВ** — рибавирин**

РНК — рибонуклеиновая кислота

р/д — раз в день

СКФ — скорость клубочковой фильтрации

СОФ** — софосбувир**

таб. — таблетка

УЗИ — ультразвуковое исследование

УВО — устойчивый вирусологический ответ

УВО12 — устойчивый вирусологический ответ через 12 недель после окончания терапии

ХБП — хроническая болезнь почек

ХВГС — хронический вирусный гепатит С

ЦП — цирроз печени

1. Краткая информация по заболеванию или состоянию (группе заболеваний или состояний)

1.1. Определение заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)

Вирусная нагрузка (ВН) — количество вирусной РНК в крови, измеряется в МЕ/мл.

Генотипы вируса гепатита С — варианты вируса гепатита С, разделяются на основании различий в нуклеотидной последовательности определенных областей генома вируса. В клинической практике имеют большое значение для подбора схемы противовирусного лечения, в случае если применяются генотип-специфические препараты.

Гепатит — воспаление в ткани печени, характеризуется наличием некровоспалительных изменений в биоптате печени.

Гепатоцеллюлярная карцинома — злокачественное образование печени, является одним из возможных неблагоприятных исходов хронического вирусного гепатита С, возникает, как правило, на фоне сформированного цирроза печени.

Коинфекция — инфицирование двумя и более инфекционными агентами. В случае хронического вирусного гепатита С обычно применяется в отношении сочетания с вирусами гепатита В, Д и ВИЧ.

Пангенотипный — характеристика лекарственного средства или группы средств, эффективных в отношении всех наиболее распространенных генотипов вируса гепатита С.

Устойчивый вирусологический ответ (УВО) — отсутствие в крови РНК вируса гепатита С через 12 недель после окончания терапии.

Фиброз печени — процесс замещения паренхиматозной ткани печени соединительной тканью, является универсальной реакцией организма на хроническое повреждение.

Хронический вирусный гепатит С (ХВГС) — хроническое воспалительное заболевание в течение более 6 месяцев с преимущественным поражением ткани печени вследствие инфицирования вирусом гепатита С (ВГС или HCV — hepatitis C virus), которое может привести к тяжелым последствиям: циррозу (ЦП), раку печени (гепатоцеллюлярной карциноме, ГЦК) и летальному исходу.

Цирроз печени — терминальная стадия хронического заболевания печени, характеризуется замещением паренхимы соединительной тканью и нарушением архитектуры органа. На ранних этапах при сохраненной функции печени называется компенсированным, при потере функции — декомпенсированным [1].

APRI — некоммерческий расчетный индекс фиброза печени, метод неинвазивной диагностики. Может использоваться в качестве альтернативного при недоступности эластометрии печени.

FIB-4 — некоммерческий расчетный индекс фиброза печени, метод неинвазивной диагностики. Может использоваться в качестве альтернативного при недоступности эластометрии печени.

METAVIR — популярная система оценки степени воспаления (от A0 до A3) и фиброза (от F0 по F4) в ткани печени. Применяется как для характеристики биоптата печени, так и для оценки фиброза печени неинвазивными методами (например, при эластометрии печени или расчете индекса фиброза) (см. Приложение Г).

1.2. Этиология и патогенез заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)

Возбудителем ХВГС является ВГС, который представляет собой небольшой гепатотропный РНК-вирус из семейства *Flaviviridae*. Вирус состоит из нуклеокапсида, в котором есть сердцевинный (ядерный) белок (HCVcAg) и одноцепочечная (+) РНК, и белково-липидной оболочки, содержащей аполипопротеин Е (апоЕ) человека и вирусные белки Е1 и Е2. Вирусный геном кодирует 10 различных белков, среди которых 3 описанных выше структурных и 7 неструктурных (p7, NS2, NS3, NS4A, NS4B, NS5A и NS5B) [2].

Выделяют 8 генотипов (ГТ) [3], которые обозначаются арабскими цифрами от 1 до 8, и несколько десятков субтипов ВГС, которые обозначаются латинскими буквами. Наибольшее клиническое значение имеют субтипы ГТ 1a и b. Генотипы и субтипы различаются в последовательностях приблизительно на 30 и 20 % соответственно. Вариабельность генома вируса обуславливает изменения в строении антигенных детерминант, которые определяют выработку специфических антител. Это препятствует элиминации вируса из организма и созданию эффективной вакцины против ВГС [4, 5].

Инфицирование ВГС в большей доле случаев (55–85 %) приводит к хроническому течению заболевания, и примерно у четверти больных в течение последующих десятилетий развивается ЦП, что, в свою очередь, может служить основой для формирования ГЦК [6]. Довольно часто ввиду преимущественного бессимптомного течения инфекции заболевание впервые проявляется осложнениями ЦП.

Ведущим патогенетическим механизмом при ХВГС является нарушение взаимодействия иммунных клеток с инфицированными ВГС гепатоцитами. Повреждение печеночной ткани в большей степени является результатом реализации иммунного ответа в очаге воспаления, а не цитопатического действия вируса [7]. В печени накапливаются иммунокомпетентные клетки, часть из которых (NK-клетки, цитотоксические Т-лимфоциты) обладают высокой цитотоксичностью и способностью повреждать гепатоциты [8]. В результате контакта инфицированных гепатоцитов с CTL-лимфоцитами (компонентами адаптивного иммунного ответа) происходит запуск апоптоза. Отмечается снижение функции Т-лимфоцитов и макрофагов, ослабление системы интерфероногенеза, отсутствие специфического антителогенеза в отношении антигенов вирусов, что в конечном итоге нарушает адекватное распознавание и элиминацию иммунной системой антигенов вирусов на поверхности гепатоцитов [8–11].

У больных с выраженным Т-клеточным ответом происходит полная элиминация ВГС после перенесенного острого гепатита С. Вследствие взаимодействия вируса и иммунной системы угнетается активность CTL-лимфоцитов белками вируса. В результате этого при ХВГС формируется иммунологическая толерантность к вирусу [12].

Действие вируса при ХВГС и вызванные им иммунологические реакции обуславливают повреждение не только печени, но и других органов и тканей. Концепция системных поражений при ХВГС заключается в возможности репликации вируса вне печени, а именно в тканях лимфоидного и нелимфоидного происхождения [13]. Размножение вируса в иммунокомпетентных клетках (лимфоцитах) приводит к нарушению их иммунологической функции. Сохранение ВГС в моноцитах является основной причиной реинфекции после

трансплантации печени у больных тяжелыми формами ХВГС [10].

Среди факторов хозяина, влияющих на исход и течение ХВГС, имеют значение возраст на момент инфицирования, злоупотребление алкоголем, коинфицирование гепатотропными вирусами, нарушения липидного обмена и др. [14, 15].

1.3 Эпидемиология заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)

По оценочным данным, в мире у 1 % населения (порядка 71 млн человек) выявляются антитела к ВГС (anti-HCV), среди которых 2/3 хронически инфицированы, и 1/3 выздоровели самостоятельно или вследствие излечения. Заболевание шире распространено в Африке и Азии (почти 3 % населения), в то время как в Америке и Европе оно выявляется у 1,5–2,0 % [16]. Достоверная распространенность ХВГС в РФ остается неизвестной, расчетное число пациентов может достигать 4,9 млн [16]. По данным Роспотребнадзора, в субъектах РФ по состоянию на 01.01.2017 на диспансерном учете состояло 591 830 пациентов с ХВГС [17].

В России самым распространенными являются ГТ 1 (52,6 %, из них 3,7 % приходятся на субтип 1a и 48,9 % — на субтип 1b) и ГТ 3 (39,6 %), гораздо реже встречается ГТ 2 (7,8 %). Генотипы 4–6 встречаются менее чем в 0,01 % случаев, ГТ 7 и 8 — крайне редко [16]. С появлением пангенотипных схем противовирусного лечения ХВГС клиническое значение ГТ ВГС постепенно утрачивается, однако остается еще ряд генотип-специфичных препаратов, перед применением которых необходимо уточнять ГТ ВГС.

Источником инфекции является больной человек. Наиболее значим парентеральный путь передачи (при употреблении внутривенных наркотических препаратов, медицинских манипуляциях, травмирующих косметических процедурах, включая маникюр и педикюр, нанесение татуировок и установку пирсинга), существенно реже — половой и вертикальный пути передачи [18].

Риск профессионального заражения медицинских работников при случайном уколе иглой, контаминированной инфицированной кровью, составляет около 1,8 %. При попадании крови пациента на поврежденную кожу или неповрежденные слизистые медицинского работника риск инфицирования значительно меньше, а попадание ее на неповрежденную кожу безопасно. В связи с этим риск заражения для медицинского персонала мал. Риск инфицирования пациента от зараженного медицинского работника крайне мал [18]. Риск перинатальной передачи инфекции составляет 5–10 % и мало зависит от способа родоразрешения, однако возрастает при наличии коинфекции ВИЧ у матери до 14–16 % [18]. Низкая концентрация вируса в секретах половых желез и органах определяют низкий риск его передачи половым путем: около 0,5 % в год при незащищенном половом контакте

в моногамной гетеросексуальной паре, около 0,4–1,8 % в год среди лиц, оказывающих сексуальные услуги [19], около 0,8 % в год среди мужчин, практикующих секс с мужчинами с моноинфекцией ВГС (при коинфекции ВИЧ он выше в 4 раза) [20].

ВГС обладает сравнительно невысокой устойчивостью к воздействию факторов окружающей среды. Известно, что вирус устойчив к нагреванию до 50 °С, полная его инаktivация наступает через 30 минут при температуре 60 °С и через 2 минуты при температуре 100 °С. Вирус чувствителен к ультрафиолетовому облучению и воздействию растворителей липидов [21].

1.4. Особенности кодирования заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний) по Международной статистической классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем

B18.2 — хронический вирусный гепатит С.

Применявшийся ранее код Z22.5 для носителей вирусного гепатита был исключен из последнего пересмотра МКБ 10.

1.5. Классификация заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)

Заболевание классифицируют в зависимости от ГТ ВГС, а также наличия ЦП и внепеченочных проявлений.

1.5.1. По стадиям:

- 0 — без фиброза;
- 1 — слабовыраженный фиброз;
- 2 — умеренный фиброз;
- 3 — выраженный фиброз;
- 4 — тяжелый фиброз/цирроз.

1.5.2. По генотипу ВГС:

- 1 — генотип 1
 - генотип 1a,
 - генотип 1b;
- 2 — генотип 2 (в том числе 2k1b);
- 3 — генотип 3;
- 4 — генотип 4;
- 5 — генотип 5;
- 6 — генотип 6;
- 7 — генотип 7;
- 8 — генотип 8.

1.6. Клиническая картина заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)

У большинства пациентов заболевание протекает бессимптомно и выявляется при обследовании в рамках диспансеризации, догоспитальной подготовки, при посещении гастроэнтеролога по поводу диспепсических явлений (как правило, не связанных прямо с наличием ХВГС) и других специалистов (гинекологов, урологов, стоматологов и др.). От времени инфицирования до установления диагноза может пройти несколько лет. В ряде случаев первым проявлением заболевания являются

В-клеточные лимфопролиферативные или иммунологически обусловленные внепеченочные заболевания (криоглобулинемический васкулит, в том числе с синдромом Рейно; интерстициальные заболевания легких; гломерулонефрит; синдром Шегрена; артрит и др.). У достаточного числа пациентов диагноз устанавливается только после манифестации осложнений ЦП: кровотечение из варикозно расширенных вен (ВРВ) пищевода и желудка и развития асцита и энцефалопатии [22, 23].

При физикальном осмотре в отсутствие ЦП патологических проявлений, как правило, нет [22].

Активность трансаминаз может быть как повышенной, так и в пределах референсных значений. В некоторых случаях отмечается периодическое повышение активности АЛТ. В крови обнаруживаются anti-HCV и РНК ВГС. Активность АЛТ в пределах нормальных значений не свидетельствует об отсутствии изменений в печени, и пациенты не могут рассматриваться как «здоровые носители». Было показано, что в 30–50 % случаев у таких пациентов может быть диагностирован ЦП [24, 25]. Часто в начальной стадии компенсированного ЦП отмечаются лишь похудание, астенизация, снижение работоспособности. При осмотре выявляют увеличение печени с ее уплотнением и спленомегалию. Однако у 20 % пациентов в начальной стадии ЦП протекает бессимптомно, и его обнаруживают, как правило, случайно во время профилактического осмотра или обследования по поводу другого заболевания.

Цирроз печени развивается, как правило, в 25–35 % случаев ХВГС. Вероятность его развития составляет 7,3 % в год (5,1–9,5 %). У многих пациентов ЦП в исходе ХВГС впервые диагностируется уже при развитии осложнений (до 75% случаев). Темпы декомпенсации ЦП составляют 5,5 % в год. Вероятность развития в течение года синдрома портальной гипертензии у больных с компенсированным ЦП составляет 3,6 %, печеночной энцефалопатии — 0,4 %, ГЦК — 1,5 % [24, 26, 27].

2. Диагностика заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний), медицинские показания и противопоказания к применению методов диагностики

Критерии диагноза ХВГС

Диагноз ХВГС устанавливается на основании наличия антител к вирусу гепатита С (определение суммарных антител классов М и G (anti-HCV IgG и anti-HCV IgM) к вирусу гепатита С (Hepatitis C virus) в крови, далее везде в тексте — anti-HCV) и РНК вируса гепатита С (определение РНК вируса гепатита С (Hepatitis C virus) в крови методом ПЦР, качественное исследование, далее везде в тексте — РНК ВГС) или ядерного антигена ВГС (определение Core-антигена вируса гепатита С (Hepatitis C virus) в крови, далее везде в тексте — HCVcAg) на протяжении более 6 месяцев [1].

2.1. Жалобы и анамнез

Специфических жалоб, характерных для ХВГС, нет. Заболевание, как правило, протекает бессимптомно и довольно часто манифестирует осложнениями ЦП (асцит, кровотечение из ВРВ пищевода и желудка, печеночная энцефалопатия) [28]. В ряде случаев первыми проявлениями заболевания выступают иммунологически обусловленные внепеченочные проявления [23].

2.2. Физикальное обследование

При физикальном осмотре, как правило, никаких изменений не выявляется. Возможно наличие признаков ЦП (асцит, «печеночные ладони», ВРВ брюшной стенки, отеки, спленомегалия). При развитии иммунологически обусловленных внепеченочных проявлений имеют место соответствующие изменения [23].

2.3. Лабораторные диагностические исследования **На этапе скрининга**

Скрининг на наличие ХВГС основан на выявлении anti-HCV. Если обнаружены anti-HCV, следует обязательно провести анализ на РНК ВГС. В случае если анализ на РНК ВГС недоступен, допустимо провести тест на HCVcAg. Этот антиген в сыворотке или плазме крови также является маркером репликации ВГС. Анализ HCVcAg менее чувствителен, чем РНК ВГС (нижний предел обнаружения эквивалентен приблизительно 500–3000 МЕ/мл РНК ВГС в зависимости от ГТ ВГС [28, 29]). В редких случаях HCVcAg не обнаруживается при определяемой РНК ВГС [30].

• Рекомендуется обследование anti-HCV у лиц из группы повышенного риска для выявления потенциально инфицированных [1, 31–33].

Уровень убедительности рекомендации С (уровень достоверности доказательств — 5).

Комментарии: отношение к группе повышенного риска устанавливается, как правило, на основании слов пациента (место работы, реципиент в анамнезе, введение инъекционных наркотиков, половые партнеры, семейный анамнез и т.д.).

К группе повышенного риска относятся:

- беременные;
- реципиенты крови и ее компонентов, органов и тканей;
- персонал медицинских организаций;
- пациенты центров и отделений гемодиализа, пересадки почки, сердечно-сосудистой и легочной хирургии, гематологии;
- пациенты наркологических и кожно-венерологических кабинетов;
- опекаемые и персонал учреждений с круглосуточным пребыванием детей или взрослых;
- контактные лица в очагах острого и хронического гепатита С;
- потребители инъекционных наркотиков и их половые партнеры;

- лица, оказывающие услуги сексуального характера, и их половые партнеры;
- мужчины, практикующие секс с мужчинами;
- лица с большим количеством случайных половых партнеров;
- лица, сделавшие татуаж;
- лица, находящиеся в местах лишения свободы;
- доноры крови (ее компонентов), органов и тканей, спермы;
- пациенты с иммунодефицитом (пациенты с онкологическими заболеваниями, пациенты на гемодиализе, пациенты на лечении иммуносупрессантами и др.);
- пациенты с заболеваниями печени неясной этиологии (в процессе первичного клинико-лабораторного обследования).

• Всем пациентам с выявленными anti-HCV рекомендуется провести анализ РНК ВГС или HCVcAg (в случае недоступности первого) для подтверждения наличия текущей инфекции [1, 34].

Уровень убедительности рекомендации С (уровень достоверности доказательств — 5).

• Всем пациентам с выявленными anti-HCV и отрицательной РНК ВГС (или HCVcAg в случае недоступности первого) рекомендуется провести повторный анализ РНК ВГС через 12 и 24 недели, с тем чтобы подтвердить или опровергнуть наличие ХВГС [1].

Уровень убедительности рекомендации А (уровень достоверности доказательств — 5).

Комментарии: наличие anti-HCV в сочетании с РНК ВГС (или HCVcAg) характерно как для пациентов с ХВГС, так и для пациентов с острым гепатитом С. Концентрация РНК ВГС (или HCVcAg) у больных с острым гепатитом С может значительно колебаться, вплоть до неопределяемого уровня. Таким образом, пациентам с неопределяемой РНК ВГС (или HCVcAg), необходимо повторно провести анализ РНК ВГС (или HCVcAg) через 12 и 24 недели после отрицательного результата, с тем чтобы убедиться в клиренсе ВГС (самостоятельное выздоровление от острого гепатита С) или подтвердить формирование ХВГС.

На этапе постановки диагноза:

• Определение генотипа вируса гепатита С (Hepatitis C virus, далее везде в тексте — ГТ ВГС) рекомендуется только пациентам с ХВГС для планирования генотип-специфичной схемы противовирусной терапии (ПВТ) [1, 35].

Уровень убедительности рекомендации А (уровень достоверности доказательств — 5).

Комментарии: ГТ ВГС имеет значение только при планировании генотип-специфичных противовирусных препаратов. При доступности пангенотипных препаратов это обследование не требуется.

• Всем пациентам с ХВГС с исходом в ЦП и/или признаками внепеченочных проявлений (лимфо-пролиферативные заболевания) рекомендуется

проведение общего (клинического) анализа крови развернутого [23, 36–38].

Уровень убедительности рекомендации С (уровень достоверности доказательств — 4).

Комментарии: течение ХВГС может влиять на клеточный состав крови, однако убедительных доказательств таких изменений в отсутствие ЦП и лимфо-пролиферативных заболеваний, индуцированных ВГС, нет. В случае формирования ЦП чаще всего наблюдается тромбоцитопения различной степени выраженности, реже другие варианты цитопений.

• Всем пациентам с ХВГС рекомендуется проведение анализа крови биохимического общетерапевтического для определения активности трансаминаз (аланинаминотрансфераза, аспаргатаминотрансфераза), тяжести повреждения гепатоцитов, оценки функции печени и почек [39–41].

Уровень убедительности рекомендации С (уровень достоверности доказательств — 4).

Комментарии: в отсутствие признаков ЦП клиническое значение активности трансаминаз и других показателей функции печени (билирубин, альбумин) невелико. Оно приобретает большее значение, если имеет место сочетанная патология печени. У пациентов с ЦП в исходе ХВГС тяжесть поражения гепатоцитов и признаки декомпенсации имеют решающее значение в выборе тактики ведения пациента, препаратов ПВТ, прогнозе течения заболевания [39]. Кроме того, АЛТ и АСТ могут использоваться для самостоятельной оценки выраженности фиброза печени (например, индексы APRI, FIB-4) в отсутствие возможности выполнить инструментальное обследование [42] (см. Приложение Г). Оценка функции почек (креатинин) необходима при планировании схем ПВТ, содержащих софосбувир** [40, 41].

• Всем пациентам с ХВГС с исходом в ЦП рекомендуется определение протромбинового (тромбопластинного) времени в крови или в плазме для оценки функции печени [43, 44].

Уровень убедительности рекомендации С (уровень достоверности доказательств — 5).

• Рекомендуется исследование уровня альфа-фетопroteина (АФП) в сыворотке крови пациентам с ХВГС с выраженным и тяжелым фиброзом печени (F3–F4 по METAVIR) для своевременной диагностики ГЦК [44–46].

Уровень убедительности рекомендации А (уровень достоверности доказательств — 1).

Комментарии: риск развития ГЦК на стадии ЦП составляет приблизительно 1–5 % в год. Вероятность летального исхода в течение первого года после постановки диагноза у пациентов с ГЦК составляет 33 %.

На этапе ПВТ:

• Лабораторный мониторинг не рекомендуется пациентам с ХВГС без ЦП во время ПВТ без применения рибавирина** [1, 47].

Уровень убедительности рекомендации В (уровень достоверности доказательств — 2).

Комментарий: препараты современной ПВТ обладают высокой безопасностью и эффективностью, в связи с чем необходимости в лабораторном мониторинге во время ПВТ без применения рибавирин^{**} нет.

• При применении РБВ^{**} рекомендуется раз в 2–4 недели исследовать общий (клинический) анализ крови развернутый, с тем чтобы исключить вероятность частого побочного эффекта препарата — анемии [1, 47].

Уровень убедительности рекомендации С (уровень достоверности доказательств — 5).

• Не рекомендуется определение РНК во время ПВТ для оценки ее эффективности [47, 48] (см. Приложение Б).

Уровень убедительности рекомендации С (уровень достоверности доказательств — 5).

Комментарий: закономерности между скоростью элиминации ВГС во время ПВТ и вероятностью УВО нет, в связи с чем необходимости в контроле РНК ВГС во время лечения нет [48].

На этапе диспансерного наблюдения:

• Не рекомендуется использовать анализ anti-HCV пациентам, выздоровевшим от ХВГС вследствие ПВТ, для контроля реинфицирования ВГС [49–51].

Уровень убедительности рекомендации С (уровень достоверности доказательств — 5).

Комментарий: после успешной ПВТ anti-HCV сохраняются длительно в подавляющем большинстве случаев, поэтому этот анализ не может использоваться для определения реинфицирования у пациентов с опытом элиминации ВГС. Доля пациентов, у которых anti-HCV постепенно исчезают, очень мала, и срок этого исчезновения неизвестен.

• Всем пациентам, получившим курс ПВТ ХВГС, рекомендуется определение РНК ВГС через 12 недель после окончания ПВТ для оценки ее эффективности (УВО12) [44, 47, 48] (см. Приложение Б).

Уровень убедительности рекомендации С (уровень достоверности доказательств — 5).

Комментарий: отсутствие РНК ВГС через 12 недель после завершения ПВТ соответствует излечению от ХВГС, так как поздний рецидив возникает менее чем в 0,2 % случаев [48].

• Рекомендуется определение уровня АФП пациентам с выраженным фиброзом печени (F3 по METAVIR) и с ЦП 1 раз в полгода для диагностики ГЦК [45, 46].

Уровень убедительности рекомендации А (уровень достоверности доказательств — 1).

Комментарий: риск развития ГЦК на стадии ЦП составляет около 1–5 % в год. Вероятность летального исхода в течение первого года после постановки диагноза у пациентов с ГЦК составляет 33 %.

2.4 Инструментальные диагностические исследования**На этапе постановки диагноза:**

• Всем пациентам с ХВГС рекомендуется выполнять УЗИ органов брюшной полости (комплексное) и забрюшинного пространства для выявления признаков ЦП и ГЦК [52, 53].

Уровень убедительности рекомендации А (уровень достоверности доказательств — 2).

Комментарий: УЗИ органов брюшной полости и забрюшинного пространства проводится для диагностики ГЦК, признаков портальной гипертензии (увеличение селезенки, расширение вен портальной системы, асцит), исключения сопутствующей патологии желудочно-кишечного тракта, что в некоторых случаях может иметь решающее значение в определении стадии заболевания и тактики лечения. ЦП и ГЦК в исходе ХВГС могут протекать бессимптомно и выявляться только по данным УЗИ. При обнаружении в печени образования, подозрительного на ГЦК, следует продолжить исследования согласно клиническим рекомендациям по диагностике и лечению ГЦК.

• Всем пациентам с ХВГС рекомендуется выполнение неинвазивной диагностики фиброза, с тем чтобы определить тактику ПВТ и дальнейшее ведение пациента (в случае ЦП) [54–58].

Уровень убедительности рекомендации А (уровень достоверности доказательств — 1).

Комментарий: неинвазивная диагностика позволяет с высокой точностью определить стадию фиброза. Она может быть выполнена с помощью эластометрии печени либо с помощью сыровоточных тестов. При недоступности эластометрии могут использоваться некомпенсированные расчетные показатели, основанные на результатах лабораторного обследования (например, расчет индексов APRI, FIB-4, см. Приложения Г2, Г3).

• При получении противоречивых данных неинвазивной диагностики рекомендуется рассмотреть вопрос о проведении чрескожной биопсии печени, с тем чтобы определить тактику ПВТ и дальнейшее ведение пациента (в случае ЦП) [1].

Уровень убедительности рекомендации С (уровень достоверности доказательств — 5).

Комментарий: Биопсия печени является инвазивной процедурой с риском развития осложнений, поэтому ее следует проводить только в случае, если не удастся получить результат с помощью применения неинвазивных методов [1].

• Рекомендовано выполнение эзофагогастродуоденоскопии (ЭГДС) пациентам с ХВГС с исходом в ЦП для оценки наличия и степени ВРВ пищевода и желудка [59–61].

Уровень убедительности рекомендации С (уровень достоверности доказательств — 4).

Комментарии: Эндоскопический осмотр выполняется для диагностики степени ВРВ пищевода и желудка, а также при наложении клипс и лигатур при кровотечениях или его профилактики из вен пищевода у пациентов с ЦП. Возможно проведение процедуры в условиях седации, что требует предварительной консультации и сопровождения анестезиолога.

• Компьютерная томография органов брюшной полости с внутривенным болюсным контрастированием или магнитно-резонансная томография органов брюшной полости с внутривенным контрастированием (гепатоспецифичным контрастом) рекомендуется пациентам с ХВГС при обнаружении в печени образования по результатам УЗИ брюшной полости (комплексное) для уточнения его природы [62–65].

Уровень убедительности рекомендации С (уровень достоверности доказательств — 5).

На этапе диспансерного наблюдения:

• Рекомендуется выполнение неинвазивной диагностики стадии фиброза печени (эластометрия печени, при ее недоступности — сывороточные расчетные некоммерческие тесты APRI, FIB-4) пациентам с ХВГС 1 раз в год для динамического наблюдения [54, 55, 57, 66].

Уровень убедительности рекомендации А (уровень достоверности доказательств — 1).

• Рекомендуется выполнение ЭГДС пациентам с ХВГС с исходом в ЦП для динамического наблюдения 1 раз в год [59–61, 67].

Уровень убедительности рекомендации С (уровень достоверности доказательств — 4).

• После излечения от ХВГС пациентам с ЦП или выраженным фиброзом печени (F3 по METAVIR) рекомендуется пожизненно проводить скрининговое обследование для раннего выявления ГЦК (УЗИ брюшной полости комплексное каждые 6 месяцев) [53].

Уровень убедительности рекомендации А (уровень достоверности доказательств — 1).

Комментарии: у данных пациентов сохраняется риск развития ГЦК, несмотря на элиминацию вируса из организма, поэтому им рекомендовано проведение профилактического обследования для ее раннего выявления.

3. Лечение, включая медикаментозную и немедикаментозную терапии, диетотерапию, обезболивание, медицинские показания и противопоказания к применению методов лечения

Цель лечения ХВГС — элиминация ВГС для профилактики осложнений ХВГС (включая ЦП, ГЦК, смерть), улучшение качества жизни и предотвращение дальнейшей передачи ВГС в популяции. Вирус гепатита С не образует высокостабильных внутриклеточных форм генетического материала, поэтому может быть элиминирован из организма полностью [1]. Показателем элиминации вируса

из организма является стойкое достижение неопределяемого уровня РНК вируса в крови, которое оценивают через 12 недель после окончания терапии (УВО₁₂) [29, 30].

На выбор тактики лечения оказывают влияние следующие факторы [68]:

- стадия фиброза печени, наличие ЦП и его класс;
- ГТ ВГС;
- наличие некоторых сопутствующих заболеваний;
- опыт предыдущей ПВТ (если есть);
- прием лекарственных средств по поводу сопутствующей патологии.

3.1. Показания к началу противовирусной терапии

• Противовирусное лечение рекомендуется проводить всем пациентам с ХВГС, независимо от наличия ЦП, с целью излечения от инфекции (эрадикации ВГС) [1, 69] (см. также Приложение А3).

Уровень убедительности рекомендации А (уровень достоверности доказательств — 1).

Комментарии: лечение ХВГС показано всем больным, так как в настоящее время применяются высокоэффективные и безопасные препараты, которые позволяют добиться УВО в подавляющем большинстве случаев.

Для лечения ХВГС применяются противовирусные препараты прямого действия (ПППД). Те из них, которые входят в список ЖНЛВП, отмечаются знаком **. ПППД представляют собой ингибиторы различных неструктурных белков вируса. Второй корень названия ПППД указывает на то, какой конкретно белок он ингибирует: «-превир» — NS3/NS4A, «-асвир» — NS5A, «-бувир» — NS5B. Выбор препаратов для лечения и длительность лечения зависят от стадии фиброза, наличия и класса ЦП, ГТ вируса, опыта предшествующей терапии ХВГС, наличия сопутствующих заболеваний (в частности, хронической болезни почек (ХБП)), некоторых препаратов сопутствующей терапии. В зависимости от эффективности при различных ГТ выделяют пангенотипные схемы (эффективны при всех ГТ вируса) и генотип-специфические (эффективны только при определенных ГТ ВГС). В таблице 1 представлены лекарственные средства и их компоненты, применяющиеся в РФ.

• Безотлагательно терапию рекомендуется рассмотреть в первую очередь у пациентов:

- с ХВГС с исходом в ЦП (включая декомпенсированный ЦП);
- с выраженным фиброзом (F3 по METAVIR);
- с клинически значимыми внепеченочными проявлениями;
- с рецидивом ХВГС после трансплантации печени;
- с риском быстрого развития заболевания печени по причине сопутствующих заболеваний (хронический вирусный гепатит В, ВИЧ-инфекция,

Таблица 1. Компоненты, входящие в состав лекарственных средств прямого противовирусного действия, и лекарственные средства прямого противовирусного действия, одобренные для применения в РФ, (представлены в алфавитном порядке)

Table 1. Components that are part of direct-acting antivirals and DAAs, approved for use in the Russian Federation (presented in alphabetical order)

Ингибирующие NS3/4A NS3/4A inhibitors	Ингибирующие NS5A NS5A inhibitors	Ингибирующие NS5B NS5B inhibitors
• Глекапревир (ГЛЕ)^a • Glecaprevir (GLE)^a • Гразопревир (ГРА)^a • Grazoprevir (GRA)^a • Нарлапревир** (НРВ**) • Narlaprevir** (NRV**) • Паритапревир (ПТВ)^a • Paritaprevir (PTV)^a	• Велпатасвир (ВЕЛ)^a • Velpatasvir (VEL)^a • Даклатасвир** (ДАК**) • Daclatasvir** (DAC**) • Ледипасвир (ЛЕД)^a • Ledipasvir (LED)^a • Омбитасвир (ОБВ)^a • Ombitasvir (OBV)^a • Пибрентасвир (ПИБ)^a • Pibrentasvir (PIB)^a • Элбасвир (ЭЛБ)^a • Elbasvir (ELB)^a	• Дасабувир (ДСВ)^a • Dasabuvir (DSV)^a • Софосбувир** (СОФ**) • Sofosbuvir** (SOF**)

Фиксированные комбинированные ПППД:

- велпатасвир + софосбувир** (ВЕЛ+СОФ**),
- глекапревир + пибрентасвир** (ГЛЕ+ПИБ**),
- гразопревир + элбасвир** (ГРА+ЭЛБ**),
- дасабувир; омбитасвир + паритапревир + ритонавирб** (ДСВ; ОБВ+ПТВ/р**),
- ледипасвир + софосбувир (ЛЕД+СОФ).

Примечание: а — входят в состав комбинированных препаратов; б — ритонавир** (РТВ**) — фармакокинетический бустер, не обладает противовирусной активностью, используется с НРВ** и ПТВ для увеличения их концентрации в крови.

Fixed combinations of DAAs:

- Velpatasvir + sofosbuvir** (VEL+SOF**)
- Glecaprevir + pibrentasvir** (GLE+PIB**)
- Grazoprevir + elbasvir** (GRA+ELB**)
- Dasabuvir; ombitasvir + paritaprevir + ritonavirb** (DSV; OBV+PTV/r**)
- Ledipasvir + sofosbuvir (LED+SOF)

Note: a — part of the combined drugs; b — ritonavir** (RTV**) — pharmacokinetic booster which does not have antiviral activity and is used with NRV** and PTV to increase their concentration in the blood.

сахарный диабет и др., после трансплантации других органов кроме печени);

- с высоким риском передачи инфекции [1, 69].

Уровень убедительности рекомендации А (уровень достоверности доказательств — 1).

• Перед применением ПППД рекомендуется проверить сочетаемость назначенной схемы с уже принимаемыми пациентом препаратами, используя любой специальный ресурс (например, <https://www.hep-druginteractions.org>). При выявлении

значимого взаимодействия рекомендуется заменить схему или препарат, который пациент принимает при лечении сопутствующего заболевания. Если это невозможно, решение следует принимать в индивидуальном порядке, оценивая соотношение пользы и риска от данной комбинации и возможных последствий от ее применения [70].

Уровень убедительности рекомендации С (уровень достоверности доказательств — 4).

Комментарии: Большинство ПППД безопасно, но особенности их фармакокинетики могут приводить к значимому взаимодействию с другими препаратами, принимаемыми пациентом.

3.2. Лечение пациентов без цирроза печени и с компенсированным циррозом печени

Поскольку наличие опыта предшествующей терапии и ЦП существенно влияет на эффективность ПВТ, ее состав и длительность различаются в зависимости от наличия этих факторов. В связи с этим пациентов с ХВГС принято разделять на несколько групп:

- пациенты без опыта ПВТ и без ЦП;
- пациенты без опыта ПВТ с компенсированным ЦП;
- пациенты, не ответившие на предшествующую ПВТ (ПерИФН** + РБВ** ± СОФ** или СОФ** + РБВ**) без ЦП;
- пациенты, не ответившие на предшествующую ПВТ (ПерИФН** + РБВ** ± СОФ** или СОФ** + РБВ**) с компенсированным ЦП [71–75].

Лечение пациентов с декомпенсированным ЦП рассматриваются отдельно в разделе 3.9 «Трансплантация печени» и в Приложении А3.

Принципы перелечивания после неуспешного курса ПППД (ингибирующими NS3/4A и/или ингибиторными NS5A) рассматриваются в разделе 3.4.

- Лечение пациентов с ХВГС без ЦП, без опыта ПВТ и без трансплантации печени в анамнезе рекомендуется проводить по одной из альтернативных схем согласно таблице 2:

– велпатасвир + софосбувир** [76–79].

Уровень убедительности рекомендации А (уровень достоверности доказательств – 2).

– глекапревир + пибрентасвир** [80].

Уровень убедительности рекомендации А (уровень достоверности доказательств – 2).

– даклатасвир** + софосбувир** [81–86].

Уровень убедительности рекомендации А (уровень достоверности доказательств – 3).

– grazoprevir + элбасвир** [88–92].

Уровень убедительности рекомендации А (уровень достоверности доказательств – 2).

– даклатасвир** + паритапревир** + ритонавир** [93].

Уровень убедительности рекомендации С (уровень достоверности доказательств – 4).

– дасабувир; омбитасвир + паритапревир + ритонавир** при генотипе 1b,

– дасабувир; омбитасвир + паритапревир + ритонавир** + рибавирин** при генотипе 1a [94, 95].

Уровень убедительности рекомендации А (уровень достоверности доказательств – 2).

– ледипасвир + софосбувир [96, 97].

Уровень убедительности рекомендации А (уровень достоверности доказательств – 3).

– паритапревир** + софосбувир** + ритонавир** [98, 99].

Уровень убедительности рекомендации А (уровень достоверности доказательств – 3).

• Лечение пациентов с ХВГС с компенсированным ЦП без опыта ПВТ рекомендуется проводить по одной из альтернативных схем согласно таблице 3:

– велпатасвир + софосбувир** [76, 79].

Уровень убедительности рекомендации А (уровень достоверности доказательств – 3).

– глекапревир + пибрентасвир** [100–103].

Уровень убедительности рекомендации А (уровень достоверности доказательств – 4).

– даклатасвир** + софосбувир** при генотипе 1, 2 и 4 [104–106].

Уровень убедительности рекомендации А (уровень достоверности доказательств – 3).

– даклатасвир** + софосбувир** + рибавирин** при генотипе 3 [106, 107].

Уровень убедительности рекомендации А (уровень достоверности доказательств – 3).

– grazoprevir + элбасвир** [108–111].

Уровень убедительности рекомендации А (уровень достоверности доказательств – 2).

– дасабувир; омбитасвир + паритапревир + ритонавир** при генотипе 1b,

– дасабувир; омбитасвир + паритапревир + ритонавир** + рибавирин** при генотипе 1a [112, 113].

Уровень убедительности рекомендации А (уровень достоверности доказательств – 2).

– ледипасвир + софосбувир или ледипасвир + софосбувир + рибавирин** [114–122].

Уровень убедительности рекомендации А (уровень достоверности доказательств – 3).

• Лечение пациентов с ХВГС, не ответивших на предшествующую терапию ПерИФН** + РБВ** ± СОФ** или СОФ** + РБВ**, без ЦП рекомендуется проводить по одной из альтернативных схем согласно таблице 4:

– велпатасвир + софосбувир** [76, 79].

Уровень убедительности рекомендации А (уровень достоверности доказательств – 3).

– глекапревир + пибрентасвир** [100–102].

Уровень убедительности рекомендации А (уровень достоверности доказательств – 3).

– даклатасвир** + софосбувир** [84, 104, 105, 123].

Уровень убедительности рекомендации А (уровень достоверности доказательств – 3).

– grazoprevir + элбасвир** [87, 88, 90, 111].

Уровень убедительности рекомендации А (уровень достоверности доказательств – 2).

– дасабувир; омбитасвир + паритапревир + ритонавир** при генотипе 1b,

– дасабувир; омбитасвир + паритапревир + ритонавир** + рибавирин** при генотипе 1a [112, 113].

Уровень убедительности рекомендации А (уровень достоверности доказательств – 2).

– ледипасвир + софосбувир или ледипасвир + софосбувир + рибавирин** [114–122].

Таблица 2. Схемы ПВТ ХВГС для пациентов без предшествующего опыта ПВТ и без цирроза печени в зависимости от генотипа (лекарственные средства представлены в алфавитном порядке)
Table 2. AVT schemes for treatment-naïve patients and without LC, depending on the genotype (drugs are presented in alphabetical order)

ГТ GT	Пангенотипные схемы лечения Pangenotypic treatment regimens			Генотип-специфичные схемы лечения Genotype-specific treatment regimens				
	ВЕЛ+ СОФ** VEL +SOF**	ГЛЕ+ ПИБ** GLE +PIB**	ДАК**+ СОФ** DAC** +SOF**	ГРА+ЭЛБ** GRAS+ELB**	ДАК**+ НРВ**/р** DAC** +NRV**/r**	ДСВ; ОБВ+ ПТВ/р** DSV; OBV+ PTV/r**	ЛЕД+ СОФ LED+ SOF	НРВ**/р**+ СОФ** NRV**/r**+ SOF**
1a	12 нед. 12 weeks	8 нед. 8 weeks	12 нед. 12 weeks	12/16 нед. ^а 12/16 weeks ^а	-	12 нед. + РБВ** 12 weeks + RBV**	8 нед. 8 weeks	12 нед. 12 weeks
1b				8/12 нед. ^б 8/12 weeks ^б	12 нед. 12 weeks	8/12 нед. ^б 8/12 weeks ^б		#8 нед. ^в #8 weeks ^в
2				—	—	—	—	—
3				12 weeks + SOF** 12 нед. + СОФ**	—	—	—	—
4				12/16 нед. ^а 12/16 weeks ^а	—	—	12 нед. 12 weeks	—

Примечание:

ВЕЛ+СОФ** — велпатасвир + софосбувир** (100/400 мг) 1 таб. 1 р/д;

ГЛЕ+ПИБ** — глекапревир + пибрентасвир** (3 таб. одновременно по 100/40 мг каждая) 1 р/д;

ДАК**+СОФ** — даклатасвир** 60 мг 1 таб. 1 р/д + софосбувир** 400 мг 1 таб. 1 р/д;

ГРА+ЭЛБ** — grazoprevir + elbasvir** 100/50 мг 1 таб. 1 р/д;

ДАК**+НРВ**/р** — даклатасвир** 60 мг 1р/д + нарлапревир** 200 мг 1 р/д (2 таб. одновременно по 100 мг каждая) + ритонавир** 100 мг 1 р/д;

ДСВ; ОБВ+ПТВ/р** — дасабувир (1 таб. по 250 мг 2 р/д); омбитасвир + паритапревир + ритонавир** (2 таб. одновременно 1 р/д по 12,5/75/50 мг каждая);

ЛЕД+СОФ — ледипасвир + софосбувир 90/400 мг 1 таб. 1 р/д;

НРВ**/р**+СОФ** — нарлапревир** 200 мг 1 р/д (2 таб. одновременно по 100 мг каждая) + ритонавир** 100 мг 1 р/д + софосбувир** 400 мг 1 таб. 1 р/д;

а — при ВН не более 800 000 МЕ/мл срок лечения 12 недель; 16-недельный курс совместно с РБВ** следует рассмотреть при ВН ВГС > 800 000 МЕ/мл и/или при наличии полиморфизмов NS5A;

б — у пациентов со слабовыраженным фиброзом (F0–2) 8 недель, с фиброзом F3–F4 по METAVIR — 12 недель;

в — у пациентов со слабовыраженным фиброзом (F0–2) и ВН менее 1 000 000 МЕ/мл можно рассмотреть длительность 8 недель по решению врачебной комиссии.

Note:

VEL+SOF ** — velpatasvir + sofosbuvir** (100/400 mg) one tablet once daily;

GLE+PIB** — glecaprevir + pibrentasvir** (3 tab. simultaneously, 100/40 mg each) once day;

DAC**+SOF** — daclatasvir** 60 mg one tablet once daily + sofosbuvir** 400 mg one tablet once daily;

GRA+ELB ** — grazoprevir + elbasvir** 100/50 mg one tablet once daily;

DAC**+NRV**/r** — daclatasvir** 60 mg once a day + narlaprevir** 200 mg once a day (2 tab. simultaneously, 100 mg each) + ritonavir** 100 mg once day;

DSV; OBV+PTV/r** — dasabuvir (1 tab. 250 mg twice day); ombitasvir + paritaprevir + ritonavir** (2 tab. simultaneously once a day, 12.5/75/50 mg each);

LED+SOF — ledipasvir + sofosbuvir 90/400 mg one tablet once daily;

NRV**/r**+SOF** — narlaprevir** 200 mg once a day (2 tab. simultaneously, 100 mg each) + ritonavir** 100 mg once day + sofosbuvir** 400 mg one tablet once daily;

а — with viral load of not more than 800,000 IU/ml, the treatment period is 12 weeks; A 16-week course with regimen containing RBV** should be considered for HCV RNA > 800,000 ME/mL and/or NS5A polymorphisms;

б — in patients with mild fibrosis (METAVIR F0–2) 8 weeks, with advanced fibrosis and cirrhosis (METAVIR F3–F4) — 12 weeks.

в — in patients with mild fibrosis (F0–F2) and viral load less than 1,000,000 IU/ml, a duration of 8 weeks can be considered by decision of the medical commission.

Таблица 3. Схемы ПВТ ХВГС для пациентов с компенсированным циррозом печени без предшествующего опыта ПВТ в зависимости от генотипа (лекарственные средства представлены в алфавитном порядке)

Table 3. AVT schemes for treatment-naïve patients with compensated LC depending on the genotype (drugs are presented in alphabetical order)

ГТ GT	Пангенотипные схемы лечения Pangenotypic treatment regimens			Генотип-специфичные схемы лечения Genotype-specific treatment regimens		
	ВЕЛ+ СОФ** VEL+ SOF**	ГЛЕ+ ПИБ** GLE+ PIB**	ДАК** +СОФ** DAC** +SOF**	ГРА+ ЭЛБ** GRAS+ ELB**	ДСВ; ОБВ+ПТВ/р** DSV; OBV+PTV/r**	ЛЕД+СОФ LED+SOF
1a	12 нед. ⁶ 12 weeks ^b	8 нед. 8 weeks	12 нед. 12 weeks	12/16 нед. ^a 12/16 weeks ^a	24 нед. + РБВ** 24 weeks + RBV**	12 нед. + РБВ** 12 weeks + RBV**
1b				12 нед. 12 weeks	12 нед. 12 weeks	24 нед. без РБВ** 24 weeks without RBV**
2				—	—	—
3			—	12 нед. + СОФ ⁶ 12 weeks + SOF ^b	—	24 нед. + РБВ ^b 24 weeks + RBV ^b
4			12 нед. 12 weeks	12/16 нед. ^a 12/16 weeks ^a	—	12 нед. + РБВ** 12 weeks + RBV** 24 нед. без РБВ** 24 weeks without RBV**

Примечание:

ВЕЛ+СОФ** — велпатасвир + софосбувир** (100/400 мг) 1 таб. 1 р/д;

ГЛЕ+ПИБ** — глекапревир + пибрентасвир** (3 таб. одновременно по 100/40 мг каждая) 1 р/д;

ДАК**+СОФ** — даклатасвир** 60 мг 1 таб. 1 р/д + софосбувир** 400 мг 1 таб. 1 р/д;

ГРА+ЭЛБ** — гразопревир + элбасвир** 100/50 мг 1 таб. 1 р/д;

ДСВ; ОБВ+ПТВ/р** — дасабувир (1 таб. по 250 мг 2 р/д); омбитасвир + паритапревир + ритонавир** (2 таб. одновременно 1 р/д по 12,5/75/50 мг каждая);

ЛЕД+СОФ — ледипасвир + софосбувир 90/400 мг 1 таб. 1 р/д;

а — при ВН не более 800 000 МЕ/мл срок лечения 12 недель; 16-недельный курс совместно с РБВ** следует рассмотреть при ВН ВГС > 800 000 МЕ/мл и/или при наличии полиморфизмов NS5A;

б — для ГТ 3 можно рассмотреть добавление РБВ**;

в — в случае недоступности иных схем лечения.

Note:

VEL+SOF** — velpatasvir + sofosbuvir** (100/400 mg) 1 tab./day;

GLE+PIB** — glecaprevir + pibrentasvir** (3 tab. simultaneously, 100/40 mg each) per day;

DAC**+SOF** — daclatasvir** 60 mg 1 tab. 1 p/d + sofosbuvir** 400 mg 1 tab. per day;

GRA+ELB** — grazoprevir + elbasvir** 100/50 mg 1 tab. per day;

DSV; OBV+PTV/r** — dasabuvir (1 tab. 250 mg 2 times per day); ombitasvir + paritaprevir + ritonavir** (2 tab. simultaneously per day, 12.5/75/50 mg each);

LED+SOF — ledipasvir + sofosbuvir 90/400 mg 1 tab. per day;

а — if the HCV RNA level ≤ 800,000 U/ml, the treatment period is 12 weeks; 16-week course with RBV** should be considered for the HCV RNA level > 800,000 U/mL and/or NS5A polymorphisms;

б — the addition of RBV** may be considered for genotype 3;

с — in a case of unavailability of other treatment regimens.

Уровень убедительности рекомендации А (уровень достоверности доказательств — 3).

• Лечение пациентов с ХВГС, не ответивших на предшествующую терапию ПегИФН** + РБВ** ± СОФ** или СОФ** + РБВ**, с компенсированным ЦП рекомендуется проводить по одной из альтернативных схем согласно таблице 5:

— велпатасвир + софосбувир** [76, 79].

Уровень убедительности рекомендации А (уровень достоверности доказательств — 2).

— глекапревир + пибрентасвир** [100–102].

Уровень убедительности рекомендации А (уровень достоверности доказательств — 3).

— даклатасвир** + софосбувир** [101, 125, 126].

Таблица 4. Схемы ПВТ ХВГС для пациентов, не ответивших на предшествующую терапию PegIFN** + РБВ** ± СОФ** или СОФ** + РБВ**, без цирроза печени в зависимости от генотипа (лекарственные средства представлены в алфавитном порядке)

Table 4. HCV infection treatment schemes for patients without cirrhosis who have not responded to therapy PegIFN** + RBV** ± SOF** or SOF** + RBV** depending on the genotype

	Пангенотипные схемы лечения Pangenotypic treatment regimens			Генотип-специфичные схемы лечения Genotype-specific treatment regimens		
ГТ GT	БЕЛ+ СОФ** VEL+ SOF**	ГЛЕ+ ПИБ** GLE+ PIB**	ДАК**+ СОФ** DAC**+ SOF**	ГРА+ ЭЛБ** GRA+ ELB**	ДСВ; ОБВ+ПТВ/р** DSV; OBV+PTV/г**	ЛЕД+СОФ LED+SOF
1a	12 нед. 12 weeks	8 нед. 8 weeks	12 нед. 12 weeks	12/16 нед. ^а 12/16 weeks ^а	12 нед.+ РБВ** 12 weeks + RBV**	12 нед. 12 weeks
1b				12 нед. 12 weeks	12 нед. 12 weeks	
2				—	—	—
3		16 нед. 16 weeks		—	—	24 нед. + РБВ** 24 weeks + RBV**
4		8 нед. 8 weeks		12/16 нед. ^а	—	12 нед. 12 weeks

Примечание:

БЕЛ+СОФ** — велпатасвир + софосбувир** (100/400 мг) 1 таб. 1 р/д;

ГЛЕ+ПИБ** — глекапревир + пибрентасвир** (3 таб. одновременно по 100/40 мг каждая) 1 р/д;

ДАК**+СОФ** — даклатасвир** 60 мг 1 таб. 1 р/д + софосбувир** 400 мг 1 таб. 1 р/д;

ГРА+ЭЛБ** — гразопревир + элбасвир** 100/50 мг 1 таб. 1 р/д;

ДСВ; ОБВ+ПТВ/р** — дасабувир (1 таб. по 250 мг 2 р/д); омбитасвир + паритапревир + ритонавир** (2 таб. одновременно 1 р/д по 12,5/75/50 мг каждая);

ЛЕД+СОФ — ледипасвир + софосбувир 90/400 мг 1 таб. 1 р/д;

а — при ВН не более 800 000 МЕ/мл срок лечения 12 недель; 16-недельный курс совместно с РБВ** следует рассмотреть при ВН ВГС > 800 000 МЕ/мл и/или при наличии полиморфизмов NS5A.

Note:

VEL+SOF** — velpatasvir + sofosbuvir** (100/400 mg) 1 tab./day;

GLE+PIB** — glecaprevir + pibrentasvir** (3 tab. simultaneously, 100/40 mg each) per day;

DAC**+SOF** — daclatasvir** 60 mg 1 tab. 1 p/d + sofosbuvir** 400 mg 1 tab. per day;

GRA+ELB** — grazoprevir + elbasvir** 100/50 mg 1 tab. per day;

DSV; OBV+PTV/r** — dasabuvir (1 tab. 250 mg 2 times per day); ombitasvir + paritaprevir + ritonavir** (2 tab. simultaneously per day, 12.5/75/50 mg each);

LED+SOF — ledipasvir + sofosbuvir 90/400 mg 1 tab. per day;

а — if the HCV RNA level ≤ 800,000 U/ml, the treatment period is 12 weeks; 16-week course with RBV** should be considered for the HCV RNA level > 800,000 U/mL and/or NS5A polymorphisms;

Уровень убедительности рекомендации А (уровень достоверности доказательств — 3).

— даклатасвир** + софосбувир** + рибавирин** [84, 108, 124, 127].

Уровень убедительности рекомендации А (уровень достоверности доказательств — 2).

— гразопревир + элбасвир** [87, 88].

Уровень убедительности рекомендации А (уровень достоверности доказательств — 2).

— дасабувир; омбитасвир + паритапревир + ритонавир** при генотипе 1b,

— дасабувир; омбитасвир + паритапревир + ритонавир** + рибавирин** при генотипе 1a [94, 95].

Уровень убедительности рекомендации А (уровень достоверности доказательств — 2).

— ледипасвир + софосбувир или ледипасвир + софосбувир + рибавирин** [96, 116, 118–122].

Уровень убедительности рекомендации А (уровень достоверности доказательств — 3).

Все схемы ПВТ для лечения пациентов с ХВГС (всех ГТ ВГС) с ЦП (в том числе декомпенсированным) или без него, с опытом предшествующей ПВТ или без него, суммированы также в Приложении АЗ.

3.3. Контроль терапии

• Всем пациентам, получившим ПВТ ХВГС, рекомендуется провести качественное определение РНК ВГС через 12 недель после окончания лечения, с тем чтобы оценить эффективность проведенной ПВТ. Рекомендуется использовать методы

Таблица 5. Схемы ПВТ ХВГС для пациентов, не ответивших на предшествующую терапию PegIFN** + РБВ** ± СОФ** или СОФ** + РБВ**, с компенсированным циррозом печени в зависимости от генотипа (лекарственные средства представлены в алфавитном порядке)

Table 5. Treatment of patients with HCV infection and compensated cirrhosis who did not respond to therapy PegIFN** + RBV** ± SOF** or SOF** + RBV** depending on the genotype

	Пангенотипные схемы лечения Pangenotypic treatment regimens			Генотип-специфичные схемы лечения Genotype-specific treatment regimens		
	ВЕЛ+ СОФ** VEL+SOF**	ГЛЕ+ ПИБ** GLE+PIB**	ДАК**+ СОФ** DAC**+SOF**	ГРА+ ЭЛБ** GRA+ELB**	ДСВ; ОБВ+ ПТВ/р** DSV; OBV+ PTV/r**	ЛЕД+СОФ LED+SOF
1a	12 нед. ^б 12 weeks ^б	12 нед. 12 weeks	12 нед. 12 weeks	12/16 нед. ^а 12/16 week ^а	24 нед. + РБВ** 24 weeks + RBV**	12 нед. + РБВ** 12 weeks with RBV**
1b				12 нед. 12 weeks	12 нед. 12 weeks	24 нед. без РБВ** 24 weeks without RBV**
2				—	—	—
3		16 нед. 12 weeks	24 нед. ± РБВ** 24 weeks ± RBV**	—	—	24 нед. + РБВ** ^в 24 weeks + RBV** ^с
4		12 нед. 12 weeks	12 нед. 12 weeks	12 нед. ^а 12 weeks ^а	—	12 нед. + РБВ** 12 weeks with RBV** 24 нед. без РБВ** 24 weeks without RBV**

Примечание:

ВЕЛ+СОФ** — велпатасвир + софосбувир** (100/400 мг) 1 таб. 1 р/д;

ГЛЕ+ПИБ** — глекапревир + пибрентасвир** (3 таб. одновременно по 100/40 мг каждая) 1 р/д;

ДАК**+СОФ** — даклатасвир** 60 мг 1 таб. 1 р/д + софосбувир** 400 мг 1 таб. 1 р/д;

ГРА+ЭЛБ** — гразопревир + элбасвир** 100/50 мг 1 таб. 1 р/д;

ДСВ; ОБВ+ПТВ/р** — дасабувир (1 таб. по 250 мг 2 р/д); омбитасвир + паритапревир + ритонавир** (2 таб. одновременно 1 р/д по 12,5/75/50 мг каждая);

ЛЕД+СОФ — ледипасвир + софосбувир 90/400 мг 1 таб. 1 р/д;

а — при ВН не более 800 000 МЕ/мл срок лечения 12 недель; 16-недельный курс совместно с РБВ** следует рассмотреть при ВН ВГС > 800 000 МЕ/мл и/или при наличии полиморфизмов NS5A;

б — для ГТ 3 можно рассмотреть добавление РБВ**;

в — в случае недоступности иных схем лечения.

Note:

VEL+SOF ** — velpatasvir + sofosbuvir** (100/400 mg) 1 tab./day;

GLE+PIB** — glecaprevir + pibrentasvir** (3 tab. simultaneously, 100/40 mg each) per day;

DAC**+SOF** — daclatasvir** 60 mg 1 tab. 1 p/d + sofosbuvir** 400 mg 1 tab. per day;

GRA+ELB** — grazoprevir + elbasvir** 100/50 mg 1 tab. per day;

DSV; OBV+PTV/r** — dasabuvir (1 tab. 250 mg 2 times per a day); ombitasvir + paritaprevir + ritonavir** (2 tab. simultaneously per day, 12.5/75/50 mg each);

LED+SOF — ledipasvir + sofosbuvir 90/400 mg 1 tab. per day;

а — if the HCV RNA level ≤ 800,000 U/ml, the treatment period is 12 weeks; 16-week course with RBV** should be considered for the HCV RNA level > 800,000 U/mL and/or NS5A polymorphisms;

б — the addition of RBV** may be considered for genotype 3;

с — in a case of unavailability of other treatment regimens.

с высокой чувствительностью (≤15 МЕ/мл) [46–48, 128]. Отсутствие РНК ВГС через 12 недель после окончания ПВТ означает излечение от ХВГС. Напротив, положительный результат РНК ВГС в эти сроки указывает на неудачу проведенного лечения.

Уровень убедительности рекомендации С (уровень достоверности доказательств — 4).

• При применении РБВ** рекомендуется раз в 2–4 недели исследовать общий развернутый (клинический) анализ крови и при снижении гемоглобина на 10 г/л от исходного и более уменьшить дозу препарата на 200 мг/сут, а при концентрации гемоглобина менее 85 г/л отменить терапию РБВ** [129–134].

Уровень убедительности рекомендации С (уровень достоверности доказательств — 5).

Комментарии: Большинство современных препаратов ПВТ ХВГС хорошо переносятся, однако в ряде случаев необходимо добавлять РБВ** (для некоторых схем, особенно для пациентов с ЦП) — препарат, одним из основных побочных эффектов которого является неиммунный гемолиз. При применении РБВ** следует контролировать общий развернутый (клинический) анализ крови и при необходимости проводить коррекцию терапии.

• По решению лечащего врача, независимо от условий оказания медицинской помощи, для контроля ПВТ (в том числе оценки эффективности и безопасности) взрослых пациентов с ХВГС рекомендуется рассмотреть применение телемедицинских технологий [135, 136].

Уровень убедительности рекомендации С (уровень достоверности доказательств — 3).

3.4. Перелечивание

В большинстве случаев (95–100 %) применениеПППД приводит к УВО, однако в редких случаях достичь УВО не удастся.

• При неэффективности терапииПППД рекомендуется использовать схему с другими препаратами, а также комбинацию из трех препаратов различного механизма действия (препаратом, ингибирующим NS3/NS4A, + препаратом, ингибирующим NS5A, + препаратом, ингибирующим NS5B) без РБВ** или с добавлением его. Если доступно исследование мутаций резистентности ВГС к различнымПППД, рекомендуется выполнить его для рационального подбора новой схемы [71–76, 137, 138].

Уровень убедительности рекомендации С (уровень достоверности доказательств — 4).

Комментарии: (лекарственные средства представлены в алфавитном порядке)

• пациентам с ХВГС (ГТ 1–6) без ЦП или с компенсированным ЦП после неэффективной ПВТ препаратами, ингибирующими NS3/4A+/-NS5B: для перелечивания рекомендуется пангенотипная схема велпатасвир + софосбувир** 100/400 мг в течение 12 недель;

• пациентам с ХВГС (ГТ 1–6) с декомпенсированным ЦП после неэффективной ПВТ препаратами, ингибирующими NS3/4A+/-NS5B: для перелечивания рекомендуется пангенотипная схема велпатасвир + софосбувир** 100/400 мг в комбинации с РБВ** (600–1200 мг/сут) в течение 12 недель;

• пациентам с ХВГС (ГТ 1–6) без ЦП или с ЦП (компенсированным и декомпенсированным) после неэффективной ПВТ препаратами, ингибирующими NS5A: для перелечивания рекомендуется пангенотипная схема велпатасвир + софосбувир** 100/400 мг в комбинации с РБВ** (600–1200 мг/сут) в течение 24 недель;

• пациентам с ХВГС (ГТ 1) без ЦП или с компенсированным ЦП после неэффективной ПВТ

препаратами, ингибирующими NS3/4A, без препаратов, ингибирующих NS5A: для перелечивания рекомендуется схема глекапревир + пибрен-тасвир** (300/120 мг) в течение 12 недель;

• пациентам с ХВГС (ГТ 1) без ЦП или с компенсированным ЦП после неэффективной ПВТ препаратами, ингибирующими NS5A, без препаратов, ингибирующих NS3/4A: для перелечивания рекомендуется схема глекапревир + пибрен-тасвир** (300/120 мг) в течение 16 недель;

• пациентам с ХВГС (ГТ 1–6) без ЦП или с компенсированным ЦП после неэффективной ПВТ препаратами, ингибирующими NS3/4A и NS5A: по решению врачебной комиссии для перелечивания можно рассмотреть #глекапревир + пибрен-тасвир** (300/120 мг 1р/д) в сочетании с софосбувиром** (400 мг 1р/д) внутрь и/или РБВ** (1000–1200 мг/сут) в течение 12–24 недель. Длительность курса определяется индивидуально и зависит, в том числе, от стадии фиброза печени и наличия резистентных кПППД вариантов ВГС.

3.5. Патогенетическая терапия

Патогенетической терапии для пациентов с ХВГС нет.

3.6. Симптоматическая терапия

Симптоматической терапии для пациентов с ХВГС нет.

3.7. Хирургическое лечение

• Рекомендуется проведение трансплантации печени при наличии стойких признаков декомпенсации функции печени пациентам с ЦП для сохранения жизни [139–141].

Уровень убедительности рекомендации С (уровень достоверности доказательств — 4).

Комментарий: дообследование проводится в соответствии с протоколом ведения пациентов из листа ожидания в трансплантологическом центре.

• Пациентам с ЦП рекомендуется выполнение эндоскопического лигирования или склерозирования ВРВ пищевода и желудка для профилактики кровотечения или его купирования [142–146].

Уровень убедительности рекомендации С (уровень достоверности доказательств — 4).

• Рекомендуется выполнение лапароцентеза пациентам с ЦП при наличии рефрактерного асцита для его купирования [147].

Уровень убедительности рекомендации С (уровень достоверности доказательств — 5).

• Рекомендуется выполнение трансъюгулярного внутрипеченочного портосистемного шунтирования пациентам при наличии выраженной портальной гипертензии [147].

Уровень убедительности рекомендации С (уровень достоверности доказательств — 5).

3.8. Внепеченочные проявления хронического вирусного гепатита С

• Пациентам с внепеченочными иммунологически обусловленными проявлениями ХВГС рекомендуется назначить ПППД по описанным выше схемам [23, 148–150].

Уровень убедительности рекомендации С (уровень достоверности доказательств — 5).

Комментарии: ХВГС может проявиться внепеченочными иммунологически обусловленными состояниями (криоглобулинемический васкулит, в том числе с синдромом Рейно, интерстициальные заболевания легких, гломерулонефрит, синдром Шегрена, артрит и другие), а также неходжкинскими В-клеточными лимфомами. Во всех случаях следует назначить ПППД по описанным выше схемам. Раннее начало ПВТ значительно снижает риск развития внепеченочных проявлений.

3.9. Коинфекция

3.9.1. Коинфекция ВГС/ВИЧ

Пациенты с ХВГС и коинфекцией ВИЧ относятся к группе, требующей безотлагательной ПВТ ХВГС [1, 69]. Течение ХВГС у ВИЧ-инфицированных зависит от степени выраженности иммунодефицита, обусловленного ВИЧ. Вероятность развития тяжелого поражения печени особенно высока при снижении числа CD4 лимфоцитов менее 200/мкл. Прогрессирование, связанное с поражением печени, обусловлено повышением концентрации вируса в крови (в 2–8 раз) на фоне выраженного иммунодефицита. Коинфекция ВИЧ и ВГС приводит к увеличению частоты развития осложнений, а также связанной с этими заболеваниями смертности. Антиретровирусная терапия коинфицированных ВГС/ВИЧ больных ассоциирована с возможным риском нарушения функций печени вследствие ее гепатотоксичности [151, 152].

• Для лечения ХВГС у пациентов, коинфицированных ВИЧ, рекомендуется использовать те же схемы ПВТ, что и для лечения моноинфекции ВГС, с целью эрадикации ВГС [153–158].

Уровень убедительности рекомендации С (уровень достоверности доказательств — 4).

Комментарии: все схемы ПВТ на основе ПППД требуют учета межлекарственных взаимодействий. Одним из удобных способов оценки межлекарственных взаимодействий является использование Ливерпульской таблицы лекарственных взаимодействий на интернет-ресурсе <http://www.hep-druginteractions.org>

3.9.2. Коинфекция ВГС/ВГВ

Пациенты с ХВГС и коинфекцией вирусом гепатита В (ВГВ) относятся к группе, требующей безотлагательной ПВТ ХВГС [1, 69]. Коинфекция ВГС/ВГВ ускоряет прогрессирование заболевания и увеличивает риск развития ГЦК [159, 160].

• Всем пациентам ХВГС рекомендуется провести тестирование на наличие перенесенной

или текущей инфекции, вызванной ВГВ (HBsAg, anti-HBs, anti-HBc суммарные) [161–164].

Уровень убедительности рекомендации С (уровень достоверности доказательств — 4).

• Пациентам с коинфекцией ВГС/ВГВ рекомендуется назначить ПВТ нуклеозидами и нуклеотидами, кроме ингибиторов обратной транскриптазы, для профилактики реактивации инфекции, вызванной ВГВ. ПВТ нуклеозидами и нуклеотидами, кроме ингибиторов обратной транскриптазы, рекомендуется назначить на весь срок терапии ХВГС, а также на 12 недель после ее успешного завершения [163].

Уровень убедительности рекомендации А (уровень достоверности доказательств — 2).

Комментарии: поскольку ВГС, как правило, подавляет репликацию ВГВ, устранение первого вируса может привести к реактивации второго. Поэтому при лечении ХВГС следует тщательно контролировать маркеры активности ВГВ, и при их увеличении назначить ПВТ инфекции, вызванной ВГВ. Эту терапию также можно назначить с профилактической целью на срок лечение ХВГС и далее в течение 12 недель после ее успешного завершения.

• Пациентам с ХВГС и anti-HBc (в отсутствии HBsAg и anti-HBs) во время ПВТ ХВГС рекомендуется ежемесячный контроль АЛТ для исключения реактивации ВГВ [163].

Уровень убедительности рекомендации А (уровень достоверности доказательств — 2).

• При коинфекции ВГС/ВГВ для лечения ХВГС рекомендуется использовать стандартные схемы, описанные выше [1, 159, 163–166].

Уровень убедительности рекомендации А (уровень достоверности доказательств — 2).

3.10. Пациенты с хронической болезнью почек

• Для ПВТ ХВГС у пациентов с ХБП (включая тяжелую, с СКФ < 30 мл/мин/1,73 м²) рекомендуется использование ПППД в соответствии с общими рекомендациями ПВТ ХВГС пациентов без ХБП [167–176] (см. подраздел 3.2 и Приложение А3).

Уровень убедительности рекомендации А (уровень достоверности доказательств — 1).

Комментарии: на сегодня накоплено достаточно клинического опыта применения софосбувира** у пациентов с тяжелой ХБП [174–176], что позволяет рекомендовать софосбувир**-содержащие схемы ПВТ всем таким пациентам без коррекции доз ПППД.

• Для ПВТ ХВГС у пациентов с тяжелой ХБП (с СКФ < 30 мл/мин/1,73 м²), тем не менее, рекомендуется по возможности отдавать предпочтение схемам, не содержащим софосбувира** [167–173]:

- глекапревир + пибрентасвир** для всех ГТ ВГС;
- дасабувир + омбитасвир + паритапревир + ритонавир** для ГТ 1;
- элбасвир + grazопревир** для ГТ 1, 4;

Уровень убедительности рекомендации А (уровень достоверности доказательств — 2).

• Пациентам с декомпенсированным ЦП (класс В или С по Child — Pugh) и тяжелой ХБП (с СКФ < 30 мл/мин/1,73 м²) рекомендуется назначать следующие схемы ПВТ ХВГС в течение 24 недель [174–178]:

- велпатасвир + софосбувир** (для всех ГТ);

Уровень убедительности рекомендации С (уровень достоверности доказательств — 4).

- даклатасвир** 1 таб. (60 мг) 1 р/д + #софосбувир** 1 таб. (400 мг) 1 р/д (для всех ГТ);
- ледипасвир + софосбувир (для ГТ 1 и 4).

Уровень убедительности рекомендации А (уровень достоверности доказательств — 2).

3.11. Трансплантация печени

3.11.1. Противовирусная терапия ХВГС у пациентов с декомпенсированным циррозом печени, находящихся в Листе ожидания трансплантации печени

Целями ПВТ ХВГС у пациентов с декомпенсированным ЦП, находящихся в Листе ожидания ортотопической трансплантации печени (ОТП), являются:

- предотвращение инфицирования трансплантата печени;
- улучшение функции печени перед трансплантацией;
- выведение пациента из Листа ожидания ОТП.

Улучшение функции печени оценивается по клиническим показателям, а также по шкалам Child — Pugh (см. Приложение Г) и MELD-Na (для подсчета этого индекса можно использовать любой интернет-ресурс, например <https://www.mdcalc.com/meldna-meld-na-score-liver-cirrhosis>). Улучшение оценки MELD наблюдается у 60 % пациентов с декомпенсированным ЦП, завершивших курс ПВТ. Это улучшение тем более вероятно и тем сильнее выражено, чем ниже оценка MELD до начала терапии.

До 25–30 % пациентов с декомпенсированным ЦП могут иметь стойкое улучшение (компенсацию) ЦП, что позволяет вывести их из Листа ожидания ОТП. Выживаемость таких пациентов на протяжении 3-х лет не ниже, чем в группе реципиентов печени, которым была проведена ОТП, сопоставимых по исходной MELD [139, 140, 179–183].

• Пациентам с декомпенсированным циррозом в исходе ХВГС (Child — Pugh В или С) без ГЦК, ожидающим ОТП, рекомендуется назначать ПВТ, если MELD < 20. ПВТ рекомендуется начинать как можно быстрее, чтобы завершить курс и оценить ответ до трансплантации [184, 185].

Уровень убедительности рекомендации В (уровень достоверности доказательств — 1).

Комментарии: для ПВТ пациентов с декомпенсированным ЦП строго противопоказано использование препаратов, ингибирующих NS3/4.

• Пациентам с декомпенсированным ЦП в исходе ХВГС (Child — Pugh В или С) без ГЦК, ожидающим трансплантацию печени, с MELD ≥ 20 рекомендуется провести ОТП, не назначая ПВТ. ПВТ ХВГС рекомендуется провести после трансплантации [184, 185].

Уровень убедительности рекомендации В (уровень достоверности доказательств — 1).

• Пациентам с декомпенсированным ЦП в исходе ХВГС (Child — Pugh В или С) без ГЦК, ожидающим ОТП, с MELD ≥ 20 можно начать лечение до ОТП, если предполагаемое время ожидания органа превышает 6 месяцев [184, 185].

Уровень убедительности рекомендации В (уровень достоверности доказательств — 1).

3.11.2. Противовирусная терапия инфекции, вызванной вирусом гепатита С, у реципиентов печени

• ПВТ инфекции трансплантата, вызванной ВГС, рекомендуется проводить всем реципиентам, у которых выявляется РНК ВГС в крови, насколько это возможно по состоянию пациента [186, 187].

Уровень убедительности рекомендации А (уровень достоверности доказательств — 1).

Комментарии: частота УВО у реципиентов печени с компенсированной болезнью трансплантата, получивших запланированный курс ПВТ, составляет более 95 %. УВО ассоциируется с замедлением прогрессирования фиброза и улучшением выживаемости трансплантата и реципиентов.

3.12. Беременные

Беременность, по-видимому, не оказывает негативного влияния на течение ХВГС. Активность АЛТ в сыворотке крови снижается в течение I и III триместров беременности и повышаются после родов. Уровень РНК ВГС повышается в течение I и III триместров, достигая пика в течение III триместра, и снижается после родоразрешения. Эти события, вероятно, обусловлены иммуносупрессивными эффектами беременности и увеличением объема материнской плазмы [188, 189]. Передача ВГС от матери ребенку встречается с общей частотой от 5 до 15 % [190, 191]. Убедительных данных о негативном влиянии ВГС на развитие плода и исход беременности нет. Есть отдельные сообщения о влиянии ЦП на течение беременности и ее исход. Так, беременные женщины с ЦП подвергаются повышенному риску неблагоприятных исходов для матери (например, преэклампсия, геморрагические осложнения и смерть) и для плода (например, преждевременные роды, низкая масса тела при рождении и неонатальная смерть). Женщины с ЦП в исходе ХВГС должны быть проинформированы об этих возможных осложнениях [192, 193].

• Женщинам репродуктивного возраста рекомендуется ПВТ ХВГС до планирования беременности, с тем чтобы снизить риск передачи ВГС будущему ребенку [194].

Уровень убедительности рекомендации С (уровень достоверности доказательств — 5).

• Для выявления ХВГС рекомендуется проводить обследование беременных на anti-HCV крови (определение суммарных антител классов М и G (anti-HCV IgG и anti-HCV IgM) к вирусу гепатита С (Hepatitis C virus) в крови) в I (при постановке на учет по беременности) и в III триместрах беременности [195].

Уровень убедительности рекомендации С (уровень достоверности доказательств — 5).

• Не рекомендуется проводить ПВТ ПППД во время беременности из-за отсутствия в настоящее время достаточных данных о безопасности и эффективности ПППД [196, 197].

Уровень убедительности рекомендации С (уровень достоверности доказательств — 4).

Комментарии: на сегодня не существует крупномасштабных клинических испытаний, оценивающих безопасность ПППД при беременности. Специальные исследования ПВТ СОФ** и ЛЕД+СОФ во время беременности продемонстрировали хорошую безопасность для плода. Данных об использовании пангенотипных схем во время беременности в настоящее время нет.

• Женщинам детородного возраста, получающим ПВТ ХВГС с РБВ**, не рекомендуется беременность во время приема ПВТ и в течение не менее 6 месяцев после прекращения ПВТ [198, 199].

Уровень убедительности рекомендации С (уровень достоверности доказательств — 4).

• Мужчинам, получающим ПВТ ХВГС с РБВ**, не рекомендуется беременность их половых партнеров во время приема ПВТ и в течение не менее 6 месяцев после прекращения ПВТ [198, 199].

Уровень убедительности рекомендации С (уровень достоверности доказательств — 4).

Комментарии: РБВ** обладает тератогенным свойством, то есть может вызвать аномалии развития и гибель плода. Его не следует назначать беременным женщинам или женщинам детородного возраста, которые могут забеременеть во время лечения РБВ** или в течение 6 месяцев после прекращения РБВ**. Кроме того, следует помнить, что РБВ** аналогичным образом может вызывать врожденные дефекты у плода, в случае если мужчина получал РБВ**, когда женщина забеременела от него. Таким образом, для избегания беременности во время лечения РБВ** и в течение не менее 6 месяцев после этого лицам с детородным потенциалом крайне важно использовать по крайней мере 2 формы эффективной контрацепции. Консультирующему врачу необходимо задокументировать обсуждение потенциальных тератогенных эффектов РБВ** в медицинской карте пациента.

• Женщинам с ХВГС не рекомендуется отмена грудного вскармливания, за исключением случаев повреждения сосков и кровотечения из этих повреждений [200, 201].

Уровень убедительности рекомендации С (уровень достоверности доказательств — 4).

Комментарии: грудное вскармливание не представляет риска для передачи ВГС от матери ребенку, поскольку частота инфицирования детей, по результатам исследований, сопоставима в группах на грудном вскармливании и на искусственном вскармливании. Однако в случае повреждения сосков и кровотечения из этих повреждений возникает риск инфицирования ребенка от матери с ХВГС вследствие передачи ВГС через кровь.

4. Медицинская реабилитация и санаторно-курортное лечение, медицинские показания и противопоказания к применению методов медицинской реабилитации, в том числе основанных на использовании природных лечебных факторов

Для пациентов с ХВГС специализированные реабилитационные мероприятия не разработаны.

5. Профилактика и диспансерное наблюдение, медицинские показания и противопоказания к применению методов профилактики**5.1. Специфическая профилактика**

Специфическая профилактика ХВГС в настоящее время не разработана.

• Пациентам с ХВГС рекомендуется вакцинация против гепатита А и В для предотвращения инфицирования этими вирусами [1, 202–205].

Уровень убедительности рекомендации С (уровень достоверности доказательств — 4).**5.2. Неспецифическая профилактика**

• Рекомендуется активное выявление источников инфекции (обследование лиц, подверженных повышенному риску инфицирования и/или имеющих особую эпидемиологическую значимость) для своевременного проведения ПВТ [31, 32].

Уровень убедительности рекомендации С (уровень достоверности доказательств — 5).

• Рекомендуется профилактика искусственного механизма передачи (переливание крови только по жизненным показаниям, обоснованность инвазивных методов обследования, использование одноразового инструментария, строгое соблюдение режимов обработки медицинского инструментария и оборудования, использование защитных средств медработниками) для снижения риска распространения инфекции, вызванной ВГС [206–208].

Уровень убедительности рекомендации А (уровень достоверности доказательств — 1).

• Рекомендуется ПВТ пациентов, инфицированных ВГС, направленная на полную эрадикацию возбудителя, для профилактики распространения инфекции [17, 32, 209].

Уровень убедительности рекомендации С (уровень достоверности доказательств — 5).

5.3. Диспансерное наблюдение

• Пациентам с ХВГС, которым отложено проведение ПВТ, рекомендуется диспансерное наблюдение один раз в год с проведением комплексного клинико-лабораторного и инструментального обследования для динамического наблюдения [54, 55, 57, 59–61, 66, 67] (см. также подразделы 2.3, 2.4):

• всем пациентам с ХВГС: анализ крови биохимический общетерапевтический, УЗИ органов брюшной полости (комплексное) и забрюшинного пространства, эластометрия печени (при ее недоступности могут использоваться некоммерческие расчетные показатели, основанные на результатах лабораторного обследования, например расчет индексов APRI, FIB-4);

• всем пациентам с ХВГС с исходом в ЦП в дополнение к вышеперечисленному — общий (клинический) анализ крови (развернутый), определение протромбинового (тромбопластинового) времени, ЭГДС.

Уровень убедительности рекомендации С (уровень достоверности доказательств — 4).

• Не рекомендуется диспансерное наблюдение пациентам с показаниями к безотлагательному началу ПВТ ХВГС [1, 69] (см. подраздел 3.1).

Уровень убедительности рекомендации С (уровень достоверности доказательств — 5).

• Не рекомендуется диспансерное наблюдение пациентам без фиброза печени, со слабовыраженным и умеренным фиброзом печени (F0–F2 по METAVIR) после достижения УВО12 [46–48] (см. подраздел 2.3).

Уровень убедительности рекомендации С (уровень достоверности доказательств — 5).

Комментарий: пациенты с anti-HCV, у которых отсутствует РНК ВГС после проведенной ПВТ ХВГС в течение 12 недель, считаются излечившимися от ХВГС и подлежат снятию с диспансерного наблюдения.

• Рекомендуется диспансерное наблюдение пациентам с выраженным и тяжелым фиброзом печени (F3–F4 по METAVIR), получившим ПВТ ХВГС, даже после достижения УВО12 в связи с продолжающимся риском развития ГЦК (контроль АФП крови и УЗИ брюшной полости комплексное каждые полгода) [44, 45, 53] (см. подразделы 2.3, 2.4).

Уровень убедительности рекомендации А (уровень достоверности доказательств — 1).

6. Организация оказания медицинской помощи

Медицинская помощь оказывается в форме:

- экстренной медицинской помощи;
- неотложной медицинской помощи;
- плановой медицинской помощи.

Условия оказания медицинских услуг

Медицинская помощь оказывается в виде:

- первичной медико-санитарной помощи;
- скорой, в том числе скорой специализированной, медицинской помощи;

• специализированной, в том числе высокотехнологичной, медицинской помощи.

Медицинская помощь взрослым пациентам с ХВГС может оказываться в следующих условиях:

- амбулаторно (в условиях, не предусматривающих круглосуточное медицинское наблюдение и лечение);
- в дневном стационаре (в условиях, предусматривающих медицинское наблюдение и лечение в дневное время, не требующих круглосуточного медицинского наблюдения и лечения);
- стационарно (в условиях, обеспечивающих круглосуточное медицинское наблюдение и лечение).

Первичная медико-санитарная помощь пациентам оказывается в амбулаторных условиях и в условиях дневного стационара.

Первичная доврачебная медико-санитарная помощь в амбулаторных условиях осуществляется в фельдшерско-акушерских пунктах.

Первичная врачебная медико-санитарная помощь осуществляется врачом-терапевтом участковым, врачом общей практики (семейным врачом) в амбулаторных условиях.

Первичная специализированная медико-санитарная помощь осуществляется врачом-инфекционистом или врачом-гастроэнтерологом медицинской организации, оказывающим медицинскую помощь пациентам в амбулаторных условиях.

Специализированная, в том числе высокотехнологичная, медицинская помощь оказывается в условиях стационара врачами-инфекционистами и другими врачами-специалистами и включает в себя профилактику, диагностику, лечение заболеваний и состояний, требующих использования специальных методов и сложных медицинских технологий, а также медицинскую реабилитацию.

Лечение пациентов осуществляется в условиях круглосуточного или дневного стационара по направлению врача-терапевта участкового, врача общей практики (семейного врача), врача-инфекциониста, врача-гастроэнтеролога, медицинских работников, выявивших ХВГС.

Пациенты с ХВГС должны находиться под наблюдением до достижения УВО12, а при наличии фиброза печени F3–4 по METAVIR пожизненно.

Показанием к экстренной госпитализации служит развитие острой печеночной недостаточности, в том числе печеночной энцефалопатии и острой печеночной недостаточности на фоне хронической.

Медицинская помощь пациентам ХВГС оказывается в соответствии с утвержденным стандартом специализированной медицинской помощи.

7. Дополнительная информация (в том числе факторы, влияющие на исход заболевания)

Отсутствует.

Criteria for assessing the quality of medical care Критерии оценки качества медицинской помощи

№	Критерии качества Quality criteria	Сделано Да/нет Done Yes/No
Этап постановки диагноза Stage of diagnosis		
1.	Определение суммарных антител классов М и G (anti-HCV IgG и anti-HCV IgM) к вирусу гепатита С в крови HCV antibodies M and G (anti-HCV IgG and anti-HCV IgM) detection in the blood	
2.	Определение РНК вируса гепатита С в крови методом ПЦР, качественное исследование или определение Core-антигена вируса гепатита С в крови HCV RNA (Hepatitis C virus) detection in the blood by PCR, qualitative analysis or HCV Core antigen detection in the blood	
3.	Определение генотипа вируса гепатита С, в случае если планируется генотип-специфичная схема ПБТ The HCV genotype identification if a genotype-specific therapy is planned	
4.	Общий развернутый (клинический) анализ крови Complete blood count	
5.	Анализ крови биохимический общетерапевтический с оценкой АЛТ, АСТ, общего билирубина и его фракций (свободный и связанный билирубин), креатинина A biochemical blood test was performed with an assessment of ALT, AST, total bilirubin and its fractions (free and bound bilirubin), creatinine	
6.	Определение протромбинового (тромбопластинового) времени в крови или в плазме у пациентов с циррозом печени Prothrombin (thromboplastin) time detection in patients with liver cirrhosis	
7.	Определение у пациентов с выраженным и тяжелым фиброзом печени (F3–F4 по METAVIR) уровня АФП AFP analysis in patients with severe liver fibrosis (F3–F4 according to METAVIR)	
8.	УЗИ органов брюшной полости (комплексное) Abdominal US	
9.	Оценка фиброза печени (эластометрия печени и/или расчетные индексы фиброза и/или биопсия печени) Liver fibrosis was evaluated (liver elastometry and/or calculated fibrosis indexes and/or liver biopsy)	
10.	Эзофагогастродуоденоскопия (пациентам с ЦП) Esophagogastroduodenoscopy (patients with cirrhosis)	
Этап ПБТ Antiviral therapy stage		
1.	Общий развернутый (клинический) анализ крови каждые 2–4 недели ПБТ в случае применения РБВ** In the case of RBV** clinical blood test every 2–4 weeks of treatment	
2.	Определение РНК вируса гепатита С в крови методом ПЦР, качественное исследование изначально и через 12 недель после окончания терапии HCV RNA (Hepatitis C virus) detection in the blood by PCR was performed, a qualitative study initially and 12 weeks after the end of therapy	
Этап диспансерного наблюдения Stage of regular medical checkup		
1.	Определение у пациентов с выраженным и тяжелым фиброзом печени (F3–F4 по METAVIR) уровня АФП 1 раз в полгода AFP analysis in patients with severe and severe liver fibrosis (METAVIR F3-F 4) every six months	
2.	Оценка фиброза печени 1 раз в год (эластометрия печени и/или расчетные индексы фиброза и/или биопсия печени) Liver fibrosis evaluation once per year (liver elastometry and/or calculated fibrosis indexes and/or liver biopsy)	
3.	У пациентов с выраженным и тяжелым фиброзом печени (F3–F4 по METAVIR). УЗИ органов брюшной полости (комплексное) 1 раз в полгода Abdominal US in patients with severe liver fibrosis (METAVIR F3–F4) every six months	
4.	Эзофагогастродуоденоскопия 1 раз в год у пациентов с циррозом печени Esophagogastroduodenoscopy annually in patients with liver cirrhosis	

Литература / References

1. EASL recommendations on treatment of hepatitis C: Final update of the series. *J Hepatol.* 2020;73(5):1170-1218. DOI: 10.1016/j.jhep.2020.08.018
2. Dubuisson J., Cosset F.L. Virology and cell biology of the hepatitis C virus life cycle: an update. *J Hepatol.* 2014;61(1 Suppl):3-13. doi: 10.1016/j.jhep.2014.06.031
3. Sergio M.B., Hedskog C., Parhy B., Hyland R.H., Stamm L.M. Identification of a novel hepatitis c virus genotype from punjab, india: expanding classification of hepatitis c virus into 8 genotypes. *J Infect Dis.* 2018;218(11):1722–29. DOI: 10.1093/infdis/jiy401
4. Дунаева Н.В. Структурно-функциональная организация генома вируса гепатита С. Вопросы вирусологии. 2006;51 (2):10–14. [Dunayeva N.V., Esaulenko Ye.V. Structural and functional organization of hepatitis C virus genome. *Problems of virology.* 2006;51 (2):10–14. (In Russ.)].
5. Irshad M., Gupta P., Irshad K. Immunopathogenesis of liver injury during hepatitis c virus infection. *Viral Immunol.* 2019;32(3):112-205. DOI: 10.1089/vim.2018.0124
6. Lingala S., Ghany M.G. Natural history of hepatitis C. *Gastroenterol Clin North Am.* 2015;44(4):717–34. DOI: 10.1016/j.gtc.2015.07.003
7. Yamane D., McGivern D.R., Masaki T., Lemon S.M. Liver injury and disease pathogenesis in chronic hepatitis C. *Curr Top Microbiology Immunology.* 2013;369:263–288. DOI: 10.1007/978-3-642-27340-7_11
8. Семенов А.В., Арсентьева Н.А., Елезов Д.С., Кудрявцев И.В., Эсауленко Е.В., Тотолян А.А. Особенности популяционного состава CXCR3-положительных лимфоцитов периферической крови больных хроническим гепатитом С. *Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии.* 2013; 6:69–76. [Semenov A.V., Arsent'eva N.A., Elezov D.S., Kudryavtsev I.V., Esaulenko E.V., Totolyan A.A. Features of population composition of peripheral blood CXCR3-positive lymphocytes in chronic viral hepatitis C patients. *Journal of microbiology, epidemiology and immunobiology.* 2013; 6:69–76. (In Russ.)].
9. Елезов Д.С., Кудрявцев И.В., Арсентьева Н.А., Басина В.В., Эсауленко Е.В., Семенов А.В. и соавт. Анализ популяций Т-хелперных клеток памяти, экспрессирующих хемокиновые рецепторы CXCR3 и CCR6, в периферической крови больных хроническим вирусным гепатитом С. *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины.* 2015;160 (8):204–8. [Elezov D.S., Kudryavtsev I.V., Arsent'eva N.A., Basina V.V., Esaulenko E.V., Semenov A.V. et al. Analysis of populations of T-helper memory cells expressing chemokine receptors CXCR3 and CCR6 in the peripheral blood of patients with chronic viral hepatitis C. *Bulletin of experimental biology and medicine.* 2015;160 (8):204–8. (In Russ.)].
10. Lohr H.F., Goergen B., Meyer zum Bueschenfelde K.H., Gerken G. HCV replication in mononuclear cells stimulates anti-HCV-secreting B cells and reflects nonresponsiveness to interferon-alfa. *J. Med. Virol.* 1995;46(4):314–21. DOI: 10.1002/jmv.1890460405
11. Арсентьева Н.А., Семенов А.В., Любимова Н.Е., Останкова Ю.В., Елезов Д.С., Кудрявцев И.В. и соавт. Хемокиновые рецепторы CXCR3 и CCR6 и их лиганды в печени и крови больных хроническим вирусным гепатитом С. *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины.* 2015;8:218–22. [Arsent'eva N.A., Semenov A.V., Lyubimova N.E., Ostankova Yu.V., Elezov D.S., Kudryavtsev I.V. et al. Chemokine receptors CXCR3 and CCR6 and their ligands in the liver and blood of patients with chronic viral hepatitis C. *Bulletin of experimental biology and medicine.* 2015;8:218–22. (In Russ.)].
12. Давидович Н.В., Соловьева Н.В. Иммунный ответ при вирусном гепатите С: ведущая роль натуральных киллеров. *Вестник Северного (Арктического) федерального университета.* 2015;4:68 – 78. Davidovich N.V., Solovieva N.V. Immune response in viral hepatitis C: the leading role of natural killers. *Bulletin of the Northern (Arctic) Federal University.* 2015;4:68–78. (In Russ.)].
13. Серов В.В., Анросина З.Г. Хронический вирусный гепатит. М: Медицина. 2002. [Sero V.V., Aprosin Z.G. Chronic viral hepatitis. Moscow: Medicine. 2002; 384. (In Russ.)].
14. Дудина К.Р., Царук К.А., Шутько С.А., Бокова Н.О., Юшук Н.Д. Факторы прогрессирующего течения хронического гепатита С. *Лечащий врач.* 2013;10:36. [Dudina K.R., Tsaruk K.A., Shutko S.A., Bokova N.O., Yushchuk N.D. Factors of the progressive course of chronic hepatitis C. *The attending physician.* 2013;10:36. (In Russ.)].
15. Ивашкин В.Т., Маевская М.В., Жаркова М.С., Жигалова С.Б., Куценко Е.А., Манукьян Г.В., и соавт. Клинические рекомендации Российского общества по изучению печени и Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению фиброза и цирроза печени и их осложнений. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии.* 2021;31(6):56–102. [Ivashkin V.T., Maevskaya M.V., Zharkova M.S., Zhigalova S.B., Kitsenko E.A., Manukyan G.V., Trukhmanov A.S., Maev I.V., Tikhonov I.N., Deeva T.A. Clinical Recommendations of the Russian Scientific Liver Society and Russian Gastroenterological Association on Diagnosis and Treatment of Liver Fibrosis, Cirrhosis and Their Complications. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology.* 2021;31(6):56–102. (In Russ.)].
16. WHO Global hepatitis report, 2018 <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/hepatitis-c>
17. Пименов Н.Н., Комарова С.В., Карандашова И.В., Цапкова Н.Н., Волчкова Е.В., Чуланов В.П. Гепатит С и его исходы в России: анализ заболеваемости, распространенности и смертности до начала программы элиминации инфекции. *Инфекционные болезни.* 2018;16(3):37–45. [Pimenov N.N., Komarova S.V., Karandashova I.V., Tsapkova N.N., Volchkova E.V., Chulanov V.P. Hepatitis C and its outcomes in Russia: analysis of incidence, prevalence and mortality rates before the start of the programme of infection elimination. *Infekc. bolezni (Infectious diseases).* 2018; 16(3): 37–45. (In Russ.)]. DOI: 10.20953/1729-9225-2018-3-37-45
18. Alter M.J. Epidemiology of hepatitis C virus infection. *World J Gastroenterol.* 2007;13(17):2436–41. DOI: 10.3748/wjg.v13.i17.2436
19. Terrault N.A. Sexual activity as a risk factor for hepatitis C. *Hepatology.* 2002;36(5 Suppl 1):99–105. DOI: 10.1053/jhep.2002.36797
20. Chan D.P., Sun H.Y., Wong H.T., Lee S.S., Hung C.C. Sexually acquired hepatitis C virus infection: a review. *Int J Infect Dis.* 2016;49:47–58. DOI: 10.1016/j.ijid.2016.05.030
21. Жданов К.В., Гусев Д.А., Козлов К.В., Лобзин Ю.В. Вирусные гепатиты. *Фолиант.* 2011;304.
22. Wang L.S., D'souza L.S., Jacobson I.M. Hepatitis C – a clinical review. *J Med Virol.* 2016;88(11):1844–55. DOI: 10.1002/jmv.24554
23. Kuna L., Jakab J., Smolic R., Wu G.Y., Smolic M. HCV Extrahepatic Manifestations. *J Clin Transl Hepatol.* 2019;7(2):172–182. DOI: 10.14218/JCTH.2018.00049
24. Юшук Н.Д. Инфекционные болезни: национальное руководство – 2-е изд., переработанное и доп. М.: ГЭОТАР-Медиа. 2019;1104. [Yushchuk N.D. Infectious diseases: national guidelines - 2nd ed., revised and supplemented. Moscow: GEOTAR-Media. 2019;1104. (In Russ.)].
25. Майер К.П. Гепатит и последствия гепатита. Практич. рук. Пер. с нем. – 2-е изд. М: ГЭОТАР- МЕД. 2004. [Mayer K.P. Hepatitis and the consequences of hepatitis. Practical hands Per. with him. – 2nd ed. Moscow: GEOTAR-MED. 2004. (In Russ.)].
26. Сухорук А.А., Герасимова О.А., Эсауленко Е.В. Цирроз печени как исход хронического гепатита С. *Журнал инфектологии.* 2014;6(1):67–71. [Sukhoruk A.A., Gerasimova O.A., Esaulenko E.V. Liver cirrhosis as a result of chronic hepatitis C. *Journal Infectology.* 2014;6(1):67–71. (In Russ.)] DOI: 10.22625/2072-6732-2014-6-1-67-71

27. Билалова А.Р. Клинико-лабораторная характеристика хронических гепатитов и циррозов печени различной этиологии. *Архивъ внутренней медицины*. 2015;2(22):8–14. [Bilalova A.R. Clinical and laboratory characteristics of chronic hepatitis and cirrhosis of the liver of various etiologies. *Archives of Internal Medicine* 2015;2(22):8–14].
28. Chevaliez S., Soulier A., Poiteau L., Bouvier-Alias M., Pawlotsky J.M. Clinical utility of hepatitis C virus core antigen quantification in patients with chronic hepatitis C. *J Clin Virol* 2014;61:145–48. DOI: 10.1016/j.jcv.2014.05.014
29. Heidrich B., Pischke S., Helfritz F.A., Mederacke I., Kirschner J., Schneider J., et al. Hepatitis C virus core antigen testing in liver and kidney transplant recipients. *J Viral Hepat*. 2014;21:769–79. DOI: 10.1111/jvh.12204.
30. Freiman J.M., Tran T.M., Schumacher S.G., White L.F., Ongarello S., Cohn J., et al. Hepatitis C core antigen testing for diagnosis of hepatitis C virus infection: a systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med*. 2016;165:345–55. DOI: 10.7326/M16-0065
31. Midgard H., Weir A., Lo Re V., Palmateer N., Pineda J.A., Macias M., et al. HCV epidemiology in high-risk groups and the risk of reinfection. *J Hepatology*. 2016;65:33–45. DOI: 10.1016/j.jhep.2016.07.012
32. WHO. Global health sector strategy on viral hepatitis, 2016–2021. Available from: <http://www.who.int/hepatitis/strategy2016-2021>.
33. Arase Y., Ikeda K., Chayama K., Murashima N., Tsubota A., Suzuki Y., et al. Fluctuation patterns of HCV-RNA serum level in patients with chronic hepatitis C. *J Gastroenterol*. 2000;35:221–225. DOI: 10.1007/s005350050334
34. Cividini A., Cerino A., Muzzi A., Furione M., Rebucci C., Segagni L., et al. Kinetics and significance of serum hepatitis C virus core antigen in patients with acute hepatitis C. *J Clin Microbiol*. 2003;41:2144–46 DOI: 10.1128/JCM.41.5.2144-2146.2003
35. Zoratti M.J., Siddiqua A., Morassut R.E., Zeraatkar R.E., Chou R., Holten J., et al. Pangenotypic direct acting antivirals for the treatment of chronic hepatitis C virus infection: A systematic literature review and meta-analysis. *E Clinical Medicine*. 2020; 18: 100237. DOI: 10.1016/j.eclinm.2019.12.007
36. Qamar A.A., Grace N.D., Groszmann R.J., Garcia-Tsao G., Bosch J., Burroughs A.K., et al. Incidence, prevalence, and clinical significance of abnormal hematologic indices in compensated cirrhosis. *Clinical gastroenterology and hepatology*. 2009;7:689–695. DOI: 10.1016/j.cgh.2009.02.021
37. Sheehan V.A., Weir A., Waters B. Hepatitis C and neutropenia. *Current Opinion in Hematology* 2014;21:58–63. DOI: 10.1097/MOH.0000000000000006
38. Weksler B.B. Review article: the pathophysiology of thrombocytopenia in hepatitis C virus infection and chronic liver disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2007;26 (Suppl 1):13–9. DOI: 10.1111/j.1365-2036.2007.03512.x
39. Ahmed Z., Ahmed U., Walayat S., Ren J.M., Martin D.K., Moole H., et al. Liver function tests in identifying patients with liver disease. *Clin Exp Gastroenterol*. 2018;11:301–7. DOI: 10.2147/CEG.S160537
40. Saxena V. Safety and efficacy of sofosbuvir-containing regimens in hepatitis C-infected patients with impaired renal function. *Liver Int*. 2016;36:807–816 DOI: 10.1111/liv.13102
41. Bhamidimarri K.R. Safety, efficacy and tolerability of half-dose sofosbuvir plus simeprevir in treatment of hepatitis C in patients with end stage renal disease. *J. Hepatol*. 2015;63: 763–65. DOI: 10.1016/j.jhep.2015.06.004
42. Karić U., Pesic-Pavlovic I., Stevanovic G., Korac M., Nikolic N., Radovanovic-Spuric A., et al. FIB-4 and APRI scores for predicting severe fibrosis in chronic hepatitis C – a developing country's perspective in DAA era. *J Infect Dev Ctries*. 2018; 12(3):178–182. DOI: 10.3855/jidc.10190
43. Harrison M.F. The Misunderstood Coagulopathy of Liver Disease: A Review for the Acute Setting. *West J Emerg Med*. 2018; 19(5): 863–71. DOI: 10.5811/westjem.2018.7.37893
44. Gupta S. Test characteristics of alpha-fetoprotein for detecting hepatocellular carcinoma in patients with hepatitis C. A systemic review and critical analysis. *Med*. 2003;139:46–50. DOI: 10.7326/0003-4819-139-1-200307010-00012.
45. Di Bisceglie A.M., Sterling R.K., Chung R.T., Everhart J.E., Dienstag J.L. Serum alpha-fetoprotein levels in patients with advanced hepatitis C: results from the HALT-C Trial. *J. Hepatol*. 2005;43:434–41. DOI: 10.1016/j.jhep.2005.03.019
46. AASLD-IDSА Pannel on HCV Guidance. 2016. Monitoring patients who are starting hepatitis C treatment, are on treatment, or have completed therapy. Recommendations for testing, managing, and treating hepatitis C. AASLD-IDSА, Alexandria, VA. <http://hcvguidelines.org/full-report/monitoring-patients-who-are-starting-hepatitis-c-treatment-are-treatment-or-have>. Accessed 22 March 2016.
47. Jones C.R., Flower B.F., Barber E., Simmons B., Coole G.S. Treatment optimisation for hepatitis C in the era of combination direct-acting antiviral therapy: a systematic review and meta-analysis. *Wellcome Open Research*. 2019;4:132. DOI: 10.12688/wellcomeopenres.15411.1
48. Sarrazin C., Isakov V., Svarovskaia E.S., Hedskog C., Martin R., Chodavarapu K., et al. Late relapse versus hepatitis C virus reinfection in patients with sustained virologic response after sofosbuvir-based therapies. *Clin Infect Dis*. 2017;64:44–52. DOI: 10.1093/cid/ciw676
49. Chevaliez S., Pawlotsky J.M. Diagnosis and management of chronic viral hepatitis: antigens, antibodies and viral genomes. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2008;22:1031–1048. DOI: 10.1016/j.bpg.2008.11.004
50. Kamili S., Drobeniuc J., Araujo A.C., Hayden T.M. Laboratory diagnostics for hepatitis C virus infection. *Clin Infect Dis*. 2012;55:43–48. DOI: 10.1093/cid/cis368
51. Takaki A., Wiese M., Maertens G., Depla E., Seifert U., Liebetrau A., et al. Cellular immune responses persist and humoral responses decrease two decades after recovery from a single-source outbreak of hepatitis C. *Nat Med*. 2000;6:578–582. DOI: 10.1038/75063
52. Кулюшина Е.А. Возможности ультразвукового исследования в диагностике хронических гепатитов и циррозов печени с позиций доказательной медицины. *Медицинская визуализация*. 2009;6:122–4. [Kulyushina E.A. The possibilities of ultrasound in the diagnosis of chronic hepatitis and cirrhosis of the liver from the standpoint of evidence-based medicine. *Medical Imaging*. 2009;6:122–4. (In Russ.)].
53. 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;30:37–47. DOI: 10.1111/j.1365-2036.2009.04014.x
54. Castera L., Sebastiani G., Le Bail B., de Ledinghen V., Couzigou P., Alberti A. Prospective comparison of two algorithms combining non-invasive methods for staging liver fibrosis in chronic hepatitis C. *J. Hepatol*. 2010;52:191–8. DOI: 10.1016/j.jhep.2009.11.008
55. Tsochatzis E.A., Crossani C., Longworth L., Gurusamy K., Rodriguez-Peralvarez M., Mantzoukis K., et al. Cost-effectiveness of noninvasive liver fibrosis tests for treatment decisions in patients with chronic hepatitis C. *Hepatology*. 2014;60(3):832–843. DOI: 10.1002/hep.27296
56. Zhang W., Wang L., Lei W., Gang L., Huang A., Ping Yin P., et al. Liver stiffness measurement, better than APRI, Fibroindex, Fib-4, and NBI gastroscopy, predicts portal hypertension in patients with cirrhosis. *Cell Biochem Biophys*. 2015;71(2):865–873. DOI: 10.1007/s12013-014-0275-z
57. Castera L., Pinzani M., Bosch J. Noninvasive evaluation of portal hypertension using transient elastography. *J. Hepatol*. 2012;56(3):696–703. DOI: 10.1016/j.jhep.2011.07.005

58. Chen T., Wong R., Wong P., Rollet-Kurhajec K.C., Alshaalan R., et al. Occult cirrhosis diagnosed by transient elastography is a frequent and under-monitored clinical entity. *Liver Int.* 2015;35(10):2285–2293. DOI: 10.1111/liv.12802
59. Nahon P., Bourcier V., Layese R., Audureau E., Cagnot C., Marcellin P., et al. Eradication of hepatitis C virus infection in patients with cirrhosis reduces risk of liver and non-liver complications. *Gastroenterology.* 2017;152:142–56. doi: 10.1053/j.gastro.2016.09.009
60. Шерцингер А.Г., Жигалова С.Б., Семенова Т.С., Мартиросян Р.А. Роль эндоскопии в выборе лечения больных портальной гипертензией. *Анналы хирургической гепатологии.* 2015;20(2):20–30. [Shertsinger A.G., Zhigalova S.B., Semenova T.S., Martirosyan R.A. Role of Endoscopy in the Treatment of Portal Hypertension Patients. *Annals of HPB Surgery.* 2015;20(2):20–30. (In Russ.)]. DOI: 10.16931/1995-5464.2015220-30
61. Thabut D., Bureau C., Layese R., Bourcier V., Hamouche M., Cagnot C., et al. Validation of Baveno VI criteria for screening and surveillance of esophageal varices in patients with compensated cirrhosis and a sustained response to antiviral therapy. *Gastroenterology.* 2019;156:997–1009. DOI: 10.1053/j.gastro.2018.11.053
62. Кулюшина Е.А. Синдромальный подход в лучевой диагностике цирроза печени. Клинические перспективы гастроэнтерологии, гепатологии. 2009;6:10–16. [Kulyushina E.A. Syndromic approach in radiodiagnosis of liver cirrhosis. *Clinical perspectives of gastroenterology, hepatology.* 2009;6:10–16. (In Russ.)].
63. Трефилов А.А., Карельская Н.А., Кармазановский Г.Г., Степанова Ю.А. Лучевая диагностика гепатоцеллюлярного рака на фоне цирроза печени. *Диагностическая и интервенционная радиология.* 2014;8(2–2):70–80. [Trefylov A.A., Karelskaya N.A., Karmazanovsky G.G., Stepanova Yu.A. Radiological diagnosis of hepatocellular carcinoma in patients with liver cirrhosis. *Journal Diagnostic & interventional radiology.* 2014;8(2);70–80. (In Russ.)]. DOI: 10.25512/DIR.2014.08.2.09
64. Detection of primary hepatic malignancy in liver transplant candidates: prospective comparison of CT, MR imaging, US, and PET. *Radiology.* 2003;226:533–542. DOI: 10.1148/radiol.2262011980
65. Ющук Н.Д., Климова Е.А., Знойко О.О., Кареткина Г.Н., Максимов С.Л., Мартынов Ю.В. и соавт. Протокол диагностики и лечения больных вирусными гепатитами В и С. *Рос журн гастроэнтерол гепатол колопроктол.* 2010;20(6):4–60. [Yuschuk N.D., Klimova Ye.A., Znoyko O.O., Karetkina G.N., Maximov S.L., Martynov Yu.V., et al. The algorithm of viral hepatitis B and C diagnostics and treatment. *Rus J Gastroenterol Hepatol Coloproctol.* 2010;20(6):4–60. (In Russ.)].
66. Sebastiani G., Ghali P., Deschenes M., Wong P. Non-invasive diagnosis of liver fibrosis: The importance of being reimbursed. *Can J Gastroenterol Hepatol.* 2015;29(4):219–20. DOI: 10.1155/2015/943410
67. Шерцингер А. Г., Жигалова С.Б., Семенова Т.С., Мартиросян Р.А. Роль эндоскопии в выборе лечения больных портальной гипертензией. *Анналы хирургической гепатологии.* 2015;20(2):20–30. [Shertsinger A.G., Zhigalova S.B., Semenova T.S., Martirosyan R.A. Role of Endoscopy in the Treatment of Portal Hypertension Patients. *Annals of HPB Surgery.* 2015;20(2):20–30. (In Russ.)]. DOI:10.16931/1995-5464.2015220-30
68. Yan Z., Wang Y. Viral and host factors associated with outcomes of hepatitis C virus infection (review). *Molecular medicine reports.* 2017;15(5):2909-2924. DOI: 10.3892/mmr.2017.6351
69. Jakobsen J.C., Nielsen E.E., Feinberg J., Kakam K.K., Fobian K., Hauser G., et al. Direct-acting antivirals for chronic hepatitis C (Review). *Cochrane Database of Systematic Reviews.* 2017; 18(9): CD012143. DOI: 10.1002/14651858.CD012143.pub3
70. Schulte B., Wübbolding M., Marra F., Port K., Manns M.P., Backet D., et al. Frequency of Potential Drug–Drug Interactions in the Changing Field of HCV Therapy. *Open Forum Infectious Diseases.* 2020;7(2). DOI:10.1093/ofid/ofaa040.
71. Pawlotsky J.M. Retreatment of hepatitis C virus-infected patients with direct-acting antiviral failures. *Semin Liver Dis.* 2019;39:354–368. DOI: 10.1055/s-0039-1687823
72. Vermehren J., Susser S., Dietz J., von Hahn T., Petersen J., Hinrichsen H., et al. Retreatment of patients who failed DAA-combination therapies: realworld experience from a large hepatitis C resistance database. *J Hepatol.* 2016;64(2):188. DOI: 10.1016/j.cgh.2019.10.051
73. Sorbo M.C., Cento V., Di Maio V.C., Howe A.Y.M., Garcia F., Perno C., et al. Hepatitis C virus drug resistance associated substitutions and their clinical relevance: update 2018. *Drug Resist Updat.* 2018;37:17–39. DOI: 10.1016/j.drug.2018.01.004
74. Poordad F., Pol S., Asatryan A., Buti M., Shaw D., Hezode C., et al. Glecaprevir/ pibrentasvir in patients with HCV genotype 1 or 4 and prior directacting antiviral treatment failure. *Hepatology.* 2018;67:1253–1260. DOI: 10.1002/hep.29671
75. Wyles D., Weiland O., Yao B., Weilert F., Dufour J.F., Gordon S.C., et al. Retreatment of patients who failed glecaprevir/pibrentasvir treatment for hepatitis C virus infection. *J Hepatol.* 2019;70:1019–23. DOI:10.1016/j.jhep.2019.01.031
76. Feld J.J., Jacobson I.M., Hezode C., Asselah T., Ruane P.J., Gruener N., et al. Sofosbuvir and velpatasvir for HCV genotype 1, 2, 4, 5, and 6 infection. *N Engl J Med.* 2015;373:2599–2607. DOI: 10.1056/NEJMoa1512610
77. Foster G.R., Afdhal N., Roberts S.K., Brau N., Gane E.J., Pianko S., et al. Sofosbuvir and velpatasvir for HCV genotype 2 and 3 infection. *N Engl J Med.* 2015;373:2608–17. DOI: 10.1056/NEJMoa1512612
78. Esteban R., Pineda J.A., Calleja J.L., Casado M., Rodriguez M., Turnes J., et al. Efficacy of sofosbuvir and velpatasvir, with and without ribavirin, in patients with hepatitis C virus genotype 3 infection and cirrhosis. *Gastroenterology.* 2018;155:1120–27. DOI: 10.1053/j.gastro.2018.06.042
79. Mangia A., Milligan S., Khalili M., Fagioli S., Shafraan S.D., Carrat F., et al. Global real-world evidence of sofosbuvir/velpatasvir as simple, effective HCV treatment: Analysis of 5552 patients from 12 cohorts. *Liver Int.* 2020;40(8):1841–1852. DOI: 10.1111/liv.14537
80. Wei L., Wang G., Alami N.N., Xie W., Heo J., Xie Q., et al. Glecaprevir/pibrentasvir to treat chronic hepatitis C virus infection in Asia: two multicentre, phase 3 studies – a randomised, double-blind study (VOYAGE-1) and an open-label, single-arm study (VOYAGE-2). *Lancet Gastroenterol Hepatol.* 2020;5:839–849. DOI: 10.1016/S2468-1253(20)30086-8
81. Sulkowski M.S., Gardiner D.F., Rodriguez-Torres M., Reddy K.R., Hassanein T., Jacobson I., et al. Daclatasvir plus sofosbuvir for previously treated or untreated chronic HCV infection. *N Engl J Med.* 2014;370:211–221. DOI: 10.1056/NEJMoa1306218
82. Nelson D.R., Cooper J.N., Lalezari J.P., Lawitz E., Pockros P.J., Gitlin N., et al. All- Oral 12 week treatment with daclatasvir plus sofosbuvir in patients with hepatitis C virus genotype 3 infection: ALLY-3 Phase 3 Study. *Hepatology.* 2015;61:1127–1135. DOI: 10.1002/hep.27726
83. Ahmed O.A., Safwat E., Khalifa M.O., Elshafie A.I., Fouad M.H.A., Salama M.M., et al. Sofosbuvir Plus Daclatasvir in Treatment of Chronic Hepatitis C Genotype 4 Infection in a Cohort of Egyptian Patients: An Experiment the Size of Egyptian Village. *Int J Hepatol.* 2018;2018:9616234. DOI: 10.1155/2018/9616234
84. Bourgeois S., van Erpecum K., Delwaide J., Naumann U., Christensen S., Moreno C., et al. Prescription and efficacy of daclatasvir and sofosbuvir ± ribavirin for hepatitis C infection, including patient-reported outcomes, in routine practice in three European countries: The CM-

- PASS-EU cohort study. *Cog Med.* 2020;7(1). DOI: 10.1080/2331205X.2020.1727169
85. Belperio P.S., Shahoumian T.A., Loomis T.P., Mole L.A., Backus L.I. Real-world effectiveness of daclatasvir plus sofosbuvir and velpatasvir/sofosbuvir in hepatitis C genotype 2 and 3. *J Hepatol.* 2019;70(1):15-23. DOI: 10.1016/j.jhep.2018.09.018
 86. Pol S., Bourliere M., Lucier S., Hezode C., Dorival C., Dorival C., Larrey D., et al. Safety and efficacy of daclatasvir-sofosbuvir in HCV genotype 1-mono-infected patients. *J Hepatol.* 2017;66(1):39-47. DOI: 10.1016/j.jhep.2016.08.021
 87. Jacobson I.M., Lawitz E., Kwo P.Y., Hezode C., Peng C.Y., Howe A.Y.M., et al. Safety and efficacy of elbasvir/grazoprevir in patients with hepatitis C virus infection and compensated cirrhosis: an integrated analysis. *Gastroenterology.* 2017;152:1372-82. DOI: 10.1053/j.gastro.2017.01.050
 88. Papudesu C., Kottlil S., Bagchi S. Elbasvir/grazoprevir for treatment of chronic hepatitis C virus infection. *Hepatol Int.* 2017;11(2):152-60. DOI: 10.1007/s12072-016-9761-2
 89. Huang C.F., Hung C.H., Cheng P.N., Bair M.J., Huang Y.H., Kao J.H., et al. An Open-Label, Randomized, Active-Controlled Trial of 8 Versus 12 Weeks of Elbasvir/Grazoprevir for Treatment-Naïve Patients With Chronic Hepatitis C Genotype 1b Infection and Mild Fibrosis (EGALITE Study): Impact of Baseline Viral Loads and NS5A Resistance-Associated Substitutions. *J Infect Dis.* 2019;220(4):557-66. DOI: 10.1093/infdis/jiz154
 90. Asselah T., Pol S., Hezode C., Loustaud-Ratti V., Leroy V., Ahmed S.N.S., et al. Efficacy and safety of elbasvir/grazoprevir for 8 or 12 weeks for hepatitis C virus genotype 4 infection: A randomized study. *Liver Int.* 2020;40(5):1042-51. DOI: 10.1111/liv.14313
 91. Asselah T., Reesink H., Gerstoft J., de Ledinghen V., Pockros P.J., Robertson M., et al. Efficacy of elbasvir and grazoprevir in participants with hepatitis C virus genotype 4 infection: A pooled analysis. *Liver Int.* 2018;38(9):1583-91. DOI: 10.1111/liv.13727
 92. Lawitz E., Poordad F., Gutierrez J.A., Wells J.T., Landaverde C.E., Evans B., et al. Short-duration treatment with elbasvir/grazoprevir and sofosbuvir for hepatitis C: A randomized trial. *Hepatology.* 2017;65(2):439-50. DOI: 10.1002/hep.28877
 93. Климова Е.А., Бурневич Э.З., Чуланов В.П., Гусев Д.А., Знойко О.О., Бацких С.Н. и соавт. Эффективность и безопасность безинтерфероновой комбинации нарлапревир/ритонавир и даклатасвир в популяции российских пациентов с хроническим гепатитом С. *Тер архив.* 2019;91(8):67-73. [Klimova E.A., Burnevich E.Z., Chulanov V.P., Gusev D.A., Znoyko O.O., Batskikh S.N., et al. Efficacy and safety of narlaprevir/ritonavir and daclatasvir non interferon combination in population of Russian patients with chronic hepatitis C. *Therapeutic Archive.* 2019; 91 (8): 67-74]. DOI: 10.26442/00403660.2019.08.000384
 94. Wiedemeyer H., Craxi A., Zuckerman E., Dieterich D., Flisiak R., Roberts S.K., et al. Real-world effectiveness of ombitasvir/paritaprevir/ritonavir±dasabuvir±ribavirin in patients with hepatitis C virus genotype 1 or 4 infection: A meta-analysis. *J Viral Hepat.* 2017;24(11):936-943. DOI: 10.1111/jvh.12722
 95. Welzel T.M., Asselah T., Dumas E.O., Zeuzem S., Shaw D., Hazzan R., et al. Ombitasvir, paritaprevir, and ritonavir plus dasabuvir for 8 weeks in previously untreated patients with hepatitis C virus genotype 1b infection without cirrhosis (GARNET): a single-arm, open-label, Phase 3b trial. *Lancet Gastroenterol Hepatol.* 2017;2:494-500. DOI: 10.1016/S2468-1253(17)30071-7
 96. Zeng Q.L., Xu G.H., Zhang J.Y., Li W., Zhang D.W., Li Z.Q., et al. Generic ledipasvir-sofosbuvir for patients with chronic hepatitis C: A real-life observational study. *J Hepatol.* 2017;66(6):1123-1129. DOI: 10.1016/j.jhep.2017.01.025
 97. Abergel A., Metivier S., Samuel D., Jiang D., Kersey K., Pang P.S., et al. T. Ledipasvir plus sofosbuvir for 12 weeks in patients with hepatitis C genotype 4 infection. *Hepatology.* 2016;64(4):1049-56. DOI: 10.1002/hep.28706
 98. Гусев Д.А., Климова Е.А., Знойко О.О., Исаков В.А., Кропочев В.С., Жданов К.В. и соавт. Эффективность и безопасность 8-недельной терапии хронического гепатита С комбинацией препаратов, включающей ингибитор протеазы нарлапревир. *Инфекционные болезни: новости, мнения, обучение.* 2020;9(3):41-48. [Gusev D.A., Klimova E.A., Znoyko O.O., Isakov V.A., Kropochev V.S., Zhdanov K.V., et al. Efficacy and safety of 8-week combination therapy for chronic hepatitis C with protease inhibitor narlaprevir. *Infektsionnye bolezni: novosti, mneniya, obucheniye [Infectious Diseases: News, Opinions, Training].* 2020; 9 (3): 41-8. (In Russian.). DOI: 10.33029/2305-3496-2020-9-3-41-48
 99. Климова Е.А., Бурневич Э.З., Чуланов В.П., Гусев Д.А., Исаков В.А., Жданов К.В. и соавт. Нарлапревир, ритонавир и софосбувир у пациентов с хроническим гепатитом С, инфицированных генотипом 1 вируса, без цирроза печени. *Инфекционные болезни: новости, мнения, обучение.* 2020;9(1):50 - 6. [Klimova E.A., Znoyko O.O., Chulanov V.P., Gusev D.A., Isakov V.A., Zhdanov K.V., et al. Narlaprevir, ritonavir, and sofosbuvir in non-cirrhotic chronic hepatitis C genotype 1 infected patients. *Infektsionnye bolezni: novosti, mneniya, obucheniye [Infectious Diseases: News, Opinions, Training].* 2020; 9 (1): 50-6 (in Russ.). DOI: 10.33029/2305-3496-2020-9-1-50-56
 100. Flamm S.L., Wyles D.L., Wang S., Mutimer D.J., Rockstroh J.K., Horsmans Y.J., et al. Efficacy and safety of glecaprevir/pibrentasvir for 8 or 12 weeks in treatment-naïve patients with chronic HCV genotype 3: an integrated Phase 2/3 analysis. *Hepatology.* 2017;66 (Suppl.):35A.
 101. Krishnan P., Schnell G., Tripathi R., Ng T., Reisch T., Beyer J., et al. Pooled resistance analysis in HCV genotype 1-6-infected patients treated with glecaprevir/pibrentasvir in phase 2 and 3 clinical trials. *J Hepatol.* 2017;66(Suppl. 1):500. DOI: 10.1128/AAC.01249-18
 102. Wei L., Wang G., Alami N.N., Xie W., Heo J., Xie Q., et al. Glecaprevir/pibrentasvir to treat chronic hepatitis C virus infection in Asia: two multicentre, phase 3 studies – a randomised, double-blind study (VOYAGE-1) and an open-label, single-arm study (VOYAGE-2). *Lancet Gastroenterol Hepatol.* 2020;5:839-49. DOI: 10.1016/S2468-1253(20)30086-8
 103. Lampertico P., Mauss S., Persico M., Barclay S.T., Marx S., Lohmann K., et al. Real-World Clinical Practice Use of 8-Week Glecaprevir/Pibrentasvir in Treatment-Naïve Patients with Compensated Cirrhosis. *Adv Ther.* 2020;37(9):4033-42. DOI: 10.1007/s12325-020-01449-0
 104. Poordad F., Schiff E.R., Vierling J.M., Landis C., Fontana R.J., Yang R., et al. Daclatasvir with sofosbuvir and ribavirin for hepatitis C virus infection with advanced cirrhosis or post-liver transplantation recurrence. *Hepatology.* 2016;63:1493-1505. DOI: 10.1002/hep.28446
 105. Nelson D.R., Cooper J.N., Lalezari J.P., Lawitz E., Pockros P.J., Gitlin N., et al. All- Oral 12-week treatment with daclatasvir plus sofosbuvir in patients with hepatitis C virus genotype 3 infection: ALLY-3 Phase 3 Study. *Hepatology.* 2015;61:1127-1135. DOI: 10.1002/hep.27726
 106. Cheng P.N., Chiu Y.C., Chien S.C., Chiu H.C. Real-world effectiveness and safety of sofosbuvir plus daclatasvir with or without ribavirin for genotype 2 chronic hepatitis C in Taiwan. *J Form Med Ass.* 2019;118(5):907-13. DOI:10.1016/j.jfma.2018.09.016
 107. Loo N., Lawitz E., Alkhouri N., Wells J., Landaverde C., Coste A., et al. Ombitasvir/paritaprevir/ritonavir + dasabuvir +/- ribavirin in real world hepatitis C patients. *World J Gastroenterol.* 2019;25(18):2229-39. DOI: 10.3748/wjg.v25.i18.2229
 108. Charlton M., Everson G.T., Flamm S.L., Kumar P., Landis C., Brown Jr R.S., et al. Ledipasvir and sofosbuvir plus ribavirin for treatment of HCV infection in

- patients with advanced liver disease. *Gastroenterology*. 2015;149:649–59. DOI: 10.1053/j.gastro.2015.05.010
109. Papudesu C., Kottitil S., Bagchi S. Elbasvir/grazoprevir for treatment of chronic hepatitis C virus infection. *Hepatol Int*. 2017;11(2):152–60. DOI: 10.1007/s12072-016-9761-2
 110. Asselah T., Reesink H., Gerstoft J., Ledinghen V.D., Pockros P.J., Robertson M., et al. Efficacy of Elbasvir and Grazoprevir in Participants with Hepatitis C Virus Genotype 4 Infection: A Pooled Analysis. *Liver Int*. 2018;38(9):1583–91. DOI: 10.1111/liv.13727
 111. Bell A.M., Wagner J.L., Barber K.E., Stover K.R. Elbasvir/Grazoprevir: A Review of the Latest Agent in the Fight against Hepatitis C. *Int J Hepatol*. 2016;2016:3852126. DOI: 10.1155/2016/3852126
 112. Wedemeyer H., Craxi A., Zuckerman E., Dieterich D., Flisiak R., Roberts S.K., et al. Real-world effectiveness of ombitasvir/paritaprevir/ritonavir±dasabuvir±ribavirin in patients with hepatitis C virus genotype 1 or 4 infection: a meta-analysis. *J Viral Hepat*. 2017;24:936–943. DOI: 10.1111/jvh.12722
 113. Welzel T.M., Isakov V., Trinh R., Streinu-Cercel A., Dufour J.F., Marinho R.T., et al. Efficacy and safety of ombitasvir, paritaprevir/ritonavir and dasabuvir without ribavirin in patients with HCV genotype 1b with or without compensated cirrhosis: pooled analysis across 5 clinical trials. *J Hepatol*. 2016;64:824.
 114. Gupta N., Mbituyumuremyi A., Kabahizi J., Ntaganda F., Muvunyi C.M., Shumbusho F., et al. Treatment of chronic hepatitis C virus infection in Rwanda with ledipasvir-sofosbuvir (SHARED): a single-arm trial. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2019;4:119–126. DOI: 10.1016/S2468-1253(18)30382-0
 115. Zeng Q.L., Xu G.H., Zhang J.Y., Li W., Zhang D.W., Li Z.Q., et al. Generic ledipasvir-sofosbuvir for patients with chronic hepatitis C: a real-life observational study. *J Hepatol*. 2017;66:1123–1129. DOI: 10.1016/j.jhep.2017.01.025
 116. Manns M., Samuel D., Gane E.J., Mutimer D., McCaughan G., Buti M., et al. Ledipasvir and sofosbuvir plus ribavirin in patients with genotype 1 or 4 hepatitis C virus infection and advanced liver disease: a multicentre, open-label, randomised, phase 2 trial. *Lancet Infect Dis*. 2016;16:685–97. DOI: 10.1016/S1473-3099(16)00052-9
 117. Charlton M., Eversen G.T., Flamm S.L., Kumar P., Landis C., Brown Jr R.S., et al. Ledipasvir and sofosbuvir plus ribavirin for treatment of HCV infection in patients with advanced liver disease. *Gastroenterology*. 2015;149:649–59. DOI: 10.1053/j.gastro.2015.05.010
 118. Afdhal N., Zeuzem S., Kwo P., Chojkier M., Gitlin N., Puoti M., et al. Ledipasvir and sofosbuvir for untreated HCV genotype 1 infection. *N Engl J Med*. 2014;370(20):1889–98. DOI: 10.1056/NEJMoa1402454
 119. Gane E.J., Hyland R.H., An D., Svarovskaia E., Pang P.S., Brainard D., et al. Efficacy of ledipasvir and sofosbuvir, with or without ribavirin, for 12 weeks in patients with HCV genotype 3 or 6 infection. *Gastroenterology*. 2015;149(6):1454–1461.e1. DOI: 10.1053/j.gastro.2015.07.063
 120. Buggisch P., Wursthorn K., Stoehr A., Atanasov P.K., Supiot R., Lee J., et al. Real-world effectiveness and safety of sofosbuvir/velpatasvir and ledipasvir/sofosbuvir hepatitis C treatment in a single centre in Germany. *PLoS One*. 2019;14(4):e0214795. DOI: 10.1371/journal.pone.0214795
 121. Shiha G., Esmat G., Hassany M., Soliman R., Elbasiony M., Fouad R., et al. Ledipasvir/sofosbuvir with or without ribavirin for 8 or 12 weeks for the treatment of HCV genotype 4 infection: results from a randomised phase III study in Egypt. *Gut*. 2019;68(4):721–28. DOI: 10.1136/gutjnl-2017-315906
 122. Abergel A., Metivier S., Samuel D., Jiang D., Kersey K., Pang P.S., et al. Ledipasvir plus sofosbuvir for 12 weeks in patients with hepatitis C genotype 4 infection. *Hepatol*. 2016;64(4):1049–56. DOI: 10.1002/hep.28706
 123. Lionetti R., Piccolo P., Lenci I., Siciliano M., Visco-Comandini U., Santis A.D., et al. Daclatasvir, sofosbuvir with or without ribavirin for 24 weeks in hepatitis C genotype 3 cirrhosis: A real-life study. *Annals of Hepatology*. 2019;18(3):434–38. DOI: 10.1016/j.aohep.2018.09.005
 124. Omar H., Akel W.E., Elbaz T., Kassas M.E., Elsaed K., Shazly H.E., et al. Generic daclatasvir plus sofosbuvir, with or without ribavirin, in treatment of chronic hepatitis C: real-world results from 18 378 patients in Egypt. *Aliment Pharmacol Ther*. 2018;47(3):421–31. DOI: 10.1111/apt.14428
 125. Feld J.J., Moreno C., Trinh R., Tam E., Bourgeois S., Horsmans Y., et al. Sustained virologic response of 100% in HCV genotype 1b patients with cirrhosis receiving ombitasvir/paritaprevir/r and dasabuvir for 12 weeks. *J Hepatol*. 2016;64(2):301–07. DOI: 10.1016/j.jhep.2015.10.005
 126. Sulkowski M.S., Gardiner D.F., Rodriguez-Torres M., Reddy K.R., Hassanein T., Jacobson I., et al. Daclatasvir plus sofosbuvir for previously treated or untreated chronic HCV infection. *N Engl J Med*. 2014;370:211–21. DOI: 10.1056/NEJMoa1306218
 127. Leroy V., Angus P., Bronowicki J.P., Dore G.J., Hezode C., Pianto S., et al. Daclatasvir, sofosbuvir, and ribavirin for hepatitis C virus genotype 3 and advanced liver disease: A randomized phase III study (ALLY-3+). *Hepatology*. 2016;63:1430–41. DOI: 10.1002/hep.28473
 128. Terrault N.A., Pawlotsky J.M., McHutchison J., Anderson F., Krajden M., Gordon S., et al. Clinical utility of viral load measurements in individuals with chronic hepatitis C infection on antiviral therapy. *J Viral Hepat*. 2005;12:465–72. DOI: 10.1111/j.1365-2893.2005.00615.x
 129. Pradat P., Virlogeux V., Gagnieu M.C., Zoulim F., Bailly F. Ribavirin at the era of novel direct antiviral agents for the treatment of hepatitis c virus infection: relevance of pharmacological monitoring. *Adv Hepatol*. 2014; Article ID 493087. DOI:10.1155/2014/493087
 130. Abenavoli L., Mazza M., Almasio P.L. The optimal dose of ribavirin for chronic hepatitis C: From literature evidence to clinical practice. *Hepat Mon*. 2011;11(4):240–46
 131. Fried M.W., Shiffman M.L., Reddy K.R., Smith C., Marinos G., Goncalves Jr F.L., et al. Peginterferon alfa-2a plus ribavirin for chronic hepatitis C virus infection. *N Engl J Med*. 2002;347:975–82. DOI: 10.1056/NEJMoa020047
 132. Hadziyannis S.J., Sette J.H., Morgan T.R., Balan V., Diago M., Marcellin P., et al. Peginterferon-alpha2a and ribavirin combination therapy in chronic hepatitis C: a randomized study of treatment duration and ribavirin dose. *Ann Intern Med*. 2004;140:346–55. DOI: 10.7326/0003-4819-140-5-200403020-00010
 133. Manns M.P., McHutchison J.G., Gordon S.C., Rustgi V.K., Shiffman M., Reindollar R., et al. Peginterferon alfa-2b plus ribavirin compared with interferon alfa-2b plus ribavirin for initial treatment of chronic hepatitis C: a randomised trial. *Lancet*. 2001;358:958–65. DOI: 10.1016/S0140-6736(01)06102-5
 134. Fried M.W. Side effects of therapy of hepatitis C and their management. *Hepatology*. 2002;36(Suppl. 1):S237–S244. DOI: 10.1053/jhep.2002.36810
 135. Dore G.J., Feld J.J., Thompson A., Martinello M., Muir A.J., Agarwal K., et al. Simplified monitoring for hepatitis C virus treatment with glecaprevir plus pibrentasvir, a randomised non-inferiority trial. *J Hepatol*. 2020;72(3):431–40. DOI: 10.1016/j.jhep.2019.10.010
 136. Saifu H.N., Asch S.M., Goetz M.B., Smith J.P., Graber C.J., Schaberg D., et al. Evaluation of human immunodeficiency virus and hepatitis C telemedicine clinics. *Am J Manag Care*. 2012;18(4):207–12.
 137. Curry M.P., O'Leary J.G., Bzowej N., Muir A.J., Korenblat K.M., Fenkel J.M., et al. Sofosbuvir and velpatasvir for HCV in patients with decompensated cirrhosis. *N Engl J Med*. 2015;373:2618–28. DOI: 10.1056/NEJMoa1512614
 138. Gane E.J., Shiffman M.L., Etzkorn K., Morelli G., Stedman C.A.M., Davis M.N., et al. Sofosbuvir-velpa-

- tasvir with ribavirin for 24 weeks in hepatitis C virus patients previously treated with a direct-acting antiviral regimen. *Hepatology*. 2017;66(4):1083–89. DOI: 10.1002/hep.29256
139. Bhamidimarri K.R., Satapathy S.K., Martin P. Hepatitis C Virus and Liver Transplantation. *Gastroenterol Hepatol (N Y)*. 2017;13(4):214–20.
 140. Gee I., Alexander G. Liver transplantation for hepatitis C virus related liver disease. *Postgrad Med J*. 2005;81: 765–71. DOI: 10.1136/pgmj.2005.034082
 141. Verna E.C., Brown R.S., Jr. Hepatitis C virus infection in liver transplant candidates and recipients. *Last updated: Apr 12, 2021* on <https://www.uptodate.com/>.
 142. Castellanos E.R., Seron P., Gisbert J.P., Cosp X.B. Endoscopic injection of cyanoacrylate glue versus other endoscopic procedures for acute bleeding gastric varices in people with portal hypertension. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015;(5):CD010180. DOI: 10.1002/14651858.CD010180.pub2
 143. Хубутия, М. Ш., Пинчук Т.П., Согрешилин С.С., Савельева С.Н., Чугунов А.О., Луцкы К.Н. Эндоскопическое лигирование в остановке и профилактике кровотечения из варикозно расширенных вен пищевода и желудка. *Клинические перспективы гастроэнтерологии, гепатологии*. 2012; 1:10–15. [Khubutia M. Sh., Pinchuk T.P., Sogreshilin S.S., Savelyeva S.N., Chugunov A.O., Lutsyk K.N. Endoscopic ligation in stopping and preventing bleeding from varicose veins of the esophagus and stomach. *Clinical perspectives of gastroenterology, hepatology*. 2012; 1:10–15. (In Russ.)].
 144. Шишин К. В., Бакулин И.Г., Недолужко И.Ю., Кырушкина Н.А., Бабаян А.Ф. Лигирование варикозно расширенных вен пищевода как метод профилактики кровотечений портального генеза. *Фарматека*. 2016; 2:31–35. [Shishin K.V., Bakulin I.G., Nedoluzhko I.Yu., Kurushkina N.A., Babayan A.F. Ligation of esophageal varicose veins as a method for the prevention of bleeding of portal genesis. *Pharmateka*. 2016; 2:31–35. (In Russ.)].
 145. Fagioli S., Bruno R., Venon W.D., Schepis F., Vizzutti F., Toniutto P., et al. AISF TIPS Special Conference. Consensus conference on TIPS management: Techniques, indications, contraindications. *Dig Liver Dis*. 2017;49(2):121–37. DOI: 10.1016/j.dld.2016.10.011
 146. Khan S., Tudur Smith C., Williamson P., Sutton R. Portosystemic shunts versus endoscopic therapy for variceal rebleeding in patients with cirrhosis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2006;2006(4):CD000553. DOI: 10.1002/14651858.CD000553.pub2
 147. Aithal G.P., Palaniyappan N., China L., Härmälä S., Macken L., Ryan J.M., et al. Guidelines on the management of ascites in cirrhosis. *Gut*. 2021;70(1):9–29. DOI: 10.1136/gutjnl-2020-321790
 148. Negro F., Forton D., Craxi A., Sulkowski M.S., Feld J.J., Manns M.P. Extrahepatic morbidity and mortality of chronic hepatitis C. *Gastroenterology*. 2015;149:1345–60. DOI: 10.1053/j.gastro.2015.08.035
 149. Mahale P., Engels E.A., Li R., Torres H.A., Hwang L.Y., Brown E.L., et al. The effect of sustained virological response on the risk of extrahepatic manifestations of hepatitis C virus infection. *Gut*. 2018;67:553–61. DOI: 10.1136/gutjnl-2017-313983
 150. Negro F. Expanded benefits of curing the extrahepatic manifestations of HCV infection. *Gut*. 2018;67:1917–19. DOI: 10.1136/gutjnl-2018-316578
 151. Lacombe K., Rockstroh J. HIV and viral hepatitis coinfections: advances and challenges. *Gut*. 2012;61 Suppl 1:i47–58. DOI: 10.1136/gutjnl-2012-302062
 152. Qurishi N., Kreuzberg C., Luchters G., Effenberger W., Kupfer B., Sauerbruch T., et al. Effect of antiretroviral therapy on liver-related mortality in patients with HIV and hepatitis C virus coinfection. *Lancet*. 2003;362(9397):1708–13. DOI: 10.1016/S0140-6736(03)14844-1
 153. Laiwatthanapaisan R., Sirinawasatien A. Current treatment for hepatitis C virus/human immunodeficiency virus coinfection in adults. *World J Clin Cases*. 2021;9(18): 4491–99. DOI: 10.12998/wjcc.v9.i18.4491
 154. Townsend K.S., Osinusi A., Nelson A.K., Kohli A., Gross C., Polis M.A., et al. High efficacy of sofosbuvir/ledipasvir for the treatment of HCV genotype 1 in patients coinfecting with HIV on and off antiretroviral therapy: results from the NIAID ERADICATE trial. *Hepatology*. 2014;60:240A–241A.
 155. He X., Hopkins L., Everett G., Carter W.M., SchropDyde C., Abusaada K., et al. Safety and efficacy of ledipasvir/sofosbuvir on hepatitis C eradication in hepatitis C virus/human immunodeficiency virus co-infected patients. *World J Hepatol*. 2017;9(30):1190–96. DOI: 10.4254/wjh.v9.i30.1190
 156. Wyles D.L., Sulkowski M.S., Eron J.J., Trinh R., Lalezari J., Slim J., et al. TURQUOISE-I: 94% SVR12 in HCV/HIV-1 coinfecting patients treated with ABT-450/r/ombitasvir, dasabuvir and ribavirin. *Hepatology*. 2014;60:1136A–37A.
 157. Rockstroh J.K., Nelson M., Katlama C., Lalezari J., Mal-lolas J., Bloch M., et al. Efficacy and safety of grazoprevir (MK-5172) and elbasvir (MK-8742) in patients with hepatitis C virus and HIV co-infection (C-EDGE CO-INFECTION): a non-randomised, open-label trial. *Lancet HIV*. 2015;2(8):e319–27. DOI: 10.1016/S2352-3018(15)00114-9
 158. Luetkemeyer A.F., McDonald C., Ramgopal M., Novello S., Bore R., Ackerman P. 12 Weeks of Daclatasvir in Combination With Sofosbuvir for HIV-HCV Coinfection (ALLY-2 Study): Efficacy and Safety by HIV Combination Antiretroviral Regimens. *Clin Infect Dis*. 2016 Jun 15;62(12):1489–96. DOI: 10.1093/cid/ciw163
 159. Konstantinou D., Deutsch M. The spectrum of HBV/HCV coinfection: epidemiology, clinical characteristics, viral interactions and management. *Ann Gastroenterol*. 2015;28(2):221–8.
 160. Donato F., Boffetta P., Puoti M. A meta-analysis of epidemiological studies on the combined effect of hepatitis B and C virus infections in causing hepatocellular carcinoma. *Int J Cancer*. 1998;75(3):347–54. DOI: 10.1002/(sici)1097-0215(19980130)75:3<347::aid-ijc4>3.0.co;2-2
 161. De Monte A., Courjon J., Anty R., Cua E., Naqvi A., Mondain V., et al. Direct-acting antiviral treatment in adults infected with hepatitis C virus: Reactivation of hepatitis B virus coinfection as a further challenge. *J Clin Virol*. 2016;78:27–30. DOI: 10.1016/j.jcv.2016.02.026
 162. Wang C., Ji D., Chen J., Shao Q., Li B., Liu J., et al. Hepatitis due to reactivation of hepatitis B virus in endemic areas among patients with hepatitis C treated with direct-acting antiviral agents. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2017;15:132–36. DOI: 10.1016/j.jcv.2016.02.026
 163. Mücke M.M., Backus L.I., Mücke V.T., Coppola N., Preda C.M., Yeh M.-L., et al. Hepatitis B virus reactivation during direct-acting antiviral therapy for hepatitis C: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2018;3(3):172–80. DOI: 10.1016/S2468-1253(18)30002-5
 164. Shih Y.F., Liu C.J. Hepatitis c virus and hepatitis B virus co-infection. *Viruses*. 2020;12(7):741. DOI: 10.3390/v12070741
 165. Calvaruso V., Ferraro D., Licata A., Bavetta M.G., Petta S., Bronte F., et al. HBV reactivation in patients with HCV/HBV cirrhosis on treatment with direct-acting antivirals. *J Viral Hepat*. 2018;25:72–79. DOI:10.1111/jvh.12754
 166. Belperio P.S., Shahoumian T.A., Mole L.A., Backus L.I. Evaluation of hepatitis B reactivation among 62,920 veterans treated with oral hepatitis C antivirals. *Hepatology*. 2017;66(1):27–36. DOI: 10.1002/hep.29135
 167. Pockros P.J., Reddy K.R., Mantry P.S., Cohen E., Bennett M., Sulkowski M.S., et al. Efficacy of direct-acting antiviral combination for patients with hepatitis C virus genotype 1 infection and severe renal impairment or end-stage renal disease. *Gastroenterology*. 2016;150:1590–98. DOI: 10.1053/j.gastro.2016.02.078
 168. Roth D., Nelson D.R., Bruchfeld A., Liapakis A., Silva M., Monsour Jr. H., et al. Grazoprevir plus elbasvir in treatment-naïve and treatment-experienced patients with hepatitis C virus genotype 1 infection and stage 4–5 chronic kidney disease (the C-SURFER study): a combination phase

- 3 study. *Lancet*. 2015;386(10003):1537–45. DOI: 10.1016/S0140-6736(15)00349-9
169. Bruchfeld A., Roth D., Martin P., Nelson D.R., Pol S., Londono M.C., et al. Elbasvir plus grazoprevir in patients with hepatitis C virus infection and stage 4–5 chronic kidney disease: clinical, virological, and health-related quality-of-life outcomes from a phase 3, multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2017;2:585–94. DOI: 10.1016/S2468-1253(17)30116-4
 170. Kramer J.R., Puenpatom A., Erickson K., Cao Y., Smith D.L., El-Serag H.B., et al. Effectiveness of elbasvir/grazoprevir in patients with chronic hepatitis C and chronic kidney disease: results from the Veterans Affairs system. *Hepatology*. 2017;66:597A. DOI: 10.1016/j.antiviral.2019.104698
 171. Lampertico P., Carrión J.A., Curry M., Turne J., Cornberg M., Negro F., et al. Real-world effectiveness and safety of glecaprevir/pibrentasvir in adults with chronic hepatitis C virus infection: a meta-analysis. *J Hepatol*. 2020;72(6):1112–21. DOI: 10.1016/j.jhep.2020.01.025
 172. Gane E., Lawitz E., Pugatch D., Papatheodoridis G., Brau N., Brown A., et al. Glecaprevir and pibrentasvir in patients with HCV and severe renal impairment. *N Engl J Med*. 2017;377:1448–55. DOI: 10.1056/NEJMoa1704053
 173. Pol S., Pockros P., Pugatch D., Brau N., Landis C., Elkhassab M., et al. Safety and efficacy of glecaprevir/pibrentasvir in adults with chronic hepatitis C virus infection genotype 1-6 and chronic kidney disease: an integrated analysis. *J Hepatol*. 2017;66(Suppl. 1):S738. DOI: 10.1016/S0168-8278(17)31967-0
 174. Lawitz E., Landis C.S., Flamm S.L., Bonacini M., Ortiz-Lasanta G., Huang J., et al. Sofosbuvir plus ribavirin and sofosbuvir plus ledipasvir in patients with genotype 1 or 3 hepatitis C virus and severe renal impairment: a multicentre, phase 2b, non-randomised, open-label study. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2020;5(10):918–26. DOI: 10.1016/S2468-1253(19)30417-0
 175. Borgia S.M., Dearden J., Yoshida E.M., Shafran S.D., Brown A., Ben-Ari Z., et al. Sofosbuvir/velpatasvir for 12 weeks in hepatitis C virus-infected patients with end-stage renal disease undergoing dialysis. *J Hepatol*. 2019;71:660–65. DOI: 10.1016/j.jhep.2019.05.028
 176. Cox-North P., Hawkins K.L., Rossiter S.T., Hawley M.N., Bhattacharya R., Landis C.S. Sofosbuvir-based regimens for the treatment of chronic hepatitis C in severe renal dysfunction. *Hepatol Commun*. 2017;1:248–55. DOI: 10.1016/j.jhep.2019.05.028
 177. Poustchi H., Jabbari S.M., Merat S., Sharifi A.H., Shayesteh A.A., Shayesteh E., et al. The combination of sofosbuvir and daclatasvir is effective and safe in treating patients with hepatitis C and severe renal impairment. *J Gastroenterol Hepatol*. 2020;35(9):1590–94. DOI: 10.1111/jgh.14994
 178. Li M., Chen J., Fang Z., Li Y., Lin Q. Sofosbuvir-based regimen is safe and effective for hepatitis C infected patients with stage 4-5 chronic kidney disease: a systematic review and meta-analysis. *Viral J*. 2019;16(1):34. DOI: 10.1186/s12985-019-1140-x
 179. Gane E., Pilmore H. Management of chronic viral hepatitis before and after renal transplantation. *Transplantation*. 2002;74(4):427–37. DOI: 10.1097/00007890-200208270-00001
 180. Perricone G., Duvoux C., Berenguer M., Cortesi P.A., Vinaixa C., Facchetti R., et al. Delisting HCV-infected liver transplant candidates who improved after viral eradication: outcome 2 years after delisting. *Liver Int*. 2018;38:2170–77. DOI: 10.1111/liv.13878
 181. Pascasio J.M., Vinaixa C., Ferrer M.T., Colmenero J., Rubin A., Castells L., et al. Clinical outcomes of patients undergoing antiviral therapy while awaiting liver transplantation. *J Hepatol*. 2017;67:1168–76. DOI: 10.1016/j.jhep.2017.08.008
 182. El-Sherif O., Jiang Z.G., Tapper E.B., Huang K.C., Zhong A., Osinusi A., et al. Baseline factors associated with improvements in decompensated cirrhosis after direct-acting antiviral therapy for hepatitis C virus infection. *Gastroenterology*. 2018;154:2111–21. DOI: 10.1053/j.gastro.2018.03.022
 183. Коробка В.Л., Пак Е.С., Пасечников В.Д., Кострыкин М.Ю. Развитие рекомпенсации у больных HCV-ассоциированным декомпенсированным циррозом печени после терапии современными препаратами прямого противовирусного действия. *Доказательная гастроэнтерология*. 2019;8(4):11–21. [Korobka V.L., Pak E.S., Pasechnikov V.D., Kostykin M.Yu. Compensation of HCV-associated decompensated cirrhosis treated with modern direct-acting antiviral agents. *Russian Journal of Evidence-Based Gastroenterology*. 2019;8(4):11–21. (In Russ.)]. DOI: 10.17116/dokgastro2019804-05111
 184. Cortesi P.A., Belli L.S., Facchetti R., Mazzarelli C., Perricone G., Nicola S.D., et al. The optimal timing of hepatitis C therapy in liver transplant-eligible patients: Cost-effectiveness analysis of new opportunities. *J Viral Hepat*. 2018;25(7):791–801. DOI: 10.1111/jvh.12877
 185. Chhatwal J., Samur S., Kues B., Ayer T., Roberts M.S., Kanwal F., et al. Optimal timing of hepatitis C treatment for patients on the liver transplant waiting list. *Hepatology*. 2017;65(3):777–88. doi: 10.1002/hep.28926
 186. Berenguer M., Palau A., Aguilera V., Rayón J.M., Juan F.S., Prieto M. Clinical benefits of antiviral therapy in patients with recurrent hepatitis C following liver transplantation. *Am J Transplant*. 2008;8(3):679–87. DOI: 10.1111/j.1600-6143.2007.02126.x
 187. Picciotto F.P., Tritto G., Lanza A.G., Addario L., De Luca M., Di Costanzo G.G., et al. Sustained virological response to antiviral therapy reduces mortality in HCV reinfection after liver transplantation. *J Hepatol*. 2007;46:459–65. DOI: 10.1016/j.jhep.2006.10.017
 188. Conte D., Fraquelli M., Prati D., Colucci A., Minola E. Prevalence and clinical course of chronic hepatitis C virus (HCV) infection and rate of HCV vertical transmission in a cohort of 15,250 pregnant women. *Hepatology*. 2000;31(3):751–55. DOI: 10.1002/hep.510310328
 189. Gervais A., Bacq Y., Bernuau J., Martinot M., Auperin A., Boyer N., et al. Decrease in serum ALT and increase in serum HCV RNA during pregnancy in women with chronic hepatitis C. *J Hepatol*. 2000;32(2):293–99. DOI: 10.1016/S0168-8278(00)80075-6
 190. Jhaveri R., Hashem M., El-Kamary S.S., Saleh D.A., Sharaf S.A., El-Mougy F., et al. Hepatitis C virus (HCV) vertical transmission in 12-month-old infants born to HCV-infected women and assessment of maternal risk factors. *Open Forum Infect Dis*. 2015;2(2):89. DOI: 10.1093/ofid/ofv089
 191. Shebl F.M., El-Kamary S.S., Saleh D.A., Abdel-Hamid M., Mikhail N., Allam A., et al. Prospective cohort study of mother-to-infant infection and clearance of hepatitis C in rural Egyptian villages. *J Med Virol*. 2009;81(6):1024–31. DOI: 10.1002/jmv.21480
 192. Puljic A., Salati J., Doss A., Caughey A.B. Outcomes of pregnancies complicated by liver cirrhosis, portal hypertension, or esophageal varices. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2016;29(3):506–509. DOI: 10.3109/14767058.2015.1009438
 193. Tan J., Surti B., Saab S. Pregnancy and cirrhosis. *Liver Transpl*. 2008;14(8):1081–91. DOI: 10.1002/lt.21572
 194. Ragusa R., Corsaro L.S., Frazzetto E., Bertino E., Belia M.A., Bertino G. Hepatitis C Virus Infection in Children and Pregnant Women: An Updated Review of the Literature on Screening and Treatments. *AJP Rep*. 2020;10(1):e121–27. DOI: 10.1053/s-0040-1709185
 195. Санитарно-эпидемиологические правила СП 3.1.3112-13 «Профилактика вирусного гепатита С» (утв. постановлением Главного государственного санитарного врача РФ от 22 октября 2013 г. № 58). [Sanitary and epidemiological rules SP 3.1.3112-13 "Prevention of viral hepatitis C" (approved by the Decree of the Chief State Sanitary Doctor of the Russian Federation on October 22, 2013 № 58). (In Russ.)].
 196. Chappell C.A., Scarsi K.K., Kirby B.J., Suri V., Gaggar A., Bogen D.L., et al. Ledipasvir plus sofosbuvir in pregnant women with hepatitis C virus infection: a phase 1 pharmacokinetic study. *Lancet Microbe*. 2020;1(5):e200–208. DOI: 10.1016/S2666-5247(20)30062-8

197. Yattoo G.N. Treatment of chronic hepatitis C with ledipasvir/sofosbuvir combination during pregnancy [Abstract]. *Hepatol Int.* 2018;12(2):292–93.
198. Sinclair S.M., Jones J.K., Miller R.K., Greene M.F., Kwo P.Y., Maddrey W.C. The Ribavirin Pregnancy Registry: An Interim Analysis of Potential Teratogenicity at the Mid-Point of Enrollment. *Drug Saf.* 2017;40(12):1205–18. DOI: 10.1007/s40264-017-0566-6
199. Spera A.M., Eldin T.K., Tosone G., Orlando R. Antiviral therapy for hepatitis C: Has anything changed for pregnant/lactating women? *World J Hepatol.* 2016;8(12):557–65. DOI: 10.4254/wjh.v8.i12.557
200. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Recommendations for prevention and control of hepatitis C virus (HCV) infection and HCV-related chronic disease. *MMWR Recomm Rep.* 1998;47(RR-19):1–39.
201. Resti M., Azzari C., Mannelli F., Moriondo M., Novembre E., de Martino M., et al. Mother to child transmission of hepatitis C virus: prospective study of risk factors and timing of infection in children born to women seronegative for HIV-1. Tuscany study group on hepatitis C virus infection. *BMJ.* 1998;317(7156):437–41. DOI: 10.1136/bmj.317.7156.437
202. Rowe I.A., Parker R., Armstrong M.J., Houlihan D.D., Mutimer D.J. Hepatitis A virus vaccination in persons with hepatitis C virus infection: consequences of quality measure implementation. *Hepatology.* 2012;56(2):501–6. DOI: 10.1002/hep.25683
203. Liu J., Wu H., Chen H. Immune response to hepatitis B vaccine in patients with chronic hepatitis C infection: A systematic review and meta-analysis. *Hepatol Res.* 2018;48(2):119–26. DOI: 10.1111/hepr.13008
204. Kramer J.R., Hachem C.Y., Kanwal F., Mei M., El-Serag H.B. Meeting vaccination quality measures for hepatitis A and B virus in patients with chronic hepatitis C infection. *Hepatology.* 2011; 53(1):42–52. DOI: 10.1002/hep.24024
205. Kramer J.R., Hachem C.Y., Kanwal F., Mei M., El-Serag H.B. Meeting vaccination quality measures for hepatitis A and B virus in patients with chronic hepatitis C infection. *Hepatology.* 2011;53(1):42–52. DOI: 10.1002/hep.24024
206. Gao X., Cui Q., Shi X., Su J., Peng Z., Chen X., et al. Prevalence and trend of hepatitis C virus infection among blood donors in Chinese mainland: a systematic review and meta-analysis. *BMC Infect Dis.* 2011;11:88. DOI: 10.1186/1471-2334-11-88
207. Pozzetto B., Memmi M., Garraud O., Roblin X., Berthelot P. Health care-associated hepatitis C virus infection. *World J Gastroenterol.* 2014;20(46):17265–78. DOI: 10.3748/wjg.v20.i46.17265
208. Thursz M., Fontanet A. HCV transmission in industrialized countries and resource-constrained areas. *Gastroenterol. Hepatol.* 2014;11:28–35. DOI: 10.1038/nrgastro.2013.17
209. Heffernan A., Cooke G.S., Nayagam S., Thursz M., Hallett T.B. Scaling up prevention and treatment towards the elimination of hepatitis C: a global mathematical model. *Lancet.* 2019;393(10178):1319–29. DOI: 10.1016/S0140-6736(18)32277-3

Приложение А2. Методология разработки клинических рекомендаций

Предлагаемые рекомендации имеют своей целью довести до практических врачей современные представления об этиологии и патогенезе ХВГС, а также ознакомить их с применяющимся в настоящее время алгоритмами ее диагностики и лечения.

Целевая аудитория данных клинических рекомендаций:

1. Врачи-инфекционисты;
2. Врачи-гастроэнтерологи;
3. Врачи общей практики (семейные врачи);
4. Врачи-терапевты.

Таблица П1. Шкала оценки уровней достоверности доказательств (УДД) для методов диагностики (диагностических вмешательств)

Table P1. Level of Evidence for diagnostic methods (diagnostic interventions)

УДД Level	Расшифровка Meaning
1	Систематические обзоры исследований с контролем референсным методом или систематический обзор рандомизированных клинических исследований с применением метаанализа Data derived from meta-analyses or systematic reviews or from (multiple) randomized trials with high quality
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 Individual reference control studies or separate randomized clinical trials and systematic reviews of studies of any design, with the exception of randomized clinical trials, using meta-analysis
3	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 Studies without sequential control by the reference method or studies with a reference method that is not independent of the method under study or non-randomized comparative studies, including cohort studies
4	Не сравнительные исследования, описание клинического случая Non-comparative studies, description of the clinical case
5	Имеется лишь обоснование механизма действия или мнение экспертов There is only a justification for the mechanism of action or the opinion of experts

Таблица П2. Уровни достоверности доказательств с указанием использованной классификации уровней достоверности доказательств (УДД)

Table P2. Level of evidence indicating the classification of evidence

УДД Level	Расшифровка Meaning
1	Систематический обзор рандомизированных клинических исследований с применением метаанализа Systematic review of randomized clinical trials using meta-analysis
2	Отдельные рандомизированные клинические исследования и систематические обзоры исследований любого дизайна, за исключением рандомизированных клинических исследований, с применением метаанализа Individual randomized clinical trials and systematic reviews of studies of any design, with the exception of randomized clinical trials, using meta-analysis
3	Не рандомизированные сравнительные исследования, в том числе когортные исследования Non-randomized comparative studies, including cohort studies
4	Не сравнительные исследования, описание клинического случая или серии случаев, исследование «случай – контроль» Non-comparative studies, description of a clinical case or a series of cases, case-control study
5	Имеется лишь обоснование механизма действия вмешательства (доклинические исследования) или мнение эксперта There is only a justification for the mechanism of action of the intervention (preclinical studies) or expert opinion

Таблица П3. Уровни убедительности рекомендаций (УУР) с указанием использованной классификации уровней убедительности рекомендаций

Table P3. Grade of Recommendations

УУР Level	Расшифровка Meaning
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) Strong recommendation (all outcomes considered are important, all studies are of high or satisfactory methodological quality, their conclusions on outcomes of interest are consistent)
B	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) Conditional recommendation (not all outcomes considered are important, not all studies are of high or satisfactory methodological quality, and/or their conclusions on outcomes of interest are not consistent)
C	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) Weak recommendation (lack of evidence of good quality (all outcomes considered are unimportant, all studies have low methodological quality and their conclusions on outcomes of interest are not consistent)

Порядок обновления клинических рекомендаций

Механизм обновления клинических рекомендаций предусматривает их систематическую актуализацию — не реже чем один раз в три года, а также при появлении новых данных с позиции доказательной медицины по вопросам диагностики, лечения, профилактики и реабилитации конкретных заболеваний, наличии обоснованных дополнений и/или замечаний к ранее утвержденным клиническим рекомендациям, но не чаще 1 раза в 6 месяцев.

Приложение А3. Справочные материалы

Данные клинические рекомендации разработаны с учетом следующих нормативно-правовых документов:

1. Приказ Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации от 31 января 2012 г. № 69н «Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи взрослым больным при инфекционных заболеваниях»;

2. Приказ Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации от 02.06.2010 г. № 415н «Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи населению при заболеваниях гастроэнтерологического профиля»;

3. Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 10 мая 2017 г. № 203н «Об утверждении критериев оценки качества медицинской помощи»;

4. Приказ Минздрава России от 07.11.2012 г. « 685н «Об утверждении стандарта специализированной медицинской помощи при хроническом вирусном гепатите С».

Схемы противовирусной терапии хронического вирусного гепатита С с учетом генотипа, опыта предшествующей терапии, наличия цирроза печени (названия лекарственных средств указаны в алфавитном порядке)

Пациентам, инфицированным ВГС ГТ 1
Схема 1 Велпатасвир + софосбувир** ВЕЛ+СОФ** 1 таб. (100/400 мг) 1 р/д. 12 недель — для пациентов без ЦП или с компенсированным ЦП, в том числе ранее получавших лечение ПегИФН** + РБВ** ± СОФ** и/или препаратами, ингибирующими NS3/4A, и пациентов с рецидивом ХГС после трансплантации печени и солидных органов. 24 недели — с добавлением РБВ** 1000 или 1200 мг при весе < 75 кг или ≥ 75 кг соответственно для пациентов без ЦП или с компенсированным ЦП печени, ранее получавшим лечение режимом, включающим препараты, ингибирующие NS5A, в том числе с рецидивом ХГС после трансплантации печени и солидных органов. Схема 2 Глекапревир + пибрентасвир** ГЛЕ+ПИБ** (100/40 мг) 3 таб. одновременно 1 р/д. 8 недель — для пациентов без ЦП или с ЦП, ранее не получавших лечение; для пациентов без ЦП, не ответивших на предыдущую терапию ПегИФН** + РБВ** ± СОФ** или СОФ** + РБВ**; 12 недель — для пациентов с ЦП, не ответивших на предыдущую терапию ПегИФН** + РБВ** ± СОФ** или СОФ** + РБВ**; 16 недель — для пациентов без ЦП или с ЦП с предшествующим опытом терапии препаратами, ингибирующими NS3/4A, без предшествующей терапии препаратами, ингибирующими NS5A; для пациентов с рецидивом ХГС после трансплантации печени или почки; 16 недель — для пациентов без ЦП или с ЦП с предшествующим опытом терапии препаратами, ингибирующими NS5A, без предшествующей терапии препаратами, ингибирующими NS3/4A, включая пациентов с рецидивом ХГС после трансплантации печени или почки. Схема 3 Гразопревир + элбасвир** ГРА+ЭЛБ** (100/50 мг) 1 таб. 1 р/д. 8 недель — для пациентов, ранее не получавших лечение, инфицированных субтипом 1b, без выраженного фиброза печени (F0–F2); 12 недель — для пациентов с субтипами 1a (с исходной концентрацией РНК ВГС менее 800 000 МЕ/мл) или 1b без ЦП или с компенсированным ЦП; 16 недель — с добавлением РБВ** для пациентов, инфицированных субтипом 1a, при исходной концентрации РНК ВГС более 800 000 МЕ/мл и/или при наличии полиморфизма NS5A.

Продолжение схемы на стр.116

Продолжение схемы

Схема 4**Даклатасвир** + нарлапревир** + ритонавир** 12 недель**

ДАК** 1 таб. (60 мг) 1 р/д + НРВ** 2 таб. (по 100 мг каждая) 1 р/д + р** 2 таб. (по 50 мг каждая) 1 р/д.
Для пациентов с субтипом 1b без ЦП без опыта ПВТ.

Схема 5**Даклатасвир** + софосбувир** 12 недель**

ДАК** 1 таб. (60 мг) 1 р/д + СОФ** 1 таб. (400 мг) 1 р/д.

12 недель — для пациентов без ЦП и с компенсированным ЦП, как ранее не получавших лечение, так и с предшествующей неэффективностью терапии ПегИФН** + РБВ** и/или препаратами, ингибирующими NS3/4A+/- СОФ**;

12 недель — с добавлением РБВ** 15 мг/кг/д для пациентов для пациентов с рецидивом инфекции после трансплантации печени.

Схема 6**Дасабувир; омбитасвир + паритапревир + ритонавир****

ДСВ 1 таб. (250 мг) 2 р/д; ОБВ + ПТВ/р** 2 табл. (по 12,5/75/50 мг) 1 р/д.

8 недель — для пациентов, ранее не получавших лечение, инфицированных субтипом 1b с фиброзом печени F0–F2;

12 недель — для пациентов, инфицированных субтипом 1b, не получавших лечение, с фиброзом печени F3–F4, а также для пациентов с опытом предыдущей терапии с включением ПегИФН** с фиброзом F0–F4; для пациентов, инфицированных субтипом 1a без ЦП с добавлением РБВ**;

24 недели — с добавлением РБВ** для пациентов, инфицированных субтипом 1a, с ЦП (12-недельная терапия с добавлением РБВ** может быть рассмотрена у этой категории пациентов с учетом опыта предшествующей терапии).

Схема 7**Ледипасвир + софосбувир**

ЛЕД+СОФ 1 таб. (90/400 мг) 1 р/д.

8 недель — для пациентов без ЦП, ранее не получавших лечение;

12 недель — для пациентов без ЦП, ранее получавших лечение ПегИФН** + РБВ** ± СОФ** и/или препаратами, ингибирующими NS3/4A, в том числе с рецидивом ХГС после трансплантации печени и солидных органов;

12 недель — с добавлением РБВ** 1000 мг при весе менее 75 кг или 1200 мг при весе не менее 75 кг; Для пациентов с компенсированным ЦП, ранее не получавших лечение или получавших лечение ПегИФН** + РБВ** ± СОФ** и/или препаратами, ингибирующими NS3/4A, в том числе с рецидивом ХГС после трансплантации печени и солидных органов;

24 недели — для пациентов с ЦП (в т.ч. после трансплантации — с добавлением РБВ**), ранее не получавших лечение или получавших лечение ПегИФН** + РБВ** и/или препаратами, ингибирующими NS3/4A, в том числе с рецидивом ХГС после трансплантации печени и солидных органов.

Схема 8**Нарлапревир** + ритонавир** + софосбувир****

НРВ** 2 таб. (по 100 мг каждая) 1 р/д + р** 2 таб. (по 50 мг каждая) 1 р/д + СОФ** 1 таб. (400 мг) 1 р/д.

#8 недель — для пациентов со слабовыраженным фиброзом и ВН менее 1 000 000 МЕ/мл можно рассмотреть 8 недель (по решению врачебной комиссии).

12 недель — для пациентов без ЦП (F0–F3), не получавших ПВТ.

Пациентам, инфицированным ВГС ГТ 2**Схема 1****Велпатасвир + софосбувир****

ВЕЛ+СОФ** 1 таб. (100/400 мг) 1 р/д.

12 недель — для пациентов без ЦП или с компенсированным ЦП, в том числе ранее получавших лечение ПегИФН** + РБВ** ± СОФ** и/или препаратами, ингибирующими NS3/4A, и пациентов с рецидивом ХГС после трансплантации печени и солидных органов.

24 недели — с добавлением РБВ** 1000 или 1200 мг при весе < 75 кг или ≥ 75 кг соответственно для пациентов без ЦП или с компенсированным ЦП печени, ранее получавших лечение режимом, включающим препараты, ингибирующие NS5A, в том числе с рецидивом ХГС после трансплантации печени и солидных органов.

Схема 2**Глекапревир + пибрентасвир****

ГЛЕ+ПИБ (100/40 мг) 3 таб. одновременно 1 р/д.

8 недель — для пациентов без ЦП или с ЦП, ранее не получавших лечение; для пациентов без ЦП, не ответивших на предыдущую терапию ПегИФН** + РБВ** ± СОФ** или СОФ** + РБВ**;**12 недель** — для пациентов с ЦП, не ответивших на предыдущую терапию ПегИФН** + РБВ** ± СОФ** или СОФ** + РБВ**; для пациентов с рецидивом ХГС после трансплантации печени или почки.**Схема 3****Даклатасвир** + софосбувир** 12 недель**

ДАК** 1 таб. (60 мг) 1 р/д + СОФ** 1 таб. (400 мг) 1 р/д.

12 недель — для пациентов без ЦП и с компенсированным ЦП, как ранее не получавших лечение, так и с предшествующей неэффективностью терапии ПегИФН** + РБВ** и/или препаратами, ингибирующими NS3/4A, ± СОФ**;**12 недель — с добавлением РБВ**** 15 мг/кг/д для пациентов для пациентов с рецидивом инфекции после трансплантации печени.**Пациентам, инфицированным ВГС ГТ 3****Схема 1****Велпатасвир + софосбувир****

ВЕЛ+СОФ** 1 таб. (100/400 мг) 1 р/д.

12 недель — для пациентов без ЦП, в том числе ранее получавших лечение ПегИФН** + РБВ** ± СОФ** и/или препаратами, ингибирующими NS3/4A, и пациентов с рецидивом ХГС после трансплантации печени и солидных органов;**24 недели — с добавлением РБВ**** 1000 или 1200 мг при весе < 75 кг или ≥ 75 кг соответственно для пациентов без ЦП или с компенсированным ЦП печени, ранее получавших лечение режимом, включающим препараты, ингибирующие NS5A, в том числе с рецидивом ХГС после трансплантации печени и солидных органов.**Схема 2****Глекапревир + пибрентасвир****

ГЛЕ+ПИБ (100/40 мг) 3 таб. одновременно 1 р/д.

8 недель — для пациентов без ЦП или с ЦП, ранее не получавших лечение;**16 недель** — для пациентов без ЦП или с ЦП, ранее получавших ПегИФН** + РБВ** ± СОФ**, СОФ** + РБВ**;**Схема 3****Гразопревир + элбасвир** + софосбувир 12 недель**

ГРА+ЭЛБ** (100/50 мг) 1 таб. 1 р/д + СОФ** 1 таб. (400 мг) 1 р/д.

Для пациентов без ЦП и с компенсированным ЦП, ранее не получавших ПВТ.

Схема 4**Даклатасвир** + софосбувир****

ДАК** 1 таб. (60 мг) 1 р/д + СОФ** 1 таб. (400 мг) 1 р/д.

12 недель — для пациентов без ЦП, как ранее не получавших лечение, так и с предшествующей неэффективностью терапии ПегИФН** + РБВ** и/или препаратами, ингибирующими NS3/4A, ± СОФ**;**12 недель — с добавлением РБВ**** 15 мг/кг/д

для пациентов для пациентов с рецидивом инфекции после трансплантации печени;

24 недели — с добавлением РБВ** 15 мг/кг/д или без него

для пациентов с компенсированным циррозом как ранее не получавших лечение, так и с предшествующей неэффективностью терапии ПегИФН** + РБВ** ± СОФ** и/или препаратов, ингибирующих NS3/4A.

Продолжение схемы на стр. 118

Продолжение схемы

Схема 5**Ледипасвир + софосбувир + рибавирин** 24 недели**

ЛЕД+СОФ 1 таб. (90/400 мг) 1 р/д + РБВ** 1000 или 1200 мг при весе < 75 кг или ≥ 75 кг соответственно.

Для пациентов с компенсированным ЦП и/или ранее получавших лечение ПегИФН** + РБВ** ± СОФ** и/или препаратами, ингибирующими NS3/4A.

Пациентам, инфицированным ВГС ГТ 4**Схема 1****Велпатасвир + софосбувир****

ВЕЛ+СОФ** 1 таб. (100/400 мг) 1 р/д.

12 недель — для пациентов без ЦП или с компенсированным ЦП, в том числе ранее получавших лечение ПегИФН** + РБВ** ± СОФ** и/или препаратами, ингибирующими NS3/4A, и пациентов с рецидивом ХГС после трансплантации печени и солидных органов;

24 недели — с добавлением РБВ** 1000 или 1200 мг при весе < 75 кг или ≥ 75 кг соответственно для пациентов без ЦП или с компенсированным ЦП печени, ранее получавших лечение режимом, включающим препараты, ингибирующие NS5A, в том числе с рецидивом ХГС после трансплантации печени и солидных органов.

Схема 2**Глекапревир + пибрентасвир****

ГЛЕ+ПИБ** (100/40 мг) 3 таб. одновременно 1 р/д.

8 недель — для пациентов без ЦП или с ЦП, ранее не получавших лечение; для пациентов без ЦП, не ответивших на предыдущую терапию ПегИФН** + РБВ** ± СОФ** или СОФ** + РБВ**;

12 недель — для пациентов с ЦП, не ответивших на предыдущую терапию ПегИФН** + РБВ** ± СОФ** или СОФ** + РБВ**;

для пациентов с рецидивом ХГС после трансплантации печени или почки.

Схема 3**Гразопревир + элбасвир****

ГРА+ЭЛБ** (100/50 мг) 1 таб. 1 р/д.

12 недель — для пациентов с исходной концентрацией РНК ВГС менее 800 000 МЕ/мл.

16 недель — в комбинации с РБВ**, для пациентов, инфицированных субтипом 4, при исходной концентрации РНК ВГС более 800 000 МЕ/мл.

Схема 4**Даклатасвир** + софосбувир****

ДАК** 1 таб. (60 мг) 1 р/д + СОФ** 1 таб. (400 мг) 1 р/д.

12 недель — для пациентов без ЦП и с компенсированным ЦП, как ранее не получавших лечение, так и с предшествующей неэффективностью терапии ПегИФН** + РБВ** и/или препаратами, ингибирующими NS3/4A, ± СОФ**;

12 недель — с добавлением РБВ** 15 мг/кг/д для пациентов с рецидивом инфекции после трансплантации печени.

Схема 5**Ледипасвир + софосбувир**

ЛЕД+СОФ 1 таб. (90/400 мг) 1 р/д.

12 недель — для пациентов без ЦП, в том числе ранее получавших лечение ПегИФН** + РБВ** и/или препаратами, ингибирующими NS3/4A;

12 недель — с добавлением РБВ** 1000 мг при весе менее 75 кг или 1200 мг при весе не менее 75 кг; Для пациентов с компенсированным ЦП, ранее получавших лечение и ранее не получавших лечение ПегИФН** + РБВ** ± СОФ** и/или препаратами, ингибирующими NS3/4A;

24 недели — для пациентов с компенсированным ЦП, ранее не получавших лечение или ранее получавших лечение ПегИФН** + РБВ** ± СОФ** и/или препаратами, ингибирующими NS3/4A

Пациентам с декомпенсированным ЦП

Схема 1 (все ГТ)**Велпатавир + софосбувир** + рибавирин** 12 недель**

ВЕЛ+СОФ** 1 таб. (100/400 мг) 1 р/д + РБВ** 1000 или 1200 мг при весе < 75 кг или ≥ 75 кг соответственно.

Для пациентов с декомпенсированным ЦП (класс В или С), в том числе у пациентов с предшествующей неудачей ПегИФН** + РБВ** ± СОФ** и/или препаратами, ингибирующими NS3/4A, и пациентов с рецидивом ХГС после пересадки печени и солидных органов. Для пациентов с ЦП класса С по классификации Child – Pugh до трансплантации следует начинать с начальной дозы РБВ** 600 мг, которую можно титровать до максимума в 1000/1200 мг (1000 мг для пациентов весом < 75 кг и 1200 мг для пациентов весом ≥ 75 кг) при хорошей переносимости.

Для пациентов с опытом лечения препаратами, ингибирующими NS5A, длительность лечения следует увеличить до 24 недель.

Схема 2 (для ГТ 1, 2, 3, 4)**Даклатасвир** + софосбувир** + рибавирин****

ДАК** 1 таб. (60 мг) 1 р/д + СОФ** 1 таб. (400 мг) 1 р/д + РБВ** 15 мг/кг/д.

12 недель — для пациентов с циррозом класса В по Child – Pugh как ранее не получавших лечение, так и с предшествующей неэффективностью терапии ПегИФН** + РБВ** ± СОФ** и/или препаратами, ингибирующими NS3/4A;

24 недели — для пациентов с циррозом класса С по Child – Pugh, как ранее не получавших лечение, так и с предшествующей неэффективностью терапии ПегИФН** + РБВ** ± СОФ** и/или препаратами, ингибирующими NS3/4A. Для пациентов с непереносимостью РБВ** может рассматриваться режим без РБВ**.

Схема 3 (для ГТ 1,4–6)**Ледипасвир + софосбувир + рибавирин** 12 недель**

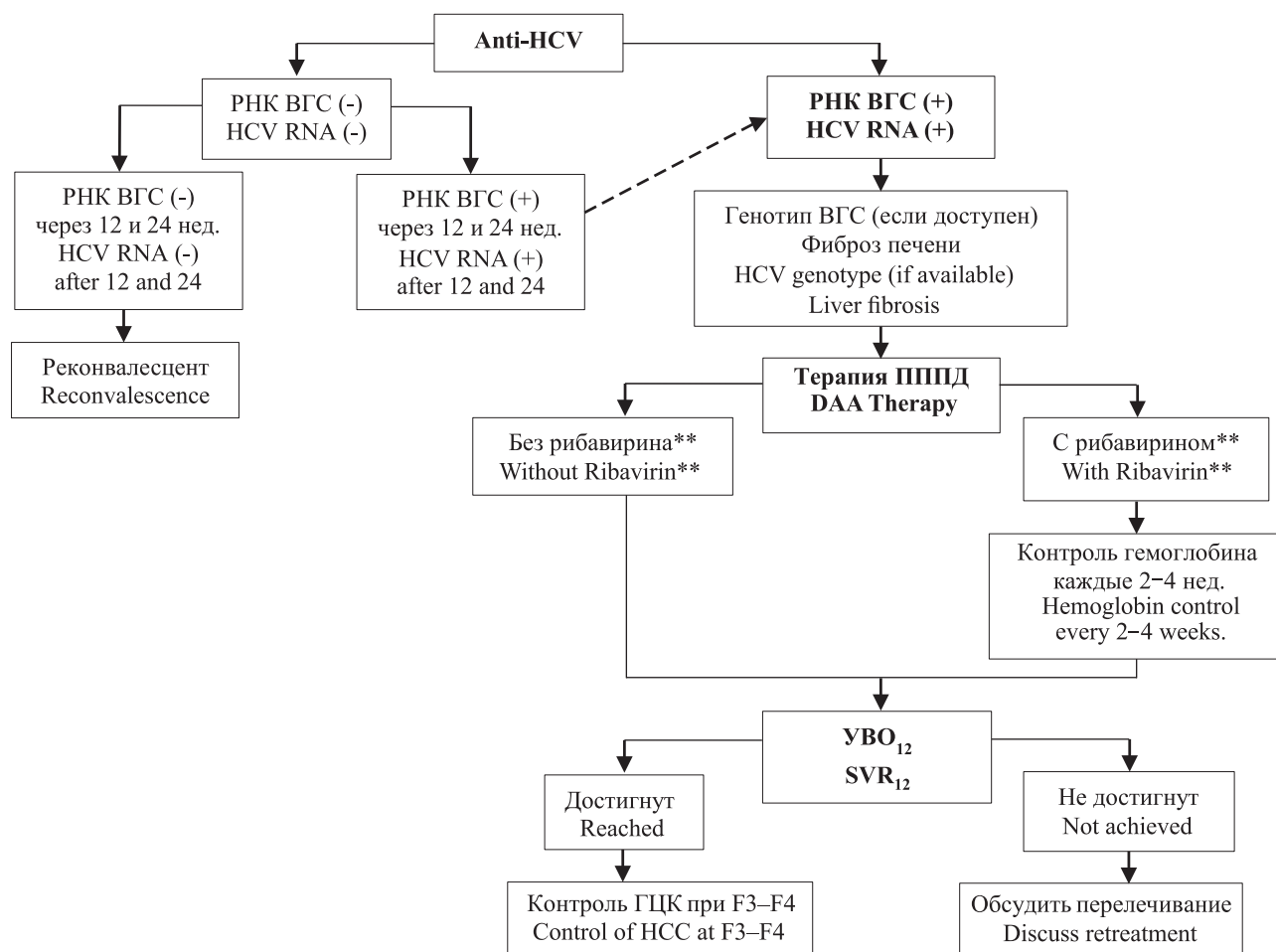
ЛЕД+СОФ 1 таб. (90/400 мг) 1 р/д + РБВ** 1000 или 1200 мг при весе < 75 кг или ≥ 75 кг соответственно.

Для пациентов с декомпенсированным ЦП, ранее получавших лечение и ранее не получавших лечение ПегИФН** + РБВ** ± СОФ** и/или препаратами, ингибирующими NS3/4A. Для пациентов с ЦП класса С по классификации Child – Pugh до трансплантации следует начинать с начальной дозы РБВ** 600 мг, которую можно титровать до максимума в 1000/1200 мг (1000 мг для пациентов весом < 75 кг и 1200 мг для пациентов весом ≥ 75 кг) при хорошей переносимости.

Если наблюдается непереносимость РБВ**, можно рассмотреть применение ЛЕД+СОФ без РБВ** в течение 24 недель.

Приложение Б. Алгоритмы действий врача

Диагностика, лечение ХВГС



Приложение В. Информация для пациента

Уважаемый пациент! У Вас гепатит С. Современными лекарствами возможно полностью излечиться от данного заболевания. Это позволит не допустить развитие таких осложнений, как цирроз и рак печени. Обычно болезнь протекает без симптомов и выявляется при случайном обследовании. Однако это не значит, что ее не следует лечить. Объем терапии определит Ваш лечащий врач. Он / Она же определит перечень необходимых исследований и их периодичность. Вам не следует самостоятельно отменять или заменять препараты, даже если Вы чувствуете себя лучше или считаете себя здоровым человеком. По всем появляющимся вопросам обращайтесь к лечащему врачу.

Приложение Г. Шкалы оценки, приведенные в клинических рекомендациях

Приложение Г1. Оценка степени тяжести цирроза печени по шкале Child – Pugh

Название на русском языке: Оценка степени тяжести цирроза печени по шкале Child – Pugh
 Источник: Durand F., Valla D. Assessment of the prognosis of cirrhosis: Child–Pugh versus MELD. Journal of hepatology. 2005;42(1):S100–7.

Тип: шкала оценки

Назначение: оценка степени тяжести цирроза печени

Оцениваемые параметры Parameter	Число баллов в зависимости от значения параметра Numerical Score		
	1 балл 1 point	2 балла 2 points	3 балла 3 points
Асцит Ascites	Отсутствует None	Мягкий (легко поддается лечению) Slight (easy to treat)	Напряженный (плохо контролируемый) Severe (poorly controlled)
Общий билирубин, мкмоль/л (мг/дл) Total bilirubin, umol/L (mg/dL)	< 34 (< 2)	34–50 (2–3)	> 50 (> 3)
Альбумин крови, г/л Albumin, mg/l	> 3,5	2,8–3,5	< 2,8
Печеночная энцефалопатия Hepatic encephalopathy	Отсутствует None	I–II ст. (легкая, терапевтически контролируемая) Slight/moderate	III–IV ст. (тяжелая, плохо контролируемая) Moderate/severe
ПТИ, % или ПТВ, сек или МНО	> 60 или 1–4 или < 1,70	40–60 или 4–6 или 1,71–2,20	< 40 или > 6 или > 2,20
PTI, % or PTV, sec or INR	> 60 or 1–4 or < 1.70	40–60 or 4–6 or 1.71 –2.20	< 40 or > 6 or > 2.20

Ключ (интерпретация)

Баллы выставляются в зависимости от значения каждого из параметров от 1 до 3, после чего суммируются. Оценка выживаемости больных ЦП в зависимости от полученных баллов:

Класс по Чайлду – Пью Child – Pugh Class	Баллы Points	Годичная выживаемость, % 1-year survival rate, %	Двухлетняя выживаемость, % 2-years survival rate, %
A	5–6	100	85
B	7–9	81	57
C	10–15	45	35

Приложение Г2. Расчет индекса фиброза APRI

Название: Расчет индекса фиброза APRI

Источник: Yen Y.H., et al. APRI and FIB-4 in the evaluation of liver fibrosis in chronic hepatitis C patients stratified by AST level. PloS one. 2018;13(6):e0199760.

Тип: индекс

Содержание: Расчетная формула:

$APRI = (AST / VGH \text{ AST}) \times 100 / \text{тромбоциты} (10^9/\text{л})$

AST – значение аспарагиновой аминотрансферазы пациента

VGH AST – верхняя граница нормы AST

Тромбоциты ($10^9/\text{л}$) – число тромбоцитов пациента в 1 л крови

Ключ (интерпретация):

Значение APRI APRI Value	Вывод Conclusion	Шкала оценки Rating scale
>2,0	F4	METAVIR
$\geq 1,5$	F3–F4	METAVIR
0,5–1,5	Сомнительный результат Questionable result	
<0,5	F0–F2	METAVIR

Приложение Г3. Расчет индекса фиброза FIB-4

Название: Расчет индекса фиброза FIB-4

Источник: Yen Y.H., et al. APRI and FIB-4 in the evaluation of liver fibrosis in chronic hepatitis C patients stratified by AST level. PloS one. 2018;13(6):e0199760.

Тип: индекс

Содержание: Расчетная формула:

FIB-4 = Возраст (лет) × АСТ / тромбоциты (10⁹/л) × √АЛТ

Возраст — возраст пациента (лет)

АСТ — значение аспарагиновой аминотрансферазы пациента

Тромбоциты (10⁹/л) — число тромбоцитов пациента в 1 л крови

√АЛТ — квадратный корень значения АЛТ пациента

Ключ (интерпретация):

Значение FIB-4 FIB-4 Value	Вывод Conclusion	Шкала оценки Rating scale
> 3,25	F3–F4	METAVIR
< 1,45	F0–F2	METAVIR
1,45–3,25	Сомнительный результат Questionable result	

Приложение Г4. Стадии фиброза печени по шкале METAVIR

Название: Шкала METAVIR

Источник: Shiha G., Zalata K. Ishak versus METAVIR: terminology, convertibility and correlation with laboratory changes in chronic hepatitis C. Liver biopsy. 2011;10:155–70.

Тип: шкала

Содержание и ключ (интерпретация):

F0	Фиброз отсутствует No fibrosis
F1	Звездчатое расширение портальных трактов без образования септ Fibrosis expansion into some portal areas
F2	Расширение портальных трактов с единичными портопортальными септами Fibrosis expansion in most portal areas, with occasional portal-to-portal bridging
F3	Многочисленные портоцентральные септы без цирроза Fibrosis expansion of portal areas with marked bridging, including portal-to-portal and portal-to-central bridging
F4	Цирроз Cirrhosis

Сведения об авторах

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

Чуланов Владимир Петрович — профессор, доктор медицинских наук, заместитель директора по научной работе и инновационному развитию ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр фтизиопульмонологии и инфекционных заболеваний» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Контактная информация: chulanov_v_p_1@staff.sechenov.ru;
127473, г. Москва, ул. Достоевского, д. 4, корп. 2.

Information about the authors

Vladimir T. Ivashkin — Dr. Sci. (Med.), RAS Academician, Prof., Head of the Department of Propaedeutics of Internal Diseases, Gastroenterology and Hepatology, Director of the Clinic for Propaedeutics of Internal Diseases, Gastroenterology and Hepatology. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).

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

Vladimir P. Chulanov — Dr. Sci. (Med.), Prof., Deputy Director for Research and Innovative Development, National Medical Research Center for Phthisiopulmonology and Infectious Diseases.

Contact information: chulanov_v_p_1@staff.sechenov.ru;
127473, Moscow, Dostoevsky str., 4, building 2.

Мамонова Нина Алексеевна — гастроэнтеролог, гепатолог, терапевт ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр фтизиопульмонологии и инфекционных заболеваний» Министерства здравоохранения Российской Федерации. Контактная информация: nina.mamonova@mail.ru; 127473, г. Москва, ул. Достоевского, д. 4, корп. 2.

Маевская Марина Викторовна — доктор медицинских наук, профессор, ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет). 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). Контактная информация: zharkovamaria@mail.ru; 119435, г. Москва, ул. Погодинская, д. 1, стр. 1. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5939-1032>

Тихонов Игорь Николаевич* — ассистент кафедры пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии, врач-гастроэнтеролог отделения гепатологии 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: antihbs@gmail.com; 119435, г. Москва, ул. Погодинская, д. 1, стр. 1. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0532-9126>

Богомолов Павел Олегович — кандидат медицинских наук, руководитель отделения гепатологии ГБУЗ Московской области «Московский областной научно-исследовательский клинический институт имени М.Ф. Владимирского». Контактная информация: Bpo73@list.ru; 129110, г. Москва, ул. Щепкина, д. 61/2. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2346-1216>

Волчкова Елена Васильевна — доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой инфекционных болезней ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет). Контактная информация: volchkova_e_v@staff.sechenov.ru; 119435, г. Москва, ул. Погодинская, д. 1, стр. 1.

Дмитриев Александр Сергеевич — кандидат медицинских наук, врач-инфекционист, руководитель Центра эпидемически значимых инфекционных болезней ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр фтизиопульмонологии и инфекционных заболеваний». Контактная информация: 127473, г. Москва, ул. Достоевского, д. 4, корп. 2.

Знойко Ольга Олеговна — доктор медицинских наук, доцент, профессор кафедры инфекционных болезней и эпидемиологии ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации. Контактная информация: olgaznoyko@yandex.ru; 127473, г. Москва, ул. Делегатская, 20, стр. 1. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4965-596X>

Nina A. Mamonova — gastroenterologist, hepatologist, internist, National Medical Research Center for Phthisiopulmonology and Infectious Diseases. Contact information: nina.mamonova@mail.ru; 127473, Moscow, Dostoevsky str., 4, building 2.

Marina V. Maevskaya — Dr. Sci. (Med.), Prof., Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). Contact information: mvmaevskaya@me.com; 119435, Moscow, Pogodinskaya str., 1, building 1. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8913-140X>

Maria S. Zharkova — Cand. Sci. (Med.), Head of the Department of Hepatology, Clinic of Propaedeutics of Internal Diseases, Gastroenterology and Hepatology. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). Contact information: zharkovamaria@mail.ru; 119435, Moscow, Pogodinskaya str., 1, building 1. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5939-1032>

Igor N. Tikhonov* — Assist. Prof., Department of Propaedeutics of Internal Diseases, Gastroenterology and Hepatology, gastroenterologist of the Department of Hepatology of the Clinic of Propaedeutics of Internal Diseases, Gastroenterology and Hepatology, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). Contact information: antihbs@gmail.com; 119435, Moscow, Pogodinskaya str., 1, building 1. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0532-9126>

Pavel O. Bogomolov — Cand. Sci. (Med.), Head of the Department of Hepatology, M.F. Vladimirsky Moscow Regional Research Clinical Institute. Contact information: Bpo73@list.ru; 129110, Moscow, Shchepkina str., 61/2. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2346-1216>

Elena V. Volchkova — Dr. Sci. (Med.), Prof., Head of the Department of Infectious Diseases, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). Contact information: volchkova_e_v@staff.sechenov.ru; 119435, Moscow, Pogodinskaya str., 1, building 1.

Alexander S. Dmitriev — Cand. Sci. (Med.), infectious disease specialist, Head of the Center for Epidemiologically Significant Infectious Diseases, National Medical Research Center for Phthisiopulmonology and Infectious Diseases. Contact Information: 127473, Moscow, Dostoevsky str., 4, building 2.

Olga O. Znoiko — Dr. Sci. (Med.), Prof., Department of Infectious Diseases and Epidemiology, Moscow State University of Medicine and Dentistry. Contact information: olgaznoyko@yandex.ru; 127473, Moscow, Delegatskaya str., 20, building 1. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4965-596X>

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

Климова Елена Анатольевна — доктор медицинских наук, доцент, профессор кафедры инфекционных болезней и эпидемиологии ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова». Контактная информация: elena_klimova@mail.ru; 127473, г. Москва, ул. Делегатская, 20, стр. 1. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4319-8144>

Козлов Константин Вадимович — доктор медицинских наук, доцент кафедры инфекционных болезней (с курсом медицинской паразитологии и тропических заболеваний) ФГБВОУ ВПО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» Министерства обороны Российской Федерации. Контактная информация: kosttiak@mail.ru; 194044, г. Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 6.

Кравченко Ирина Эдуардовна — доктор медицинских наук, профессор кафедры инфекционных болезней ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации. Контактная информация: 420012, г. Казань, ул. Бутлерова, д. 49.

Малинникова Елена Юрьевна — доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой вирусологии ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования». Контактная информация: malinacgb@mail.ru; 125993, г. Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1.

Масленников Роман Вячеславович — кандидат медицинских наук, ассистент кафедры пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный университет им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет) Министерства здравоохранения Российской Федерации; врач общей практики ГБУЗ «Консультативно-диагностический центр № 2 Департамента здравоохранения города Москвы». Контактная информация: mmmm00@yandex.ru; 119435, г. Москва, ул. Погодинская, д. 1, стр. 1. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7513-1636>

Михайлов Михаил Иванович — доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент РАН, заведующий лабораторией вирусных гепатитов ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова». Контактная информация: michmich2@yandex.ru; 195067, г. Санкт-Петербург, Пискаревский пер., д. 47.

Новак Ксения Егоровна — кандидат медицинских наук, доцент кафедры инфекционных болезней взрослых и эпидемиологии ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет». Контактная информация: kseniya.novak@mail.ru; 194100, г. Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9633-4328>

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>

Elena A. Klimova — Dr. Sci. (Med.), Prof., Department of Infectious Diseases and Epidemiology, Moscow State University of Medicine and Dentistry. Contact information: elena_klimova@mail.ru; 127473, Moscow, Delegatskaya str., 20, building 1. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4319-8144>

Konstantin V. Kozlov — Dr. Sci. (Med.), Assoc. Prof., Department of Infectious Diseases, Kirov Military Medical Academy. Contact information: kosttiak@mail.ru; 194044, St. Petersburg, Akademika Lebedeva str., 6.

Irina E. Kravchenko — Dr. Sci. (Med.), Prof., Department of Infectious Diseases, Kazan State Medical University. Contact Information: 420012, Kazan, Butlerova str., 49.

Elena Yu. Malinnikova — Dr. Sci. (Med.), Prof., Head of the Department of Virology, Russian Medical Academy of Continuing Professional Education. Contact information: malinacgb@mail.ru; 125993, Moscow, Barrikadnaya str., 2/1, building 1.

Roman V. Maslennikov — Cand. Sci. (Med.), Assist. Prof., Department of Propaedeutics of Internal Diseases, Gastroenterology and Hepatology, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); general practitioner, Consulting and Diagnostic Center No. 2 of the Moscow Health Department. Contact information: mmmm00@yandex.ru; 119435, Moscow, Pogodinskaya str., 1, building 1. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7513-1636>

Mikhail I. Mikhailov — Dr. Sci. (Med.), Prof., RAS Corresponding Member, Head of the Laboratory of Viral Hepatitis, North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov. Contact information: michmich2@yandex.ru; 195067, St. Petersburg, Piskarevsky per., 47.

Ksenia E. Novak — Cand. Sci. (Med.), Assoc. Prof., Department of Infectious Diseases of Adults and Epidemiology, St. Petersburg State Pediatric Medical University. Contact information: kseniya.novak@mail.ru; 194100, St. Petersburg, Litovskaya str., 2. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9633-4328>

Igor G. Nikitin — Dr. Sci. (Med.), Prof., Head of the Department of Hospital Therapy No. 2, Pirogov Russian National Research Medical University. Contact information: igor.nikitin.64@mail.ru; 117997, Moscow, Ostrovityanova str., 1. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1699-0881>

Сюткин Владимир Евгеньевич — доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник отделения трансплантации печени ГБУЗ «Научно-исследовательский институт скорой помощи имени Н.В. Склифосовского Департамента здравоохранения города Москвы», профессор кафедры хирургии с курсами онкохирургии, эндоскопии, хирургической патологии, клинической трансплантологии и органного донорства ФГБУ «Государственный научный центр Российской Федерации — Федеральный медицинский биофизический центр им. А.И. Бурназяна». ФМБА России.
Контактная информация: vladysutkin@gmail.com;
129010, г. Москва, Большая Сухаревская площадь, 3.
123098, Москва, ул. Маршала Новикова, д. 23.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8391-5211>

Есауленко Елена Владимировна — доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой инфекционных болезней взрослых и эпидемиологии ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет».
Контактная информация:
194100, г. Санкт-Петербург, ул. Литовская, д.2.

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: sheptulin_a_a@staff.sechenov.ru;
119435, г. Москва, ул. Погодинская ул., д. 1, стр. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1395-9566>

Широкова Елена Николаевна — доктор медицинских наук, профессор кафедры пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет).
Контактная информация: elshirokova@yandex.ru;
119435, г. Москва, ул. Погодинская, д. 1, стр. 1.

Ющук Николай Дмитриевич — академик РАН, доктор медицинских наук, профессор, президент ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова».
Контактная информация: prof.uyshuk@gmail.com;
127473, г. Москва, ул. Делегатская, д. 20, стр. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1928-4747>

Vladimir E. Syutkin — Dr. Sci. (Med.), Leading Researcher, Department of Liver Transplantation, Sklifosovsky Clinical and Research Institute for Emergency Medicine; Prof., Department of Surgery with courses in oncosurgery, endoscopy, surgical pathology, clinical transplantology and organ donation, Burnazyan Federal Medical Biophysical Center.
Contact information: vladysutkin@gmail.com;
129010, Moscow, Bolshaya Sukharevskaya square, 3.
123098, Moscow, Marshala Novikova str., 23.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8391-5211>

Elena V. Esaulenko — Dr. Sci. (Med.), Prof., Head of the Department of Adult Infectious Diseases and Epidemiology, St. Petersburg State Pediatric Medical University.
Contact information:
194100, St. Petersburg, Lithuanian str., 2.

Arkady A. Sheptulin — Dr. Sci. (Med.), Prof., Department of Propaedeutics of Internal Diseases, Gastroenterology and Hepatology, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).
Contact information: sheptulin_a_a@staff.sechenov.ru;
119435, Moscow, Pogodinskaya str., 1, building 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1395-9566>

Elena N. Shirokova — Dr. Sci. (Med.), Prof., Department of Propaedeutics of Internal Diseases, Gastroenterology and Hepatology, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).
Contact information: elshirokova@yandex.ru;
119435, Moscow, Pogodinskaya str., 1, building 1.

Nikolai D. Yushchuk — RAS Academician, Dr. Sci. (Med.), Prof., President, Moscow State University of Medicine and Dentistry.
Contact information: prof.uyshuk@gmail.com;
127473, Moscow, Delegatskaya str., 20, building 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1928-4747>

Поступила: 09.04.2022 Принята: 15.11.2022 Опубликована: 27.02.2023
Submitted: 09.04.2022 Accepted: 15.11.2022 Published: 27.02.2023



Clinical Practice Guidelines of the Russian Society for the Study of the Liver, the Russian Gastroenterological Association, the National Scientific Society of Infectious Disease Specialists for the Diagnosis and Treatment of Chronic Hepatitis C

Vladimir T. Ivashkin¹, Vladimir P. Chulanov², Nina A. Mamonova², Marina V. Maevskaya¹, Maria S. Zharkova¹, Igor N. Tikhonov^{1,*}, Pavel O. Bogomolov³, Elena V. Volchkova¹, Alexander S. Dmitriev¹, Olga O. Znojko⁴, Elena A. Klimova⁴, Konstantin V. Kozlov⁵, Irina E. Kravchenko⁶, Elena Yu. Malinnikova⁷, Roman V. Maslennikov¹, Mikhail I. Mikhailov⁸, Ksenia E. Novak⁹, Igor G. Nikitin¹⁰, Vladimir E. Syutkin^{11,12}, Elena V. Esaulenko⁹, Arkady A. Sheptulin¹, Elena N. Shirokova¹, Pyotr Y. Tkachenko¹, Nikolay D. Yushchuk⁴

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

² Center for Epidemiologically Significant Infectious Diseases, National Medical Research Center for Phthiopulmonology and Infectious Diseases, Moscow, Russian Federation

³ M.F. Vladimirovsky Moscow Regional Research Clinical Institute, Moscow, Russian Federation

⁴ Moscow State University of Medicine and Dentistry, Moscow, Russian Federation

⁵ Kirov Military Medical Academy, Saint Petersburg, Russian Federation

⁶ Kazan State Medical University, Kazan, Russian Federation

⁷ Department of Virology, Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Moscow, Russian Federation

⁸ North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, Saint Petersburg, Russian Federation

⁹ Saint-Petersburg State University, Saint Petersburg, Russian Federation

¹⁰ Pirogov Russian National Research University, Moscow, Russian Federation

¹¹ Sklifosovsky Clinical and Research Institute for Emergency Medicine, Moscow, Russian Federation

¹² Russian State Research Center – Burnazyan Federal Medical Biophysical Center, Moscow, Russian Federation

Aim: diagnosis and treatment algorithms in the clinical recommendations intended for general practitioners, gastroenterologists, infectious disease specialists, hepatologists on the of chronic hepatitis C are presented.

Summary. Chronic viral hepatitis C is a socially significant infection, the incidence of which in the Russian Federation remains significantly high. Over the past 10 years, great progress has been made in the treatment of hepatitis C — direct acting antiviral drugs have appeared. The spectrum of their effectiveness allows to achieve a sustained virological response in more than 90 % of cases, even in groups that were not previously considered even as candidates for therapy or were difficult to treat — patients receiving renal replacement therapy, after liver transplantation (or other organs), at the stage of decompensated liver cirrhosis, HIV co-infected, etc. Interferons are excluded from the recommendations due to their low effectiveness and a wide range of adverse events. The indications for the treatment have been expanded, namely, the fact of confirmation of viral replication. The terms of dispensary observation of patients without cirrhosis of the liver have been reduced (up to 12 weeks after the end of therapy). Also, these recommendations present approaches to active screening of hepatitis in risk groups, preventive and rehabilitation measures after the end of treatment.

Conclusion. Great success has been achieved in the treatment of chronic hepatitis C. In most cases, eradication of viral HCV infection is a real task even in patients at the stage of cirrhosis of the liver, with impaired renal function, HIV co-infection, after solid organs transplantation.

Keywords: hepatitis C, virus, HCV infection, liver cirrhosis, liver transplantation, co-infection, liver cancer, drugs with direct antiviral action, ribavirin

Conflict of Interest: the authors declare no conflicts of interest.

For citation: Ivashkin V.T., Chulanov V.P., Mamonova N.A., Maevskaya M.V., Zharkova M.S., Tikhonov I.N., Bogomolov P.O., Volchkova E.V., Dmitriev A.S., Znojko O.O., Klimova E.A., Kozlov K.V., Kravchenko I.E., Malinnikova E.Yu. 7, Maslennikov R.Vy., Mikhailov M.I., Novak K.E., Nikitin I.G., Syutkin V.E., Esaulenko E.V., Sheptulin A.A., Shirokova E.N., Tkachenko P.Ye., Yushchuk N.D. Clinical Practice Guidelines of the Russian Society for the Study of the Liver, the Russian Gastroenterological Association, the National Scientific Society of Infectious

Disease Specialists for the Diagnosis and Treatment of Chronic Hepatitis C. Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology. 2023;33(1):84–125. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2023-33-1-84-125>

Клинические рекомендации Российского общества по изучению печени, Российской гастроэнтерологической ассоциации, Национального научного общества инфекционистов по диагностике и лечению хронического вирусного гепатита С

В.Т. Ивашкин¹, В.П. Чуланов², Н.А. Мамонова², М.В. Маевская¹, М.С. Жаркова¹, И.Н. Тихонов^{1,*}, П.О. Богомолов³, Е.В. Волчкова¹, А.С. Дмитриев¹, [О.О. Знойко⁴], Е.А. Климова⁴, К.В. Козлов⁵, И.Э. Кравченко⁶, Е.Ю. Малинникова⁷, Р.В. Маслеников¹, М.И. Михайлов⁸, К.Е. Новак⁹, И.Г. Никитин¹⁰, В.Е. Сюткин^{11,12}, Е.В. Эсауленко⁹, А.А. Шептулин¹, Е.Н. Широкова¹, Е.Д. Ющук⁴

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

² ФГБУ «Национальный исследовательский медицинский центр фтизиопульмонологии и инфекционных заболеваний» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Российская Федерация

³ ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Российская Федерация

⁴ ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Российская Федерация

⁵ ФГБВОУ ВПО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» Министерства обороны России, Санкт-Петербург, Российская Федерация

⁶ ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Казань, Российская Федерация

⁷ ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Российская Федерация

⁸ ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Российская Федерация

⁹ ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Российская Федерация

¹⁰ ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский университет им. Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Российская Федерация

¹¹ ГБУЗ «Научно-исследовательский институт скорой помощи им. Н.В. Склифосовского Департамента здравоохранения города Москвы» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Российская Федерация

¹² ФГБУ «Государственный научный центр Российской Федерации – Федеральный медицинский биофизический центр им. А.И. Бурназяна» Федерального медико-биологического агентства, Москва, Российская Федерация

Цель исследования: в клинических рекомендациях, предназначенных для врачей-терапевтов, врачей общей практики, гастроэнтерологов, инфекционистов, представлены современные положения по диагностике и лечению хронического гепатита С.

Основное содержание. Хронический вирусный гепатит С — социально значимая инфекция, заболеваемость которой в Российской Федерации остается высокой. За последние 10 лет достигнуты большие успехи в лечении гепатита С — появились препараты с прямым противовирусным действием. Спектр их эффективности позволяет достичь устойчивого вирусологического ответа более чем в 90 % случаев, даже в группах, которые ранее не рассматривались как кандидаты на терапию или были трудными для излечения: пациенты, получающие заместительную почечную терапию, после трансплантации печени и других органов, на стадии декомпенсированного цирроза печени, с коинфекцией ВИЧ и др. Из рекомендаций исключены препараты интерферонов ввиду их низкой эффективности и широкого спектра нежелательных явлений. Расширены показания к назначению лечения, а именно — факт подтверждения репликации вируса. Сокращены сроки диспансерного наблюдения пациентов без цирроза печени (до 12 недель после окончания терапии). Также в данных рекомендациях представлены подходы к активному скринингу гепатита в группах риска, профилактические и реабилитационные мероприятия после окончания лечения.

Закключение. Достигнуты большие успехи в лечении хронического вирусного гепатита С. В большинстве случаев эрадикация вирусной HCV-инфекции — реальная задача даже у пациентов на стадии цирроза печени, с нарушением функции почек, коинфекцией ВИЧ, после трансплантации печени и других органов.

Ключевые слова: гепатит С, вирус, HCV-инфекция, цирроз печени, трансплантация печени, коинфекция, рак печени, препараты с прямым противовирусным действием, рибавирин

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования: Ивашкин В.Т., Чуланов В.П., Мамонова Н.А., Маевская М.В., Жаркова М.С., Тихонов И.Н., Богомолов П.О., Волчкова Е.В., Дмитриев А.С., Знойко О.О., Климова Е.А., Козлов К.В., Кравченко И.Э., Малинникова Е.Ю., Масленников Р.В., Михайлов М.И., Новак К.Е., Никитин И.Г., Сюткин В.Е., Эсауленко Е.В., Шептулин А.А., Широкова Е.Н., Ющук Е.Д. Клинические рекомендации Российского общества по изучению печени, Российской гастроэнтерологической ассоциации, Национального научного общества инфекционистов по диагностике и лечению хронического вирусного гепатита С. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2023;33(1):84–125. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2023-33-1-84-125>

List of abbreviations

****** – indicated at the end of the name of the drug or combination of drugs, means their belonging to the list of VEDD

– indicated at the beginning of the name of the medicinal product or the scheme of drugs used not according to the medical instructions (off-label)

Anti-HCV – antibodies to hepatitis C virus

Anti-HBc – antibodies to the nuclear antigen of the hepatitis B virus

HBcAg – hepatitis B core antigen, hepatitis B virus nuclear antigen

HBsAg – hepatitis B surface antigen, hepatitis B virus surface antigen

HBV – hepatitis B virus, hepatitis B virus

HCVcAg – hepatitis C virus core antigen, nuclear antigen of hepatitis C virus

HCV – hepatitis C virus

HIV – human immunogenicity virus, human immunodeficiency virus

MELD – model of the end-stage liver disease, calculated index, characteristic of the severity of end-stage liver disease

NS3/4A inhibitors – antiviral agents for the treatment of hepatitis C, block non-structural proteins NS3 and NS4A hepatitis C virus (J05AE protease inhibitors)

NS5A inhibitors – antiviral agents for the treatment of hepatitis C, block the non-structural protein NS5A of hepatitis C virus (J05AX other antiviral drugs)

ALT – alanine aminotransferase

AST – aspartate aminotransferase

AFP – Alpha-Fetoprotein

CHC – chronic hepatitis C

CKD – chronic kidney disease

DAAs – direct-acting antiviral drugs

DAK** – daclatasvir**

DSV; OBV+PTV/r** – dasabuvir; ombitasvir + paritaprevir + ritonavir**

DNA – deoxyribonucleic acid

EV – esophageal varices

GGT – gamma-glutamyltransferase

GLE+PIB** – glecaprevir + pibrentasvir**

GRA+ELB** – grazoprevir + elbasvir**

GT – genotype

GFR – glomerular filtration rate

HBV – hepatitis B virus

HCC – hepatocellular carcinoma

HCV – hepatitis C virus

HV – viral load

HIV – human immunodeficiency virus

IU – international unit

ICD 10 – International Classification of Diseases 10th Revision

LED+SOFA – ledipasvir + sofosbuvir

LC – liver cirrhosis

NRV** – narlaprevir**

NRV/r**** – narlaprevir**, boosted with ritonavir**

OTP – orthotopic liver transplantation

PegIFN** – Peginterferon alfa-2a (40 kDa)** or Peginterferon alpha 2b**

PTI – prothrombin index

RBV** – ribavirin**

RNA – ribonucleic acid

SOFA** – sofosbuvir**

tab. – pill

Ultrasound – ultrasound examination

SVR – sustainable virological response

SVR12 – sustained virological response 12 weeks after the end of therapy

VEL+SOFA** – velpatasvir + sofosbuvir**

1. Brief information on the disease or condition (group of diseases or conditions)

1.1. Definition of a disease or condition (group of diseases or conditions)

APRI (AST to Platelet count Ratio Index) is a non-commercial non-invasive calculated index of liver fibrosis, a method of non-invasive diagnosis. It can be used as an alternative in case of inaccessibility of liver transient elastometry.

Chronic hepatitis C (CHC) is a chronic inflammatory disease for more than 6 months with a predominant injury of the liver tissue due to infection with the hepatitis C virus (HCV – hepatitis C virus), which can lead to serious complications – liver cirrhosis (LC), liver cancer (hepatocellular carcinoma, HCC) and death.

Co-infection is infection with two or more infectious agents. In the case of chronic viral hepatitis C, it is usually used in combination with hepatitis B, D and HIV.

FIB-4 is a non-commercial non-invasive calculated index of liver fibrosis, a method of non-invasive diagnosis. It can be used as an alternative if liver transient elastometry is not available.

Genotypes of the hepatitis C virus – variants of the hepatitis C virus, are divided on the basis of differences in the nucleotide sequence of certain regions of the genome of the virus. In clinical practice, they are of great importance

for the choice of antivirals, if genotype-specific drugs are used.

Hepatitis is an inflammation in the liver tissue, characterized by the presence of necroinflammatory changes in the liver biopsy.

Hepatocellular carcinoma — a malignant tumor of the liver, is one of the possible outcomes of chronic viral hepatitis C, occurs as a rule in the cirrhotic liver.

Liver fibrosis — the process of replacing the parenchymal tissue of the liver with connective tissue, is a universal reaction of the body to chronic damage.

Liver cirrhosis — the terminal stage of chronic liver disease, characterized by the replacement of the parenchyma with connective tissue and a violation of the architecture of the organ. In the early stages, with preserved liver function, it is called compensated, with loss of function — decompensated.

METAVIR is a system for assessing the degree of inflammation (from A0 to A3) and fibrosis (from F0 to F4) in liver tissue. It is used both to characterize the liver biopsy and to assess liver fibrosis by non-invasive methods (for example, elastometry or fibrosis indexes) (see Appendix D).

Pangenotypic — a characteristic of a drug or group of drugs that are effective against all the most common genotypes of the hepatitis C virus.

Sustained virological response (SVR) — undetectable HCV RNA after treatment completion.

Viral load — the amount of viral RNA in the blood, measured in IU/ml [1].

1.2. Etiology and pathogenesis of a disease or condition (group of diseases or conditions)

The causative agent of CHC is HCV, which is a small hepatotropic RNA virus from the Family Flaviviridae. The virus formed of a nucleocapsid consisting of a core (nuclear) protein (HCVcAg) and a single-stranded (+) RNA, and a protein-lipid shell composed of human apolipoprotein E (apoE), and viral proteins E1 and E2. The viral genome encodes 10 different proteins — 3 structural and 7 non-structural (p7, NS2, NS3, NS4A, NS4B, NS5A and NS5B) [2].

There are 8 genotypes (GT) [3], which are indicated by Arabic numerals from 1 to 8, and several dozen subtypes of HCV, which are indicated by Latin letters. The most clinically important are the GT1 subtypes: a and b. Genotypes and subtypes differ in sequences by about 30 and 20 %, respectively. The variability of the virus genome causes changes in the structure of antigenic determinants that determine the production of specific antibodies. This prevents the elimination of the

virus from the body and is the reason that the creation of an effective HCV vaccine failed [4, 5].

Infection in a larger proportion of cases (55–85 %) leads to a chronic course of the disease and in about a quarter of patients leads to the development of LC over the following decades, which, in turn, can be a basis for HCC [6]. Quite often, due to the predominant asymptomatic course of infection, the disease is first manifested by complications of cirrhosis.

The leading pathogenetic mechanism in CHC is a violation of the interaction of immune cells with infected hepatocytes. Damage to the liver tissue is largely the result of the implementation of the immune response in the focus of inflammation, and not the cytopathic action of the virus [7]. Immunocompetent cells accumulate in the liver, some of which (NK cells, cytotoxic T-lymphocytes) have high cytotoxicity and the ability to damage hepatocytes [8]. As a result of contact of infected hepatocytes with cytotoxic T-lymphocytes (a component of the adaptive immune response), apoptosis is triggered. There is a deficiency of the T-system, depression of macrophages, weakening of the interferonogenesis system, lack of specific antibody against virus antigens, which ultimately disrupts the adequate recognition and elimination by the immune system of virus antigens on the surface of hepatocytes [8–11].

In patients with a pronounced T-cell response, complete elimination of HCV occurs after resolving acute hepatitis C. Due to the interaction of the virus and the immune system, the activity of cytotoxic T-lymphocytes is inhibited by virus proteins. As a result, in CHC immunological tolerance to the virus is formed [12].

The action of the virus and the immunological reactions causes not only liver injury, but also to other organs and tissues. The concept of extrahepatic (systemic) signs is the possibility of viral replication outside the liver, namely in tissues of lymphoid and non-lymphoid origin [13]. The reproduction of the virus in immunocompetent cells (lymphocytes) leads to a violation of their immunological function. Preservation of HCV in monocytes is the main cause of reinfection after liver transplantation in patients with severe forms of CHC [10].

Among the host factors affecting the outcome and course of CHC, age at the time of infection, alcohol abuse, co-infection with hepatotropic viruses, lipid metabolism disorders, etc. are important [14, 15].

1.3. Epidemiology of a disease or condition (group of diseases or conditions)

Approximately in 1 % of the world population (about 71 million people) antibodies to HCV

(anti-HCV) are detected, among which 2/3 are chronically infected, and 1/3 recovered independently or as a result of antiviral treatment. The disease is more common in Africa and Asia (almost 3 % of the population), while in the Americas and Europe it is detected in 1.5–2.0 % [17]. The reliable prevalence of CHC in the Russian Federation remains unknown, the estimated number of patients may reach 4.9 million [16]. According to official governmental reports (data on 01.01.2017) there were 591,830 patients with CHC in Russian Federation [16].

In Russia, the most common are GT 1 (52.6 %, of which 3.7 % are subtype 1a and 48.9 % are subtype 1b) and GT 3 (39.6 %), GT 2 is much less common (7.8 %). Genotypes 4–6 occur in less than 0.01 % of cases, GT 7 and 8 are extremely rare [16]. With the advent of pangenotypic regimens for antiviral treatment, the clinical significance of HCV GT is gradually lost, but there are still a number of genotype-specific drugs, before the use of which it is necessary to clarify genotype.

The source of infection is an infected person. The most significant is the parenteral route of transmission (with the use of intravenous illicit drugs, medical manipulations, traumatic cosmetic procedures, including manicure and pedicure, tattooing and piercing), much less often — sexual and vertical transmission routes [18].

The risk of occupational infection of health workers with an accidental injection with infected blood is about 1.8 %. If the patient's blood gets on the damaged skin or intact mucous membranes of the medical worker, the risk of infection is much less, and its contact with intact skin is safe. In this regard, the risk of infection for medical personnel is small. The risk of infection of a patient from an infected health worker is extremely small [18]. The risk of perinatal transmission is 5–10 % and depends little on the method of delivery, but increases in the presence of HIV co-infection in the mother to 14–16 % [18]. The low concentration of the virus in the secretions of the sex glands and organs determines the low risk of its sexual transmission: about 0.5 % per year with unprotected sexual contact in a monogamous heterosexual couple, about 0.4–1.8 % per year among sex workers [19], about 0.8 % per year among men who have sex with men with monoinfection of HCV (with HIV co-infection, it is 4 times higher) [20].

HCV has a relatively low resistance to environmental factors. It is known that the virus is resistant to heating up to 50 °C, its inactivation occurs after 30 minutes at a temperature of 60 °C and after 2 minutes at a temperature of 100°C.

The virus is sensitive to ultraviolet irradiation and exposure to lipid solvents [21].

1.4. Coding of a disease or condition (group of diseases or conditions) according to the International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems

B18.2 — chronic hepatitis C.

The previously used Z22.5 code for viral hepatitis carriers has been removed from the latest revision of ICD 10.

1.5. Classification of disease or condition (group of diseases or conditions)

The disease is classified depending on the HCV GT, as well as the presence of CP and extrahepatic manifestations.

1.5.1. By stage:

- 0 — without fibrosis;
- 1 — mild fibrosis;
- 2 — moderate fibrosis;
- 3 — pronounced fibrosis;
- 4 — severe fibrosis.

1.5.2. By HCV genotype:

- 1 — genotype 1;
 - genotype 1a,
 - genotype 1b;
- 2 — genotype 2 (including 2k1b);
- 3 — genotype 3;
- 4 — genotype 4;
- 5 — genotype 5;
- 6 — genotype 6;
- 7 — genotype 7;
- 8 — genotype 8.

1.6. Clinical presentation of a disease or condition (group of diseases or conditions)

In most patients, the disease is asymptomatic and is detected during examination as part of a medical examination, prehospital preparation, when visiting a gastroenterologist for dyspepsia (usually not directly related to the presence of CHC) and other specialists (gynecologists, urologists, dentists, etc.). From the time of infection to diagnosis, it can take several years. In some cases, the first manifestation of the disease is B-cell lymphoproliferative or immunologically determined extrahepatic diseases (cryoglobulinemic vasculitis, including Raynaud's syndrome; interstitial lung diseases; glomerulonephritis; Sjögren's syndrome; arthritis, etc.). In a sufficient number of patients, the diagnosis is established only after the manifestation of complications of cirrhosis: variceal bleeding and the development of ascites [22, 23].

On physical examination in the absence of LC, there are usually no pathological manifestations [22].

The activity of transaminases can be both increased and within the reference values. In some cases, there is a periodic increase in ALT activity. Anti-HCV and HCV RNA are detected in the blood. ALT activity within normal values does not indicate the absence of changes in the liver, and patients cannot be considered as “healthy carriers”. It has been shown that 30–50 % of cases in such patients can be diagnosed with LC [24, 25]. Often in the initial stage of compensated LC, only weight loss, weakness, decreased performance are noted. Examination reveals hepatomegaly and splenomegaly. However, in 20 % of patients in the initial stage of LC, it is asymptomatic, and it is detected, as a rule, by chance during a routine examination or examination for another disease.

Cirrhosis develops in 25–35 % of cases of CHC. The risk accounts 7.3 % per year (5.1–9.5 %). In many patients LC is first diagnosed by histological examination of liver biopsy. Decompensation rate is 5.5 % per year. The probability of developing portal hypertension syndrome within a year in patients with compensated LC is 3.6 %, hepatic encephalopathy — 0.4 %, HCC — 1.5 % [24, 26, 27].

2. Diagnosis of a disease or condition (groups of diseases or conditions, medical indications and contraindications to the use of diagnostic methods)

Criteria for the diagnosis of CHC

The diagnosis of CHC is established on the basis of the presence of antibodies to the hepatitis C virus (Determination of total antibodies of classes M and G (anti-HCV IgG and anti-HCV IgM) to the hepatitis C virus (Hepatitis C virus) in the blood, further everywhere in the text — anti-HCV) and hepatitis C virus RNA (Determination of hepatitis C virus RNA in the blood by qualitative PCR, further everywhere in the text — HCV RNA) or nuclear antigen HCV (Determination of the Core antigen of hepatitis C virus (Hepatitis C virus) in the blood, then everywhere in the text — HCVcAg) for more than 6 months [1].

2.1. Complaints and history

There are no specific complaints for CHC. The disease is often asymptomatic, and may manifest as complications of LC (ascites, bleeding from the EV, hepatic encephalopathy) [28]. In some cases, the first manifestations of the disease are immunologically determined extrahepatic manifestations [23].

2.2. Physical examination

Physical examination, as a rule, does not reveal any changes. Perhaps the presence of signs of LC (ascites, “liver palms”, veins on the abdominal wall, edema, splenomegaly). With the development of immunologically determined extrahepatic manifestations, corresponding changes occur [23].

2.3. Laboratory diagnostic tests

At the screening stage

Screening for the presence of CHC is based on the detection of anti-HCV. If anti-HCV is detected, it is imperative to perform an HCV RNA test. If an HCV RNA test is not available, it is permissible to perform an HCVcAg test. This antigen in serum or blood plasma is also a marker of HCV replication. HCVcAg analysis less sensitive than HCV RNA (the lower detection limit is equivalent to approximately 500-3000 IU/mL of HCV RNA, depending on HCV GT [28, 29]). In rare cases, HCVcAg is not detected in detectable HCV RNA [30].

• Anti-HCV screening in high-risk individuals is recommended to identify potentially infected people [1, 31–33].

Grade of evidence C (level of evidence 5)

Comments: the high-risk group is established, as a rule, according to the patient (place of work, recipient in the anamnesis, introduction of injecting drugs, sexual partners, family history, etc.).

The high-risk group includes:

- Pregnant woman;
- Recipients of blood and its components, organs and tissues;
- Personnel of medical organizations;
- Patients of centers and departments of hemodialysis, kidney transplantation, cardiovascular and pulmonary surgery, hematology;
- People and staff in boarding schools;
- Contact persons in foci of acute and chronic hepatitis C;
- Intravenous drug users and their sexual partners;
- Sexual service providers and their sexual partners;
- Men who have sex with men;
- Individuals with a number of sexual partners;
- Persons who have had a tattoo;
- Persons in prisons;
- Donors of blood (its components), organs and tissues, sperm;
- Patients with immunodeficiency (patients with oncological diseases, patients

on hemodialysis, patients on treatment with immunosuppressants, etc.);

- Patients with liver diseases of unclear etiology (in the process of primary clinical and laboratory examination).

All patients with identified anti-HCV antibodies are advised to have an HCV RNA test or HCVcAg (if the former is not available) to confirm the presence of a current infection [1, 34].

Grade of evidence C

(level of evidence 5)

- All patients with detected anti-HCV antibodies and negative HCV RNA (or HCVcAg in case of unavailability of the former) are recommended to re-analyze HCV RNA at 12 and 24 weeks in order to confirm or refute the presence of CHC [1].

Grade of evidence A

(level of evidence 5)

Comments: The presence of anti-HCV antibodies in combination with HCV RNA (or HCVcAg) is characteristic of both patients with CHC and patients with acute hepatitis C. The concentration of HCV RNA (or HCVcAg) in patients with acute hepatitis C can fluctuate significantly, up to an undetectable level. Thus, patients with undetectable HCV RNA (or HCVcAg) need to re-analyze HCV RNA (or HCVcAg) 12 and 24 weeks after the negative result, in order to verify the clearance of HCV (self-recovery from acute hepatitis C) or to confirm the development of CHC.

At the stage of diagnosis:

- Determination of the genotype of the hepatitis C virus (hereinafter everywhere in the text — GT HCV) is recommended only for patients with CHC to plan a genotype-specific regimen of antiviral treatment (AVT) [1, 35].

Grade of evidence A

(level of evidence 5)

Comments: HCV GT is only relevant when planning genotype-specific antiviral drugs. With the availability of pangenotypic drugs, this test is not required.

- All patients with HCV-related LC and / or signs of extrahepatic manifestations (lymphoproliferative diseases) are recommended to perform a complete blood count [23, 36–38].

Grade of evidence C

(level of evidence 4)

Comments: the course of CHC can affect the cellular composition of the blood, but there is no convincing evidence of such changes in the absence of LC and lymphoproliferative diseases induced by HCV. In the case of LC, thrombocytopenia of varying severity is most often observed, less often other variants of cytopenia.

- All patients with CHC are recommended to perform a biochemical blood test to determine the activity of transaminases (alanine aminotransferase, aspartate aminotransferase), the severity of liver damage, and assess liver and kidney function [39–41].

Grade of evidence C

(level of evidence 4)

*Comments: in the absence of signs of LC, the clinical significance of the activity of transaminases and other indicators of liver function (bilirubin, albumin) is low. It becomes more important if there is a combined pathology of the liver. In patients with LC, the severity of hepatocyte damage and signs of decompensation are crucial in choosing the patient management tactics, antiviral drugs, prognosis of the course of the disease [39]. In addition, ALT and AST can be used to independently assess the severity of liver fibrosis (e.g., APRI, FIB-4) in the absence of an instrumental examination [42] (see Appendix D). Evaluation of renal function (creatinine) is necessary when planning antiviral regimens containing sofosbuvir** [40, 41].*

- All patients with HCV-related LC are recommended to determine prothrombin (thromboplastin) time in the blood or plasma to assess liver function [43, 44].

Grade of evidence C

(level of evidence 5)

- Assessment of the alpha-fetoprotein (AFP) level in the blood serum of patients with CHC with advanced liver fibrosis and cirrhosis (METAVIR score F3 and F4) is recommended for the timely diagnosis of HCC [44–46].

Grade of evidence A

(level of evidence 1)

Comments: The risk of HCC development at the LC stage is approximately 1–5 % per year. The probability of death within the first year after diagnosis in patients with HCC is 33 %.

At the stage of AVT:

- Laboratory monitoring is not recommended for patients with CHC without LC during AVT without ribavirin** [1, 47].

Grade of evidence B

(level of evidence 2)

*Comment: current antiviral drugs have high safety and efficacy, and therefore there is no need for laboratory monitoring during AVT without the use of ribavirin**.*

- When using RBV**, it is recommended to perform a complete blood count every 2–4 weeks in order to rule out a frequent side effect of the drug — anemia [1, 47].

Grade of evidence C

(level of evidence 5)

• It is not recommended to determine HCV RNA during AVT to assess its efficacy [47, 48] (see Appendix B).

**Grade of evidence C
(level of evidence 5)**

Comment: there is no connection between the rate of HCV elimination during AVT and the rate of SVR, and therefore there is no need to control HCV RNA during treatment [48].

At the stage of post treatment observation:

• It is not recommended to use anti-HCV assay in patients who have recovered from CHC after AVT to control HCV reinfection [49–51].

**Grade of evidence C
(level of evidence 5)**

Comment: After successful AVT anti-HCV persists for a long time in the vast majority of cases, so this analysis cannot be used to determine reinfection in patients with experience of HCV elimination. The proportion of patients in whom anti-HCV gradually disappears is very small, and the duration of this disappearance is unknown.

• All patients who have received AVT are recommended to be tested for HCV RNA 12 weeks after the end of the AVT to assess its efficacy (SVR12) [44, 47, 48] (see Appendix B).

**Grade of evidence C
(level of evidence 5)**

Comment: The absence of HCV RNA 12 weeks after the end of AVT corresponds to a cure of CHC, since late relapse occurs in less than 0.2 % of cases [48].

• It is recommended to determine the AFP level in patients with advanced liver fibrosis (METAVIR F3) and with LC every six months for the diagnosis of HCC [45, 46].

**Grade of evidence A
(level of evidence 1)**

Commentary: The risk of HCC development at the LC stage is about 1–5 % per year. The probability of death within the first year after diagnosis in patients with HCC is 33 %.

2.4. Instrumental diagnostic studies

At the stage of diagnosis:

• All patients with CHC are recommended to perform abdominal ultrasound to detect signs of LC and HCC [52, 53].

**Grade of evidence A
(level of evidence 2)**

Comments: Abdominal ultrasound is performed for the diagnosis of HCC, signs of portal hypertension (enlargement of the spleen, dilation of the veins of the portal system), ascites, exclusion of concomitant pathology of the gastrointestinal tract, which in some cases can be

decisive in determining the stage of the disease and treatment tactics. LC and HCC can be asymptomatic and detected only by ultrasound. If a focal liver lesion suspicious of HCC is detected, studies should be continued in accordance with clinical recommendations for the diagnosis and treatment of HCC.

• All patients with CHC are advised to perform a non-invasive diagnosis of fibrosis in order to determine the tactics of AVT and further management of the patient (in the case of LC) [54–58].

**Grade of evidence A
(level of evidence 1)**

Comments: non-invasive diagnostics can determine the stage of fibrosis with high accuracy. It can be performed using liver stiffness measurement (to be performed on a validated machine), or using serum tests. If liver stiffness measurement (elastometry) is not available, non-commercial calculation tests based on the results of laboratory examination (for example, the calculation of APRI, FIB-4 indices, see Annexes G2, G3) can be used.

• If conflicting non-invasive diagnostic data are obtained, it is recommended to consider percutaneous liver biopsy in order to determine the tactics of the AVT and further management of the patient (in the case of LC) [1].

**Grade of evidence C
(level of evidence 5)**

Comments: Liver biopsy is an invasive procedure with a risk of complications, so it should be performed only if it is not possible to obtain a result using non-invasive methods [1].

• Esophagogastroduodenoscopy (EGD) is recommended for patients with HCV-related cirrhosis to assess the presence and extent of oesophageal and gastric varices [59–61].

**Grade of evidence C
(level of evidence 4)**

Comments: Endoscopy is performed to diagnose the degree of oesophageal and gastric varices, as well as when applying clips and ligatures during bleeding or its prevention from the veins of the esophagus in patients with LC. It is possible to carry out the procedure under anesthesia, which requires prior consultation and accompaniment of an anesthesiologist.

• Abdominal computed tomography with intravenous bolus contrast or magnetic resonance imaging of the abdominal organs with intravenous contrast is recommended for patients with CHC if a focal liver lesion is detected by abdominal ultrasound to clarify its nature [62–65].

**Grade of evidence C
(level of evidence 5)**

At the stage of post treatment observation:

- It is recommended to perform a non-invasive diagnosis of the stage of liver fibrosis (liver elastometry, if it is not available — serum non-commercial tests APRI, FIB-4) in patients with CHC once a year for dynamic observation [54, 55, 57, 66].

**Grade of evidence A
(level of evidence 1)**

- It is recommended to perform EGD in patients with HCV-related LC for dynamic monitoring once a year [59–61, 67].

**Grade of evidence C
(level of evidence 4)**

- After recovery from CVHC, patients with advanced liver fibrosis (METAVIR F3) or LC are recommended to undergo a lifelong screening examination for the early detection of HCC (abdominal ultrasound every 6 months) [53].

**Grade of evidence A
(level of evidence 1)**

Comments: these patients still have a risk of developing HCC, despite the elimination of the virus, so they are recommended to conduct a preventive examination for its early detection.

3. Treatment, including medication and non-drug therapy, diet, anesthesia, medical indications and contraindications to the use of treatment methods

The goal of CHC treatment is to eliminate HCV to prevent complications of HCV (including LC, HCC, death), improve quality of life, and prevent further transmission of HCV in the population. The hepatitis C virus does not form highly stable intracellular forms of genetic material, so it can be eliminated from the body completely [1]. An indicator of the elimination of the virus from the body is the persistent achievement of an undetectable level of virus RNA in the blood, which is evaluated 12 weeks after the end of therapy (SVR12) [29, 30].

The choice of treatment regimen is influenced by the following factors [68]:

- the stage of liver fibrosis, the presence of LC and its severity;
- HCV GT;
- the presence of some concomitant diseases;
- experience of the previous AVT (if any);
- medications for concomitant pathology.

3.1. Indications for initiation of antiviral therapy

- Antiviral treatment is recommended for all patients with CHC, regardless of the presence of LC, in order to cure infection (HCV eradication) [1, 69] (see also Appendix A3).

**Grade of evidence A
(level of evidence 1)**

Comments: treatment of CHC is indicated for all patients, since highly effective and safe drugs are currently used that allow to achieve SVR in the vast majority of cases.

*Direct-acting antivirals (DAAs) are used to treat CHC. Those of them that are included in the list of vital and essential drugs are marked with the sign**. DAAs are inhibitors of various non-structural proteins of the virus. The second root of the name of the DAA indicates which specific protein it inhibits: “-previr” — NS3 / NS4A, “-asvir” — NS5A, “-buvir” — NS5B. The choice of drugs for treatment and the duration of treatment depend on the stage of fibrosis, the presence and class of LC, virus GT, the experience of previous antiviral therapy, the presence of concomitant diseases (in particular, chronic kidney disease (CKD)), some concomitant drugs. Depending on the effectiveness of drugs in various GT, pangenotypic schemes (effective for all GT of the virus) and genotype-specific (effective only for certain HCV GT) are distinguished. Table 1 presents drugs and their components used in the Russian Federation.*

- Immediate therapy is recommended to be considered primarily in patients:
 - with HCV-related LC (including decompensated LC);
 - with severe fibrosis (METAVIR F3);
 - with clinically significant extrahepatic manifestations;
 - with recurrence of CHC after liver transplantation;
 - with the risk of rapid progression of liver disease due to concomitant diseases (chronic viral hepatitis B, HIV infection, diabetes mellitus, etc., after transplantation of organs other than the liver);
 - with a high risk of transmission [1, 69].

**Grade of evidence A
(level of evidence 1)**

Prior to starting treatment with a DAA, a full and detailed drug history should be taken including all prescribed medications. It is recommended to check the interaction of the drugs using any special resource (for example, <https://www.hep-druginteractions.org>). If a significant interaction is detected, it is recommended to replace the regimen or drug that the patient takes in the treatment of a concomitant disease. If this is not possible, the decision should be made on a case-by-case basis, assessing the benefit-risk ratio of this combination and the possible consequences of its use [70].

Table 1. Components that are part of direct-acting antivirals and DAAs, approved for use in the Russian Federation (presented in alphabetical order)

Таблица 1. Компоненты, входящие в состав лекарственных средств прямого противовирусного действия, и лекарственные средства прямого противовирусного действия, одобренные для применения в РФ, (представлены в алфавитном порядке)

NS3/4A inhibitors Ингибирующие NS3/4A	NS5A inhibitors Ингибирующие NS5A	NS5B inhibitors Ингибирующие NS5B
• Glecaprevir (GLE)^a • Глекапревир (ГЛЕ)^a • Grazoprevir (GRA)^a • Гразопревир (ГРА)^a • Narlaprevir** (NRV**) • Нарлапревир** (НРВ**) • Paritaprevir (PTV)^a • Паритапревир (ПТВ)^a	• Velpatasvir (VEL)^a • Велпатасвир (ВЕЛ)^a • Daclatasvir** (DAC**) • Даклатасвир** (ДАК**) • Ledipasvir (LED)^a • Ледипасвир (ЛЕД)^a • Ombitasvir (OBV)^a • Омбитасвир (ОБВ)^a • Pibrentasvir (PIB)^a • Пибрентасвир (ПИБ)^a • Elbasvir (ELB)^a • Элбасвир (ЭЛБ)^a	• Dasabuvir (DSV)^a • Дасабувир (ДСВ)^a • Sofosbuvir** (SOF**) • Софосбувир** (СОФ**)

Fixed combinations of DAAs:

- Velpatasvir + sofosbuvir** (VEL+SOF**)
- Glecaprevir + pibrentasvir** (GLE+PIB**)
- Grazoprevir + elbasvir** (GRA+ELB**)
- Dasabuvir; ombitasvir + paritaprevir + ritonavirb** (DSV; OBV+PTV/r**)
- Ledipasvir + sofosbuvir (LED+SOF)

Note: a — part of the combined drugs; b — ritonavir** (RTV**) — pharmacokinetic booster which does not have antiviral activity and is used with NRV** and PTV to increase their concentration in the blood.

Фиксированные комбинированные ПППД:

- велпатасвир + софосбувир** (ВЕЛ+СОФ**),
- глекапревир + пибрентасвир** (ГЛЕ+ПИБ**),
- гразопревир + элбасвир** (ГРА+ЭЛБ**),
- дасабувир; омбитасвир + паритапревир + ритонавирб** (ДСВ; ОБВ+ПТВ/р**),
- ледипасвир + софосбувир (ЛЕД+СОФ).

Примечание: а — входят в состав комбинированных препаратов; б — ритонавир** (РТВ**) — фармакокинетический бустер, не обладает противовирусной активностью, используется с НРВ** и ПТВ для увеличения их концентрации в крови.

Grade of evidence C (level of evidence 4)

Comments: Most DAAs are safe, but their pharmacokinetic features can lead to significant interactions with other drugs taken by the patient.

3.2. Treatment of patients without LC and with compensated LC

Since experience in previous AVT and the presence LC significantly affects the efficacy of AVT, drug regimen and duration differ depending on the presence of these factors. In this regard, patients with CHC are usually divided into several groups:

- Treatment-naïve patients without LC;
- Treatment-naïve patients with compensated LC;
- Patients who did not responded to previous AVT (PegIFN** + RBV** ± SOF** or SOF** + RBV**) without LC;
- Patients who did not respond to previous AVT (PegIFN** + RBV** ± SOF** or SOF** + RBV**) with compensated LC [71–75].

Treatment of patients with decompensated LC is discussed separately in section 3.9 “Liver transplantation” and in Appendix A3.

The principles of treatment after an unsuccessful course of DAAs (NS3/4A inhibitors and/or NS5A inhibitors) are discussed in section 3.4.

• Treatment-naïve patients without LC and without liver transplantation are recommended to one of the alternative schemes according to Table 2:

– Velpatasvir + Sofosbuvir** [76–79]

Grade of evidence A
(level of evidence 2)

– Glecaprevir + Pibrentasvir** [80]

Grade of evidence A
(level of evidence 2)

– Daclatasvir** + Sofosbuvir** [81–86]

Grade of evidence A
(level of evidence 3)

– Grazoprevir + Elbasvir** [88–92]

Grade of evidence A
(level of evidence 2)

– Daclatasvir** + Narlaprevir** + Ritonavir** [93]

Grade of evidence C
(level of evidence 4)

– Dasabuvir; Ombitasvir + Paritaprevir + Ritonavir** in patients with genotype 1b,

– Dasabuvir; Ombitasvir + Paritaprevir + Ritonavir** + Ribavirin** in patients with genotype 1a [94, 95]

Grade of evidence A
(level of evidence 2)

– Ledipasvir + Sofosbuvir [96, 97]

Grade of evidence A
(level of evidence 3)

– Narlaprevir** + Sofosbuvir** + Ritonavir** [98, 99]

Grade of evidence B
(level of evidence 3)

• Treatment-naïve patients with compensated LC – schemes according to Table 3:

– Velpatasvir + Sofosbuvir** [76, 79]

Grade of evidence A
(level of evidence 3)

– Glecaprevir + Pibrentasvir** [100–103]

Grade of evidence A
(level of evidence 4)

– Daclatasvir** + Sofosbuvir** in patients with genotype 1, 2 and 4 [104–106]

Grade of evidence A
(level of evidence 3)

– Daclatasvir** + Sofosbuvir** + Ribavirin** in patients with genotype 3 [106, 107]

Grade of evidence A
(level of evidence 3)

– Grazoprevir + Elbasvir** [108–111]

Grade of evidence A
(level of evidence 2)

– Dasabuvir; Ombitasvir + Paritaprevir + Ritonavir** in patients with genotype 1b,

– Dasabuvir; Ombitasvir + Paritaprevir + Ritonavir** + Ribavirin** in patients with genotype 1a [112, 113]

Grade of evidence A
(level of evidence 2)

– Ledipasvir + Sofosbuvir or Ledipasvir + Sofosbuvir + Ribavirin** [114–122]

Grade of evidence A
(level of evidence 3)

• Treatment of patients with HCV infection without cirrhosis who did not respond to therapy PegIFN** + RBV** ± SOF** or SOF** + RBV** is recommended to be carried out according to one of the alternative schemes (Table 4):

– Velpatasvir + Sofosbuvir** [76, 79]

Grade of evidence A
(level of evidence 3)

– Glecaprevir + Pibrentasvir** [100–102]

Grade of evidence A
(level of evidence 3)

– Daclatasvir** + Sofosbuvir** [84, 104, 105, 123]

Grade of evidence A
(level of evidence 3)

– Grazoprevir + Elbasvir** [87, 88, 90, 111]

Grade of evidence A
(level of evidence 2)

– Dasabuvir; Ombitasvir + Paritaprevir + Ritonavir** for genotype 1b,

– Dasabuvir; Ombitasvir + Paritaprevir + Ritonavir** + Ribavirin** for genotype 1a [112, 113]

Grade of evidence A
(level of evidence 2)

– Ledipasvir + Sofosbuvir or Ledipasvir + Sofosbuvir + Ribavirin** [114–122]

Grade of evidence A
(level of evidence 3)

• Treatment of patients with HCV infection and compensated cirrhosis who did not respond to therapy PegIFN** + RBV** ± SOF** or SOF** + RBV** is recommended to be carried out according to one of the alternative schemes (Table 5):

– Velpatasvir + Sofosbuvir** [76, 79]

Grade of evidence A
(level of evidence 2)

– Glecaprevir + Pibrentasvir** [100–102]

Grade of evidence A
(level of evidence 3)

– Daclatasvir** + Sofosbuvir** [101, 125, 126]

Grade of evidence A
(level of evidence 3)

– Daclatasvir** + Sofosbuvir** + Ribavirin** [84, 108, 124, 127]

Grade of evidence A
(level of evidence 2)

– Grazoprevir + Elbasvir** [87, 88]

Table 2. AVT schemes for treatment-naïve patients and without LC, depending on the genotype (drugs are presented in alphabetical order)

Таблица 2. Схемы ПВТ ХВГС для пациентов без предшествующего опыта ПВТ и без цирроза печени в зависимости от генотипа (лекарственные средства представлены в алфавитном порядке)

ГТ GT	Pangenotypic treatment regimens Пангенотипные схемы лечения			Genotype-specific treatment regimens Генотип-специфичные схемы лечения				
	VEL +SOF** ВЕЛ+ СОФ**	GLE +PIB** ГЛЕ+ ПИБ**	DAC** +SOF** ДАК**+ СОФ**	GRAS+ELB** ГРА+ЭЛБ**	DAC** +NRV**/r** ДАК**+ НРВ**/p**	DSV; OBV+ PTV/r** ДСВ; ОБВ+ ПТВ/p**	LED+ SOF ЛЕД+ СОФ	NRV**/r**+ SOF** НРВ**/p**+ СОФ**
1a	12 weeks 12 нед.	8 weeks 8 нед.	12 weeks 12 нед.	12/16 weeks ^a 12/16 нед. ^a	-	12 weeks + RBV** 12 нед. + РБВ**	8 weeks 8 нед.	12 weeks 12 нед. #8 weeks ^b #8 нед. ^b
1b				8/12 weeks ^c 8/12 нед. ^c	12 weeks 12 нед.	8/12 weeks ^c 8/12 нед. ^c		
2				—	—	—	—	—
3				12 weeks + SOF** 12 нед. + СОФ**	—	—	—	—
4				12/16 weeks ^a 12/16 нед. ^a	—	—	12 weeks 12 нед.	—

Note:

VEL+SOF ** — velpatasvir + sofosbuvir** (100/400 mg) one tablet once daily;

GLE+PIB** — glecaprevir + pibrentasvir** (3 tab. simultaneously, 100/40 mg each) once a day;

DAC**+SOF** — daclatasvir** 60 mg one tablet once daily + sofosbuvir** 400 mg one tablet once daily;

GRA+ELB ** — grazoprevir + elbasvir** 100/50 mg one tablet once daily;

DAC**+NRV**/r** — daclatasvir** 60 mg once a day + narlaprevir** 200 mg once a day (2 tab. simultaneously, 100 mg each) + ritonavir** 100 mg once a day;

DSV; OBV+PTV/r** — dasabuvir (1 tab. 250 mg twice a day); ombitasvir + paritaprevir + ritonavir** (2 tab. simultaneously once a day, 12.5/75/50 mg each);

LED+SOF — ledipasvir + sofosbuvir 90/400 mg one tablet once daily;

NRV**/r**+SOF** — narlaprevir** 200 mg once a day (2 tab. simultaneously, 100 mg each) + ritonavir** 100 mg once a day + sofosbuvir** 400 mg one tablet once daily;

a — with viral load of not more than 800,000 IU/ml, the treatment period is 12 weeks; A 16-week course with regimen containing RBV** should be considered for HCV RNA > 800,000 ME/mL and/or NS5A polymorphisms;

b — in patients with mild fibrosis (METAVIR F0–2) 8 weeks, with advanced fibrosis and cirrhosis (METAVIR F3–F4) — 12 weeks.

c — in patients with mild fibrosis (F0–F2) and viral load less than 1,000,000 IU/ml, a duration of 8 weeks can be considered by decision of the medical commission.

Примечание:

ВЕЛ+СОФ** — велпатазвир + софосбувир** (100/400 мг) 1 таб. 1 р/д;

ГЛЕ+ПИБ** — глекапревир + пибрентасвир** (3 таб. одновременно по 100/40 мг каждая) 1 р/д;

ДАК**+СОФ** — даклатазвир** 60 мг 1 таб. 1 р/д + софосбувир** 400 мг 1 таб. 1 р/д;

ГРА+ЭЛБ** — гразопревир + элбасвир** 100/50 мг 1 таб. 1 р/д;

ДАК**+НРВ**/p** — даклатазвир** 60 мг 1р/д + нарлапревир** 200 мг 1 р/д (2 таб. одновременно по 100 мг каждая) + ритонавир** 100 мг 1 р/д;

ДСВ; ОБВ+ПТВ/p** — дасабувир (1 таб. по 250 мг 2 р/д); омбитасвир + паритапревир + ритонавир** (2 таб. одновременно 1 р/д по 12,5/75/50 мг каждая);

ЛЕД+СОФ — ледипасвир + софосбувир 90/400 мг 1 таб. 1 р/д;

НРВ**/p**+СОФ** — нарлапревир** 200 мг 1 р/д (2 таб. одновременно по 100 мг каждая) + ритонавир** 100 мг 1 р/д + софосбувир** 400 мг 1 таб. 1 р/д;

a — при ВН не более 800 000 МЕ/мл срок лечения 12 недель; 16-недельный курс совместно с РБВ** следует рассмотреть при ВН ВГС > 800 000 МЕ/мл и/или при наличии полиморфизмов NS5A;

b — у пациентов со слабовыраженным фиброзом (F0–2) 8 недель, с фиброзом F3–F4 по METAVIR — 12 недель;

v — у пациентов со слабовыраженным фиброзом (F0–2) и ВН менее 1 000 000 МЕ/мл можно рассмотреть длительность 8 недель по решению врачебной комиссии.

Table 3. AVT schemes for treatment-naïve patients with compensated LC depending on the genotype (drugs are presented in alphabetical order)

Таблица 3. Схемы ПВТ ХВГС для пациентов с компенсированным циррозом печени без предшествующего опыта ПВТ в зависимости от генотипа (лекарственные средства представлены в алфавитном порядке)

GT ГТ	Pangenotypic treatment regimens Пангенотипные схемы лечения			Genotype-specific treatment regimens Генотип-специфичные схемы лечения		
	VEL+ SOF** ВЕЛ+ СОФ**	GLE+ PIB** ГЛЕ+ ПИБ**	DAC** +SOF** ДАК** +СОФ**	GRAS+ ELB** ГРА+ ЭЛБ**	DSV; OBV+PTV/r** ДСВ; ОБВ+ПТВ/р**	LED+SOF ЛЕД+СОФ
1a	12 weeks ^b 12 нед. ⁶	8 weeks 8 нед.	12 нед. 12 weeks	12/16 weeks ^a 12/16 нед. ^a	24 weeks + RBV** 24 нед. + РБВ**	12 weeks + RBV** 12 нед. + РБВ**
1b				12 weeks 12 нед.	12 weeks 12 нед.	24 weeks without RBV** 24 нед. без РБВ**
2				—	—	—
3			—	12 weeks + SOF ^b 12 нед. + СОФ ⁶	—	24 weeks + RBV ^b 24 нед. + РБВ ^b
4			12 weeks 12 нед.	12/16 weeks ^a 12/16 нед. ^a	—	12 weeks + RBV** 12 нед. + РБВ** 24 weeks without RBV** 24 нед. без РБВ**

Note:

VEL+SOF ** — velpatasvir + sofosbuvir** (100/400 mg) 1 tab./day;

GLE+PIB** — glecaprevir + pibrentasvir** (3 tab. simultaneously, 100/40 mg each) per day;

DAC**+SOF** — daclatasvir** 60 mg 1 tab. 1 p/d + sofosbuvir** 400 mg 1 tab. per day;

GRA+ELB** — grazoprevir + elbasvir** 100/50 mg 1 tab. per day;

DSV; OBV+PTV/r** — dasabuvir (1 tab. 250 mg 2 times per day); ombitasvir + paritaprevir + ritonavir** (2 tab. simultaneously per day, 12.5/75/50 mg each);

LED+SOF — ledipasvir + sofosbuvir 90/400 mg 1 tab. per day;

a — if the HCV RNA level ≤ 800,000 U/ml, the treatment period is 12 weeks; 16-week course with RBV** should be considered for the HCV RNA level > 800,000 U/mL and/or NS5A polymorphisms;

b — the addition of RBV** may be considered for genotype 3;

c — in a case of unavailability of other treatment regimens.

Примечание:

ВЕЛ+СОФ** — велпатасвир + софосбувир** (100/400 мг) 1 таб. 1 р/д;

ГЛЕ+ПИБ** — глекапревир + пибрентасвир** (3 таб. одновременно по 100/40 мг каждая) 1 р/д;

ДАК**+СОФ** — даклатасвир** 60 мг 1 таб. 1 р/д + софосбувир** 400 мг 1 таб. 1 р/д;

ГРА+ЭЛБ** — гразопревир + элбасвир** 100/50 мг 1 таб. 1 р/д;

ДСВ; ОБВ+ПТВ/р** — дасабувир (1 таб. по 250 мг 2 р/д); омбитасвир + паритапревир + ритонавир** (2 таб. одновременно 1 р/д по 12,5/75/50 мг каждая);

ЛЕД+СОФ — ледипасвир + софосбувир 90/400 мг 1 таб. 1 р/д;

a — при ВН не более 800 000 МЕ/мл срок лечения 12 недель; 16-недельный курс совместно с РБВ** следует рассмотреть при ВН ВГС > 800 000 МЕ/мл и/или при наличии полиморфизмов NS5A;

b — для ГТ 3 можно рассмотреть добавление РБВ**;

v — в случае недоступности иных схем лечения.

Grade of evidence A (level of evidence 2)

— Dasabuvir; Ombitasvir + Paritaprevir + Ritonavir** for genotype 1b,

— Dasabuvir; Ombitasvir + Paritaprevir + Ritonavir** + Ribavirin** for genotype 1a [94, 95]

Grade of evidence A (level of evidence 2)

— Ledipasvir + Sofosbuvir or Ledipasvir + Sofosbuvir + Ribavirin** [96, 116, 118–122]

Grade of evidence A (level of evidence 3)

Table 4. HCV infection treatment schemes for patients without cirrhosis who have not responded to therapy PegIFN** + RBV** ± SOF** or SOF** + RBV** depending on the genotype

Таблица 4. Схемы ПВТ ХВГС для пациентов, не ответивших на предшествующую терапию ПегИФН** + РБВ** ± СОФ** или СОФ** + РБВ**, без цирроза печени в зависимости от генотипа (лекарственные средства представлены в алфавитном порядке)

	Pangenotypic treatment regimens Пангенотипные схемы лечения			Genotype-specific treatment regimens Генотип-специфичные схемы лечения			
GT GT	VEL+ SOF** ВЕЛ+ СОФ**	GLE+ PIB** ГЛЕ+ ПИБ**	DAC**+ SOF** ДАК**+ СОФ**	GRA+ ELB** ГРА+ ЭЛБ**	DSV; OBV+PTV/r** ДСВ; ОБВ+ПТВ/р**	LED+SOF ЛЕД+СОФ	
1a	12 weeks 12 нед.	8 weeks 8 нед.	12 weeks 12 нед.	12/16 week ^a 12/16 нед. ^a	12 weeks + RBV** 12 нед.+ РБВ**	12 weeks 12 нед.	
1b				12 weeks 12 нед.	12 weeks 12 нед.		
2		16 weeks 16 нед.		—	—	—	
3				—	—	24 weeks + RBV** 24 нед. + РБВ**	
4		8 weeks 8 нед.		12/16 week ^a 12/16 нед. ^a	—	12 weeks 12 нед.	

Note:

VEL+SOF** — velpatasvir + sofosbuvir** (100/400 mg) 1 tab./day;

GLE+PIB** — glecaprevir + pibrentasvir** (3 tab. simultaneously, 100/40 mg each) per day;

DAC**+SOF** — daclatasvir** 60 mg 1 tab. 1 p/d + sofosbuvir** 400 mg 1 tab. per day;

GRA+ELB** — grazoprevir + elbasvir** 100/50 mg 1 tab. per day;

DSV; OBV+PTV/r** — dasabuvir (1 tab. 250 mg 2 times per day); ombitasvir + paritaprevir + ritonavir** (2 tab. simultaneously per day, 12.5/75/50 mg each);

LED+SOF — ledipasvir + sofosbuvir 90/400 mg 1 tab. per day;

a — if the HCV RNA level ≤ 800,000 U/ml, the treatment period is 12 weeks; 16-week course with RBV** should be considered for the HCV RNA level > 800,000 U/mL and/or NS5A polymorphisms;

Примечание:

ВЕЛ+СОФ** — велпатазвир + софосбувир** (100/400 мг) 1 таб. 1 р/д;

ГЛЕ+ПИБ** — глекапревир + пибрентасвир** (3 таб. одновременно по 100/40 мг каждая) 1 р/д;

ДАК**+СОФ** — даклатазвир** 60 мг 1 таб. 1 р/д + софосбувир** 400 мг 1 таб. 1 р/д;

ГРА+ЭЛБ** — гразопревир + элбасвир** 100/50 мг 1 таб. 1 р/д;

ДСВ; ОБВ+ПТВ/р** — дасабувир (1 таб. по 250 мг 2 р/д); омбитасвир + паритапревир + ритонавир** (2 таб. одновременно 1 р/д по 12,5/75/50 мг каждая);

ЛЕД+СОФ — ледипасвир + софосбувир 90/400 мг 1 таб. 1 р/д;

a — при ВН не более 800 000 МЕ/мл срок лечения 12 недель; 16-недельный курс совместно с РБВ** следует рассмотреть при ВН ВГС > 800 000 МЕ/мл и/или при наличии полиморфизмов NS5A.

All the regimens for the treatment of patients with HCV infection are also summarized in Appendix A3.

3.3. Treatment control

• All patients are recommended to assess the presence of HCV RNA (qualitative methods) 12 weeks after the end of treatment. It is recommended methods with high sensitivity (≤15 IU/ml) [46–48, 128]. The absence of HCV RNA 12 weeks after the end of the treatment means a cure for HCV infection. On the contrary, a positive HCV RNA result at this time indicates the failure of the treatment.

Grade of evidence C (level of evidence 4)

• When using RBV** it is recommended to perform complete blood count every 2–4 weeks, and if the hemoglobin level decreases by ≥ 10 g/l from the initial, the dose of the drug is recommended to be reduced by 200 mg/day; if the hemoglobin level is < 85 g/l, RIB** is recommended to be cancelled [129–134].

Grade of evidence C (level of evidence 5)

*Comments: Most modern DAA are well tolerated, but in some cases it is necessary to add RBV** (for some regimens, especially for patients with cirrhosis) that is a drug with main*

Table 5. Treatment of patients with HCV infection and compensated cirrhosis who did not respond to therapy PegIFN** + RBV** ± SOF** or SOF** + RBV** depending on the genotype
Таблица 5. Схемы ПБТ ХВГС для пациентов, не ответивших на предшествующую терапию ПегИФН** + РБВ** ± СОФ** или СОФ** + РБВ**, с компенсированным циррозом печени в зависимости от генотипа (лекарственные средства представлены в алфавитном порядке)

	Pangenotypic treatment regimens Пангенотипные схемы лечения			Genotype-specific treatment regimens Генотип-специфичные схемы лечения		
	VEL+SOF** ВЕЛ+СОФ**	GLE+PIB** ГЛЕ+ПИБ**	DAC**+SOF** ДАК**+СОФ**	GRA+ELB** ГРА+ЭЛБ**	DSV; OBV+ PTV/r** ДСВ; ОБВ+ ПТВ/р**	LED+SOF ЛЕД+СОФ
1a	12 weeks ^b 12 нед. ⁶	12 weeks 12 нед.	12 weeks 12 нед.	12/16 weeks ^a 12/16 нед. ^a	24 weeks + RBV** 24 нед. + РБВ**	12 weeks with RBV** 12 нед. + РБВ**
1b				12 weeks 12 нед.	12 weeks 12 нед.	24 weeks without RBV** 24 нед. без РБВ**
2				—	—	—
3		16 weeks 16 нед.	24 weeks ± RBV** 24 нед. ± РБВ**	—	—	24 weeks + RBV** ^c 24 нед. + РБВ** ^b
4		12 weeks 12 нед.	12 weeks 12 нед.	12 weeks ^a 12 нед. ^a	—	12 weeks with RBV** 12 нед. + РБВ** 24 weeks without RBV** 24 нед. без РБВ**

Note:

VEL+SOF** — velpatasvir + sofosbuvir** (100/400 mg) 1 tab./day;

GLE+PIB** — glecaprevir + pibrentasvir** (3 tab. simultaneously, 100/40 mg each) per aday;

DAC**+SOF** — daclatasvir** 60 mg 1 tab. 1 p/d + sofosbuvir** 400 mg 1 tab. per day;

GRA+ELB** — grazoprevir + elbasvir** 100/50 mg 1 tab. per day;

DSV; OBV+PTV/r** — dasabuvir (1 tab. 250 mg 2 times per a day); ombitasvir + paritaprevir + ritonavir** (2 tab. simultaneously per day, 12.5/75/50 mg each);

LED+SOF — ledipasvir + sofosbuvir 90/400 mg 1 tab. per day;

a — if the HCV RNA level ≤ 800,000 U/ml, the treatment period is 12 weeks; 16-week course with RBV** should be considered for the HCV RNA level > 800,000 U/mL and/or NS5A polymorphisms;

b — the addition of RBV** may be considered for genotype 3;

c — in a case of unavailability of other treatment regimens.

Примечание:

ВЕЛ+СОФ** — велпатазвир + софосбувир** (100/400 мг) 1 таб. 1 р/д;

ГЛЕ+ПИБ** — глекапревир + пибрентасвир** (3 таб. одновременно по 100/40 мг каждая) 1 р/д;

ДАК**+СОФ** — даклатазвир** 60 мг 1 таб. 1 р/д + софосбувир** 400 мг 1 таб. 1 р/д;

ГРА+ЭЛБ** — гразопревир + элбасвир** 100/50 мг 1 таб. 1 р/д;

ДСВ; ОБВ+ПТВ/р** — дасабувир (1 таб. по 250 мг 2 р/д); омбитасвир + паритапревир + ритонавир** (2 таб. одновременно 1 р/д по 12,5/75/50 мг каждая);

ЛЕД+СОФ — ледипасвир + софосбувир 90/400 мг 1 таб. 1 р/д;

a — при ВН не более 800 000 МЕ/мл срок лечения 12 недель; 16-недельный курс совместно с РБВ** следует рассмотреть при ВН ВГС > 800 000 МЕ/мл и/или при наличии полиморфизмов NS5A;

b — для ГТ 3 можно рассмотреть добавление РБВ**;

в — в случае недоступности иных схем лечения.

*side effect as nonimmune hemolysis. Therefore, when using RBV**, complete blood count should be monitored and, if necessary, correction of therapy should be carried out.*

• According to the decision of the attending physician, regardless of the conditions of medical care, it is recommended to consider the use of telemedicine technologies to monitor the DAA therapy (including assessing the effectiveness and safety) of adult patients with HCV infection [135, 136].

Grade of evidence C (level of evidence 3)

3.4. Retreatment of DAA failures

In most cases (95–100 %), the use of DAAs leads to SVR, but in rare cases it is not possible to achieve SVR.

• With DAA failure, it is recommended to use a scheme with other drugs, as well as a combination of three drugs of different mechanism of action

(a drug that inhibits NS3/NS4A + a drug that inhibits NS5A + a drug that inhibits NS5B) without RBV** or with the addition of it. It is recommended to assess the presence of HCV mutations associated with resistance to various DAA for the selection of a new scheme if this tests is available [71–76, 137, 138].

Grade of evidence C

(level of evidence 4)

Comments:

- Velpatasvir + sofosbuvir** in dose of 100/400 mg per a day for 12 weeks is recommended for patients with HCV infection (genotypes 1–6) without cirrhosis or with compensated cirrhosis after the failure in therapy with inhibitors of NS3/4A ± inhibitors of NS5B;

- Velpatasvir + sofosbuvir in dose of 100/400 mg per day in combination with RBV** (600–1200 mg/day) for 12 weeks is recommended for HCV infection (genotypes 1–6) patients with decompensated cirrhosis after the failure in therapy with inhibitors of NS3/4A ± inhibitors of NS5B;

- Velpatasvir + sofosbuvir** in dose of 100/400 mg per day in combination with RBV** (600–1200 mg/day) for 24 weeks is recommended for HCV infection (genotypes 1–6) patients without cirrhosis or with compensated or decompensated cirrhosis after the failure in therapy with inhibitors of NS5A;

- Glecaprevir + pibrentasvir** (300/120 mg per a day) for 12 week is recommended for HCV infection (genotype 1) patients without cirrhosis or with compensated cirrhosis after the failure in therapy with inhibitors of NS3/4A without inhibitor of NS5A;

- Glecaprevir + pibrentasvir** (300/120 mg per a day) for 16 week is recommended for HCV infection (genotype 1) patients without cirrhosis or with compensated cirrhosis after the failure in therapy with inhibitors of NS5A without inhibitor of NS3/4A;

- Patients with HCV infection (genotypes 1–6) without cirrhosis or with compensated cirrhosis after the failure in therapy combined inhibitors of NS3/4A with inhibitors of NS5B can be considered for the use glecaprevir + pibrentasvir** (300/120 mg per day) in combination with sofosbuvir** (400 mg per day) ± RBV** (1000–1200 mg/day) for 12–24 weeks according to the decision of the medical commission. The duration of the course is determined individually and depends on the stage of liver fibrosis, the presence of HCV variants resistant to DAA, and other factors.

3.5. Pathogenetic therapy

There is no pathogenetic therapy for patients with HCV infection.

3.6. Symptomatic therapy

There is no symptomatic therapy for patients with HCV infection.

3.7. Surgical treatment

- Liver transplantation is recommended if there are persistent signs of liver function decompensation in patients with cirrhosis [139–141].

Grade of evidence C

(level of evidence 4)

Comment: additional examination is carried out in accordance with the protocol for managing patients waiting liver transplantation.

- Patients with cirrhosis are recommended to perform endoscopic ligation or sclerotherapy of the esophageal and stomach varices to prevent bleeding or stop it [142–146].

Grade of evidence C

(level of evidence 4)

- Laparocentesis is recommended for patients with cirrhosis in the presence of refractory ascites for its relief [147].

Grade of evidence C

(level of evidence 5)

- It is recommended to perform transjugular intrahepatic portosystemic bypass surgery in patients with severe portal hypertension [147].

Grade of evidence C

(level of evidence 5)

3.8. Extrahepatic manifestations of HCV infection

- Patients with extrahepatic immunologically determined manifestations of HCV infection are recommended to be treated according to the schemes described above [23, 148–150].

Grade of evidence C

(level of evidence 5)

Comments: HCV infection can be manifested by extrahepatic immunologically determined disorders (cryoglobulinemic vasculitis, including Raynaud's syndrome, interstitial lung diseases, glomerulonephritis, Sjogren's syndrome, arthritis and others), as well as non-Hodgkin B-cell lymphomas. In all cases, the treatment should be prescribed according to the schemes described above. Early start of the antiviral treatment significantly reduces the risk of developing these manifestations.

3.9. Co-infection

3.9.1. HCV/HIV co-infection

Patients with HCV/HIV co-infection belong to the group requiring urgent DAA therapy [1, 69]. The course of HCV infection in HIV-infected patients depends on the severity of HIV-related immunodeficiency. The risk of severe liver damage is especially high with a decrease in CD4

lymphocytes of less than 200/ul. The progression of liver damage is due to an increase in the blood HCV level (2–8 times) in severe immunodeficiency. HCV/HIV co-infection leads to an increase in the incidence of complications, as well as mortality associated with these diseases. Antiretroviral therapy in HCV/HIV co-infected patients is associated with an increased risk of impaired liver function due to liver hepatotoxicity [151, 152].

- For the treatment of HCV infection in patients co-infected with HIV, it is recommended to use the same DAA regimens as for the treatment of HCV monoinfection [153–158].

**Grade of evidence C
(level of evidence 4).**

Comments: All DAA schemes require consideration of drug-drug interactions. One convenient way to assess drug-drug interactions is to use the Liverpool Table of Drug Interactions on the Internet Resource (<http://www.hep-druginteractions.org>).

3.9.2. HCV/HBV co-infection

Patients with HCV and hepatitis B virus (HBV) co-infection required immediate treatment of HBV infection [1, 69]. Co-infection with HCV/HBV accelerates the progression of the disease and increases the risk of developing HCC [159, 160].

- All patients with HCV infection are encouraged to be tested for past or ongoing HBV infection (for HBsAg, anti-HBs, anti-HBc) [161–164].

**Grade of evidence C
(level of evidence 4)**

- Patients with HCV/HBV co-infection are recommended to use anti-HBV nucleosides and nucleotides (not reverse transcriptase inhibitors) for the entire duration of HCV infection therapy, as well as for 12 weeks after its successful completion to prevent reactivation of HBV infection [163].

**Grade of evidence A
(level of evidence 2)**

Comments: Since HCV tends to suppress HBV replication, elimination of the first virus may lead to reactivation of the second. Therefore, in the treatment of HCV infection, biomarkers of HBV activity should be carefully monitored, and if they increase, HBV infection should be treated. This therapy can also be prescribed for prophylactic purposes for the duration of treatment of HCV infection and further within 12 weeks after its successful completion.

- Patients with HCV infection and anti-HBc (in the absence of HBsAg and anti-HBs) during HCV infection therapy are recommended monthly ALT monitoring to rule out HBV reactivation [163].

**Grade of evidence A
(level of evidence 2)**

- For HCV/HBV co-infection, it is recommended to use the standard regimens described above for the treatment of HCV monoinfection [1, 159, 163–166].

**Grade of evidence A
(level of evidence 2)**

3.10. Patients with chronic kidney disease (CKD)

- The patients with CKD (including severe, with GFR < 30 ml/min/1.73 m²) can use DAA that recommended for patients without CKD [167–176] (see subsection 3.2 and Appendix A3).

**Grade of evidence A
(level of evidence 1)**

*Comments: to date, enough clinical experience has been accumulated with the use of sofosbuvir** in patients with severe CKD [174–176], which allows us to recommend sofosbuvir**-containing HTP regimens to all such patients without the correction of the doses.*

- For HCV infection treatment in patients with severe CKD (with GFR < 30 ml/min/1.73 m²), however, it is recommended, if possible, to give preference to regimens that do not contain sofosbuvir** [167–173]:

- Glecaprevir + pibrentasvir** for all HCV genotypes;

- Dasabuvir; ombitasvir + paritaprevir + ritonavir** for genotype 1;

- Elbasvir + grazoprevir** for genotype 1, 4;

**Grade of evidence A
(level of evidence 2)**

- Patients with decompensated cirrhosis (Class B or C according to Child – Pugh) and severe CKD (with GFR < 30 ml/min/1.73 m²) are recommended to use the following DAA regimens for 24 weeks [174–178]:

- Velpatasvir + sofosbuvir** (for all genotypes);

**Grade of evidence C
(level of evidence 4)**

- Daclatasvir** 1 tab. (60 mg) per day + sofosbuvir ** 1 tab. (400 mg) per day (for all genotypes);

- Ledipasvir + sofosbuvir (for genotypes 1 and 4).

**Grade of evidence A
(level of evidence 2)**

3.11. Liver transplantation

3.11.1. Antiviral therapy for HCV infection in patients with decompensated cirrhosis awaiting liver transplantation

The objectives of the antiviral therapy for HCV infection in patients with decompensated cirrhosis awaiting liver transplantation are:

- Prevention of infection of the liver transplant;

- Improvement of liver function before transplantation;
- improvement in liver function resulting in no need for transplantation.

Improvement in liver function is assessed with Child – Pugh (see Appendix D) and MELD (any Internet resource can be used to calculate this index, for example, <https://www.mdcalc.com/meldna-meld-na-score-liver-cirrhosis>) scales. Improvement in MELD score is observed in 60 % of patients with decompensated cirrhosis who complete the DAA course. This improvement is more likely and the more pronounced the lower the score MELD before starting therapy.

Up to 25–30 % of patients with decompensated cirrhosis can have a persistent improvement in liver function which allows to remove the patient from the liver transplantation waiting list. The survival rate of such patients for 3 years is not lower than in the group of liver recipients comparable to the initial MELD [139, 140, 179–183].

- It is recommended to prescribe DAA therapy to patients with decompensated cirrhosis (Child – Pugh B or C Class) due to HCV infection without HCC awaiting liver transplantation, if their MELD score is < 20. The DAA therapy is recommended to start as soon as possible, to complete the course and assess the response before transplantation [184, 185].

**Grade of evidence B
(level of evidence 1)**

Comments: In HTP patients with decompensated (Child – Pugh B or C) cirrhosis NS3/4 inhibitors is contraindicated.

- Patients with decompensated (Child – Pugh B or C) cirrhosis without HCC awaiting liver transplantation with a MELD score > 20 should be transplanted first, without antiviral treatment, and HCV infection should be treated after liver transplantation [184, 185].

**Grade of Recommendations B
(level of evidence 1)**

- If the waiting time on the transplant list exceeds 6 months, patients with decompensated (Child – Pugh B or C) cirrhosis without HCC awaiting liver transplantation with a MELD score > 20 should be treated before transplantation [184, 185].

**Grade of Recommendations B
(level of evidence 1)**

3.11.2. Treatment of hepatitis C in liver transplant recipients

- After liver transplantation HCV RNA positive patients should be treated depending on tolerance [186, 187].

**Grade of Recommendations A
(Level of evidence 1)**

Comments: The SVR12 in compensated liver transplant was 95 %. SVR is associated with slowing the progression of fibrosis and improving the survival of the graft and recipients.

3.12. Pregnant women

Women chronically infected with HCV can have an uneventful pregnancy without worsening of liver disease or other adverse effects on the mother or fetus. Serum ALT decreases in the first and third trimesters of pregnancy and increases after childbirth. HCV RNA levels rise up in the first and third trimesters and return to baseline postpartum, possibly related to the immune suppressive state during pregnancy [188, 189]. Transmission of HCV from the mother to the newborn occurs in 5 % to 15 % [190, 191]. There is no conclusive evidence of the negative effects of HCV on fetal development and pregnancy outcome. There are few reports of the effect of liver cirrhosis on pregnancy and outcome. For example, pregnant women with liver cirrhosis appear to have increased risk of adverse events for the mother (e.g., preeclampsia, hemorrhagic complications, and death) and for the fetus (e.g., preterm birth, low birth weight, and neonatal death). Women with liver cirrhosis caused by HCV infection should be informed of possible complications [192, 193].

- HCV treatment is recommended before planning a pregnancy to reduce the risk of HCV transmission [194].

**Grade of Recommendations C
(level of evidence 5)**

- HCV screening (anti-HCV IgG and anti-HCV IgM) is recommended in I and III trimesters of pregnancy [195].

**Grade of Recommendations C
(level of evidence 5)**

- HCV treatment during pregnancy is not recommended in the absence of safety and efficacy data of DAAs [196, 197].

**Grade of Recommendations C
(level of evidence 4)**

*Comments: Currently there are no large-scale published data on the safety and efficacy of HCV DAAs in pregnant women and none are licensed for use in pregnancy. Special studies of SOF** and LED+SOF treatment during pregnancy have demonstrated good fetal safety. Currently there is no data of pangenotypic regimens in pregnancy.*

- Women receiving HCV treatment with RBV** are not recommended to become pregnant during therapy course and at least 6 months after [198, 199].

**Grade of Recommendations C
(level of evidence 4)**

- Men receiving HCV treatment with RBV** are not recommended to get their sexual partners become pregnant while taking antiviral therapy and for at least 6 months after [198, 199].

**Grade of Recommendations C
(level of evidence 4)**

*Comments: RBV** has a teratogenic effects. It should not be administered to pregnant women or women of childbearing age who may become pregnant during treatment with RBV** or within 6 months of discontinuation of RBV**. RBV** can also cause birth defects in the fetus if a man has received RBV**, when a woman got pregnant by him. Thus, to avoid pregnancy during treatment with RBV** and for at least 6 months after, it is essential for individuals to use at least 2 forms of effective contraception. The consulting physician should document a discussion of the potential teratogenic effects of RBV** in the patient's medical record.*

- Breastfeeding is not contraindicated in women with HCV, except in the case of bleeding or cracked nipples for which specialist advice should be sought [200, 201].

**Grade of Recommendations C
(level of evidence 4)**

Comments: Breastfeeding is not associated with a risk for mother-to-child HCV transmission, as the incidence of infection of children according to studies is comparable in the breastfeeding and formula-fed groups. However, in the case of nipple damage and bleeding, there is a risk of HCV transmission through the blood.

4. Medical rehabilitation and spa treatment, medical indications and contraindications to the use of medical rehabilitation methods, including those based on the use of natural therapeutic factors

For patients with HCV infection, specialized rehabilitation measures have not been developed.

5. Prevention and regular medical checkup, medical indications and contraindications to the use of prevention methods

5.1. Specific prophylaxis

Specific prophylaxis of HCV infection is not currently developed.

- Patients with HCV infection should be vaccinated against hepatitis A and B to prevent infection with these viruses [1, 202–205].

**Grade of Recommendations C
(level of evidence 4)**

5.2. Non-specific prophylaxis

- Active identification of sources of infection (examination of persons at increased risk of infection and / or having special epidemiological significance) is recommended for the timely treatment [31, 32].

**Grade of Recommendations C
(level of evidence 5)**

- Prevention of the artificial mechanism of transmission (blood transfusion only for vital indications, validity of invasive methods of examination, use of disposable instruments, strict adherence to the treatment regimens of medical instruments and equipment, use of protective equipment by health workers) is recommended to reduce the risk of spreading infection caused by HCV [206–208].

**Grade of Recommendations A
(level of evidence 1)**

- Treatment is recommended for all HCV patients to prevent the spread of infection [17, 32, 209].

**Grade of Recommendations C
(level of evidence 5)**

5.3. Regular medical checkup

- Patients with HCV infection who have been postponed treatment are recommended to perform medical checkup once a year with a comprehensive clinical, laboratory and instrumental examination for dynamic observation [54, 55, 57, 59–61, 66, 67] (see also subsections 2.3, 2.4):

- All patients with HCV infection — biochemical blood test, abdominal ultrasound, liver elastometry (if it is not available, non-commercial calculation indicators based on the results of laboratory examination, for example APRI, FIB-4);

- All patients with HCV cirrhosis clinical blood test, prothrombin (thromboplastin) time, esophagogastroduodenoscopy.

**Grade of Recommendations C
(level of evidence 4)**

- Regular medical checkup is not recommended for patients with indications for the immediate onset of HCV treatment [1, 69] (see subsection 3.1).

**Grade of Recommendations C
(level of evidence 5)**

- Regular medical checkup is not recommended for patients without liver fibrosis, with mild and moderate liver fibrosis (METAVIR F0-F2) after reaching SVR12 [46–48] (see subsection 2.3).

**Grade of Recommendations C
(level of evidence 5)**

Comment: Patients with anti-HCV who do not have HCV RNA after antiviral treatment for 12 weeks are considered cured of CHC and should be excluded from follow-up.

• Follow-up is recommended for patients with severe liver fibrosis (F3–F4) who have received antiviral therapy, even after reaching SVR12 due to the continuing risk of developing HCC (control of blood AFP and ultrasound every six months) [44, 45, 53] (see subsections 2.3, 2.4).

***Grade of Recommendations A
(level of evidence 1)***

6. Organization of medical care

Medical care is provided in the form of:

- Urgent medical care;
- Emergency medical care;
- Routine medical care.

Conditions of medical services

Medical care is provided in the form of:

- primary health care;
- ambulance, including specialized ambulance, medical care;

- specialized, including high-tech, medical care.

Medical care for adult for HCV patients can be provided in the following conditions:

- outpatient (in conditions that do not provide for round-the-clock medical supervision and treatment);
- inpatient (in conditions that provide for medical supervision and treatment in the daytime, do not require round-the-clock medical supervision and treatment);

stationary (in conditions that provide round-the-clock medical supervision and treatment).

Primary health care for patients is provided on an outpatient basis and in a day hospital setting.

Primary pre-medical health care on an outpatient basis is carried out in paramedic and obstetric stations.

Primary medical care is carried out by a district general practitioner, a general practitioner (family doctor) on an outpatient basis.

Primary specialized health care is carried out by an infectious disease doctor or gastroenterologist of a medical organization that provides medical care to patients on an outpatient basis.

Specialized, including high-tech, medical care is provided in a hospital setting by infectious disease doctors and other specialist doctors and includes prevention, diagnosis, treatment of diseases and conditions requiring the use of special methods and complex medical technologies, as well as medical rehabilitation.

Treatment of patients is carried out in a round-the-clock or day hospital in the direction of a district general practitioner, a general practitioner (family doctor), an infectious disease doctor, a gastroenterologist, medical workers who have identified HCV infection.

Patients with HCV infection should be monitored until SVR12 is reached, and in the presence of liver fibrosis F3–F4 by METAVIR for life.

Indication for emergency hospitalization is the development of acute liver failure, including hepatic encephalopathy and acute liver failure against the background of chronic.

Medical care for HCV infection patients is provided in accordance with the approved standard of specialized medical care.

**7. Additional information
(including factors affecting the outcome
of the disease)**

None.

Criteria for assessing the quality of medical care Критерии оценки качества медицинской помощи

№	Quality criteria Критерии качества	Done Yes/No Сделано Да/нет
Stage of diagnosis Этап постановки диагноза		
1.	HCV antibodies M and G (anti-HCV IgG and anti-HCV IgM) detection in the blood Определение суммарных антител классов М и G (anti-HCV IgG и anti-HCV IgM) к вирусу гепатита С в крови	
2.	HCV RNA (Hepatitis C virus) detection in the blood by PCR, qualitative analysis or HCV Core antigen detection in the blood Определение РНК вируса гепатита С в крови методом ПЦР, качественное исследование или определение Core-антигена вируса гепатита С в крови	
3.	The HCV genotype identification if a genotype-specific therapy is planned Определение генотипа вируса гепатита С, в случае если планируется генотип-специфичная схема ПБТ	
4.	Complete blood count Общий развернутый (клинический) анализ крови	
5.	A biochemical blood test was performed with an assessment of ALT, AST, total bilirubin and its fractions (free and bound bilirubin), creatinine Анализ крови биохимический общетерапевтический с оценкой АЛТ, АСТ, общего билирубина и его фракций (свободный и связанный билирубин), креатинина	
6.	Prothrombin (thromboplastin) time detection in patients with liver cirrhosis Определение протромбинового (тромбопластинового) времени в крови или в плазме у пациентов с циррозом печени	
7.	AFP analysis in patients with severe liver fibrosis (F3–F4 according to METAVIR) Определение у пациентов с выраженным и тяжелым фиброзом печени (F3–F4 по METAVIR) уровня АФП	
8.	Abdominal US УЗИ органов брюшной полости (комплексное)	
9.	Liver fibrosis was evaluated (liver elastometry and/or calculated fibrosis indexes and/or liver biopsy) Оценка фиброза печени (эластометрия печени и/или расчетные индексы фиброза и/или биопсия печени)	
10.	Esophagogastroduodenoscopy (patients with cirrhosis) Эзофагогастродуоденоскопия (пациентам с ЦП)	
Antiviral therapy stage Этап ПБТ		
1.	In the case of RBV** clinical blood test every 2–4 weeks of treatment Общий развернутый (клинический) анализ крови каждые 2–4 недели ПБТ в случае применения РБВ**	
2.	HCV RNA (Hepatitis C virus) detection in the blood by PCR was performed, a qualitative study initially and 12 weeks after the end of therapy Определение РНК вируса гепатита С в крови методом ПЦР, качественное исследование исходно и через 12 недель после окончания терапии	
Stage of regular medical checkup Этап диспансерного наблюдения		
1.	AFP analysis in patients with severe and severe liver fibrosis (METAVIR F3–F4) every six months Определение у пациентов с выраженным и тяжелым фиброзом печени (F3–F4 по METAVIR) определен уровень АФП 1 раз в полгода	
2.	Liver fibrosis evaluation once per year (liver elastometry and/or calculated fibrosis indexes and/or liver biopsy) Оценка фиброза печени 1 раз в год (эластометрия печени и/или расчетные индексы фиброза и/или биопсия печени)	
3.	Abdominal US in patients with severe liver fibrosis (METAVIR F3–F4) every six months УЗИ органов брюшной полости (комплексное) раз в полгода у пациентов с выраженным и тяжелым фиброзом печени (F3–F4 по METAVIR)	
4.	Esophagogastroduodenoscopy annually in patients with liver cirrhosis Эзофагогастродуоденоскопия 1 раз в год у пациентов с циррозом печени	

References / Литература

1. EASL recommendations on treatment of hepatitis C: Final update of the series. *J Hepatol.* 2020;73(5):1170-1218. DOI: 10.1016/j.jhep.2020.08.018
2. Dubuisson J., Cosset F.L. Virology and cell biology of the hepatitis C virus life cycle: an update. *J Hepatol.* 2014;61(1 Suppl):3-13. doi: 10.1016/j.jhep.2014.06.031
3. Sergio M.B., Hedskog C., Parhy B., Hyland R.H., Stamm L.M. Identification of a novel hepatitis c virus genotype from punjab, india: expanding classification of hepatitis c virus into 8 genotypes. *J Infect Dis.* 2018;218(11):1722–29. DOI: 10.1093/infdis/jiy401
4. Дунаева Н.В. Структурно-функциональная организация генома вируса гепатита С. Вопросы вирусологии. 2006;51 (2):10–14. [Dunayeva N.V., Esaulenko Ye.V. Structural and functional organization of hepatitis C virus genome. *Problems of virology.* 2006;51 (2):10–14. (In Russ.)].
5. Irshad M., Gupta P., Irshad K. Immunopathogenesis of liver injury during hepatitis c virus infection. *Viral Immunol.* 2019;32(3):112-205. DOI: 10.1089/vim.2018.0124
6. Lingala S., Ghany M.G. Natural history of hepatitis C. *Gastroenterol Clin North Am.* 2015;44(4):717–34. DOI: 10.1016/j.gtc.2015.07.003
7. Yamane D., McGivern D.R., Masaki T., Lemon S.M. Liver injury and disease pathogenesis in chronic hepatitis C. *Curr Top Microbiology Immunology.* 2013;369:263–288. DOI: 10.1007/978-3-642-27340-7_11
8. Семенов А.В., Арсентьева Н.А., Елезов Д.С., Кудрявцев И.В., Эсауленко Е.В., Тотолян А.А. Особенности популяционного состава CXCR3-положительных лимфоцитов периферической крови больных хроническим гепатитом С. *Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии.* 2013; 6:69–76. [Semenov A.V., Arsent'eva N.A., Elezov D.S., Kudryavtsev I.V., Esaulenko E.V., Totolyan A.A. Features of population composition of peripheral blood CXCR3-positive lymphocytes in chronic viral hepatitis C patients. *Journal of microbiology, epidemiology and immunobiology.* 2013; 6:69–76. (In Russ.)].
9. Елезов Д.С., Кудрявцев И.В., Арсентьева Н.А., Басина В.В., Эсауленко Е.В., Семенов А.В. и соавт. Анализ популяций Т-хелперных клеток памяти, экспрессирующих хемокиновые рецепторы CXCR3 и CCR6, в периферической крови больных хроническим вирусным гепатитом С. *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины.* 2015;160 (8):204–8. [Elezov D.S., Kudryavtsev I.V., Arsent'eva N.A., Basina V.V., Esaulenko E.V., Semenov A.V. et al. Analysis of populations of T-helper memory cells expressing chemokine receptors CXCR3 and CCR6 in the peripheral blood of patients with chronic viral hepatitis C. *Bulletin of experimental biology and medicine.* 2015;160 (8):204–8. (In Russ.)].
10. Lohr H.F., Goergen B., Meyer zum Bueschenfelde K.H., Gerken G. HCV replication in mononuclear cells stimulates anti-HCV-secreting B cells and reflects nonresponsiveness to interferon-alfa. *J. Med. Virol.* 1995;46(4):314–21. DOI: 10.1002/jmv.1890460405
11. Арсентьева Н.А., Семенов А.В., Любимова Н.Е., Останкова Ю.В., Елезов Д.С., Кудрявцев И.В. и соавт. Хемокиновые рецепторы CXCR3 и CCR6 и их лиганды в печени и крови больных хроническим вирусным гепатитом С. *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины.* 2015;8:218–22. [Arsent'eva N.A., Semenov A.V., Lyubimova N.E., Ostankova Yu.V., Elezov D.S., Kudryavtsev I.V. et al. Chemokine receptors CXCR3 and CCR6 and their ligands in the liver and blood of patients with chronic viral hepatitis C. *Bulletin of experimental biology and medicine.* 2015;8:218–22. (In Russ.)].
12. Давидович Н.В., Соловьева Н.В. Иммуный ответ при вирусном гепатите С: ведущая роль натуральных киллеров. *Вестник Северного (Арктического) федерального университета.* 2015;4:68 – 78. Davidovich N.V., Solovieva N.V. Immune response in viral hepatitis C: the leading role of natural killers. *Bulletin of the Northern (Arctic) Federal University.* 2015;4:68–78. (In Russ.)].
13. Серов В.В., Анросина З.Г. Хронический вирусный гепатит. М: Медицина. 2002. [Sero V.V., Aprosina Z.G. Chronic viral hepatitis. Moscow: Medicine. 2002; 384. (In Russ.)].
14. Дудина К.Р., Царук К.А., Шутько С.А., Бокова Н.О., Юшук Н.Д. Факторы прогрессирующего течения хронического гепатита С. *Лечащий врач.* 2013;10:36. [Dudina K.R., Tsaruk K.A., Shutko S.A., Bokova N.O., Yushchuk N.D. Factors of the progressive course of chronic hepatitis C. *The attending physician.* 2013;10:36. (In Russ.)].
15. Ивашкин В.Т., Маевская М.В., Жаркова М.С., Жигалова С.Б., Куценко Е.А., Манукьян Г.В., и соавт. Клинические рекомендации Российского общества по изучению печени и Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению фиброза и цирроза печени и их осложнений. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии.* 2021;31(6):56–102. [Ivashkin V.T., Maevskaya M.V., Zharkova M.S., Zhigalova S.B., Kitsenko E.A., Manukyan G.V., Trukhmanov A.S., Maev I.V., Tikhonov I.N., Deeva T.A. Clinical Recommendations of the Russian Scientific Liver Society and Russian Gastroenterological Association on Diagnosis and Treatment of Liver Fibrosis, Cirrhosis and Their Complications. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology.* 2021;31(6):56–102. (In Russ.)].
16. WHO Global hepatitis report, 2018 <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/hepatitis-c>
17. Пименов Н.Н., Комарова С.В., Карандашова И.В., Цапкова Н.Н., Волчкова Е.В., Чуланов В.П. Гепатит С и его исходы в России: анализ заболеваемости, распространенности и смертности до начала программы элиминации инфекции. *Инфекционные болезни.* 2018;16(3):37–45. [Pimenov N.N., Komarova S.V., Karandashova I.V., Tsapкова N.N., Volchkova E.V., Chulanov V.P. Hepatitis C and its outcomes in Russia: analysis of incidence, prevalence and mortality rates before the start of the programme of infection elimination. *Infekc. bolezni (Infectious diseases).* 2018; 16(3): 37–45. (In Russ.)]. DOI: 10.20953/1729-9225-2018-3-37-45
18. Alter M.J. Epidemiology of hepatitis C virus infection. *World J Gastroenterol.* 2007;13(17):2436–41. DOI: 10.3748/wjg.v13.i17.2436
19. Terrault N.A. Sexual activity as a risk factor for hepatitis C. *Hepatology.* 2002;36(5 Suppl 1):99–105. DOI: 10.1053/jhep.2002.36797
20. Chan D.P., Sun H.Y., Wong H.T., Lee S.S., Hung C.C. Sexually acquired hepatitis C virus infection: a review. *Int J Infect Dis.* 2016;49:47–58. DOI: 10.1016/j.ijid.2016.05.030
21. Жданов К.В., Гусев Д.А., Козлов К.В., Лобзин Ю.В. Вирусные гепатиты. *Фолиант.* 2011;304.
22. Wang L.S., D'souza L.S., Jacobson I.M. Hepatitis C – a clinical review. *J Med Virol.* 2016;88(11):1844–55. DOI: 10.1002/jmv.24554
23. Kuna L., Jakab J., Smolic R., Wu G.Y., Smolic M. HCV Extrahepatic Manifestations. *J Clin Transl Hepatol.* 2019;7(2):172–182. DOI: 10.14218/JCTH.2018.00049
24. Юшук Н.Д. Инфекционные болезни: национальное руководство – 2-е изд., переработанное и доп. М.: ГЭОТАР-Медиа. 2019;1104. [Yushchuk N.D. Infectious diseases: national guidelines - 2nd ed., revised and supplemented. Moscow: GEOTAR-Media. 2019;1104. (In Russ.)].
25. Майер К.П. Гепатит и последствия гепатита. Практич. рук. Пер. с нем. – 2-е изд. М: ГЭОТАР- МЕД. 2004. [Mayer K.P. Hepatitis and the consequences of hepatitis. Practical hands Per. with him. – 2nd ed. Moscow: GEOTAR-MED. 2004. (In Russ.)].
26. Сухорук А.А., Герасимова О.А., Эсауленко Е.В. Цирроз печени как исход хронического гепатита С. *Журнал инфектологии.* 2014;6(1):67–71. [Sukhoruk A.A., Gerasimova O.A., Esaulenko E.V. Liver cirrhosis as a result of chronic hepatitis C. *Journal Infectology.* 2014;6(1):67–71. (In Russ.)] DOI: 10.22625/2072-6732-2014-6-1-67-71

27. Билалова А.Р. Клинико-лабораторная характеристика хронических гепатитов и циррозов печени различной этиологии. *Архивъ внутренней медицины*. 2015;2(22):8–14. [Bilalova A.R. Clinical and laboratory characteristics of chronic hepatitis and cirrhosis of the liver of various etiologies. *Archives of Internal Medicine* 2015;2(22):8–14].
28. Chevaliez S., Soulier A., Poiteau L., Bouvier-Alias M., Pawlotsky J.M. Clinical utility of hepatitis C virus core antigen quantification in patients with chronic hepatitis C. *J Clin Virol* 2014;61:145–48. DOI: 10.1016/j.jcv.2014.05.014
29. Heidrich B., Pischke S., Helfritz F.A., Mederacke I., Kirschner J., Schneider J., et al. Hepatitis C virus core antigen testing in liver and kidney transplant recipients. *J Viral Hepat.* 2014;21:769–79. DOI: 10.1111/jvh.12204.
30. Freiman J.M., Tran T.M., Schumacher S.G., White L.F., Ongarello S., Cohn J., et al. Hepatitis C core antigen testing for diagnosis of hepatitis C virus infection: a systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med.* 2016;165:345–55. DOI: 10.7326/M16-0065
31. Midgard H., Weir A., Lo Re V., Palmateer N., Pineda J.A., Macias M., et al. HCV epidemiology in high-risk groups and the risk of reinfection. *J Hepatology*. 2016;65:33–45. DOI: 10.1016/j.jhep.2016.07.012
32. WHO. Global health sector strategy on viral hepatitis, 2016–2021. Available from: <http://www.who.int/hepatitis/strategy2016-2021>.
33. Arase Y., Ikeda K., Chayama K., Murashima N., Tsubota A., Suzuki Y., et al. Fluctuation patterns of HCV-RNA serum level in patients with chronic hepatitis C. *J Gastroenterol.* 2000;35:221–225. DOI: 10.1007/s005350050334
34. Cividini A., Cerino A., Muzzi A., Furione M., Rebucci C., Segagni L., et al. Kinetics and significance of serum hepatitis C virus core antigen in patients with acute hepatitis C. *J Clin Microbiol.* 2003;41:2144–46 DOI: 10.1128/JCM.41.5.2144-2146.2003
35. Zoratti M.J., Siddiqua A., Morassut R.E., Zeraatkar R.E., Chou R., Holten J., et al. Pangenotypic direct acting antivirals for the treatment of chronic hepatitis C virus infection: A systematic literature review and meta-analysis. *E Clinical Medicine*. 2020; 18: 100237. DOI: 10.1016/j.eclinm.2019.12.007
36. Qamar A.A., Grace N.D., Groszmann R.J., Garcia-Tsao G., Bosch J., Burroughs A.K., et al. Incidence, prevalence, and clinical significance of abnormal hematologic indices in compensated cirrhosis. *Clinical gastroenterology and hepatology*. 2009;7:689–695. DOI: 10.1016/j.cgh.2009.02.021
37. Sheehan V.A., Weir A., Waters B. Hepatitis C and neutropenia. *Current Opinion in Hematology* 2014;21:58–63. DOI: 10.1097/MOH.0000000000000006
38. Weksler B.B. Review article: the pathophysiology of thrombocytopenia in hepatitis C virus infection and chronic liver disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2007;26 (Suppl 1):13–9. DOI: 10.1111/j.1365-2036.2007.03512.x
39. Ahmed Z., Ahmed U., Walayat S., Ren J.M., Martin D.K., Moole H., et al. Liver function tests in identifying patients with liver disease. *Clin Exp Gastroenterol.* 2018;11:301–7. DOI: 10.2147/CEG.S160537
40. Saxena V. Safety and efficacy of sofosbuvir-containing regimens in hepatitis C-infected patients with impaired renal function. *Liver Int.* 2016;36:807–816 DOI: 10.1111/liv.13102
41. Bhamidimarri K.R. Safety, efficacy and tolerability of half-dose sofosbuvir plus simeprevir in treatment of hepatitis C in patients with end stage renal disease. *J. Hepatol.* 2015;63: 763–65. DOI: 10.1016/j.jhep.2015.06.004
42. Karić U., Pesic-Pavlovic I., Stevanovic G., Korac M., Nikolic N., Radovanovic-Spurnic A., et al. FIB-4 and APRI scores for predicting severe fibrosis in chronic hepatitis C – a developing country's perspective in DAA era. *J Infect Dev Ctries.* 2018; 12(3):178–182. DOI: 10.3855/jidc.10190
43. Harrison M.F. The Misunderstood Coagulopathy of Liver Disease: A Review for the Acute Setting. *West J Emerg Med.* 2018; 19(5): 863–71. DOI: 10.5811/westjem.2018.7.37893
44. Gupta S. Test characteristics of alpha-fetoprotein for detecting hepatocellular carcinoma in patients with hepatitis C. A systemic review and critical analysis. *Med.* 2003;139:46–50. DOI: 10.7326/0003-4819-139-1-200307010-00012.
45. Di Bisceglie A.M., Sterling R.K., Chung R.T., Everhart J.E., Dienstag J.L. Serum alpha-fetoprotein levels in patients with advanced hepatitis C: results from the HALT-C Trial. *J. Hepatol.* 2005;43:434–41. DOI: 10.1016/j.jhep.2005.03.019
46. AASLD-IDSА Pannel on HCV Guidance. 2016. Monitoring patients who are starting hepatitis C treatment, are on treatment, or have completed therapy. Recommendations for testing, managing, and treating hepatitis C. AASLD-IDSА, Alexandria, VA. <http://hcvguidelines.org/full-report/monitoring-patients-who-are-starting-hepatitis-c-treatment-are-treatment-or-have>. Accessed 22 March 2016.
47. Jones C.R., Flower B.F., Barber E., Simmons B., Coole G.S. Treatment optimisation for hepatitis C in the era of combination direct-acting antiviral therapy: a systematic review and meta-analysis. *Wellcome Open Research.* 2019;4:132. DOI: 10.12688/wellcomeopenres.15411.1
48. Sarrazin C., Isakov V., Svarovskaia E.S., Hedskog C., Martin R., Chodavarapu K., et al. Late relapse versus hepatitis C virus reinfection in patients with sustained virologic response after sofosbuvir-based therapies. *Clin Infect Dis.* 2017;64:44–52. DOI: 10.1093/cid/ciw676
49. Chevaliez S., Pawlotsky J.M. Diagnosis and management of chronic viral hepatitis: antigens, antibodies and viral genomes. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2008;22:1031–1048. DOI: 10.1016/j.bpg.2008.11.004
50. Kamili S., Drobeniuc J., Araujo A.C., Hayden T.M. Laboratory diagnostics for hepatitis C virus infection. *Clin Infect Dis.* 2012;55:43–48. DOI: 10.1093/cid/cis368
51. Takaki A., Wiese M., Maertens G., Depla E., Seifert U., Liebetrau A., et al. Cellular immune responses persist and humoral responses decrease two decades after recovery from a single-source outbreak of hepatitis C. *Nat Med.* 2000;6:578–582. DOI: 10.1038/75063
52. Кулюшина Е.А. Возможности ультразвукового исследования в диагностике хронических гепатитов и циррозов печени с позиций доказательной медицины. *Медицинская визуализация*. 2009;6:122–4. [Kulyushina E.A. The possibilities of ultrasound in the diagnosis of chronic hepatitis and cirrhosis of the liver from the standpoint of evidence-based medicine. *Medical Imaging*. 2009;6:122–4. (In Russ.)].
53. 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;30:37–47. DOI: 10.1111/j.1365-2036.2009.04014.x
54. Castera L., Sebastiani G., Le Bail B., de Ledinghen V., Couzigou P., Alberti A. Prospective comparison of two algorithms combining non-invasive methods for staging liver fibrosis in chronic hepatitis C. *J. Hepatol.* 2010;52:191–8. DOI: 10.1016/j.jhep.2009.11.008
55. Tsochatzis E.A., Crossani C., Longworth L., Gurusamy K., Rodriguez-Peralvarez M., Mantzoukis K., et al. Cost-effectiveness of noninvasive liver fibrosis tests for treatment decisions in patients with chronic hepatitis C. *Hepatology*. 2014;60(3):832–843. DOI: 10.1002/hep.27296
56. Zhang W., Wang L., Lei W., Gang L., Huang A., Ping Yin P., et al. Liver stiffness measurement, better than APRI, Fibroindex, Fib-4, and NBI gastroscopy, predicts portal hypertension in patients with cirrhosis. *Cell Biochem Biophys.* 2015;71(2):865–873. DOI: 10.1007/s12013-014-0275-z
57. Castera L., Pinzani M., Bosch J. Noninvasive evaluation of portal hypertension using transient elastography. *J. Hepatol.* 2012;56(3):696–703. DOI: 10.1016/j.jhep.2011.07.005

58. Chen T., Wong R., Wong P., Rollet-Kurhajec K.C., Alshaalan R., et al. Occult cirrhosis diagnosed by transient elastography is a frequent and under-monitored clinical entity. *Liver Int.* 2015;35(10):2285–2293. DOI: 10.1111/liv.12802
59. Nahon P., Bourcier V., Layese R., Audureau E., Cagnot C., Marcellin P., et al. Eradication of hepatitis C virus infection in patients with cirrhosis reduces risk of liver and non-liver complications. *Gastroenterology.* 2017;152:142–56. doi: 10.1053/j.gastro.2016.09.009
60. Шерцингер А.Г., Жигалова С.Б., Семенова Т.С., Мартиросян Р.А. Роль эндоскопии в выборе лечения больных портальной гипертензией. *Анналы хирургической гепатологии.* 2015;20(2):20–30. [Shertsinger A.G., Zhigalova S.B., Semenova T.S., Martirosyan R.A. Role of Endoscopy in the Treatment of Portal Hypertension Patients. *Annals of HPB Surgery.* 2015;20(2):20–30. (In Russ.)]. DOI: 10.16931/1995-5464.2015220-30
61. Thabut D., Bureau C., Layese R., Bourcier V., Ham-mouche M., Cagnot C., et al. Validation of Baveno VI criteria for screening and surveillance of esophageal varices in patients with compensated cirrhosis and a sustained response to antiviral therapy. *Gastroenterology.* 2019;156:997–1009. DOI: 10.1053/j.gastro.2018.11.053
62. Кулюшина Е.А. Синдромальный подход в лучевой диагностике цирроза печени. Клинические перспективы гастроэнтерологии, гепатологии. 2009;6:10–16. [Kulyushina E.A. Syndromic approach in radiodiagnosis of liver cirrhosis. *Clinical perspectives of gastroenterology, hepatology.* 2009;6:10–16. (In Russ.)].
63. Трефилов А.А., Карельская Н.А., Кармазановский Г.Г., Степанова Ю.А. Лучевая диагностика гепатоцеллюлярного рака на фоне цирроза печени. *Диагностическая и интервенционная радиология.* 2014;8(2–2):70–80. [Trefylov A.A., Karelskaya N.A., Karmazanovsky G.G., Stepanova Yu.A. Radiological diagnosis of hepatocellular carcinoma in patients with liver cirrhosis. *Journal Diagnostic & interventional radiology.* 2014;8(2);70–80. (In Russ.)]. DOI: 10.25512/DIR.2014.08.2.09
64. Detection of primary hepatic malignancy in liver transplant candidates: prospective comparison of CT, MR imaging, US, and PET. *Radiology.* 2003;226:533–542. DOI: 10.1148/radiol.2262011980
65. Ющук Н.Д., Климова Е.А., Знойко О.О., Кареткина Г.Н., Максимов С.Л., Мартынов Ю.В. и соавт. Протокол диагностики и лечения больных вирусными гепатитами В и С. *Рос журн гастроэнтерол гепатол колопроктол.* 2010;20(6):4–60. [Yuschuk N.D., Klimova Ye.A., Znoyko O.O., Karetkina G.N., Maximov S.L., Martynov Yu.V., et al. The algorithm of viral hepatitis B and C diagnostics and treatment. *Rus J Gastroenterol Hepatol Coloproctol.* 2010;20(6):4–60. (In Russ.)].
66. Sebastiani G., Ghali P., Deschenes M., Wong P. Non-invasive diagnosis of liver fibrosis: The importance of being reimbursed. *Can J Gastroenterol Hepatol.* 2015;29(4):219–20. DOI: 10.1155/2015/943410
67. Шерцингер А. Г., Жигалова С.Б., Семенова Т.С., Мартиросян Р.А. Роль эндоскопии в выборе лечения больных портальной гипертензией. *Анналы хирургической гепатологии.* 2015;20(2):20–30. [Shertsinger A.G., Zhigalova S.B., Semenova T.S., Martirosyan R.A. Role of Endoscopy in the Treatment of Portal Hypertension Patients. *Annals of HPB Surgery.* 2015;20(2):20–30. (In Russ.)]. DOI:10.16931/1995-5464.2015220-30
68. Yan Z., Wang Y. Viral and host factors associated with outcomes of hepatitis C virus infection (review). *Molecular medicine reports.* 2017;15(5):2909-2924. DOI: 10.3892/mmr.2017.6351
69. Jakobsen J.C., Nielsen E.E., Feinberg J., Kakam K.K., Fobian K., Hauser G., et al. Direct-acting antivirals for chronic hepatitis C (Review). *Cochrane Database of Systematic Reviews.* 2017; 18(9): CD012143. DOI: 10.1002/14651858.CD012143.pub3
70. Schulte B., Wübbolding M., Marra F., Port K., Manns M.P., Backet D., et al. Frequency of Potential Drug–Drug Interactions in the Changing Field of HCV Therapy. *Open Forum Infectious Diseases.* 2020;7(2). DOI:10.1093/ofid/ofaa040.
71. Pawlotsky J.M. Retreatment of hepatitis C virus-infected patients with direct-acting antiviral failures. *Semin Liver Dis.* 2019;39:354–368. DOI: 10.1055/s-0039-1687823
72. Vermehren J., Susser S., Dietz J., von Hahn T., Petersen J., Hinrichsen H., et al. Retreatment of patients who failed DAA-combination therapies: realworld experience from a large hepatitis C resistance database. *J Hepatol.* 2016;64(2):188. DOI: 10.1016/j.cgh.2019.10.051
73. Sorbo M.C., Cento V., Di Maio V.C., Howe A.Y.M., Garcia F., Perno C., et al. Hepatitis C virus drug resistance associated substitutions and their clinical relevance: update 2018. *Drug Resist Updat.* 2018;37:17–39. DOI: 10.1016/j.drug.2018.01.004
74. Poordad F., Pol S., Asatryan A., Buti M., Shaw D., Hezode C., et al. Glecaprevir/ pibrentasvir in patients with HCV genotype 1 or 4 and prior directacting antiviral treatment failure. *Hepatology.* 2018;67:1253–1260. DOI: 10.1002/hep.29671
75. Wyles D., Weiland O., Yao B., Weilert F., Dufour J.F., Gordon S.C., et al. Retreatment of patients who failed glecaprevir/pibrentasvir treatment for hepatitis C virus infection. *J Hepatol.* 2019;70:1019–23. DOI:10.1016/j.jhep.2019.01.031
76. Feld J.J., Jacobson I.M., Hezode C., Asselah T., Ruane P.J., Gruener N., et al. Sofosbuvir and velpatasvir for HCV genotype 1, 2, 4, 5, and 6 infection. *N Engl J Med.* 2015;373:2599–2607. DOI: 10.1056/NEJMoa1512610
77. Foster G.R., Afdhal N., Roberts S.K., Brau N., Gane E.J., Pianko S., et al. Sofosbuvir and velpatasvir for HCV genotype 2 and 3 infection. *N Engl J Med.* 2015;373:2608–17. DOI: 10.1056/NEJMoa1512612
78. Esteban R., Pineda J.A., Calleja J.L., Casado M., Rodriguez M., Turnes J., et al. Efficacy of sofosbuvir and velpatasvir, with and without ribavirin, in patients with hepatitis C virus genotype 3 infection and cirrhosis. *Gastroenterology.* 2018;155:1120–27. DOI: 10.1053/j.gastro.2018.06.042
79. Mangia A., Milligan S., Khalili M., Fagioli S., Shafraan S.D., Carrat F., et al. Global real-world evidence of sofosbuvir/velpatasvir as simple, effective HCV treatment: Analysis of 5552 patients from 12 cohorts. *Liver Int.* 2020;40(8):1841–1852. DOI: 10.1111/liv.14537
80. Wei L., Wang G., Alami N.N., Xie W., Heo J., Xie Q., et al. Glecaprevir/pibrentasvir to treat chronic hepatitis C virus infection in Asia: two multicentre, phase 3 studies – a randomised, double-blind study (VOYAGE-1) and an open-label, single-arm study (VOYAGE-2). *Lancet Gastroenterol Hepatol.* 2020;5:839–849. DOI: 10.1016/S2468-1253(20)30086-8
81. Sulkowski M.S., Gardiner D.F., Rodriguez-Torres M., Reddy K.R., Hassanein T., Jacobson I., et al. Daclatasvir plus sofosbuvir for previously treated or untreated chronic HCV infection. *N Engl J Med.* 2014;370:211–221 DOI: 10.1056/NEJMoa1306218
82. Nelson D.R., Cooper J.N., Lalezari J.P., Lawitz E., Pockros P.J., Gitlin N., et al. All- Oral 12 week treatment with daclatasvir plus sofosbuvir in patients with hepatitis C virus genotype 3 infection: ALLY-3 Phase 3 Study. *Hepatology.* 2015;61:1127–1135. DOI: 10.1002/hep.27726
83. Ahmed O.A., Safwat E., Khalifa M.O., Elshafie A.I., Fouad M.H.A., Salama M.M., et al. Sofosbuvir Plus Daclatasvir in Treatment of Chronic Hepatitis C Genotype 4 Infection in a Cohort of Egyptian Patients: An Experiment the Size of Egyptian Village. *Int J Hepatol.* 2018;2018:9616234. DOI: 10.1155/2018/9616234
84. Bourgeois S., van Erpecum K., Delwaide J., Naumann U., Christensen S., Moreno C., et al. Prescription and efficacy of daclatasvir and sofosbuvir ± ribavirin for hepatitis C infection, including patient-reported outcomes, in routine practice in three European countries: The CM-

- PASS-EU cohort study. *Cog Med.* 2020;7(1). DOI: 10.1080/2331205X.2020.1727169
85. Belperio P.S., Shahoumian T.A., Loomis T.P., Mole L.A., Backus L.I. Real-world effectiveness of daclatasvir plus sofosbuvir and velpatasvir/sofosbuvir in hepatitis C genotype 2 and 3. *J Hepatol.* 2019;70(1):15-23. DOI: 10.1016/j.jhep.2018.09.018
 86. Pol S., Bourliere M., Lucier S., Hezode C., Dorival C., Dorival C., Larrey D., et al. Safety and efficacy of daclatasvir-sofosbuvir in HCV genotype 1-mono-infected patients. *J Hepatol.* 2017;66(1):39-47. DOI: 10.1016/j.jhep.2016.08.021
 87. Jacobson I.M., Lawitz E., Kwo P.Y., Hezode C., Peng C.Y., Howe A.Y.M., et al. Safety and efficacy of elbasvir/grazoprevir in patients with hepatitis C virus infection and compensated cirrhosis: an integrated analysis. *Gastroenterology.* 2017;152:1372-82. DOI: 10.1053/j.gastro.2017.01.050
 88. Papudesu C., Kottlil S., Bagchi S. Elbasvir/grazoprevir for treatment of chronic hepatitis C virus infection. *Hepatol Int.* 2017;11(2):152-60. DOI: 10.1007/s12072-016-9761-2
 89. Huang C.F., Hung C.H., Cheng P.N., Bair M.J., Huang Y.H., Kao J.H., et al. An Open-Label, Randomized, Active-Controlled Trial of 8 Versus 12 Weeks of Elbasvir/Grazoprevir for Treatment-Naïve Patients With Chronic Hepatitis C Genotype 1b Infection and Mild Fibrosis (EGALITE Study): Impact of Baseline Viral Loads and NS5A Resistance-Associated Substitutions. *J Infect Dis.* 2019;220(4):557-66. DOI: 10.1093/infdis/jiz154
 90. Asselah T., Pol S., Hezode C., Loustaud-Ratti V., Leroy V., Ahmed S.N.S., et al. Efficacy and safety of elbasvir/grazoprevir for 8 or 12 weeks for hepatitis C virus genotype 4 infection: A randomized study. *Liver Int.* 2020;40(5):1042-51. DOI: 10.1111/liv.14313
 91. Asselah T., Reesink H., Gerstoft J., de Ledinghen V., Pockros P.J., Robertson M., et al. Efficacy of elbasvir and grazoprevir in participants with hepatitis C virus genotype 4 infection: A pooled analysis. *Liver Int.* 2018;38(9):1583-91. DOI: 10.1111/liv.13727
 92. Lawitz E., Poordad F., Gutierrez J.A., Wells J.T., Landaverde C.E., Evans B., et al. Short-duration treatment with elbasvir/grazoprevir and sofosbuvir for hepatitis C: A randomized trial. *Hepatology.* 2017;65(2):439-50. DOI: 10.1002/hep.28877
 93. Климова Е.А., Бурневич Э.З., Чуланов В.П., Гусев Д.А., Знойко О.О., Бацких С.Н. и соавт. Эффективность и безопасность безинтерфероновой комбинации нарлапревир/ритонавир и даклатасвир в популяции российских пациентов с хроническим гепатитом С. *Тер архив.* 2019;91(8):67-73. [Klimova E.A., Burnevich E.Z., Chulanov V.P., Gusev D.A., Znoyko O.O., Batskikh S.N., et al. Efficacy and safety of narlaprevir/ritonavir and daclatasvir non interferon combination in population of Russian patients with chronic hepatitis C. *Therapeutic Archive.* 2019; 91 (8): 67-74]. DOI: 10.26442/00403660.2019.08.000384
 94. Wedemeyer H., Craxi A., Zuckerman E., Dieterich D., Flisiak R., Roberts S.K., et al. Real-world effectiveness of ombitasvir/paritaprevir/ritonavir±dasabuvir±ribavirin in patients with hepatitis C virus genotype 1 or 4 infection: A meta-analysis. *J Viral Hepat.* 2017;24(11):936-943. DOI: 10.1111/jvh.12722
 95. Welzel T.M., Asselah T., Dumas E.O., Zeuzem S., Shaw D., Hazzan R., et al. Ombitasvir, paritaprevir, and ritonavir plus dasabuvir for 8 weeks in previously untreated patients with hepatitis C virus genotype 1b infection without cirrhosis (GARNET): a single-arm, open-label, Phase 3b trial. *Lancet Gastroenterol Hepatol.* 2017;2:494-500. DOI: 10.1016/S2468-1253(17)30071-7
 96. Zeng Q.L., Xu G.H., Zhang J.Y., Li W., Zhang D.W., Li Z.Q., et al. Generic ledipasvir-sofosbuvir for patients with chronic hepatitis C: A real-life observational study. *J Hepatol.* 2017;66(6):1123-1129. DOI: 10.1016/j.jhep.2017.01.025
 97. Abergel A., Metivier S., Samuel D., Jiang D., Kersey K., Pang P.S., et al. T. Ledipasvir plus sofosbuvir for 12 weeks in patients with hepatitis C genotype 4 infection. *Hepatology.* 2016;64(4):1049-56. DOI: 10.1002/hep.28706
 98. Гусев Д.А., Климова Е.А., Знойко О.О., Исаков В.А., Кропочев В.С., Жданов К.В. и соавт. Эффективность и безопасность 8-недельной терапии хронического гепатита С комбинацией препаратов, включающей ингибитор протеазы нарлапревир. *Инфекционные болезни: новости, мнения, обучение.* 2020;9(3):41-48. [Gusev D.A., Klimova E.A., Znoyko O.O., Isakov V.A., Kropochev V.S., Zhdanov K.V., et al. Efficacy and safety of 8-week combination therapy for chronic hepatitis C with protease inhibitor narlaprevir. *Infektsionnye bolezni: novosti, mneniya, obucheniye [Infectious Diseases: News, Opinions, Training].* 2020; 9 (3): 41-8. (In Russian.). DOI: 10.33029/2305-3496-2020-9-3-41-48
 99. Климова Е.А., Бурневич Э.З., Чуланов В.П., Гусев Д.А., Исаков В.А., Жданов К.В. и соавт. Нарлапревир, ритонавир и софосбувир у пациентов с хроническим гепатитом С, инфицированных генотипом 1 вируса, без цирроза печени. *Инфекционные болезни: новости, мнения, обучение.* 2020;9(1):50-6. [Klimova E.A., Znoyko O.O., Chulanov V.P., Gusev D.A., Isakov V.A., Zhdanov K.V., et al. Narlaprevir, ritonavir, and sofosbuvir in non-cirrhotic chronic hepatitis C genotype 1 infected patients. *Infektsionnye bolezni: novosti, mneniya, obucheniye [Infectious Diseases: News, Opinions, Training].* 2020; 9 (1): 50-6 (in Russ.). DOI: 10.33029/2305-3496-2020-9-1-50-56
 100. Flamm S.L., Wyles D.L., Wang S., Mutimer D.J., Rockstroh J.K., Horsmans Y.J., et al. Efficacy and safety of glecaprevir/pibrentasvir for 8 or 12 weeks in treatment-naïve patients with chronic HCV genotype 3: an integrated Phase 2/3 analysis. *Hepatology.* 2017;66 (Suppl.):35A.
 101. Krishnan P., Schnell G., Tripathi R., Ng T., Reisch T., Beyer J., et al. Pooled resistance analysis in HCV genotype 1-6-infected patients treated with glecaprevir/pibrentasvir in phase 2 and 3 clinical trials. *J Hepatol.* 2017;66(Suppl. 1):500. DOI: 10.1128/AAC.01249-18
 102. Wei L., Wang G., Alami N.N., Xie W., Heo J., Xie Q., et al. Glecaprevir/pibrentasvir to treat chronic hepatitis C virus infection in Asia: two multicentre, phase 3 studies – a randomised, double-blind study (VOYAGE-1) and an open-label, single-arm study (VOYAGE-2). *Lancet Gastroenterol Hepatol.* 2020;5:839-49. DOI: 10.1016/S2468-1253(20)30086-8
 103. Lampertico P., Mauss S., Persico M., Barclay S.T., Marx S., Lohmann K., et al. Real-World Clinical Practice Use of 8-Week Glecaprevir/Pibrentasvir in Treatment-Naïve Patients with Compensated Cirrhosis. *Adv Ther.* 2020;37(9):4033-42. DOI: 10.1007/s12325-020-01449-0
 104. Poordad F., Schiff E.R., Vierling J.M., Landis C., Fontana R.J., Yang R., et al. Daclatasvir with sofosbuvir and ribavirin for hepatitis C virus infection with advanced cirrhosis or post-liver transplantation recurrence. *Hepatology.* 2016;63:1493-1505. DOI: 10.1002/hep.28446
 105. Nelson D.R., Cooper J.N., Lalezari J.P., Lawitz E., Pockros P.J., Gitlin N., et al. All- Oral 12-week treatment with daclatasvir plus sofosbuvir in patients with hepatitis C virus genotype 3 infection: ALLY-3 Phase 3 Study. *Hepatology.* 2015;61:1127-1135. DOI: 10.1002/hep.27726
 106. Cheng P.N., Chiu Y.C., Chien S.C., Chiu H.C. Real-world effectiveness and safety of sofosbuvir plus daclatasvir with or without ribavirin for genotype 2 chronic hepatitis C in Taiwan. *J Form Med Ass.* 2019;118(5):907-13. DOI:10.1016/j.jfma.2018.09.016
 107. Loo N., Lawitz E., Alkhouri N., Wells J., Landaverde C., Coste A., et al. Ombitasvir/paritaprevir/ritonavir + dasabuvir +/- ribavirin in real world hepatitis C patients. *World J Gastroenterol.* 2019;25(18):2229-39. DOI: 10.3748/wjg.v25.i18.2229
 108. Charlton M., Everson G.T., Flamm S.L., Kumar P., Landis C., Brown Jr R.S., et al. Ledipasvir and sofosbuvir plus ribavirin for treatment of HCV infection in

- patients with advanced liver disease. *Gastroenterology*. 2015;149:649–59. DOI: 10.1053/j.gastro.2015.05.010
109. Papudesu C., Kottitil S., Bagchi S. Elbasvir/grazoprevir for treatment of chronic hepatitis C virus infection. *Hepatol Int*. 2017;11(2):152–60. DOI: 10.1007/s12072-016-9761-2
 110. Asselah T., Reesink H., Gerstoft J., Ledinghen V.D., Pockros P.J., Robertson M., et al. Efficacy of Elbasvir and Grazoprevir in Participants with Hepatitis C Virus Genotype 4 Infection: A Pooled Analysis. *Liver Int*. 2018;38(9):1583–91. DOI: 10.1111/liv.13727
 111. Bell A.M., Wagner J.L., Barber K.E., Stover K.R. Elbasvir/Grazoprevir: A Review of the Latest Agent in the Fight against Hepatitis C. *Int J Hepatol*. 2016;2016:3852126. DOI: 10.1155/2016/3852126
 112. Wedemeyer H., Craxi A., Zuckerman E., Dieterich D., Flisiak R., Roberts S.K., et al. Real-world effectiveness of ombitasvir/paritaprevir/ritonavir±dasabuvir±ribavirin in patients with hepatitis C virus genotype 1 or 4 infection: a meta-analysis. *J Viral Hepat*. 2017;24:936–943. DOI: 10.1111/jvh.12722
 113. Welzel T.M., Isakov V., Trinh R., Streinu-Cercel A., Dufour J.F., Marinho R.T., et al. Efficacy and safety of ombitasvir, paritaprevir/ritonavir and dasabuvir without ribavirin in patients with HCV genotype 1b with or without compensated cirrhosis: pooled analysis across 5 clinical trials. *J Hepatol*. 2016;64:824.
 114. Gupta N., Mbituyumuremyi A., Kabahizi J., Ntaganda F., Muvunyi C.M., Shumbusho F., et al. Treatment of chronic hepatitis C virus infection in Rwanda with ledipasvir-sofosbuvir (SHARED): a single-arm trial. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2019;4:119–126. DOI: 10.1016/S2468-1253(18)30382-0
 115. Zeng Q.L., Xu G.H., Zhang J.Y., Li W., Zhang D.W., Li Z.Q., et al. Generic ledipasvir-sofosbuvir for patients with chronic hepatitis C: a real-life observational study. *J Hepatol*. 2017;66:1123–1129. DOI: 10.1016/j.jhep.2017.01.025
 116. Manns M., Samuel D., Gane E.J., Mutimer D., McCaughan G., Buti M., et al. Ledipasvir and sofosbuvir plus ribavirin in patients with genotype 1 or 4 hepatitis C virus infection and advanced liver disease: a multicentre, open-label, randomised, phase 2 trial. *Lancet Infect Dis*. 2016;16:685–97. DOI: 10.1016/S1473-3099(16)00052-9
 117. Charlton M., Eversen G.T., Flamm S.L., Kumar P., Landis C., Brown Jr R.S., et al. Ledipasvir and sofosbuvir plus ribavirin for treatment of HCV infection in patients with advanced liver disease. *Gastroenterology*. 2015;149:649–59. DOI: 10.1053/j.gastro.2015.05.010
 118. Afdhal N., Zeuzem S., Kwo P., Chojkier M., Gitlin N., Puoti M., et al. Ledipasvir and sofosbuvir for untreated HCV genotype 1 infection. *N Engl J Med*. 2014;370(20):1889–98. DOI: 10.1056/NEJMoa1402454
 119. Gane E.J., Hyland R.H., An D., Svarovskaia E., Pang P.S., Brainard D., et al. Efficacy of ledipasvir and sofosbuvir, with or without ribavirin, for 12 weeks in patients with HCV genotype 3 or 6 infection. *Gastroenterology*. 2015;149(6):1454–1461.e1. DOI: 10.1053/j.gastro.2015.07.063
 120. Buggisch P., Wursthorn K., Stoehr A., Atanasiu P.K., Supiot R., Lee J., et al. Real-world effectiveness and safety of sofosbuvir/velpatasvir and ledipasvir/sofosbuvir hepatitis C treatment in a single centre in Germany. *PLoS One*. 2019;14(4):e0214795. DOI: 10.1371/journal.pone.0214795
 121. Shiha G., Esmat G., Hassany M., Soliman R., Elbasiony M., Fouad R., et al. Ledipasvir/sofosbuvir with or without ribavirin for 8 or 12 weeks for the treatment of HCV genotype 4 infection: results from a randomised phase III study in Egypt. *Gut*. 2019;68(4):721–28. DOI: 10.1136/gutjnl-2017-315906
 122. Abergel A., Metivier S., Samuel D., Jiang D., Kersey K., Pang P.S., et al. Ledipasvir plus sofosbuvir for 12 weeks in patients with hepatitis C genotype 4 infection. *Hepatol*. 2016;64(4):1049–56. DOI: 10.1002/hep.28706
 123. Lionetti R., Piccolo P., Lenci I., Siciliano M., Visco-Comandini U., Santis A.D., et al. Daclatasvir, sofosbuvir with or without ribavirin for 24 weeks in hepatitis C genotype 3 cirrhosis: A real-life study. *Annals of Hepatology*. 2019;18(3):434–38. DOI: 10.1016/j.aohep.2018.09.005
 124. Omar H., Akel W.E., Elbaz T., Kassas M.E., El-saeed K., Shazly H.E., et al. Generic daclatasvir plus sofosbuvir, with or without ribavirin, in treatment of chronic hepatitis C: real-world results from 18 378 patients in Egypt. *Aliment Pharmacol Ther*. 2018;47(3):421–31. DOI: 10.1111/apt.14428
 125. Feld J.J., Moreno C., Trinh R., Tam E., Bourgeois S., Horsmans Y., et al. Sustained virologic response of 100% in HCV genotype 1b patients with cirrhosis receiving ombitasvir/paritaprevir/r and dasabuvir for 12 weeks. *J Hepatol*. 2016;64(2):301–07. DOI: 10.1016/j.jhep.2015.10.005
 126. Sulkowski M.S., Gardiner D.F., Rodriguez-Torres M., Reddy K.R., Hassanein T., Jacobson I., et al. Daclatasvir plus sofosbuvir for previously treated or untreated chronic HCV infection. *N Engl J Med*. 2014;370:211–21. DOI: 10.1056/NEJMoa1306218
 127. Leroy V., Angus P., Bronowicki J.P., Dore G.J., Hezode C., Pianto S., et al. Daclatasvir, sofosbuvir, and ribavirin for hepatitis C virus genotype 3 and advanced liver disease: A randomized phase III study (ALLY-3+). *Hepatology*. 2016;63:1430–41. DOI: 10.1002/hep.28473
 128. Terrault N.A., Pawlotsky J.M., McHutchison J., Anderson F., Krajden M., Gordon S., et al. Clinical utility of viral load measurements in individuals with chronic hepatitis C infection on antiviral therapy. *J Viral Hepat*. 2005;12:465–72. DOI: 10.1111/j.1365-2893.2005.00615.x
 129. Pradat P., Virlogeux V., Gagnieu M.C., Zoulim F., Bailly F. Ribavirin at the era of novel direct antiviral agents for the treatment of hepatitis C virus infection: relevance of pharmacological monitoring. *Adv Hepatol*. 2014; Article ID 493087. DOI:10.1155/2014/493087
 130. Abenavoli L., Mazza M., Almasio P.L. The optimal dose of ribavirin for chronic hepatitis C: From literature evidence to clinical practice. *Hepat Mon*. 2011;11(4):240–46
 131. Fried M.W., Shiffman M.L., Reddy K.R., Smith C., Marinos G., Goncalves Jr F.L., et al. Peginterferon alfa-2a plus ribavirin for chronic hepatitis C virus infection. *N Engl J Med*. 2002;347:975–82. DOI: 10.1056/NEJMoa020047
 132. Hadziyannis S.J., Sette J.H., Morgan T.R., Balan V., Diago M., Marcellin P., et al. Peginterferon-alpha2a and ribavirin combination therapy in chronic hepatitis C: a randomized study of treatment duration and ribavirin dose. *Ann Intern Med*. 2004;140:346–55. DOI: 10.7326/0003-4819-140-5-200403020-00010
 133. Manns M.P., McHutchison J.G., Gordon S.C., Rustgi V.K., Shiffman M., Reindollar R., et al. Peginterferon alfa-2b plus ribavirin compared with interferon alfa-2b plus ribavirin for initial treatment of chronic hepatitis C: a randomised trial. *Lancet*. 2001;358:958–65. DOI: 10.1016/S0140-6736(01)06102-5
 134. Fried M.W. Side effects of therapy of hepatitis C and their management. *Hepatology*. 2002;36(Suppl. 1):S237–S244. DOI: 10.1053/jhep.2002.36810
 135. Dore G.J., Feld J.J., Thompson A., Martinello M., Muir A.J., Agarwal K., et al. Simplified monitoring for hepatitis C virus treatment with glecaprevir plus pibrentasvir, a randomised non-inferiority trial. *J Hepatol*. 2020;72(3):431–40. DOI: 10.1016/j.jhep.2019.10.010
 136. Saifu H.N., Asch S.M., Goetz M.B., Smith J.P., Graber C.J., Schaberg D., et al. Evaluation of human immunodeficiency virus and hepatitis C telemedicine clinics. *Am J Manag Care*. 2012;18(4):207–12.
 137. Curry M.P., O'Leary J.G., Bzowej N., Muir A.J., Korenblat K.M., Fenkel J.M., et al. Sofosbuvir and velpatasvir for HCV in patients with decompensated cirrhosis. *N Engl J Med*. 2015;373:2618–28. DOI: 10.1056/NEJMoa1512614
 138. Gane E.J., Shiffman M.L., Etzkorn K., Morelli G., Stedman C.A.M., Davis M.N., et al. Sofosbuvir-velpa-

- tasvir with ribavirin for 24 weeks in hepatitis C virus patients previously treated with a direct-acting antiviral regimen. *Hepatology*. 2017;66(4):1083–89. DOI: 10.1002/hep.29256
139. Bhamidimarri K.R., Satapathy S.K., Martin P. Hepatitis C Virus and Liver Transplantation. *Gastroenterol Hepatol (N Y)*. 2017;13(4):214–20.
 140. Gee I., Alexander G. Liver transplantation for hepatitis C virus related liver disease. *Postgrad Med J*. 2005;81:765–71. DOI: 10.1136/pgmj.2005.034082
 141. Verna E.C., Brown R.S., Jr. Hepatitis C virus infection in liver transplant candidates and recipients. *Last updated: Apr 12, 2021* on <https://www.uptodate.com/>.
 142. Castellanos E.R., Seron P., Gisbert J.P., Cosp X.B. Endoscopic injection of cyanoacrylate glue versus other endoscopic procedures for acute bleeding gastric varices in people with portal hypertension. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015;(5):CD010180. DOI: 10.1002/14651858.CD010180.pub2
 143. Хубутия, М. Ш., Пинчук Т.П., Согрешилин С.С., Савельева С.Н., Чугунов А.О., Луцык К.Н. Эндоскопическое лигирование в остром и профилактике кровотечения из варикозно расширенных вен пищевода и желудка. *Клинические перспективы гастроэнтерологии, гепатологии*. 2012; 1:10–15. [Khubutia M. Sh., Pinchuk T.P., Sogreshilin S.S., Savelyeva S.N., Chugunov A.O., Lutsyk K.N. Endoscopic ligation in stopping and preventing bleeding from varicose veins of the esophagus and stomach. *Clinical perspectives of gastroenterology, hepatology*. 2012; 1:10–15. (In Russ.)].
 144. Шишин К. В., Бакулин И.Г., Недолужко И.Ю., Курюшкина Н.А., Бабаян А.Ф. Лигирование варикозно расширенных вен пищевода как метод профилактики кровотечений портального генеза. *Фарматека*. 2016; 2:31–35. [Shishin K.V., Bakulin I.G., Nedoluzhko I.Yu., Kurushkina N.A., Babayan A.F. Ligation of esophageal varicose veins as a method for the prevention of bleeding of portal genesis. *Pharmateka*. 2016; 2:31–35. (In Russ.)].
 145. Fagioli S., Bruno R., Venon W.D., Schepis F., Vizzutti F., Toniutto P., et al. AISF TIPS Special Conference. Consensus conference on TIPS management: Techniques, indications, contraindications. *Dig Liver Dis*. 2017;49(2):121–37. DOI: 10.1016/j.dld.2016.10.011
 146. Khan S., Tudur Smith C., Williamson P., Sutton R. Portosystemic shunts versus endoscopic therapy for variceal rebleeding in patients with cirrhosis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2006;2006(4):CD000553. DOI: 10.1002/14651858.CD000553.pub2
 147. Aithal G.P., Palaniyappan N., China L., Härmälä S., Macken L., Ryan J.M., et al. Guidelines on the management of ascites in cirrhosis. *Gut*. 2021;70(1):9–29. DOI: 10.1136/gutjnl-2020-321790
 148. Negro F., Forton D., Craxi A., Sulkowski M.S., Feld J.J., Manns M.P. Extrahepatic morbidity and mortality of chronic hepatitis C. *Gastroenterology*. 2015;149:1345–60. DOI: 10.1053/j.gastro.2015.08.035
 149. Mahale P., Engels E.A., Li R., Torres H.A., Hwang L.Y., Brown E.L., et al. The effect of sustained virological response on the risk of extrahepatic manifestations of hepatitis C virus infection. *Gut*. 2018;67:553–61. DOI: 10.1136/gutjnl-2017-313983
 150. Negro F. Expanded benefits of curing the extrahepatic manifestations of HCV infection. *Gut*. 2018;67:1917–19. DOI: 10.1136/gutjnl-2018-316578
 151. Lacombe K., Rockstroh J. HIV and viral hepatitis coinfections: advances and challenges. *Gut*. 2012;61 Suppl 1:i47–58. DOI: 10.1136/gutjnl-2012-302062
 152. Qurishi N., Kreuzberg C., Luchters G., Effenberger W., Kupfer B., Sauerbruch T., et al. Effect of antiretroviral therapy on liver-related mortality in patients with HIV and hepatitis C virus coinfection. *Lancet*. 2003;362(9397):1708–13. DOI: 10.1016/S0140-6736(03)14844-1
 153. Laiwathanapaisan R., Sirinawasatien A. Current treatment for hepatitis C virus/human immunodeficiency virus coinfection in adults. *World J Clin Cases*. 2021;9(18):4491–99. DOI: 10.12998/wjcc.v9.i18.4491
 154. Townsend K.S., Osinusi A., Nelson A.K., Kohli A., Gross C., Polis M.A., et al. High efficacy of sofosbuvir/ledipasvir for the treatment of HCV genotype 1 in patients coinfecting with HIV on and off antiretroviral therapy: results from the NIAID ERADICATE trial. *Hepatology*. 2014;60:240A–241A.
 155. He X., Hopkins L., Everett G., Carter W.M., Schropdyce C., Abusaada K., et al. Safety and efficacy of ledipasvir/sofosbuvir on hepatitis C eradication in hepatitis C virus/human immunodeficiency virus co-infected patients. *World J Hepatol*. 2017;9(30):1190–96. DOI: 10.4254/wjh.v9.i30.1190
 156. Wyles D.L., Sulkowski M.S., Eron J.J., Trinh R., Lalezari J., Slim J., et al. TURQUOISE-I: 94% SVR12 in HCV/HIV-1 coinfecting patients treated with ABT-450/r/ombitasvir, dasabuvir and ribavirin. *Hepatology*. 2014;60:1136A–37A.
 157. Rockstroh J.K., Nelson M., Katlama C., Lalezari J., Malloles J., Bloch M., et al. Efficacy and safety of grazoprevir (MK-5172) and elbasvir (MK-8742) in patients with hepatitis C virus and HIV co-infection (C-EDGE CO-INFECTION): a non-randomised, open-label trial. *Lancet HIV*. 2015;2(8):e319–27. DOI: 10.1016/S2352-3018(15)00114-9
 158. Luetkemeyer A.F., McDonald C., Ramgopal M., Novello S., Bore R., Ackerman P. 12 Weeks of Daclatasvir in Combination With Sofosbuvir for HIV-HCV Coinfection (ALLY-2 Study): Efficacy and Safety by HIV Combination Antiretroviral Regimens. *Clin Infect Dis*. 2016 Jun 15;62(12):1489–96. DOI: 10.1093/cid/ciw163
 159. Konstantinou D., Deutsch M. The spectrum of HBV/HCV coinfection: epidemiology, clinical characteristics, viral interactions and management. *Ann Gastroenterol*. 2015;28(2):221–8.
 160. Donato F., Boffetta P., Puoti M. A meta-analysis of epidemiological studies on the combined effect of hepatitis B and C virus infections in causing hepatocellular carcinoma. *Int J Cancer*. 1998;75(3):347–54. DOI: 10.1002/(sici)1097-0215(19980130)75:3<347::aid-ijc4>3.0.co;2-2
 161. De Monte A., Courjon J., Anty R., Cua E., Naqvi A., Mondain V., et al. Direct-acting antiviral treatment in adults infected with hepatitis C virus: Reactivation of hepatitis B virus coinfection as a further challenge. *J Clin Virol*. 2016;78:27–30. DOI: 10.1016/j.jcv.2016.02.026
 162. Wang C., Ji D., Chen J., Shao Q., Li B., Liu J., et al. Hepatitis due to reactivation of hepatitis B virus in endemic areas among patients with hepatitis C treated with direct-acting antiviral agents. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2017;15:132–36. DOI: 10.1016/j.jcv.2016.02.026
 163. Mücke M.M., Backus L.I., Mücke V.T., Coppola N., Preda C.M., Yeh M.-L., et al. Hepatitis B virus reactivation during direct-acting antiviral therapy for hepatitis C: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2018;3(3):172–80. DOI: 10.1016/S2468-1253(18)30002-5
 164. Shih Y.F., Liu C.J. Hepatitis c virus and hepatitis B virus co-infection. *Viruses*. 2020;12(7):741. DOI: 10.3390/v12070741
 165. Calvaruso V., Ferraro D., Licata A., Bavetta M.G., Petta S., Bronte F., et al. HBV reactivation in patients with HCV/HBV cirrhosis on treatment with direct-acting antivirals. *J Viral Hepat*. 2018;25:72–79. DOI: 10.1111/jvh.12754
 166. Belperio P.S., Shahoumian T.A., Mole L.A., Backus L.I. Evaluation of hepatitis B reactivation among 62,920 veterans treated with oral hepatitis C antivirals. *Hepatology*. 2017;66(1):27–36. DOI: 10.1002/hep.29135
 167. Pockros P.J., Reddy K.R., Mantry P.S., Cohen E., Bennett M., Sulkowski M.S., et al. Efficacy of direct-acting antiviral combination for patients with hepatitis C virus genotype 1 infection and severe renal impairment or end-stage renal disease. *Gastroenterology*. 2016;150:1590–98. DOI: 10.1053/j.gastro.2016.02.078
 168. Roth D., Nelson D.R., Bruchfeld A., Liapakis A., Silva M., Monsour Jr. H., et al. Grazoprevir plus elbasvir in treatment-naïve and treatment-experienced patients with hepatitis C virus genotype 1 infection and stage 4–5 chronic kidney disease (the C-SURFER study): a combination phase

- 3 study. *Lancet*. 2015;386(10003):1537–45. DOI: 10.1016/S0140-6736(15)00349-9
169. Bruchfeld A., Roth D., Martin P., Nelson D.R., Pol S., Londono M.C., et al. Elbasvir plus grazoprevir in patients with hepatitis C virus infection and stage 4–5 chronic kidney disease: clinical, virological, and health-related quality-of-life outcomes from a phase 3, multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2017;2:585–94. DOI: 10.1016/S2468-1253(17)30116-4
 170. Kramer J.R., Puenpatom A., Erickson K., Cao Y., Smith D.L., El-Serag H.B., et al. Effectiveness of elbasvir/grazoprevir in patients with chronic hepatitis C and chronic kidney disease: results from the Veterans Affairs system. *Hepatology*. 2017;66:597A. DOI: 10.1016/j.antiviral.2019.104698
 171. Lampertico P., Carrión J.A., Curry M., Turne J., Cornberg M., Negro F., et al. Real-world effectiveness and safety of glecaprevir/pibrentasvir in adults with chronic hepatitis C virus infection: a meta-analysis. *J Hepatol*. 2020;72(6):1112–21. DOI: 10.1016/j.jhep.2020.01.025
 172. Gane E., Lawitz E., Pugatch D., Papatheodoridis G., Brau N., Brown A., et al. Glecaprevir and pibrentasvir in patients with HCV and severe renal impairment. *N Engl J Med*. 2017;377:1448–55. DOI: 10.1056/NEJMoa1704053
 173. Pol S., Pockros P., Pugatch D., Brau N., Landis C., Elkhassab M., et al. Safety and efficacy of glecaprevir/pibrentasvir in adults with chronic hepatitis C virus infection genotype 1-6 and chronic kidney disease: an integrated analysis. *J Hepatol*. 2017;66(Suppl. 1):S738. DOI: 10.1016/S0168-8278(17)31967-0
 174. Lawitz E., Landis C.S., Flamm S.L., Bonacini M., Ortiz-Lasanta G., Huang J., et al. Sofosbuvir plus ribavirin and sofosbuvir plus ledipasvir in patients with genotype 1 or 3 hepatitis C virus and severe renal impairment: a multicentre, phase 2b, non-randomised, open-label study. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2020;5(10):918–26. DOI: 10.1016/S2468-1253(19)30417-0
 175. Borgia S.M., Dearden J., Yoshida E.M., Shafran S.D., Brown A., Ben-Ari Z., et al. Sofosbuvir/velpatasvir for 12 weeks in hepatitis C virus-infected patients with end-stage renal disease undergoing dialysis. *J Hepatol*. 2019;71:660–65. DOI: 10.1016/j.jhep.2019.05.028
 176. Cox-North P., Hawkins K.L., Rossiter S.T., Hawley M.N., Bhattacharya R., Landis C.S. Sofosbuvir-based regimens for the treatment of chronic hepatitis C in severe renal dysfunction. *Hepatol Commun*. 2017;1:248–55. DOI: 10.1016/j.jhep.2019.05.028
 177. Poustchi H., Jabbari S.M., Merat S., Sharifi A.H., Shayesteh A.A., Shayesteh E., et al. The combination of sofosbuvir and daclatasvir is effective and safe in treating patients with hepatitis C and severe renal impairment. *J Gastroenterol Hepatol*. 2020;35(9):1590–94. DOI: 10.1111/jgh.14994
 178. Li M., Chen J., Fang Z., Li Y., Lin Q. Sofosbuvir-based regimen is safe and effective for hepatitis C infected patients with stage 4-5 chronic kidney disease: a systematic review and meta-analysis. *Virol J*. 2019;16(1):34. DOI: 10.1186/s12985-019-1140-x
 179. Gane E., Pilmore H. Management of chronic viral hepatitis before and after renal transplantation. *Transplantation*. 2002;74(4):427–37. DOI: 10.1097/00007890-200208270-00001
 180. Perricone G., Duwoux C., Berenguer M., Cortesi P.A., Vinaixa C., Facchetti R., et al. Delisting HCV-infected liver transplant candidates who improved after viral eradication: outcome 2 years after delisting. *Liver Int*. 2018;38:2170–77. DOI: 10.1111/liv.13878
 181. Pascasio J.M., Vinaixa C., Ferrer M.T., Colmenero J., Rubin A., Castells L., et al. Clinical outcomes of patients undergoing antiviral therapy while awaiting liver transplantation. *J Hepatol*. 2017;67:1168–76. DOI: 10.1016/j.jhep.2017.08.008
 182. El-Sherif O., Jiang Z.G., Tapper E.B., Huang K.C., Zhong A., Osinusi A., et al. Baseline factors associated with improvements in decompensated cirrhosis after direct-acting antiviral therapy for hepatitis C virus infection. *Gastroenterology*. 2018;154:2111–21. DOI: 10.1053/j.gastro.2018.03.022
 183. Коробка В.Л., Пак Е.С., Пасечников В.Д., Кострыкин М.Ю. Развитие рекомпенсации у больных HCV-ассоциированным декомпенсированным циррозом печени после терапии современными препаратами прямого противовирусного действия. *Доказательная гастроэнтерология*. 2019;8(4):11–21. [Korobka V.L., Pak E.S., Pasechnikov V.D., Kostykin M.Yu. Compensation of HCV-associated decompensated cirrhosis treated with modern direct-acting antiviral agents. *Russian Journal of Evidence-Based Gastroenterology*. 2019;8(4):11–21. (In Russ.)]. DOI: 10.17116/dokgastro2019804-05111
 184. Cortesi P.A., Belli L.S., Facchetti R., Mazzarelli C., Perricone G., Nicola S.D., et al. The optimal timing of hepatitis C therapy in liver transplant-eligible patients: Cost-effectiveness analysis of new opportunities. *J Viral Hepat*. 2018;25(7):791–801. DOI: 10.1111/jvh.12877
 185. Chhatwal J., Samur S., Kues B., Ayer T., Roberts M.S., Kanwal F., et al. Optimal timing of hepatitis C treatment for patients on the liver transplant waiting list. *Hepatology*. 2017;65(3):777–88. doi: 10.1002/hep.28926
 186. Berenguer M., Palau A., Aguilera V., Rayón J.M., Juan F.S., Prieto M. Clinical benefits of antiviral therapy in patients with recurrent hepatitis C following liver transplantation. *Am J Transplant*. 2008;8(3):679–87. DOI: 10.1111/j.1600-6143.2007.02126.x
 187. Picciotto F.P., Tritto G., Lanza A.G., Addario L., De Luca M., Di Costanzo G.G., et al. Sustained virological response to antiviral therapy reduces mortality in HCV reinfection after liver transplantation. *J Hepatol*. 2007;46:459–65. DOI: 10.1016/j.jhep.2006.10.017
 188. Conte D., Fraquelli M., Prati D., Colucci A., Minola E. Prevalence and clinical course of chronic hepatitis C virus (HCV) infection and rate of HCV vertical transmission in a cohort of 15,250 pregnant women. *Hepatology*. 2000;31(3):751–55. DOI: 10.1002/hep.510310328
 189. Gervais A., Bacq Y., Bernuau J., Martinot M., Auperin A., Boyer N., et al. Decrease in serum ALT and increase in serum HCV RNA during pregnancy in women with chronic hepatitis C. *J Hepatol*. 2000;32(2):293–99. DOI: 10.1016/S0168-8278(00)80075-6
 190. Jhaveri R., Hashem M., El-Kamary S.S., Saleh D.A., Sharaf S.A., El-Mougy F., et al. Hepatitis C virus (HCV) vertical transmission in 12-month-old infants born to HCV-infected women and assessment of maternal risk factors. *Open Forum Infect Dis*. 2015;2(2):89. DOI: 10.1093/ofid/ofv089
 191. Shebl F.M., El-Kamary S.S., Saleh D.A., Abdel-Hamid M., Mikhail N., Allam A., et al. Prospective cohort study of mother-to-infant infection and clearance of hepatitis C in rural Egyptian villages. *J Med Virol*. 2009;81(6):1024–31. DOI: 10.1002/jmv.21480
 192. Puljic A., Salati J., Doss A., Caughey A.B. Outcomes of pregnancies complicated by liver cirrhosis, portal hypertension, or esophageal varices. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2016;29(3):506–509. DOI: 10.3109/14767058.2015.1009438
 193. Tan J., Surti B., Saab S. Pregnancy and cirrhosis. *Liver Transpl*. 2008;14(8):1081–91. DOI: 10.1002/lt.21572
 194. Ragusa R., Corsaro L.S., Frazzetto E., Bertino E., Belia M.A., Bertino G. Hepatitis C Virus Infection in Children and Pregnant Women: An Updated Review of the Literature on Screening and Treatments. *AJP Rep*. 2020;10(1):e121–27. DOI: 10.1053/s-0040-1709185
 195. Санитарно-эпидемиологические правила СП 3.1.3112-13 «Профилактика вирусного гепатита С» (утв. постановлением Главного государственного санитарного врача РФ от 22 октября 2013 г. № 58). [Sanitary and epidemiological rules SP 3.1.3112-13 "Prevention of viral hepatitis C" (approved by the Decree of the Chief State Sanitary Doctor of the Russian Federation on October 22, 2013 № 58). (In Russ.)].
 196. Chappell C.A., Scarsi K.K., Kirby B.J., Suri V., Gaggar A., Bogen D.L., et al. Ledipasvir plus sofosbuvir in pregnant women with hepatitis C virus infection: a phase 1 pharmacokinetic study. *Lancet Microbe*. 2020;1(5):e200–208. DOI: 10.1016/S2666-5247(20)30062-8

197. Yattoo G.N. Treatment of chronic hepatitis C with ledipasvir/sofosbuvir combination during pregnancy [Abstract]. *Hepatol Int.* 2018;12(2):292–93.
198. Sinclair S.M., Jones J.K., Miller R.K., Greene M.F., Kwo P.Y., Maddrey W.C. The Ribavirin Pregnancy Registry: An Interim Analysis of Potential Teratogenicity at the Mid-Point of Enrollment. *Drug Saf.* 2017;40(12):1205–18. DOI: 10.1007/s40264-017-0566-6
199. Spera A.M., Eldin T.K., Tosone G., Orlando R. Antiviral therapy for hepatitis C: Has anything changed for pregnant/lactating women? *World J Hepatol.* 2016;8(12):557–65. DOI: 10.4254/wjh.v8.i12.557
200. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Recommendations for prevention and control of hepatitis C virus (HCV) infection and HCV-related chronic disease. *MMWR Recomm Rep.* 1998;47(RR-19):1–39.
201. Resti M., Azzari C., Mannelli F., Moriondo M., Novembre E., de Martino M., et al. Mother to child transmission of hepatitis C virus: prospective study of risk factors and timing of infection in children born to women seronegative for HIV-1. Tuscan study group on hepatitis C virus infection. *BMJ.* 1998;317(7156):437–41. DOI: 10.1136/bmj.317.7156.437
202. Rowe I.A., Parker R., Armstrong M.J., Houlihan D.D., Mutimer D.J. Hepatitis A virus vaccination in persons with hepatitis C virus infection: consequences of quality measure implementation. *Hepatology.* 2012;56(2):501–6. DOI: 10.1002/hep.25683
203. Liu J., Wu H., Chen H. Immune response to hepatitis B vaccine in patients with chronic hepatitis C infection: A systematic review and meta-analysis. *Hepatol Res.* 2018;48(2):119–26. DOI: 10.1111/hepr.13008
204. Kramer J.R., Hachem C.Y., Kanwal F., Mei M., El-Serag H.B. Meeting vaccination quality measures for hepatitis A and B virus in patients with chronic hepatitis C infection. *Hepatology.* 2011; 53(1):42–52. DOI: 10.1002/hep.24024
205. Kramer J.R., Hachem C.Y., Kanwal F., Mei M., El-Serag H.B. Meeting vaccination quality measures for hepatitis A and B virus in patients with chronic hepatitis C infection. *Hepatology.* 2011;53(1):42–52. DOI: 10.1002/hep.24024
206. Gao X., Cui Q., Shi X., Su J., Peng Z., Chen X., et al. Prevalence and trend of hepatitis C virus infection among blood donors in Chinese mainland: a systematic review and meta-analysis. *BMC Infect Dis.* 2011;11:88. DOI: 10.1186/1471-2334-11-88
207. Pozzetto B., Memmi M., Garraud O., Roblin X., Berthelot P. Health care-associated hepatitis C virus infection. *World J Gastroenterol.* 2014;20(46):17265–78. DOI: 10.3748/wjg.v20.i46.17265
208. Thursz M., Fontanet A. HCV transmission in industrialized countries and resource-constrained areas. *Gastroenterol. Hepatol.* 2014;11:28–35. DOI: 10.1038/nrgastro.2013.17
209. Heffernan A., Cooke G.S., Nayagam S., Thursz M., Hallett T.B. Scaling up prevention and treatment towards the elimination of hepatitis C: a global mathematical model. *Lancet.* 2019;393(10178):1319–29. DOI: 10.1016/S0140-6736(18)32277-3

Appendix A2. Methodology for the development of clinical guidelines

The proposed recommendations are intended to bring to practitioners modern ideas about the etiology and pathogenesis of HCV infection, as well as to familiarize them with the algorithms currently used for its diagnosis and treatment.

The target audience of these clinical recommendations:

1. Infectious disease doctors;
2. Gastroenterologists;
3. General practitioners (family doctors);
4. Internists.

Table P1. Level of Evidence for diagnostic methods (diagnostic interventions)

Таблица П1. Шкала оценки уровней достоверности доказательств (УДД) для методов диагностики (диагностических вмешательств)

Level УДД	Meaning Расшифровка
1	Data derived from meta-analyses or systematic reviews or from (multiple) randomized trials with high quality Систематические обзоры исследований с контролем референсным методом или систематический обзор рандомизированных клинических исследований с применением метаанализа
2	Individual reference control studies or separate randomized clinical trials and systematic reviews of studies of any design, with the exception of randomized clinical trials, using meta-analysis 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	Studies without sequential control by the reference method or studies with a reference method that is not independent of the method under study or non-randomized comparative studies, including cohort studies 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	Non-comparative studies, description of the clinical case Не сравнительные исследования, описание клинического случая
5	There is only a justification for the mechanism of action or the opinion of experts Имеется лишь обоснование механизма действия или мнение экспертов

Table P2. Level of evidence indicating the classification of evidence

Таблица П2. Уровни достоверности доказательств с указанием использованной классификации уровней достоверности доказательств (УДД)

Level УДД	Meaning Расшифровка
1	Systematic review of randomized clinical trials using meta-analysis Систематический обзор рандомизированных клинических исследований с применением метаанализа
2	Individual randomized clinical trials and systematic reviews of studies of any design, with the exception of randomized clinical trials, using meta-analysis Отдельные рандомизированные клинические исследования и систематические обзоры исследований любого дизайна, за исключением рандомизированных клинических исследований, с применением метаанализа
3	Non-randomized comparative studies, including cohort studies Не рандомизированные сравнительные исследования, в том числе когортные исследования
4	Non-comparative studies, description of a clinical case or a series of cases, case-control study Не сравнительные исследования, описание клинического случая или серии случаев, исследование «случай – контроль»
5	There is only a justification for the mechanism of action of the intervention (preclinical studies) or expert opinion Имеется лишь обоснование механизма действия вмешательства (доклинические исследования) или мнение эксперта

Table P3. Grade of Recommendations

Таблица П3. Уровни убедительности рекомендаций (УУР) с указанием использованной классификации уровней убедительности рекомендаций

Level УУР	Meaning Расшифровка
A	Strong recommendation (all outcomes considered are important, all studies are of high or satisfactory methodological quality, their conclusions on outcomes of interest are consistent) 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	Conditional recommendation (not all outcomes considered are important, not all studies are of high or satisfactory methodological quality, and/or their conclusions on outcomes of interest are not consistent) 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	Weak recommendation (lack of evidence of good quality (all outcomes considered are unimportant, all studies have low methodological quality and their conclusions on outcomes of interest are not consistent) 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)

Procedure for updating clinical guidelines

The mechanism for updating clinical guidelines provides for their systematic updating – at least once every three years, as well as when new data appear from the standpoint of evidence-based medicine on the diagnosis, treatment, prevention and rehabilitation of specific diseases, the presence of reasonable additions and / or comments to previously approved clinical recommendations, but not more than 1 time in 6 months.

Appendix A3. References

These clinical guidelines are developed taking into account the following regulatory and legal documents:

1. Order of the Ministry of Health and Social Development of the Russian Federation of January 31, 2012 No. 69n “On Approval of the Procedure for Providing Medical Care to Adult Patients with Infectious Diseases”;
2. Order of the Ministry of Health and Social Development of the Russian Federation dated 02.06.2010 No. 415n “On Approval of the Procedure for Providing Medical Care to the Population in Diseases of the Gastroenterological Profile”;
3. Order of the Ministry of Health of the Russian Federation dated May 10, 2017 No. 203n “On Approval of criteria for assessing the quality of medical care”.

Schemes of antiviral therapy of chronic viral hepatitis C
Depending on the genotype of the virus, therapy experience and the presence of cirrhosis of the liver
(the names of medicines are listed in alphabetical order)

Patients with HCV HT 1

Scheme 1

Velpatasvir + sofosbuvir**

VEL+SOFA** 1 tab. (100/400 mg) once daily

12 weeks for patients without LC or with compensated LC, including those previously treated with PegIFN** + RBV** ± SOF** and/or NS3/4A inhibitors, and patients with recurrence of HCV after liver and solid organ transplantation.

24 weeks — plus RBV** 1000 or 1200 mg at a weight of < 75 kg or ≥ 75 kg, respectively, for patients without LC or with compensated LC, previously treated with NS5A inhibitors, including patients with relapse of HCV after liver and solid organ transplantation.

Scheme 2

Glecaprevir + pibrentasvir**

GLE+PIB** (100/40 mg) 3 tab. simultaneously once daily

8 weeks — for treatment-naïve patients without LC or with LC; for patients without LC who have not responded to previous therapy PegIFN** + RBV** ± SOF** or SOF** + RBV**;

12 weeks for patients with LC who did not respond to previous therapy with PegIFN** + RBV** ± SOF** or SOF** + RBV**;

for patients without LC or with LC with or without previous therapy with NS3 / 4A inhibitors; for patients with relapse of HCV after liver or kidney transplantation;

16 weeks for patients without LC or with LC with or without previous therapy with NS3/4A inhibitors, including patients with recurrence of HCV after liver or kidney transplantation.

Scheme 3

Grazoprevir + elbasvir**

GRA+ELB** (100/50 mg) 1 tab. once daily.

8 weeks — for treatment-naïve patients with subtype 1b, without severe liver fibrosis (F0–F2);

12 weeks for patients with subtypes 1a (with an initial HCV RNA concentration of less than 800,000 IU/mL) or 1b without LC or compensated LC;

16 weeks with RBV** for patients with subtype 1a at baseline HCV RNA concentrations greater than 800,000 IU/mL and/or NS 5A polymorphism.

Scheme 4

Daclatasvir** + narlaprevir** + ritonavir** 12 weeks

DAK** 1 tab. (60 mg) once daily + NRV** 2 tab. (100 mg each) once daily + r** 2 tab. (50 mg each) once daily.

For treatment-naïve patients with subtype 1b without LC.

Scheme 5

Daclatasvir + sofosbuvir** 12 weeks**

DAK** 1 tab. (60 mg) once daily + SOFA** 1 tab. (400 mg) once daily

12 weeks — for treatment-naïve patients without LC and with compensated LC, and with previous ineffectiveness of PegIFN therapy** + RBV** and / or NS3/4A inhibitors ± SOF**;

12 weeks — plus RBV** 15 mg/kg/d for patients with relapse of infection after liver transplantation.

Scheme 6

Dasabuvir; ombitasvir + paritaprevir + ritonavir**

DSV 1 tab. (250 mg) bid; OBV+PTV/r** 2 tablets. (12.5/75/50 mg) once daily.

8 weeks — for treatment-naïve patients with subtype 1b and liver fibrosis F0–F2;

12 weeks — for treatment-naïve patients with subtype 1b with liver fibrosis F3–F4, for patients with previous PegIFN** therapy with fibrosis F0–F4; for patients with subtype 1a without LC plus RBV**;
24 weeks — **plus RBV**** for patients with subtype 1a, with LC (12-week therapy with RBV** can be considered in this category of patients, taking into account the experience of previous therapy).

Scheme 7

Ledipasvir + sofosbuvir

LED+SOFA 1 tab. (90/400 mg) once daily

8 weeks — for treatment-naïve patients without LC;

12 weeks — for patients without LC who have previously received treatment with PegIFN** + RBV** ± SOF** and / or NS3/4A inhibitors, including patients with relapse of HCV after liver and solid organ transplantation;

12 weeks — **plus RBV**** 1,000 or 1,200 mg in patients < 75 kg or ≥ 75 kg, respectively;

For treatment-naïve patients with compensated LC or previous treatment with PegIFN** + RBV** ± SOF** and/or NS3/4A inhibitors, including recurrence of HCV after liver and solid organ transplantation;

24 weeks — for treatment-naïve patients with LC (including after transplantation — plus RBV**) or received treatment pegIFN** + RBV** and / or NS3/4A inhibitors, including recurrence of HCV after liver and solid organ transplantation.

Scheme 8

Narlaprevir** + ritonavir** + sofosbuvir**

NRV** 2 tab. (100 mg each) once daily + r** 2 tab. (50 mg each) once daily + SOFA** 1 tab. (400 mg) once daily.

#8 weeks — for patients with mild fibrosis and HV less than 1,000,000 IU/ml, 8 weeks can be considered (by decision of the medical commission).

12 weeks — for treatment-naïve patients without LC (F0–F3).

Patients with HCV GT 2

Scheme 1

Velpatasvir + sofosbuvir**

VEL+SOFA** 1 tab. (100/400 mg) once daily.

12 weeks for patients without LC or with compensated LC, including those previously treated with PegIFN** + RBV** ± SOF** and / or NS3/4A inhibitors, and patients with recurrence of HCV after liver and solid organ transplantation.

24 weeks — **plus RBV**** 1,000 or 1,200 mg in patients < 75 kg or ≥ 75 kg, respectively, for patients without LC or with compensated LC, previously treated with NS5A inhibitors, including patients with recurrence of HCV after liver and solid organ transplantation.

Scheme 2

Glecaprevir + pibrentasvir**

GLE+PIB (100/40 mg) 3 tab. simultaneously once daily.

8 weeks — for treatment-naïve patients without LC or with LC; for patients without CP who have not responded to previous therapy PegIFN** + RBV** ± SOF** or SOF** + RBV**;

12 weeks — for patients with LC who did not respond to previous therapy PegIFN** + RBV** ± SOF** or SOF** + RBV**; for patients with recurrence of HCV after liver or kidney transplantation.

Scheme 3

Daclatasvir** + sofosbuvir** 12 weeks

DAK** 1 tab. (60 mg) once daily + SOFA** 1 tab. (400 mg) once daily.

12 weeks — for treatment-naïve patients without LC and with compensated LC, or with previous ineffectiveness of PegIFN therapy** + RBV** and / or NS3/4A inhibitors ±SOF**;

12 weeks — **plus RBV**** 15 mg/kg/day for patients with recurrence of HCV after liver transplantation.

Продолжение схемы на стр.116

Patients with HCV GT 3**Scheme 1****Velpatasvir + sofosbuvir****

VEL+SOFA** 1 tab. (100/400 mg) once daily.

12 weeks for patients without LC, including those previously treated with PegIFN** + RBV** ± SOF** and / or NS3/4A inhibitors, and patients with recurrence of HCV after liver and solid organ transplantation;

24 weeks — **plus RBV**** 1,000 or 1,200 mg in patients < 75 kg or ≥ 75 kg, respectively, for patients without LC or with compensated LC, previously treated with NS5A inhibitors, including patients with recurrence of HCV after liver and solid organ transplantation.

Scheme 2**Glecaprevir + pibrentasvir****

GLE+PIB (100/40 mg) 3 tab. simultaneously once daily.

8 weeks — for treatment-naïve patients without LC or with LC;

16 weeks — for patients without LC or with LC who have previously received PegIFN** + RBV** ± SOF**, SOF** + RBV**; for patients with recurrence of HCV after liver or kidney transplant.

Scheme 3**Grazoprevir + elbasvir** + sofosbuvir 12 weeks**

GRA+ELB** (100/50 mg) 1 tab. 1 once daily + SOFA** 1 tab. (400 mg) once daily.

For treatment-naïve patients without LC and with compensated LC.

Scheme 4**Daclatasvir** + sofosbuvir****

DAK** 1 tab. (60 mg) once daily + SOFA** 1 tab. (400 mg) once daily.

12 weeks — for treatment-naïve patients without LC, or with previous ineffectiveness of Therapy with PegIFN** + RBV** and / or NS3/4A inhibitors ± SOF**;

12 weeks — **plus RBB**** 15 mg/kg/day
for patients with recurrent infection after liver transplantation;

24 weeks — **with or without RBB**** 15 mg/kg/day

For treatment-naïve patients with compensated cirrhosis, or with previous ineffectiveness of PegIFN therapy** + RBV** ± SOF** and / or NS3/4A inhibitors.

Scheme 5**Ledipasvir + sofosbuvir + ribavirin** 24 weeks**

LED+SOFA 1 tab. (90/400 mg) 1 once daily + RBV** 1,000 or 1,200 mg in patients < 75 kg or ≥ 75 kg, respectively. For patients with compensated LC and/or previously treated with PegIFN** + RBV** ± SOF** and/or NS3/4A inhibitors.

Patients with HCV HT 4**Scheme 1****Velpatasvir + sofosbuvir****

VEL+SOFA** 1 tab. (100/400 mg) once daily.

12 weeks for patients without LC or with compensated LC, including those previously treated with PegIFN** + RBV** ± SOF** and / or NS3/4A inhibitors, and patients with recurrence of HCV after liver and solid organ transplantation;

24 weeks — **plus RBV**** 1,000 or 1,200 mg in patients < 75 kg or ≥ 75 kg, respectively, for patients without LP or with compensated LC, previously treated with NS5A inhibitors, including patients with recurrence of HCV after liver and solid organ transplantation.

Scheme 2**Glecaprevir + pibrentasvir****

GLE+ PIB** (100/40 mg) 3 tab. simultaneously once daily.

8 weeks — for treatment-naïve patients without LC or with LC; for patients without LC who have not responded to previous therapy PegIFN** + RBV** ± SOF** or SOF** + RBV**;

12 weeks — for patients with LC who did not respond to previous therapy PegIFN** + RBV** ± SOF** or SOF** + RBV**; for patients with recurrence of HCV after liver or kidney transplantation.

Scheme 3

Grazoprevir + elbasvir**

GRA+ELB** (100/50 mg) 1 tab. once daily.

12 weeks — for patients with a baseline HCV RNA concentration of less than 800,000 IU/mL.

16 weeks in combination with RBV**, for patients with subtype 4 at baseline HCV RNA concentrations greater than 800,000 IU/mL.

Scheme 4

Daclatasvir** + sofosbuvir**

DAK** 1 tab. (60 mg) once daily + SOFA** 1 tab. (400 mg) once daily.

12 weeks — for treatment-naïve patients without LC and with compensated LC, or with previous ineffectiveness of PegIFN therapy** + RBV** and /or NS3/4A inhibitors ± SOF**;

12 weeks — *with the addition of RBV*** 15 mg/kg/day for patients with recurrence of infection after liver transplantation.

Scheme 5

Ledipasvir + sofosbuvir

LED+SOFA 1 tab. (90/400 mg) once daily.

12 weeks for patients without LC, including those previously treated with PegIFN** + RBV** and/or NS3/4A inhibitors;

12 weeks — *plus RBV*** 1,000 or 1,200 mg in patients < 75 kg or ≥ 75 kg, respectively;

For patients with compensated LC who have previously received treatment and have not previously received treatment PegIFN** + RBV** ± SOF** and / or NS3/4A inhibitors;

24 weeks — for treatment-naïve patients with compensated LC or who have previously received treatment with PegIFN** + RBV** ± SOF** and / or NS3/4A inhibitors.

Patients with decompensated LC

Scheme 1 (all GT)

Velpatasvir + sofosbuvir** + ribavirin** 12 weeks

VEL+SOFA** 1 tab. (100/400 mg) 1 once daily + RBV** 1,000 or 1,200 mg in patients < 75 kg or ≥ 75 kg, respectively.

For patients with decompensated LC (Child – Pugh B or C), including treatment-experienced patients (PegIFN** + RBV** ± SOF** and / or NS3/4A inhibitors), and patients with recurrent HCV after liver and solid organ transplantation. In patients with decompensated (Child – Pugh C) cirrhosis, ribavirin can be started at the dose of 600 mg daily and the dose subsequently adjusted depending on tolerance to a maximum of 1000/1200 mg (1,000 or 1,200 mg in patients < 75 kg or ≥ 75 kg, respectively).

For treatment-experienced patients (NS5A inhibitors), the duration of treatment should be increased to 24 weeks.

Scheme 2 (for GT 1,2,3,4)

Daclatasvir** + sofosbuvir** + ribavirin**

DAK** 1 tab. (60 mg) once daily + SOFA* 1 tab. (400 mg) once daily + RBV** 15 mg/kg/day.

12 weeks — for treatment-naïve and treatment-experienced patients (PegIFN therapy** + RBV** ± SOF** and / or NS3/4A inhibitors) Child – Pugh B cirrhosis;

24 weeks — for treatment-naïve and treatment-experienced patients (PegIFN therapy** + RBV** ± SOF** and / or NS3/4A inhibitors) with Child – Pugh C cirrhosis. For patients with intolerance to RBV**, a regimen without RBV** may be considered.

Продолжение схемы на стр. 118

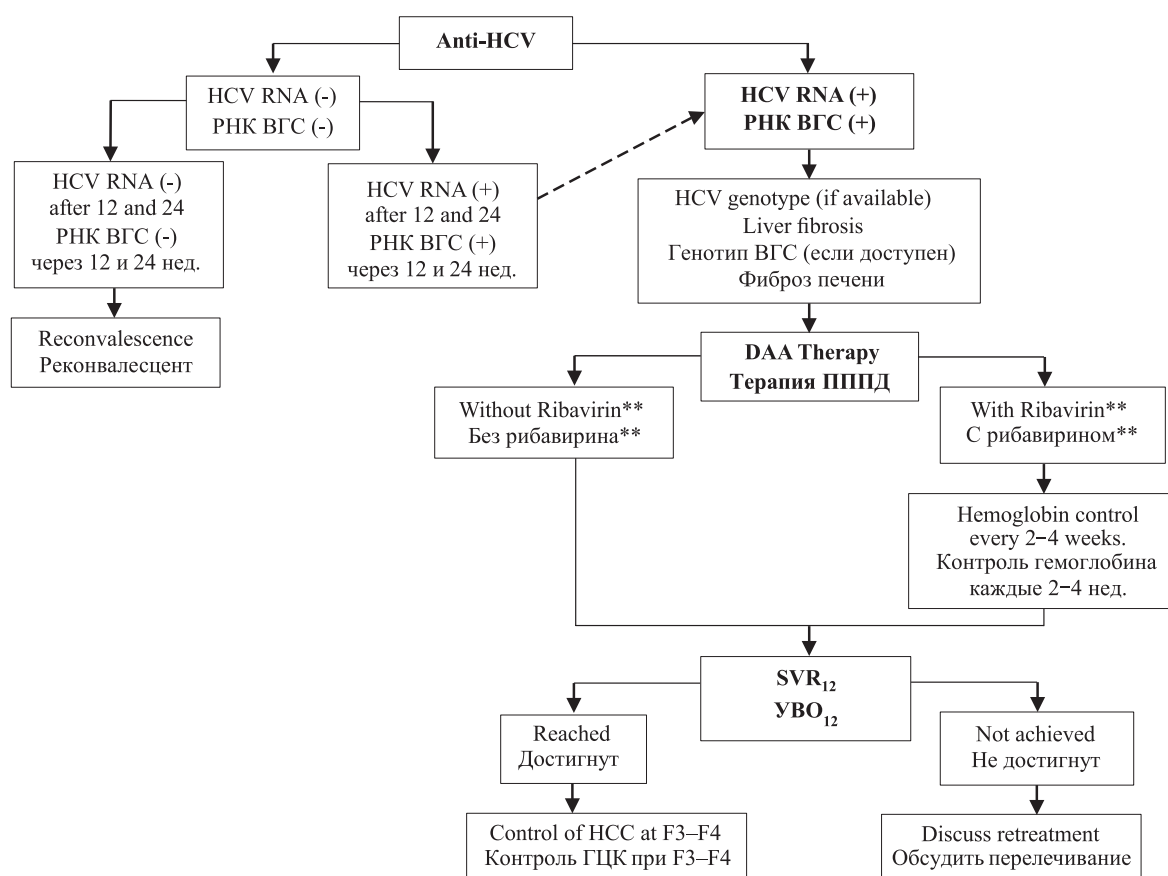
Scheme 3 (for GT 1.4-6)**Ledipasvir + sofosbuvir + ribavirin** 12 weeks**

LED+SOFA 1 tab. (90/400 mg) once daily + RBV** 1,000 or 1,200 mg in patients < 75 kg or ≥ 75 kg, respectively.

For treatment-naïve and treatment-experienced patients (PegIFN therapy** + RBV** ± SOF** and / or NS3/4A inhibitors) with decompensated cirrhosis. In patients with decompensated (Child – Pugh C) cirrhosis, prior to transplantation ribavirin can be started at the dose of 600 mg daily and the dose subsequently adjusted depending on tolerance to a maximum of 1000/1200 mg (1,000 or 1,200 mg in patients < 75 kg or ≥ 75 kg, respectively).

If there is an intolerance to RBV**, the use of LED + SOF without RBV ** for 24 weeks may be considered.

Appendix B. The algorithm of the doctor's actions Diagnosis and treatment of HCV



Appendix C. Patient Information

Dear patient! You have hepatitis C. Modern medicines can completely cure this disease. This will prevent the development of complications such as cirrhosis and liver cancer. Usually, the disease proceeds without symptoms and is detected by a random examination. However, this does not mean that it should not be treated. The scope of therapy will be determined by your doctor. He/She will also determine the list of necessary studies and their periodicity. You should not cancel or replace medications yourself, even if you feel better or consider yourself a healthy person. If you have any questions, please contact your doctor.

Appendix D: Rating scales given in clinical guidelines Appendix D1. Assessment of the severity of liver cirrhosis on the Child – Pugh scale

Title in Russian: Assessment of the severity of liver cirrhosis on the Child – Pugh scale

Source: Durand F., Valla D. Assessment of the prognosis of cirrhosis: Child – Pugh versus MELD.

Journal of hepatology. 2005;42(1):S100–7.

Type: Rating Scale

Purpose: assessment of the severity of cirrhosis of the liver

Content:

Parameter Оцениваемые параметры	Numerical Score Число баллов в зависимости от значения параметра		
	1 point 1 балл	2 points 2 балла	3 points 3 балла
Ascites Асцит	None Отсутствует	Slight (easy to treat) Мягкий (легко поддается лечению)	Severe (poorly controlled) Напряженный (плохо контролируемый)
Total bilirubin, umol/L (mg/dL) Общий билирубин, мкмоль/л (мг/дл)	< 34 (< 2)	34–50 (2–3)	> 50 (> 3)
Albumin, mg/l Альбумин крови, г/л	> 3.5	2.8–3.5	< 2.8
Hepatic encephalopathy Печеночная энцефалопатия	None Отсутствует	Slight/moderate I–II ст. (легкая, терапевтически контролируемая)	Moderate/severe III–IV ст. (тяжелая, плохо контролируемая)
PTI, % or PTV, sec or INR	> 60 or 1–4 or < 1.70	40–60 or 4–6 or 1.71–2.20	< 40 or > 6 or > 2.20
ПТИ, % или ПТВ, сек или МНО	> 60 или 1–4 или < 1.70	40–60 или 4–6 или 1.71–2.20	< 40 или > 6 или > 2.20

Key (interpretation)

Points are set depending on the value of each of the parameters from 1 to 3, then they are summed up. The survival rate of the patients with CP depending on the points:

Child – Pugh Class Класс по Чайлду – Пью	Points Баллы	1-year survival rate, % Годичная выживаемость, %	2-years survival rate, % Двухлетняя выживаемость, %
A	5–6	100	85
B	7–9	81	57
C	10–15	45	35

Appendix D2. Calculation of the APRI fibrosis index

Title: Calculating the APRI Fibrosis Index

Source: Yen Y.H., et al. APRI and FIB-4 in the evaluation of liver fibrosis in chronic hepatitis C patients stratified by AST level. PloS one. 2018;13(6):e0199760.

Type: Zip code

Contents: Calculated formula:

APRI = (AST/ULN AST) × 100 / platelets (10⁹/L)

AST – the value of the patient's aspartate aminotransferase

ULN AST – the upper limit of the AST normal value

Platelets (10⁹ / l) – the number of platelets of the patient in 1 liter of blood

Key (interpretation):

APRI Value Значение APRI	Conclusion Вывод	Rating scale Шкала оценки
> 2.0	F4	METAVIR
≥ 1.5	F3–F4	METAVIR
0.5–1.5	Questionable result Сомнительный результат	
< 0.5	F0–F2	METAVIR

Appendix D3. Calculation of the fibrosis index FIB-4

Title: FiB-4 Fibrosis Index Calculation

Source: Yen Y.H., et al. APRI and FIB-4 in the evaluation of liver fibrosis in chronic hepatitis C patients stratified by AST level. PloS one. 2018;13(6):e0199760.

Type: Index

Contents: Calculation formula:

FIB-4 = Age (years) × AST/platelets (10⁹/L) × √ALT

Age — age of the patient (years)

AST — the value of the patient's aspartate aminotransferase

Platelets (10⁹ / l) — the number of platelets of the patient in 1 liter of blood

√ALT is the square root of the patient's ALT value

FIB-4 Value Значение FIB-4	Conclusion Вывод	Rating scale Шкала оценки
> 3.25	F3–F4	METAVIR
< 1.45	F0–F2	METAVIR
1.45–3.25	Questionable result Сомнительный результат	

Appendix D4. Stages of liver fibrosis on the METAVIR scale

Title: METAVIR Scale

Source: Shiha G., Zalata K. Ishak versus METAVIR: terminology, convertibility and correlation with laboratory changes in chronic hepatitis C. Liver biopsy. 2011;10:155–70.

Type: Scale

Content and key (interpretation):

F0	No fibrosis Фиброз отсутствует
F1	Fibrosis expansion into some portal areas Звездчатое расширение портальных трактов без образования септ
F2	Fibrosis expansion in most portal areas, with occasional portal-to-portal bridging Расширение портальных трактов с единичными портопортальными септами
F3	Fibrosis expansion of portal areas with marked bridging, including portal-to-portal and portal-to-central bridging Многочисленные портоцентральные септы без цирроза
F4	Cirrhosis Цирроз

Information about the authors

Vladimir T. Ivashkin — Dr. Sci. (Med.), RAS Academician, Prof., Head of the Department of Propaedeutics of Internal Diseases, Gastroenterology and Hepatology, Director of the Clinic for Propaedeutics of Internal Diseases, Gastroenterology and Hepatology. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).

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

Vladimir P. Chulanov — Dr. Sci. (Med.), Prof., Deputy Director for Research and Innovative Development, National Medical Research Center for Phthisiopulmonology and Infectious Diseases.

Contact information: chulanov_v_p_1@staff.sechenov.ru;
127473, Moscow, Dostoevsky str., 4, building 2.

Nina A. Mamonova — gastroenterologist, hepatologist, internist, National Medical Research Center for Phthisiopulmonology and Infectious Diseases.

Contact information: nina.mamonova@mail.ru;
127473, Moscow, Dostoevsky str., 4, building 2.

Marina V. Maevskaya — Dr. Sci. (Med.), Prof., Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).

Contact information: mvmaevskaya@me.com;
119435, Moscow, Pogodinskaya str., 1, building 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8913-140X>

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

Contact information: zharkovamaria@mail.ru;
119435, Moscow, Pogodinskaya str., 1, building 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5939-1032>

Igor N. Tikhonov* — Assist. Prof., Department of Propaedeutics of Internal Diseases, Gastroenterology and Hepatology, gastroenterologist of the Department of Hepatology of the Clinic of Propaedeutics of Internal Diseases, Gastroenterology and Hepatology, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).

Contact information: antihbs@gmail.com;
119435, Moscow, Pogodinskaya str., 1, building 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0532-9126>

Pavel O. Bogomolov — Cand. Sci. (Med.), Head of the Department of Hepatology, M.F. Vladimirsky Moscow Regional Research Clinical Institute.

Contact information: Bpo73@list.ru;
129110, Moscow, Shchepkina str., 61/2.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2346-1216>

Сведения об авторах

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

Чуланов Владимир Петрович — профессор, доктор медицинских наук, заместитель директора по научной работе и инновационному развитию ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр фтизиопульмонологии и инфекционных заболеваний» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Контактная информация: chulanov_v_p_1@staff.sechenov.ru;
127473, г. Москва, ул. Достоевского, д. 4, корп. 2.

Мамонова Нина Алексеевна — гастроэнтеролог, гепатолог, терапевт ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр фтизиопульмонологии и инфекционных заболеваний» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Контактная информация: nina.mamonova@mail.ru;
127473, г. Москва, ул. Достоевского, д. 4, корп. 2.

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

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).

Контактная информация: zharkovamaria@mail.ru;
119435, г. Москва, ул. Погодинская, д. 1, стр. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5939-1032>

Тихонов Игорь Николаевич* — ассистент кафедры пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии, врач-гастроэнтеролог отделения гепатологии 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: antihbs@gmail.com;
119435, г. Москва, ул. Погодинская, д. 1, стр. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0532-9126>

Богомолов Павел Олегович — кандидат медицинских наук, руководитель отделения гепатологии ГБУЗ Московской области «Московский областной научно-исследовательский клинический институт имени М.Ф. Владимирского».

Контактная информация: Bpo73@list.ru;
129110, г. Москва, ул. Щепкина, д. 61/2.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2346-1216>

* Corresponding author / Автор, ответственный за переписку

Elena V. Volchkova — Dr. Sci. (Med.), Prof., Head of the Department of Infectious Diseases, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).
Contact information: volchkova_e_v@staff.sechenov.ru;
119435, Moscow, Pogodinskaya str., 1, building 1.

Alexander S. Dmitriev — Cand. Sci. (Med.), infectious disease specialist, Head of the Center for Epidemiologically Significant Infectious Diseases, National Medical Research Center for Phthisiopulmonology and Infectious Diseases.
Contact Information:
127473, Moscow, Dostoevsky str., 4, building 2.

Olga O. Znoiko — Dr. Sci. (Med.), Prof., Department of Infectious Diseases and Epidemiology, Moscow State University of Medicine and Dentistry.
Contact information: olgaznoyko@yandex.ru;
127473, Moscow, Delegatskaya str., 20, building 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4965-596X>

Elena A. Klimova — Dr. Sci. (Med.), Prof., Department of Infectious Diseases and Epidemiology, Moscow State University of Medicine and Dentistry.
Contact information: elena_klimova@mail.ru;
127473, Moscow, Delegatskaya str., 20, building 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4319-8144>

Konstantin V. Kozlov — Dr. Sci. (Med.), Assoc. Prof., Department of Infectious Diseases, Kirov Military Medical Academy.
Contact information: kosttiak@mail.ru;
194044, St. Petersburg, Akademika Lebedeva str., 6.

Irina E. Kravchenko — Dr. Sci. (Med.), Prof., Department of Infectious Diseases, Kazan State Medical University.
Contact Information:
420012, Kazan, Butlerova str., 49.

Elena Yu. Malinnikova — Dr. Sci. (Med.), Prof., Head of the Department of Virology, Russian Medical Academy of Continuing Professional Education.
Contact information: malinacgb@mail.ru;
125993, Moscow, Barrikadnaya str., 2/1, building 1.

Roman V. Maslennikov — Cand. Sci. (Med.), Assist. Prof., Department of Propaedeutics of Internal Diseases, Gastroenterology and Hepatology, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); general practitioner, Consulting and Diagnostic Center No. 2 of the Moscow Health Department.
Contact information: mmmm00@yandex.ru;
119435, Moscow, Pogodinskaya str., 1, building 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7513-1636>

Волчкова Елена Васильевна — доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой инфекционных болезней ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет).

Контактная информация: volchkova_e_v@staff.sechenov.ru;
119435, г. Москва, ул. Погодинская, д. 1, стр. 1.

Дмитриев Александр Сергеевич — кандидат медицинских наук, врач-инфекционист, руководитель Центра эпидемически значимых инфекционных болезней ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр фтизиопульмонологии и инфекционных заболеваний».

Контактная информация:
127473, г. Москва, ул. Достоевского, д. 4, корп. 2.

Знойко Ольга Олеговна — доктор медицинских наук, доцент, профессор кафедры инфекционных болезней и эпидемиологии ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.
Контактная информация: olgaznoyko@yandex.ru;
127473, г. Москва, ул. Делегатская, 20, стр. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4965-596X>

Климова Елена Анатольевна — доктор медицинских наук, доцент, профессор кафедры инфекционных болезней и эпидемиологии ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова».

Контактная информация: elena_klimova@mail.ru;
127473, г. Москва, ул. Делегатская, 20, стр. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4319-8144>

Козлов Константин Вадимович — доктор медицинских наук, доцент кафедры инфекционных болезней (с курсом медицинской паразитологии и тропических заболеваний) ФГБОУ ВПО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» Министерства обороны Российской Федерации.

Контактная информация: kosttiak@mail.ru;
194044, г. Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 6.

Кравченко Ирина Эдуардовна — доктор медицинских наук, профессор кафедры инфекционных болезней ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Контактная информация:
420012, г. Казань, ул. Бутлерова, д. 49.

Малинникова Елена Юрьевна — доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой вирусологии ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования».

Контактная информация: malinacgb@mail.ru;
125993, г. Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1.

Маслеников Роман Вячеславович — кандидат медицинских наук, ассистент кафедры пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный университет им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет); Министерства здравоохранения Российской Федерации; врач общей практики ГБУЗ «Консультативно-диагностический центр № 2 Департамента здравоохранения города Москвы».
Контактная информация: mmmm00@yandex.ru;
119435, г. Москва, ул. Погодинская, д. 1, стр. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7513-1636>

Mikhail I. Mikhailov — Dr. Sci. (Med.), Prof., RAS Corresponding Member, Head of the Laboratory of Viral Hepatitis, North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov.

Contact information: michmich2@yandex.ru;
195067, St. Petersburg, Piskarevsky per., 47.

Ksenia E. Novak — Cand. Sci. (Med.), Assoc. Prof., Department of Infectious Diseases of Adults and Epidemiology, St. Petersburg State Pediatric Medical University.

Contact information: kseniya.novak@mail.ru;
194100, St. Petersburg, Litovskaya str., 2.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9633-4328>

Igor G. Nikitin — Dr. Sci. (Med.), Prof., Head of the Department of Hospital Therapy No. 2, Pirogov Russian National Research Medical University.

Contact information: igor.nikitin.64@mail.ru;
117997, Moscow, Ostrovityanova str., 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1699-0881>

Vladimir E. Syutkin — Dr. Sci. (Med.), Leading Researcher, Department of Liver Transplantation, Sklifosovsky Clinical and Research Institute for Emergency Medicine; Prof., Department of Surgery with courses in oncosurgery, endoscopy, surgical pathology, clinical transplantology and organ donation, Burnazyan Federal Medical Biophysical Center.

Contact information: vladsyutkin@gmail.com;
129010, Moscow, Bolshaya Sukharevskaya square, 3.
123098, Moscow, Marshala Novikova str., 23.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8391-5211>

Elena V. Esaulenko — Dr. Sci. (Med.), Prof., Head of the Department of Adult Infectious Diseases and Epidemiology, St. Petersburg State Pediatric Medical University.

Contact information:
194100, St. Petersburg, Lithuanian str., 2.

Arkady A. Sheptulin — Dr. Sci. (Med.), Prof., Department of Propaedeutics of Internal Diseases, Gastroenterology and Hepatology, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).

Contact information: sheptulin_a_a@staff.sechenov.ru;
119435, Moscow, Pogodinskaya str., 1, building 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1395-9566>

Elena N. Shirokova — Dr. Sci. (Med.), Prof., Department of Propaedeutics of Internal Diseases, Gastroenterology and Hepatology, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).

Contact information: elshirokova@yandex.ru;
119435, Moscow, Pogodinskaya str., 1, building 1.

Михайлов Михаил Иванович — доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент РАН, заведующий лабораторией вирусных гепатитов ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова».

Контактная информация: michmich2@yandex.ru;
195067, г. Санкт-Петербург, Пискаревский пер., д. 47.

Новак Ксения Егоровна — кандидат медицинских наук, доцент кафедры инфекционных болезней взрослых и эпидемиологии ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет».

Контактная информация: kseniya.novak@mail.ru;
194100, г. Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9633-4328>

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>

Сюткин Владимир Евгеньевич — доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник отделения трансплантации печени ГБУЗ «Научно-исследовательский институт скорой помощи имени Н.В. Склифосовского Департамента здравоохранения города Москвы», профессор кафедры хирургии с курсами онкохирургии, эндоскопии, хирургической патологии, клинической трансплантологии и органного донорства ФГБУ «Государственный научный центр Российской Федерации — Федеральный медицинский биофизический центр им. А.И. Бурназяна». ФМБА России.

Контактная информация: vladsyutkin@gmail.com;
129010, г. Москва, Большая Сухаревская площадь, 3.
123098, Москва, ул. Маршала Новикова, д. 23.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8391-5211>

Эсауленко Елена Владимировна — доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой инфекционных болезней взрослых и эпидемиологии ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет».

Контактная информация:
194100, г. Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2.

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: sheptulin_a_a@staff.sechenov.ru;
119435, г. Москва, ул. Погодинская ул., д. 1, стр. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1395-9566>

Широкова Елена Николаевна — доктор медицинских наук, профессор кафедры пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет).

Контактная информация: elshirokova@yandex.ru;
119435, г. Москва, ул. Погодинская, д. 1, стр. 1.

Nikolai D. Yushchuk — RAS Academician, Dr. Sci. (Med.), Prof., President, Moscow State University of Medicine and Dentistry.

Contact information: prof.uyshuk@gmail.com;

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

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1928-4747>

Ющук Николай Дмитриевич — академик РАН, доктор медицинских наук, профессор, президент ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова».

Контактная информация: prof.uyshuk@gmail.com;

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

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1928-4747>

Submitted: 09.04.2022 Accepted: 15.11.2022 Published: 27.02.2023
Поступила: 09.04.2022 Принята: 15.11.2022 Опубликовано: 27.02.2023